

## شیوع عود بیماری گریوز و عوامل همراه با آن به دنبال قطع داروهای ضد تیروئید

دکتر سعید کلاتری\*

**The prevalence of Graves' disease and related factors recurrence following discontinuation of antithyroid agents**

S.Kalantary

**\* Abstract**

**Background:** Although iodine supply has reached to adequate levels in the recent years in Iran, it is evidently lower than the amount in western countries and USA. Some studies indicate that the quantity of iodine supplies present in food substances is effective in the recurrence of Graves' disease.

**Objective:** To determine the prevalence of Graves' recurrence and related factors following discontinuation of antithyroid agents.

**Methods:** In a cross-sectional study based on easy sampling, 204 euthyroid out patients with Graves' disease, treated with methimazole for 12-59 months, were selected and evaluated for the recurrence of disease a year later following the continuation of therapy. Parameters likes age, goiter size at the beginning and end of the treatment, severity of disease (T<sub>4</sub> value), drug maintenance dose and the duration of treatment were studied. T test and X<sup>2</sup> were used to analysis the data statistically.

**Findings:** The one-year prevalence of disease recurrence following the medicine withdrawal was 44.6%, with a duration of 1-12 months (mean=7). There was no significant relation between the recurrence of disease and the age, sex, maintenance dose, goiter size before and after the treatment and also the T<sub>4</sub> value at the beginning and the duration of treatment.

**Conclusion:** The one-year prevalence of Graves' disease recurrence following antithyroids withdrawal was significantly lower than the values in countries with rich iodine supplies. This finding is in accord with studies indicating that the level of iodine intake is effective in the recurrence of Graves' disease.

**Keywords:** Graves' Disease, Goiter, Thyroid Diseases, Iodine, Thyroid Antagonists, Hyperthyroidism

**\* چکیده**

**زمینه:** اگر چه در چند سال اخیر مصرف ید در ایران به حد کافی رسیده، ولی به طور مشخصی کمتر از کشورهای غربی و امریکا است. برخی مطالعه ها نشان داده اند که میزان ید مصرفی در عود گریوز مؤثر است.

**هدف:** مطالعه به منظور بررسی شیوع عود گریوز، پس از قطع دارو و عوامل همراه با آن انجام شد.

**مواد و روشی ها:** در این مطالعه مقطعی با استفاده از نمونه برداری آسان ۲۰۴ بیمار مبتلا به گریوز مراجعه کننده به درمانگاه شهر رشت که مدت ۱۲ تا ۵۹ ماه تحت درمان با متی مازول قرار گرفته و عملکرد تیروئید آنها طبیعی شده بود، یک سال پس از قطع دارو از نظر عود پرکاری تیروئید مورد بررسی قرار گرفتند. متغیرهای مورد بررسی شامل سن، اندازه گواتر در زمان شروع و قطع دارو، شدت بیماری (میزان T<sub>4</sub>)، مقدار دور نگهدارنده و طول مدت مصرف دارو بود. داده ها با استفاده از آزمون آماری t و کای دو تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته ها:** فراوانی عود تا یک سال بعد از قطع داروی ضد تیروئید ۴۴/۶٪ بود. میانگین زمان عود پس از قطع دارو در این تحقیق ۷ ماه با دامنه ۱ تا ۱۲ ماه پس از قطع دارو به دست آمد. در این مطالعه ارتباط معنی داری بین عود بیماری و جنس، میزان دور نگه دارنده، اندازه گواتر در زمان شروع و قطع دارو، سن، میزان T<sub>4</sub> در زمان شروع دارو و طول مدت مصرف دارو وجود نداشت.

**نتیجه گیری:** در بررسی حاضر در مقایسه با کشورهای غنی از ید، طی سال اول پس از قطع داروی ضد تیروئید میزان شیوع عود به طور قابل توجهی کمتر بوده است. این یافته هماهنگ با مطالعه هایی است که میزان ید مصرفی را در عود بیماری گریوز مؤثر می دانند.

**کلید واژه ها:** بیماری گریوز، گواتر، بیماری های تیروئید، ید، داروهای ضد تیروئید، پرکاری تیروئید

\* استادیار دانشگاه علوم پزشکی گیلان

آدرس مکاتبه: رشت، فلکه انتظام، بیمارستان رازی

Email: dr\_skalantari@yahoo.com

**\* مقدمه :**

ید، رادیواکتیو انجام شد. بیماران مدت ۱۲ تا ۵۹ ماه تحت درمان با داروهای ضد تیروئید بودند و پرکاری تیروئید آنها درمان شده بود و یک سال از قطع داروی آنها می گذشت. بیمارانی که کمتر از ۱۲ ماه دارو دریافت کرده بودند یا این که بیش از یک سال از قطع داروی آنها سپری شده بود یا این که دارو را به طور منظم دریافت نکرده بودند از مطالعه حذف شدند. جهت کنترل بیماری گریوز در همه بیماران از داروی ضد تیروئید متی مازول استفاده شد. در هر نوبت مراجعه، وضعیت بالینی و تیروئید بیمار و در فواصل زمانی مختلف آزمون های عملکرد تیروئید مورد ارزیابی قرار می گرفت و اطلاعات مربوطه در پرسش نامه درج می شد. معیار عود بعد از قطع دارو از روی علائم بالینی و آزمایشگاهی به طور توأم صورت گرفت. از آزمون های  $t$  و مجذور کای جهت تجزیه و تحلیل آماری استفاده شد.

**\* یافته ها :**

از ۲۰۴ بیمار مورد بررسی، ۵۲ نفر (۲۵/۵ درصد) مرد و ۱۵۲ نفر (۷۴/۵ درصد) زن بودند. طیف سنی کل بیماران ۱۳ تا ۶۶ سال با میانگین  $33/68 \pm 10$  سال بود. میانگین اندازه تیروئید در زمان شروع درمان در مردان و زنان به ترتیب  $21 \pm 35/7$  و  $15/6 \pm 32/9$  میلی متر بود. میانگین وزن تیروئید در خاتمه درمان در کل بیماران، مردان و زنان به ترتیب  $14/8 \pm 29/3$ ،  $18/8 \pm 31$  و  $28/8 \pm 13$  گرم بود. ارتباط معنی داری بین سن و جنس و اندازه گواتر در زمان شروع و قطع دارو یا عود بیماری گریوز وجود نداشت.

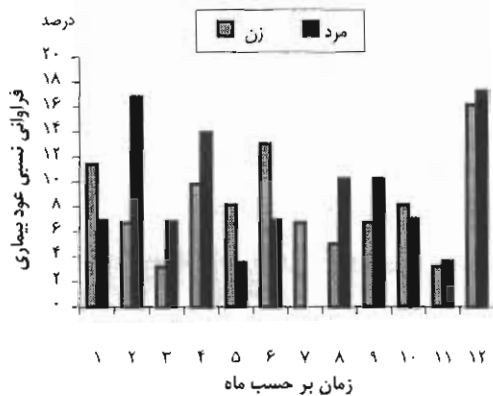
میزان T4 در شروع بیماری در کل بیماران بین ۱۲ تا ۳۵ میلی گرم در دسی لیتر با میانگین  $3/4 \pm 18/5$  میلی گرم در دسی لیتر بود و ارتباط

یکی از روش های درمان پرکاری تیروئید، استفاده از داروهای ضد تیروئید است. بسیاری از تحقیقاتی که در زمینه میزان عود پرکاری تیروئید به دنبال قطع داروهای ضد تیروئید وجود دارد مربوط به کشورهای است که ید کافی و حتی بیش از حد نیاز در رژیم غذایی آنها وجود دارد.<sup>(۱)</sup> هر چند در ایران نیز مصرف ید در چند ساله اخیر با استفاده از نمک های یددار افزایش یافته است و لیکن هنوز از میزان مصرفی ید در کشورهای غربی و آمریکا به طور مشخصی کمتر است. از آنجا که برخی مطالعه ها نشان داده اند که ید مصرفی در مواد غذایی در عود گریوز مؤثر است.<sup>(۲)</sup> می توان تصور کرد که احتمالاً نتایج درمانی با داروهای ضد تیروئید در کشور ما در مقایسه با ممالک غنی از ید متفاوت باشد. از دیگر عوامل مرتبط با عود گریوز مدت زمان تجویز داروهای ضد تیروئید و حجم گواتر در شروع و پایان درمان است.<sup>(۳،۴ و ۶ و ۷)</sup> شدت تیروتوکسیکوز در پیش آگهی مؤثر است، به طوری که هر چه پرکاری شدیدتر باشد شانس عود بعد از قطع دارو بیش تر است. همچنین عود تیروتوکسیکوز در افراد مسن کمتر از جوان ترهاست.<sup>(۸)</sup> لذا در این مطالعه شیوع عود گریوز، پس از قطع دارو و عوامل همراه آن مورد بررسی قرار گرفت.

**\* مواد و روش ها :**

در این مطالعه مقطعی با روش نمونه گیری آسان تعداد ۲۰۴ بیمار مبتلا به گریوز که طی سال های ۷۳ تا ۷۵ به درمانگاه آندوکراین شهر رشت مراجعه کرده بودند، بررسی شدند. تشخیص گریوز بر اساس معاینه بالینی (وجود تریاد تشخیصی گریوز یا گواتر منتشر) و انجام آزمون های تیروئید بود و در موارد مشکوک جذب

**نمودار ۲- فراوانی عود بیماری در بیماران مبتلا به گریوز بعد از قطع دارو به تفکیک جنس**



**\* بحث و نتیجه گیری :**

در این مطالعه شیوع یک ساله عود بیماری گریوز بعد از قطع دارو ۴۴/۶ درصد بود که به طور قابل توجهی از سایر مطالعه‌هایی که شیوع عود را ۷۰ درصد ذکر می‌کنند، (۱۵و۱۰و۷و۳) کمتر است. (۱۲و۱۱و۹) در مطالعه ای که در تهران روی ۸۰ بیمار مبتلا به گریوز صورت گرفت میزان عود ۵۰ درصد گزارش شد که مطابق با یافته‌های این مطالعه است. (۲) ۷۰ درصد بیماران در مطالعه حاضر طی ۶ ماه پس از قطع دارو دچار عود پرکاری تیروئید شدند که این منطبق با سایر بررسی‌هاست که بیشترین زمان عود را طی ۳ تا ۶ ماه پس از قطع دارو ذکر می‌کنند. (۳و۴و۱۳)

مطالعه‌ها نشان می‌دهند که مصرف طولانی مدت داروهای ضد تیروئید باعث کاهش عود بیماری می‌شود، ولی تجویز دارو بیش‌تر از یک الی دو سال تأثیری در جلوگیری از عود ندارد. (۱۴) در این مطالعه مطابق با سایر مطالعه‌ها ارتباط معنی داری بین عود بیماری و مقدار مصرف داروی ضد تیروئید وجود نداشت. (۱۵و۱۳و۸و۱۱)

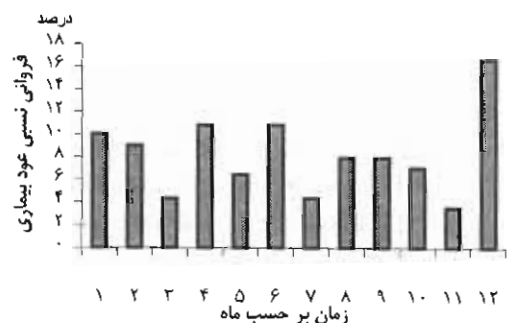
بررسی‌ها نشان داده است که هر چه حجم گواتر در شروع و پایان درمان بزرگ‌تر باشد، شانس عود بیش‌تر است. (۳و۴و۶و۷و۹) البته در این بررسی مطابق با مطالعه تهران رابطه معنی داری بین عود و اندازه گواتر در شروع و خاتمه درمان مشاهده نشد. (۱۲)

معنی داری بین میزان T4 و عود گریوز مشاهده نشد.

متوسط طول مدت مصرف دارو  $5/6 \pm 18/8$  ماه با طیف ۱۲ تا ۵۹ ماه بود که در اینجا نیز ارتباط معنی داری بین عود و طول مدت مصرف دارو مشاهده نشد. میانگین دوز داروی ضد تیروئید (متی مازول)  $1/42 \pm 0/8$  قرص با حداقل ۱/۴ و حداکثر ۴ عدد قرص بود. ارتباط معنی داری بین عود و دوز داروی ضد تیروئید وجود نداشت.

میانگین زمان عود پس از قطع درمان  $7 \pm 5$  ماه با حداقل ۱ ماه و حداکثر ۱۲ ماه پس از قطع دارو بود. ۷۰ درصد بیماران در خلال ۶ ماه اول دچار عود پرکاری تیروئید شدند. حداکثر فراوانی عود در ماه‌های دوازدهم (۱۶/۵ درصد) و چهارم و ششم (۱۱ درصد) مشاهده شد (نمودار شماره ۱).

**نمودار ۱- فراوانی عود بیماری در بیماران مبتلا به گریوز بعد از قطع دارو**



میزان عود گریوز در کل بیماران در عرض یک سال ۴۴/۶ درصد (۹۱ بیمار) بود. فراوانی عود در مردان و زنان به ترتیب ۲۹ نفر (۵۵/۶ درصد) و ۶۲ نفر (۴۰/۷ درصد) بود.

زمان عود در مردان و زنان حداقل ۱ ماه و حداکثر ۱۲ ماه پس از قطع دارو با میانگین  $6/5 \pm 3/8$  ماه برای مردان و  $7/3 \pm 6/7$  ماه برای زنان بود (نمودار شماره ۲).

treatment in patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol* 1989; 120: 689

5. Vitti P, Rago T, Chiovato L et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997; 7: 369

6. Young ET, Steel NR, Talor JJ et al. Prediction of remission after antithyroid drug treatment in Graves' disease. *Q J Med* 1988; 250:175

7. Hershman JM, Givens JR, Cassidy CE et al. Long term outcome of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 1966; 26: 803

8. Yamada T, Aizawa T, Koizumi Y et al. Age-related therapeutic response to antithyroid drug in patients with hyperthyroid Graves' disease. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 513

9. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. In: Werner and Tngbar *The thyroid a fundamental and clinical text*. Braverman LE, Utiger RD (eds). 7<sup>th</sup> ed, Lippincott Williams and Wilkins, 1996; 713-34

10. Wartofsky L. Disease of the thyroid. In: *Harrison's principles of internal medicine*. 14<sup>th</sup> ed, 1998, 2012-35

11. P Reed P L, Sidney H. The thyroid. In: *Wilson and Foster Williams Text Book of endocrinology* 8<sup>th</sup> ed, W B Saunders, 1992, 419-56

12. Tomai H, Nakagawa T, Fukino O, et al. Thionamide therapy in Graves's disease: relation of relapse rate to duration of therapy. *Ann Intern Med* 1980; 92: 488

۱۳. عزیزی فریدون. نتایج درازمدت گواتر منتشر سمی در تهران. *مجله دانشکده پزشکی دانشگاه شهید بهشتی*، ۱۳۷۱، سال شانزدهم، شماره ۴-۳، ۳۳

14. Rittmaster RS, Abbott EC, Douglas R, Givner ML et al. Effects of Methimazole, with or without L-thyroxine, on remission rates in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(3): 814-8

15. Mashio y, Beniko M, Ekota A et al. Treatment of hyperthyroidism with a small single dialy dose of methimazole. *Acta Endocrinol* 1988; 119: 39

شدت تیروتوکسیکوز در پیش آگهی بیماری مؤثر است، به طوری که هر چه پرکاری شدیدتر باشد شانس عود بعد از قطع دارو بیش تر است.<sup>(۳،۴،۵)</sup> در مطالعه حاضر مانند مطالعه تهران رابطه ای بین میزان T<sub>4</sub> در شروع درمان و میزان عود مشاهده نشد.<sup>(۱۲)</sup>

عود تیروتوکسیکوز در افراد مسن کمتر از جوانترهاست که این مسأله ممکن است به خاطر خفیف تر بودن پرکاری تیروئید در افراد مسن باشد، ولی در این بررسی مشابه مطالعه های دیگر رابطه ای بین عود و سن وجود نداشت.<sup>(۳،۱)</sup>

در بررسی حاضر در مقایسه با کشورهای غنی از ید طی سال اول پس از قطع داروی ضد تیروئید میزان شیوع عود به طور قابل ملاحظه ای کمتر بود که این یافته هماهنگ با مطالعه هایی است که میزان ید مصرفی را در عود بیماری گریوز مؤثر می دانند.<sup>(۳)</sup>

#### \* سپاسگزاری :

بدین وسیله از همکاری خانم دکتر حمیرا طمع شکن قدردانی می شود.

#### \* مراجع :

۱. عزیزی فریدون. اختلال های ناشی از کمبود ید. *مجله دانشکده پزشکی دانشگاه شهید بهشتی*، ۱۳۷۲، ضمیمه ۲، ۲۴

2. Roti E, Gardini E, Minelli R et al. Effects of chronic iodine administration on thyroid status in euthyroid subjects previously treated with antithyroid drugs for Grave's hyperthyroidism. *JCEM* 1993; 76: 928-32

3. Cooper DS. Treatment of Thyrotoxicosis In: Werner and Tngbar. *The Thyroid A Fundamental and Clinical Text*. Braverman LE, Utiger RD. 8<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins. 2000:P:691-714

4. Schleusener H, Schwander J, Fischer C et al. Prospective multicenter study on the prediction of relapse after antithyroid drug