

## بررسی گذشته‌نگر سیر بیماری و پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به بیماری گریوز

(مراجعه کننده به مرکز پزشکی هسته‌ای بیمارستان دکتر شریعتی از سال ۱۳۶۹ لغایت ۱۳۷۵)

دکتر ارمغان فرد اصفهانی - دکتر مهدی رضانی اول - دکتر علیرضا رضایی  
دکتر محمد افتخاری - دکتر محسن ساغری

مؤسسه تحقیقات پزشکی هسته‌ای - دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

در این مطالعه، قصد ما بررسی سیر بیماری و پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به بیماری گریوز که در بین سال‌های ۱۳۶۹ لغایت ۱۳۷۵ به مرکز پزشکی هسته‌ای مراجعه کرده‌اند، می‌باشد. در مجموع، ۲۱۰ بیمار که بر اساس علائم بالینی و آزمایشگاهی مبتلا به گریوز بودند، مورد مطالعه واقع شدند که نتایج زیر به دست آمد: نسبت شیوع بیماری در افراد مذکر به مؤنث، یک به چهار می‌باشد. بیماری در دهه سوم و چهارم زندگی شایع‌تر است و در سنین نوجوانی و کهنسالی شیوع کمتری دارد. میزان پاسخ به درمان در درمان طبی حدود ۵۰٪ و در درمان با ید رادیواکتیو حدود ۸۰٪ بود که اختلاف واضحی را نشان می‌داد. در کسانی که از ید رادیواکتیو استفاده کرده بودند، میزان هیپوتیروئیدی در یک پیگیری یک ساله حدود ۵۰٪ بود. پاسخ به درمان در مطالعه ما فقط با سن رابطه معنی‌دار داشت. بین پاسخ به درمان با اندازه تیروئید و نیز مقدار ید رادیواکتیو، رابطه معنی‌داری وجود نداشت.

### مقدمه

برسد، ولی در نواحی بومی گواترخیز این نسبت کمتر می‌شود<sup>(۱)</sup>. عوامل ژنتیک نقش مهمی دارند. در بین اعضای خانواده مبتلایان به گریوز، سایر بیماری‌های خودایمن از جمله آئمی‌پرینسیوز شایع است. از لحاظ پاتوژنز، گریوز یک روند خودایمن است و آنتی‌بادی‌هایی (LATS) علیه گیرنده TSH تولید می‌شوند که فعالیتی مشابه با TSH دارند<sup>(۲)</sup>. تظاهرات بالینی شایع گریوز، عصبانیت، بی‌ثباتی عاطفی، بی‌خوابی، لرزش، افزایش دفعات اجابت مزاج، تعریق

سه تظاهر اصلی بیماری گریوز، هیپرتیروئیدی توأم با گواتر منتشر، افتالموپاتی، و درموپاتی می‌باشند که گرچه جزئی از یک بیماری مرکب به حساب می‌آیند، لزوماً با هم بروز نمی‌کنند<sup>(۱)</sup>. بیماری گریوز، شایع‌ترین علت هیپرتیروئیدی و مسؤول ۹۰٪ موارد هیپرتیروئیدی در بالغین است<sup>(۲)</sup>. گریوز در هر سنی دیده می‌شود، ولی در دهه‌های سوم و چهارم و نیز در زنان شایع‌تر از مردان می‌باشد. در مناطق غیر گواترخیز، نسبت زنان به مردان ممکن است به ۷ به ۱

آینده‌نگر، دوره درمان طولانی‌تر از ۱۸ ماه، بهبودی در میزان پسرفت نداشته است<sup>(۵)</sup>. درمان با ید رادیواکتیو، درمان انتخابی برای بالغین و بیماران غیرباردار است. همچنین این درمان، جهت بیمارانی که دچار عود بیماری به دنبال جراحی شده‌اند یا درمان طبی آنها با شکست روبرو شده است<sup>(۶)</sup> و یا خطر جراحی در آنها بالا است، درمان مناسبی می‌باشد. در خانم‌های باردار و زنان شیرده، درمان انتخابی، درمان طبی با داروهای آنتی‌تیروئید به خصوص پروپیل تیواوراسیل است<sup>(۷)</sup>، زیرا پیوند قوی با پروتئین دارد و در نتیجه به میزان کم از جفت رد شده یا وارد شیر می‌شود<sup>(۸)</sup>. در خانم‌های باردار در صورت عدم پاسخ به درمان طبی، از درمان جراحی استفاده می‌شود که زمان مناسب آن سه‌ماهه دوم می‌باشد<sup>(۹)</sup>. ید رادیواکتیو درمانی مؤثر، ارزان و ایمن برای هیپر تیروئیدی گریوز است<sup>(۸)</sup>. در رابطه با مقدار ید رادیواکتیو، عوامل مؤثر عبارتند از: ۱- اندازه غده، ۲- نیمه عمر بیولوژیک، ۳- نحوه توزیع ید رادیواکتیو در غده، ۴- حساسیت به پرتو، و ۵- مصرف دارو (تداخلات دارویی). احتمال هیپوتیروئید شدن بیماران بعد از درمان با ید رادیواکتیو، به میزان ۲۰ تا ۶۴ درصد ظرف یک سال اول بعد از درمان و بعد از آن با احتمال ۳ تا ۵ درصد در هر سال می‌باشد<sup>(۹)</sup>. مقدار اولیه ید رادیواکتیو، در میزان هیپوتیروئیدی زودرس مؤثر است، اما در میزان هیپوتیروئیدی تأخیری چندان تأثیری ندارد (۹، ۲).

## روش کار

بررسی انجام شده، یک مطالعه گذشته‌نگر است. در این مطالعه، پرونده بیماران مبتلا به بیماری گریوز (براساس تشخیص ذکر شده در پرونده توسط

زیاد، و عدم تحمل به گرما می‌باشند. علی‌رغم اشتیهای طبیعی یا حتی افزایش یافته، کاهش وزن شایع است<sup>(۳، ۲، ۱)</sup>. ضعف عضلات پروگزیمال اغلب به صورت اشکال در بالا رفتن از پله‌ها نمایان می‌شود. بیمار معمولاً مضطرب است، پوست گرم و مرطوب است، و اغلب اریتم کف دست وجود دارد. به طور کلی در افراد جوان‌تر، تظاهرات عصبی نمای بالینی اصلی را تشکیل می‌دهد، در حالی‌که در افراد مسن‌تر، علائم قلبی - عروقی بارزتر است<sup>(۱)</sup>. گواتر در بیماری گریوز حالت منتشر و قرینه دارد و غالباً سوفلی بر روی غده تیروئید به گوش می‌رسد<sup>(۳، ۱)</sup>. درموپاتی گریوز معمولاً جلوی ساق پا یا پشت پا ایجاد می‌شود و آن را می‌گذرد موضعی یا می‌گذرد جلوی ساق پا می‌نامند. در نیمی از موارد در دوران فعال بودن تیروتوکسیکوز و در سایر موارد بعد از درمان آن رخ می‌دهد<sup>(۱)</sup>. چماقی شدن انگشتان دست و پا با تغییرات استخوانی خاص ممکن است با تغییرات پوستی همراه شود (آکروپاکی تیروئیدی)<sup>(۱)</sup>.

جهت درمان گریوز سه راه موجود است:  
 ۱- داروهای آنتی‌تیروئید، ۲- ید رادیواکتیو، و  
 ۳- جراحی. عوامل آنتی‌تیروئید به صورت شیمیایی ساخت هورمون را متوقف می‌کنند و این تأثیر فقط تا زمانی که دارو تجویز می‌شود، ادامه دارد. به هر حال این داروها از طریق تأثیرات آنتی‌ایمیون خود ممکن است سبب تسریع سیر بیماری به طرف پسرفت شوند. به نظر می‌رسد که در اکثریت موارد بیماران با اولین تظاهرات هیپر تیروئیدیسم در بیماری گریوز، داروی آنتی‌تیروئید داروی انتخابی است<sup>(۴)</sup>. طول مدت درمان مناسب با این داروها مورد بحث می‌باشد و از ۶ ماه تا ۲ سال متفاوت است و به نظر می‌رسد که دوره‌های کوتاه‌تر درمان با میزان بیشتری از عود همراه است. در یک مطالعه

## بررسی گذشته‌نگر سیر بیماری و پاسخ به درمان بیماری گریوز

در گروه دوم، سن متوسط بیماران ۳۱ سال بود و طول مدت درمان به طور متوسط ۱۵ ماه بود. از بین ۱۵۱ بیماری که در این گروه قرار داشتند و تحت درمان طبی قرار گرفته بودند، ۵۲٪ پاسخ مثبت درمانی و در ۲۴٪ موارد، پاسخ به درمان مشخص نبود (۳۴ نفر). لازم به ذکر است که این نتایج در یک پی‌گیری حداقل شش ماهه بعد از قطع درمان به دست آمده است. با توجه به اینکه بیشترین میزان عود معمولاً در ۳ تا ۶ ماه بعد از قطع درمان مشاهده می‌شود، این مدت برای حداقل پیگیری در نظر گرفته شد<sup>(۳)</sup>. در آزمون آماری انجام شده در مورد رابطه بین سن و پاسخ به درمان،  $P \text{ Value} = 0/004$  بود و در مورد رابطه بین اندازه تیروئید و پاسخ به درمان،  $P \text{ Value} = 0/126$  بود.

## بحث

بر اساس مطالعه به عمل آمده، در کشور ما مانند سایر نقاط جهان، بیماری در افراد مؤنث در دهه سوم و چهارم زندگی شایع‌تر است. نسبت ابتلا در افراد مؤنث به مذکر چهار به یک می‌باشد. البته در سایر مطالعات، این نسبت بین ۷ به ۱ تا ۱۰ به ۱ نیز گزارش شده است<sup>(۹)</sup>. با توجه به اینکه بیان شده این نسبت در مناطقی که بیماری گواتر اندمیک است، کمتر می‌باشد و ایران نیز در منطقه گواترخیز قرار دارد، این اختلاف قابل توجیه است.

در مطالعه ما، با افزایش سن، نسبت افراد مذکر به مؤنث افزایش می‌یافت، به طوری که در سنین بالای ۵۰ سال، افراد مذکر و مؤنث، تقریباً به یک نسبت به این بیماری مبتلا شده بودند.

در مطالعه انجام شده، سن متوسط کسانی که از ید رادیواکتیو استفاده کرده بودند، ۱۰ سال بیشتر از کسانی

متخصصین مربوطه) مورد بررسی قرار گرفت و رابطه سیر بیماری و پاسخ به دو نوع درمان با داروهای ضد تیروئیدی و ید درمانی، با متغیرهایی نظیر سن، جنس، مقدار ید رادیواکتیو، و اندازه تیروئید مورد بررسی قرار گرفت.

## نتایج

تعداد بیماران مورد مطالعه ۲۱۰ نفر بود که از این تعداد، ۱۵۱ نفر (۷۲٪) از داروهای ضد تیروئیدی استفاده کرده بودند و ۵۹ نفر (۲۸٪) ید رادیواکتیو مصرف کرده بودند. از ۲۱۰ بیمار، ۴۳ نفر مذکر (۲۰٪) و ۱۶۷ نفر مؤنث (۸۰٪) بودند. بیماران به دو دسته تقسیم شدند: ۱- گروه اول، بیمارانی که جهت درمان از ید رادیواکتیو استفاده کرده بودند. ۲- گروه دوم، بیمارانی که جهت درمان از داروهای ضد تیروئید استفاده کرده بودند. لازم به ذکر است که پاسخ مثبت به درمان به عنوان ایجاد حالت یوتیروئیدی یا هیپوتیروئیدی در بیمار در نظر گرفته شد. عدم پاسخ به درمان یا پاسخ منفی، به عنوان ادامه یا تشدید حالت هیپرتیروئیدی (بر اساس علائم بالینی و آزمایش‌های عملکرد تیروئید) در نظر گرفته شد.

در گروه اول، میزان متوسط ید رادیواکتیو مصرف شده ۱۴/۷ میلی‌کوری (حداقل ۱۰ و حداکثر ۳۰ میلی‌کوری) بود. سن متوسط بیماران در این گروه، ۴۱ سال بود. ۱۹/۲٪ افراد به درمان پاسخ نداده بودند و ۸۱٪ افراد به درمان پاسخ داده بودند. طی پی‌گیری‌های انجام شده، میزان هیپوتیروئیدی در طی یک سال بعد از درمان حدود ۵۰٪ بود. در آزمون‌های آماری انجام شده، در رابطه بین سن بیمار و پاسخ به درمان،  $P \text{ Value} = 0/127$  بود.

ضد تیروئیدی (با متوسط طول مدت درمان ۱۵ ماه) استفاده کرده بودند، میزان پاسخ به درمان حدود ۵۰٪ بود که در مقایسه با پاسخ به درمان با ید رادیواکتیو که حدود ۸۰٪ است، مشخصاً کمتر می‌باشد. براساس نتایج به دست آمده، بین سن بیماران و پاسخ به درمان در گروهی که از داروهای ضد تیروئیدی استفاده کرده بودند رابطه معنی‌داری وجود داشت، به این ترتیب که با افزایش سن، میزان پاسخ به درمان کاهش می‌یافت (جدول شماره ۱). لذا می‌توان نتیجه گرفت در گروه سنی بالا، خصوصاً با توجه به شیوع مشکلات قلبی - عروقی در این گروه و لزوم کنترل سریع و قطعی آن، استفاده از ید رادیواکتیو ارجح است. در گروه با مصرف ضد تیروئیدها، بین اندازه تیروئید و پاسخ به درمان رابطه معنی‌داری وجود نداشت. به طور کلی با مقایسه دو روش مشخص می‌شود که میزان پاسخ به ید رادیواکتیو به مراتب بیشتر از داروهای ضد تیروئیدی است و همچنین در افراد مسن، پاسخ به داروهای ضد تیروئیدی کمتر می‌باشد. لیکن اشکال استفاده از ید رادیواکتیو، ایجاد هیپوتیروئیدی می‌باشد که بیمار مجبور است مادام‌العمر از هورمون‌های تیروئیدی استفاده کند.

در پایان توصیه می‌شود جهت بررسی بهتر مبتلایان به گریوز، از یک مطالعه آینده‌نگر استفاده شود.

بود که از داروهای ضد تیروئیدی استفاده کرده بودند. این مسأله تمایل پزشکان را به استفاده از داروهای ضد تیروئید در سنین پایین‌تر و مصرف ید رادیواکتیو در سنین بالاتر نشان می‌دهد. در گروهی که از ید رادیواکتیو استفاده کرده بودند، میزان پاسخ به درمان حدود ۸۰٪ بود (موارد هیپوتیروئید و یوتیروئید) و میزان هیپوتیروئیدی (به تنهایی) در یک پیگیری یک ساله در موارد مصرف ید رادیواکتیو، حدود ۵۰٪ بود که این مقادیر تقریباً با مقادیر موجود در کتب مرجع مطابقت دارد<sup>(۳)</sup>. در مطالعه ما، نظیر سایر مطالعات انجام شده بین مقدار ید رادیواکتیو تجویز شده و میزان هیپوتیروئیدی، رابطه معنی‌داری وجود نداشت. قابل ذکر است که هر ساله حدود ۲ تا ۳ درصد به میزان هیپوتیروئیدی در افراد درمان شده با ید، اضافه می‌شود و در نهایت حدود ۷۰٪ بیماران هیپوتیروئید می‌شوند (۹،۱۱). در مطالعه فعلی، بین سن بیمار و نیز اندازه تیروئید پاسخ به درمان با ید رادیواکتیو رابطه معنی‌داری وجود نداشت، ولی در سایر مطالعات، بین اندازه تیروئید و پاسخ به درمان رابطه معنی‌داری وجود داشته است. علت این اختلاف می‌تواند مربوط به اختلاف نظر در معاینه‌کننده‌های مختلف و نیز کامل نبودن برخی پرونده‌ها (عدم درج اندازه تیروئید) باشد و برای پی‌بردن به آن نیاز به مطالعات آینده‌نگر است. در این مطالعه مشخص شد در افرادی که از داروهای

جدول شماره ۱ - پاسخ به درمان با توجه به توزیع سنی بیماران

نوع پاسخ به درمان	کمتر از ۲۰ سال	۲۰ الی ۳۰	۳۰ الی ۴۰	۴۰ الی ۵۰	۵۰ الی ۶۰	۶۰ سال به بالا
عدم پاسخ	٪۲۵	٪۱۷/۴	٪۴۰	٪۴۷/۴	٪۵۰	٪۱۰۰
پاسخ مثبت	٪۷۵	٪۸۲/۶	٪۶۰	٪۵۴/۶	٪۵۰	٪۲۰
تعداد	۱۲ نفر	۴۶ نفر	۳۵ نفر	۱۹ نفر	۴ نفر	۱ نفر

## منابع

- 1 - Isselbacher KJ , Martin JB , Braunwald E, Fauci As. Principles of Internal Medicine, Mc Graw Hill; 1998: 2023 - 2027.
- 2 - Henkin RE, Boles MA, Dillehay CL, Halama JR, Karesh SM, Wagner RH, Zimmer AM. Nuclear Medicine, Mosby, 1996: 1550 - 1554
- 3 - Bennett JC, Plum F. Cecil Textbook of Medicine, WB Saunders, 1992: 1232 - 1235
- 4 - Schumm - Draeger PM, Z Arzh Fortbild. Hyperthyroidism in Graves' Disease - Antithyroid Drug Treatment. Qualitatssich, 1999; 93 suppl 1: 41 - 45
- 5 - Maugendre D, Gatel A, Campion L, Massart C, Guilhem I, Lorcy Y, Lescouarch J, Herry JY, Allanic H. Antithyroid Drugs and Graves' Disease - Prospective randomized assessment of long term treatment. Clin Endocrinol (oxf). 1999; 50(1): 127 - 132
- 6 - Kusakabe K, Maki M. Radioactive Iodine (I-131) Therapy. Nippon Rinsho. 1999; 57(8): 1855 - 1858
- 7 - Dwarakanath CS, Ammini AC, Kriplani A, Shah P, Paul VK. Graves' Disease During Pregnancy - results of antithyroid drug therapy. Singapore med J. 1999; 40(2): 70 - 73
- 8 - Chiovato L, Rocchi R, Fiore E. Radioiodine is an effective, inexpensive, and safe treatment for Graves' hyperthyroidism; it's immunological effects must be taken into account. J endocrinol invest, 1999; 22(4): 310 - 312
- 9 - Wilson JD, Foster DW. Williams Textbook of Endocrinology, WB Saunders; 1992: 431 - 432