

## بررسی سیر بیماری و پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به گره داغ تیروئید مراجعه کننده به مرکز پزشکی هسته ای بیمارستان دکتر شریعتی از سال ۱۳۶۰ تا ۱۳۷۷

دکتر ارمغان فرد اصفهانی ، دکتر حمیدرضا آقا یوسفی ، دکتر محمد افتخاری، دکتر بابک فلاحي ،  
دکتر محسن ساغری

مؤسسه تحقیقات پزشکی هسته ای دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران

### خلاصه

در این مطالعه سیر بیماری و پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به گره داغ تیروئید که بین سالهای ۱۳۶۰ تا ۱۳۷۷ به مرکز پزشکی هسته ای بیمارستان دکتر شریعتی مراجعه کرده بودند مورد بررسی قرار گرفت. از ۵۸ بیماری که مورد مطالعه قرار گرفتند ۴۷ نفر (۸۱٪) زن و ۱۱ نفر (۱۹٪) مرد بودند. سن متوسط بیماران ۴۳ سال و ۴ ماه و حداکثر شیوع بیماری در سن حدود ۴۰ سالگی بود. در هنگام مراجعه ۳۷ بیمار تیروتوکسیک و ۲۱ بیمار یوتیروئید بودند. بر اساس این مطالعه احتمال وجود علائم هیپرتیروئیدی در هنگام مراجعه با سن افزایش میافت ( $p = 0.04$ ). ۲۳ بیمار (۵۷٪) از همان ابتدا تحت پد درمانی با ید-۱۳۱ قرار گرفتند. ۳ بیمار (۷٪) ابتدا آنتی تیروئید و سپس ید-۱۳۱ دریافت کردند. ۲۱ بیمار (۳۶٪) در هنگام مراجعه یو تیروئید بودند که از این تعداد ۹ نفر (۱۵/۵٪) در پیگیریهای انجام شده تیروتوکسیک شده و ید-۱۳۱ دریافت کردند، و ۱۲ نفر (۲۰/۷٪) همچنان یوتیروئید باقی ماندند. متوسط دوز ید اولیه و دوز تجمعی تجویز شده به کل بیماران به ترتیب ۱۶/۹ و ۲۱/۸ میلی کوری بود. در مردها، متوسط دوز ید اولیه و دوز تجمعی تجویزی به ترتیب ۱۷/۵ و ۲۳ میلی کوری و تعداد دفعات ید درمانی ۱/۳ مرتبه ، و در زنها این مقادیر به ترتیب ۱۶/۷ و ۲۰/۷ میلی کوری و ۱/۲ مرتبه بود. میزان پاسخ به درمان در طی شش ماه پی گیری ۸۰٪ و در ۱۲ ماه پی گیری ۸۶/۷٪ بود. هر قدر میزان دوز ید اولیه تجویزی بیشتر بود ( حداکثر در این مطالعه ۲۵ میلی کوری ) میزان پاسخ به درمان افزایش نشان می داد ( $p = 0.02$ ). مردها نسبت به زنها به دوز بیشتر و دفعات بیشتری از ید درمانی نیاز داشتند. میزان هیپوتیروئیدی متعاقب ید درمانی ۷/۵٪ بود. بین دفعات ید درمانی با اندازه تیروئید و اندازه گره رابطه معنی داری بدست نیامد.

واژه های کلیدی : گره داغ تیروئید - تیروتوکسیکوز

### مقدمه

بصورت مستقل از مکانیزم کنترل هیپوفیز - تیروئید عمل می کنند. ترشح اتونوم هورمون تیروئیدی توسط آنها سبب مهار ترشح TSH شده، به این ترتیب باعث غیر فعال شدن بافت خارج گره ای می شوند. تجویز  $T_3$  و  $T_4$  سبب کاهش جذب در این گره ها نمی شود و تجویز TSH سبب ایجاد جذب در بافت خارج گره ای می شود (۲) بسته به میزان ید در دسترس ، سن بیمار و نحوه بافت هیپرفونکسیونل ، بیمار ممکنست از لحاظ کلینیکی یو تیروئید یا تیروتوکسیک ( آدنوم توکسیک ) باشد (۳). به نظر می رسد اگر اندازه گره مساوی یا بزرگتر از ۳ سانتیمتر باشد، احتمال توکسیک شدن افزایش می یابد (۴، ۵، ۶) AFTN در ۵٪ از بیماران با گره واحد یا غالب دیده می

در گواتر گره دار ( Nodular goiter ) گره های تیروئید می تواند بصورت منفرد یا متعدد ( گواتر چند گره ای ) ( Multinodular goiter ) باشد. در صورتیکه در اسکن با ماده رادیوایزوتوپ در این ناحیه جذب مختصری بیش از بافت طبیعی اطراف باشد، گره گرم ( Warm ) نامیده می شود. اگر جذب منحصرآ در گره دیده شود و در بقیه تیروئید جذبی دیده نشود، آن را گره داغ (Hot) می نامند. در صورت وجود جذب اندک یا فقدان جذب گره سرد ( Cold ) نامیده می شود (۱). گره های داغ تیروئید در بسیاری مواقع گره هایی با فونکسیون اتونوم ( AFTN= Autonomous functioning thyroid nodules ) هستند که

کلیه بیمارانی که از سال ۱۳۶۰ لغایت ۱۳۷۷ با تشخیص فوق تحت درمان و پی گیری قرار گرفته بودند بررسی شد. در کل ۵۸ نفر وارد مطالعه شدند. ابزار جمع آوری داده ها یک چک لیست حاوی متغیرهای سن ، جنس ، نوع درمان ، اندازه تیروئید ، وضعیت پاسخ به درمان ، دوز ید رادیواکتیو به کار رفته برای درمان و اندازه ندول در شروع درمان بود.

در پرونده بیماران اندازه تیروئید بر اساس معاینه و توسط دست معاینه گر متخصص و با تجربه تعیین و ثبت گردیده بود. وضعیت پاسخ به درمان بر اساس آزمایشات عملکرد تیروئید در حین پی گیری و نحوه تغییر علائم بالینی تعریف گردید. سایر متغیرها نظیر دوز ید رادیواکتیو ، نوع درمان به کار رفته و ... عیناً در پرونده ثبت شده بود.

داده های جمع آوری شده از طریق نرم افزار SPSS (6) وارد کامپیوتر شده و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. جهت نشان دادن اختلاف متغیرهای کمی که از توزیع طبیعی برخوردار نبودند

( مانند سن ، دوز ید رادیواکتیو و تعداد دفعات ید درمانی ) در دو گروه مختلف از آزمون آماری - Mann Whitney V test - Wilcoxon Rank - Sum استفاده شد. جهت تعیین اختلاف توزیع متغیرهای کمی غیر نرمال و متغیرهای کیفی رتبه ای در چند گروه مختلف (بیشتر از دو گروه) -مثلاً گروه بندی بر حسب اندازه ندول - آزمون غیر پارامتری Kruskal - Wallis - مورد استفاده قرار گرفت.

برای آنالیز ارتباط دوز اولیه ید رادیواکتیو با پاسخ به درمان و مقدار دوز تجمعی ید مورد استفاده از روش ( multiple comparison ) LSD استفاده شد.

کلیه نتایج در سطح  $p < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

### نتایج

تعداد کل بیماران مورد مطالعه ۵۸ نفر بود که از این تعداد ۴۷ نفر ( ۸۱٪ ) زن و ۱۱ نفر ( ۹۱٪ ) مرد بودند ( نسبت زن به مرد ۴/۱ ). سن متوسط بیماران  $43 \pm 14$  سال بود. متوسط سنی مردان  $47/5 \pm 16$  سال و در مورد زنان  $42/4 \pm 13/82$  سال بود. متوسط دوز تجمعی ید - ۱۳۱ تجویز شده به بیماران  $21/5$  میلی کوری ( طی یک ، دو یا سه نوبت ) و متوسط دوز ید اولیه تجویزی  $16/7$  میلی کوری بود. میزان دوز تجمعی ید تجویز شده در مردها  $17/5$  میلی کوری و در زنها  $16/7$  میلی کوری بود. حداقل دوز تجویز شده ۱۰ میلی کوری و حداکثر ۴۵ میلی

شود ( ۳ ). اگر چه علائم هیپرتیروئیدیزم در آدنوم توکسیک با داروهای آنتی تیروئید کنترل می شود ، با توجه به اینکه با قطع درمان عود صورت می گیرد ، توصیه نمی شود. انهدام ( Ablation ) نئوپلاسم بوسيله ید -۱۳۱ و یا جراحی بهترین روش درمانی است ( ۵،۱ ). ید درمانی توسط ید -۱۳۱ روش ارجح درمانی است ، زیرا قسمت اعظم دوز تجویز شده در بافتی که باید منهدم گردد تجمع می یابد و مهار اندوزن ، بافت نرمال غده را محافظت می کند و نتیجتاً احتمال ایجاد هیپوتیروئیدی متعاقب درمان اندک است. بعد از انهدام گره مکانیزم فید- بک منفی موجب بازگشت فونکسیون تیروئید به وضعیت طبیعی شده و معمولاً یوتیروئیدیزم مجدداً ایجاد می شود ( ۲ ). در بیماران با ناراحتی قلبی - عروقی همراه ، جهت جلوگیری از افزایش موقتی سطح هورمونهای تیروئید بعد از ید درمانی ، درمان با دوزهای متعدد کم از ید - ۱۳۱ در فواصل ۳-۶ ماه و یا ید درمانی با دوز معمول ، بعد از درمان با آنتی تیروئیدها جهت تخلیه محتوای هورمونی آدنوم توصیه می شود ( ۵ ). روش دیگر درمان موفقیت آمیز که توسط برخی تیروئیدولوژیستها پیشنهاد می گردد ، جراحی است. توسط جراحی ، ضایعه به نحو قابل اعتمادی برداشته می شود ، ضمن اینکه بیمار در معرض تشعشع قرار نمی گیرد و عوارض ناشی از لوئکتومی یا ندولکتومی ساده نیز اندک است. ضمناً هیپوتیروئیدی متعاقب جراحی نیز شیوع پائینی دارد ( ۲ ). دیگران جراحی را برای کودکان و جوانان زیر بیست سال و گره های بزرگتر از ۳ - ۴ سانتیمتر ، و ید درمانی را برای بیماران مسن تر و گره های کوچکتر توصیه می کنند ( ۱ ، ۶ ). درمان موفق زمانی است که ندول خودکار ۹ - ۶ ماه غیر فعال باشد ، در غیر این صورت دوز درمانی مجدداً تجویز شده و پیگیری بعد از شش ماه تکرار می شود و در صورت بهبودی ، معاینه بیمار حداقل بطور سالیانه صورت می گیرد ( ۵ ).

### روش کار

مطالعه انجام شده یک تحقیق گذشته نگر است. در این بررسی پرونده های بیماران مبتلا به گره داغ تیروئید که از سال ۱۳۶۰ لغایت ۱۳۷۷ به مرکز پزشکی هسته ای بیمارستان دکتر شریعتی مراجعه کرده بودند جهت بررسی سیر بیماری و پاسخ به درمان ، مورد مطالعه قرار گرفت. مطالعه انجام شده یک مطالعه مقطعی تحلیلی است. جمعیت مورد مطالعه افراد مراجعه کننده به مرکز پزشکی هسته ای بیمارستان دکتر شریعتی بوده که با تشخیص ندول داغ تیروئید از مراکز دیگر ارجاع شده بودند. پرونده

تفاوت قابل ملاحظه آماری از لحاظ پاسخ به درمان در به کارگیری دوزهای مختلف اولیه ید رادیواکتیو وجود نداشت. نکته قابل توجه آنست که بین دوز تجمعی ید رادیواکتیو به کار رفته در بیماران یا دوز اولیه ۱۰ میلی کوری با بیمارانی که بیشتر از ۱۰ میلی کوری (۱۵-۲۰-۲۵ میلی کوری) گرفته اند اختلاف وجود دارد (به ترتیب  $p=0/017$ ،  $p=0/026$ ،  $p=0/042$ ). این در حالی است که گروه بیماران درمان شده با دوز اولیه ۱۵ میلی کوری و گروه درمان شده با دوز اولیه بیشتر از ۱۵ میلی کوری (۲۰ و ۲۵ میلی کوری) از نظر مقدار دوز تجمعی ید رادیواکتیو به کار رفته برای درمان هیچ اختلافی با هم ندارند.

### بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه نسبت زن به مرد ۴ به ۱ و متوسط سنی بیماران مورد مطالعه در حدود ۴۰ سال بود. در یک مطالعه نسبت ابتلای زن به مرد ۳/۳ به ۱ (۱۱) و در منبع دیگر این نسبت ۴ به ۱ ذکر گردیده است (۱۲) که این مورد با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد. در هنگام مراجعه ۳۶٪ بیماران یوتیروئید و ۶۳٪ تیروتوکسیک بودند. در یک مطالعه دیگر که در سال ۱۹۹۵ انجام شده ۷۰٪ بیماران یوتیروئید و فقط ۳۰٪ تیروتوکسیک بودند (۱۳). به نظر می رسد در این مورد نتایج مطالعه ما با سایر مطالعات همخوانی ندارد، چرا که در مطالعه ما بیماران با ندول داغ بیشتر تیروتوکسیک هستند. با توجه به این نکته که مرکز مورد مطالعه یک مرکز ارجاعی است و عموماً "بیماران تیروتوکسیک و علامت دار جهت ید درمانی ارجاع می شوند، این اختلاف قابل توجیه است.

در این مطالعه رابطه معنی داری بین علائم اولیه بیمار هنگام مراجعه با سن بیماران وجود داشت، به طوریکه بیماران تیروتوکسیک، مسن تر از بیماران یوتیروئید بودند. این مسئله می تواند نمایانگر افزایش احتمال هیپرفانکشن شدن گره ها با گذشت زمان باشد و مشابه با نتایجی است که در سایر مطالعات بدست آمده است (۶،۱). میزان دوز تجمعی ید دریافت شده در مردها ۲۳ و در زنها ۲۰/۷ میلی کوری بود و تعداد متوسط دفعات ید درمانی در مردها ۱/۳ مرتبه و در زنها ۱/۲ مرتبه بود. اگرچه به نظر می رسد که مردها نسبت به زنها به طور متوسط نیاز به دوز و تعداد دفعات بیشتر ید درمانی دارند که ممکنست با توجه به اینکه جنس مذکر به عنوان یکی از عوامل مقاومت به درمان مطرح شده است (۷) قابل توجیه باشد، نتایج به دست آمده عملاً از نظر آماری معنی دار نبودند. میزان

کوری طی سه نوبت بوده است. در این مطالعه بطور متوسط ۱/۳ مرتبه و زنها ۱/۲ مرتبه ید درمانی شده بودند. از نظر علائم اولیه ۲۶٪ بیماران هنگام مراجعه یوتیروئید و ۶۳٪ تیروتوکسیک بودند. بر اساس این مطالعه، احتمال وجود علائم هیپرتیروئیدی در هنگام مراجعه با سن افزایش می یافت ( $p=0/04$ ). بیماران یوتیروئید ۵۲/۵٪ بدون مهار TSH و ۴۷/۵٪ با مهار TSH بودند. در ۴۱٪ بیماران اندازه تیروئید نرمال، در ۲۹٪ بیماران متوسط و در ۱۹٪ بزرگ بودند. از نظر اندازه گره، بیماران به سه گروه تقسیم شدند: گروه اول اندازه گره کمتر از ۲ سانتیمتر شامل ۱۱٪ بیماران، گروه دوم بین ۲-۴ سانتیمتر شامل ۴۴/۵٪ بیماران و گروه سوم اندازه گره بیش از ۴ سانتیمتر شامل ۴۴/۵٪ بیماران بود. در این مطالعه از نظر نوع درمان به کار رفته نتایج زیر بدست آمد: ۳۳ بیمار (۵۷٪) از همان ابتدا ید ۱۳۱- دریافت کردند. ۲۱ بیمار (۳۶٪) یوتیروئید بودند که ابتدا فقط تحت پیگیری قرار گرفتند، که از این تعداد ۹ بیمار (۱۵/۵٪) در پیگیریهای بعدی تیروتوکسیک شدند و ید ۱۳۱- دریافت کردند و ۱۲ نفر بقیه (۲۰/۷٪) همچنان یوتیروئید باقی ماندند. ۳ بیمار (۶٪) نیز ابتدا آنتی تیروئید و سپس ید ۱۳۱- دریافت کردند. از مجموع ۴۵ بیماری که ید دریافت کردند، ۳۴ بیمار (۷۵/۶٪) یکبار و ۱۱ بیمار (۲۴/۵٪) بیش از یکبار ید دریافت کردند. میزان پاسخ به درمان (ایجاد یوتیروئیدی یا هیپوتیروئیدی) در ۶ ماه پیگیری ۸۰٪ و در ۱۲ ماه پیگیری ۸۶/۷٪ بود. هر چه میزان ید اولیه تجویزی بیشتر بود (در این مطالعه حداکثر ۲۵ میلی کوری) پاسخ به درمان افزایش نشان می داد ( $p=0/03$ ). متوسط میزان هیپوتیروئیدی در پی گیری یک ساله ۷/۵٪ بود. بین سن بیماران مورد مطالعه و وضعیت بالینی آنها ارتباط معنی داری وجود داشت، به این گونه که سن بیماران تیروتوکسیک بیشتر از سن بیماران یوتیروئید بود ( $p=0/004$ ). هیچ اختلاف معنی داری بین مقدار دوز تجمعی، دوز اولیه و تعداد دفعات ید درمانی در گروههای مختلف بیماران بر حسب اندازه ندول مشاهده نشد. به علاوه بین تعداد دفعات ید درمانی، دوز اولیه و دوز تجمعی ید رادیواکتیو در گروههای مختلف بیماران بر حسب اندازه تیروئید هم تفاوت آماری وجود نداشت. در پیگیری ۱۲ ماه بیماران، تنها تفاوت مشاهده شده بین پاسخ به درمان کاربرد دوزهای مختلف ید رادیواکتیو، بین دوز اولیه ۱۰ میلی کوری و ۲۰ میلی کوری بود ( $p=0/003$ ). این در حالی است که در پی گیری کوتاه مدت ۶ ماهه، هیچ

جالب توجه آنست که دوز تجمعی رادیو داروی ید به کار رفته برای درمان، در کاربرد ۱۵ میلی کوری با دوز اولیه بیشتر از آن ( ۲۰ و ۲۵ میلی کوری ) تفاوتی ندارد. ضمناً میزان هیپوتیروئیدی متعاقب درمان طی پیگیری ۱۰ - ۵ ساله ۷/۱۵٪ بود، که نتایج مطالعات دیگر این زمینه از ۳۶٪ - ۲٪ متغیر است ( ۷ و ۱۰ ). به طور کلی براساس این مطالعه می توان چنین نتیجه گرفت که بهترین دوز اولیه بیدرادیواکتیو برای درمان ندول تیروئید ۲۰ - ۱۵ میلی کوری می باشد و متغیرهایی نظیر جنس، اندازه ندول، اندازه تیروئید و ..... تاثیری در میزان ید مورد نیاز و پاسخ به درمان بیماران ندارد.

البته با توجه به گذشته نگر بودن مطالعه و نیز مدت پی گیری محدود، برای تائید نظرات فوق، انجام مطالعات آینده نگر یا پی گیری طولانی مدت توصیه می شود.

#### منابع

1. Fauci As, Braunwald E, Isselbacher kl, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 1998 ; 2030 ( 331 ) ;
2. Harbert JC, Eckelman WC, Neumann RD. Nuclear Medicine Diagnosis & Therapy, USA ; Thieme medical publishers. 1996 : 421 - 423
3. Braverman LE, Utiger RD, Werner and Ingbar's The Thyroid, 6<sup>th</sup> ed, JB Lippincott. 1991; 574: 698 - 702
4. Henkin RE, Boles MA, Karesh SM, Dillehay GL, Wagner RH , Halama JR, Zimmer AM. Nuclear Medicine , USA, Mosby. 1996: 845
5. Degroot LJ, Besser M, Burger HG, Jameson JL ,Loriaux DL , Marshal JC, Odell WD, Potts JT, Rubenstein AH, Endocrinology , 3<sup>rd</sup> ed. USA, Saunders. 1995:680
6. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams text book of endocrinology , 9<sup>th</sup> ed , USA , Sauners. 1998; ( 11 ) : 453- 454
7. Sandler MP, Patton JA, Coleman RE, Gottschalk A, Wackers FJ, Hoffer PB. Diagnostic Nuclear Medicine , 3<sup>rd</sup>

پاسخ به درمان طی ۶ ماه پی گیری ۸۰٪ و طی ۱۲ ماه ۸۶/۷٪ به دست آمد که این مورد هم با نتایج سایر مطالعات در این زمینه تقریباً همخوانی دارد ( ۹،۸ ) و نشان می دهد که ید رادیو اکتیو جهت درمان ندول داغ تیروئید روش موثری می باشد. در این مطالعه با روش تبعی LSD یا آزمون پس از تجربه بین دوز ید اولیه ۱۰ میلی کوری و دوز اولیه ۲۰ میلی کوری، از نظر پاسخ به درمان در ۱۲ ماه اول رابطه معنی داری مشاهده شد. به این صورت که افرادی که با ۲۰ میلی کوری ید درمان با آنها آغاز شده است، پاسخ به درمان بهتری را نشان داده اند. همچنین بر اساس نتایج مطالعه چنین به نظر می رسد که برای کسانی که با دوز اولیه کمتر ( مثلاً ۱۰ میلی کوری ) درمان می شوند، احتمال نیاز به تکرار دفعات ید درمانی در پیگیری ۱۲ ماهه بیشتر و احتمال پاسخ به درمان کمتر خواهد بود. بر عکس اگر از همان ابتدا درمان با دوز بیشتر ( مثلاً حداقل ۱۵ میلی کوری ) صورت گیرد، نیاز به تجدید درمان و کل دوز تجمعی به کار رفته کمتر خواهد بود. نکته

- ed , USA , Williams & wilkins. 1996:923
8. Messina G, Viceconti N, Trinti B. Diagnostic items and treatment of plummer's disease: a study of 180 patients , clin Ter. 1998 ; 149 (3) : 191 -5
9. Hennen G, Mc Namara EM, Doelcier A, Joachim M, Radioiodine ( I- 131 ) as the only treatment of hyperthyroidism. Results of 10 years experience. Reu Med Liege. 1999; 54 ( 7 ) : 611-7
10. Goldstein R, Hart IR. Follow up of solitary autonomous thyroid nodules treated with I-131 N Engl J Med. 1983; ( 309 ) : 1473 - 1476
11. Dyde A. Huysman : Long term follow up in toxic solitary autonomous thyroid nodules treated with radioactive iodine. J Nucl Med. 1991; 32 : 27 -30
12. Goldman L, Bennett JC, Drazen J, Gordon N, Griggs R, Kokko j, Mandell G Powell D, Schafer A. Cecil Textbook of Medicine. 1996; 10:1242
13. David E, Management of hot thyroid nodule , American journal of surgery , vol 170, November. 1995:481 -485