

تعیین شیوع بیرون زدگی چشم در بیماری گریوز

دکتر فرزاد حدائق^۱، دکتر فریدون عزیزی^۲

^۱ استادیار گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

^۲ استاد گروه غدد درون ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

طب جنوب / سال چهارم؛ شماره دوم / اسفند ۱۳۸۰

چکیده:

شایعترین علت بیرون زدگی چشم به صورت یک طرفه یا دو طرفه در بالغین بیماری گریوز است. علاوه بر اهمیت بیرون زدگی چشم در تشخیص افتالموپاتی بیماری گریوز، میزان بیرون زدگی چشم‌ها، بعنوان یکی از عوامل تعیین کننده میزان فعالیت افتالموپاتی تیروئیدی محسوب می‌گردد. به منظور تعیین شیوع بیرون زدگی چشم‌ها در مبتلایان به گریوز و عوامل مربوطه، ۲۳۸ بیمار مبتلا به گریوز با اگزوفتالمومتر هرتل مورد بررسی قرار گرفتند. شیوع بیرون زدگی چشم‌ها ۱۹/۸ درصد در موارد جدید بیماری و ۱۹/۱ درصد در موارد قدیمی (طول بیماری بیشتر از ۶ ماه) بود ($P > 0/05$). ارتباطی بین شیوع بیرون زدگی چشم‌ها و جنس، مصرف سیگار و سطوح هورمون‌های تیروئیدی یافت نگردید. اما شیوع بیرون زدگی چشم‌ها، ارتباط قابل ملاحظه‌ای را با بروز هیپوتیروئیدی و یا دریافت ید رادیواکتیو ۱۳۱ نشان داد ($P < 0/05$). همچنین با افزایش سن در جنس مؤنث، از میزان بیرون زدگی چشم‌ها کاسته می‌گردد ($r = -0/24$ و $P < 0/0001$). با توجه به شیوع ۱۹/۳ درصد بیرون زدگی کره چشم در مبتلایان به گریوز، برای نشان دادن ارتباط قطعی با عوامل مربوطه، نیاز به انجام مطالعات آینده‌نگر کنترل شده وجود دارد.

مقدمه:

به جابجائی قدامی یا بیرون زدگی کره چشم از حفره استخوانی آن یا اربیت، اگزوفتالموس اطلاق می‌گردد و میزان بیرون زدگی کره چشم یک علامت بالینی مهم در بیماریهای اربیت محسوب می‌گردد. پروپتوز اغلب بیانگر جابجائی یکطرفه کره چشم و اگزوفتالموس به جابجائی دو طرفه چشم اطلاق می‌شود. بیرون زدگی چشم‌ها بعلت عدم تناسب بین ظرفیت حفره چشمی و محتویات درونی آن است. از آنجایی که تشکیل حفره چشمی تا سن ۳ سالگی تکمیل می‌گردد، هرگونه افزایش در محتویات درونی حفره چشم بعد از زمان مزبور بصورت جابجائی کره چشم ظاهر می‌شود که ابتدا این جابجائی بیشتر در طول محوری است که با کمترین مقاومت همراه است، یعنی جابجائی قدامی؛ تنوعی طبیعی در میزان بیرون زدگی چشمها در جمعیت وجود دارد که این موضوع بعلت عواملی است که در تعیین موقعیت دقیق کره چشم دخالت دارد، از این عوامل می‌توان به سن، جنس و نژاد اشاره نمود (۱).

در بررسی بیماران با اگزوفتالموس، تنها نباید به اگزوفتالمومتری ساده قناعت کرد و انجام تست‌های تکمیلی را در جهت تعیین علت اگزوفتالموس باید مدنظر قرار داد. در برخورد با بیمار مبتلا به اگزوفتالموس، تهیه یک تاریخچه کامل از بیمار ضروری است که این تاریخچه باید شامل بررسی از نظر وضعیت سلامت کلی و نیز تظاهرات بینائی باشد و بررسی دقیق از نظر شروع بیرون زدگی چشم‌ها، کاهش حدت بینائی، کاهش حرکت چشم‌ها دویینی، سردرد، اختلالات سیستمیک و نیز تاریخچه آسیب به چشم اهمیت دارد؛ و همینطور معاینه افتالموسکوپیی دقیق از نظر آدم‌پایی، استریای شبکیه و تغییرات عصب بینائی ضروری است (۱ و ۲).

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که در نژاد آسیایی

جداکثر میزان بیرون زدگی چشمها در حد ۱۸ میلی متر

می‌باشد و در مبتلایان به گریوز میزان بیرون زدگی چشم‌ها را در حد بیش از ۲۲ میلی متر غیر طبیعی به حساب می‌آورند و بر این اساس شیوع بیرون زدگی چشم‌ها در مبتلایان به گریوز تا ۳۰٪ برآورد شده است (۳).

از مهمترین و شایعترین بیماری‌هایی که در افراد بالغ منجر به بیرون زدگی یک و یا هر دو چشم می‌گردد می‌توان به بیماری گریوز اشاره کرد. این بیماری شایعترین علت هیپرتیروئیدیسم در بیماران جوانتر از ۴۰ سال است. حضور بیرون زدگی چشم‌ها در تشخیص افتالموپاتی بیماری گریوز جایگاه ویژه‌ای دارد، به طوریکه حضور بیرون زدگی هر دو چشم به‌مراه وجود گواتر و کشش پلکی (Lid retraction) و خیرگی (Stare)، برای تشخیص اگزوفتالموس با ماهیت اندوکراین پاتوگنومونیک است (۴). در مطالعه اخیر ما، میانگین ($\pm 2SD$)، بیرون زدگی چشم‌ها در ساکنین شهر تهران ۱۶/۱ ($\pm 4/5$) میلی‌متر بدست آمد (۵)، لذا با در نظر گرفتن مرز ۲۱ میلی‌متر بعنوان مرز کاربردی تعیین پروپتوز (بیرون زدگی چشم‌ها)، عوامل بالینی و آزمایشگاهی مربوطه را در بیماران مبتلا به گریوز در این پژوهش مورد بررسی قرار می‌دهیم.

مواد و روشها:

برای تعیین شیوع بیرون زدگی چشم در مبتلایان به گریوز بر اساس فرمول $n = \frac{Z^2 P(1-P)}{d^2}$ ، تعداد نمونه لازم ۲۲۴ نفر برآورده گردید که این بیماران از طریق مراجعه به درمانگاههای غدد بیمارستان‌های دانشگاهی طالقانی، شریعتی، انستیتو غدد و کلینیک‌های خصوصی غدد مورد بررسی قرار گرفتند. شیوه نمونه‌گیری به روش ساده در دسترس بوده و کلیه بیماران مبتلا به بیماری گریوز منتشر بوده و آزمایشات هورمونی دال بر پرکاری تیروئید تشخیص داده شده بودند، به شرط اینکه سابقه تروما و آسیب چشم،

نتایج:

تعداد ۲۳۸ بیمار گریوز مورد بررسی قرار گرفتند که از این میان تعداد ۸۱ بیمار (۳۴ درصد) موارد تازه تشخیص داده شده (موارد جدید) و ۱۵۷ بیمار (۶۶ درصد) موارد قدیمی بیماری بودند. میانگین (\pm انحراف معیار) اگزوفتالمومتری در کل بیماران $2/7 \pm 17/5$ میلی متر بود. فراوانی بیرون زدگی چشمها (*Proptosis*) در موارد جدید و قدیم بیماری گریوز به ترتیب $19/8$ و $19/1$ درصد بود ($P > 0/05$).

میزان $87/5$ درصد اشکال بیرون زدگی را موارد خفیف (بین ۲۱ تا ۲۳ میلی متر) و موارد متوسط (۲۴ تا ۲۷ میلی متر) تنها $12/5$ درصد را بخود اختصاص می داد و اشکال شدید (۲۸ میلی متر) بیرون زدگی در این مطالعه مشاهده نشد. در کل بیماران با گریوز، شیوع بیرون زدگی چشمها در خانمها $12/2$ درصد و مردها $15/9$ درصد بود ($P > 0/05$).

ارتباطی بین طول دوره بیماری و دو طرفه بودن بیرون زدگی مشاهده نگردید (جدول ۱؛ $P > 0/05$).

مقادیر سرمی $T3$ و $T4$ در دو گروه بیماران دارای بیرون زدگی چشم و گروه بدون بیرون زدگی مورد مقایسه قرار گرفت و تفاوت آماری معنی داری مشاهده نگردید؛ همچنین تفاوتی از نظر فراوانی بیرون زدگی چشمها بین گروه سیگاری (۶ نفر) با پروپتوز و غیر سیگاریها (۳۶ نفر) با پروپتوز مشاهده نشده ($P > 0/05$)؛ در حالی که ارتباط

جراحی های چشم و میوپی بیش از ۷ دیوپتر (که با پرسش از شماره عینک مشخص می گردید) نداشتند با استفاده از دستگاه اگزوفتالمومتر هتل (*Inami. Co Tokyo*) مورد بررسی قرار گرفتند.

در این پژوهش، بیماران مبتلاء به گریوز به دو گروه تقسیم شده اند. گروه بیماران جدید که از شروع بیماری آنها کمتر از ۶ ماه گذشته بود و تحت درمان دارویی قرار نگرفته و یا مدت درمان دارویی آنها کمتر از ۶ ماه بوده و نیز این گروه بیماران تحت درمان با ید رادیواکتیو 131 قرار نگرفته و در سیر بیماری خود دچار کم کاری تیروئیدی نشده بودند و گروه بیماران قدیمی که از شروع بیماری آنها بیش از ۶ ماه گذشته بود. اولین تست های هورمونی ($T3$ و $T4$) این بیماران که با روش های *RIM* و الیزا و توسط آزمایشگاههای معتبر شهر تهران صورت گرفته بود ثبت گردید.

در این پژوهش، بیرون زدگی چشم به این مفهوم است که میزان اگزوفتالمومتری در مبتلایان به گریوز، بیشتر از میزان حداکثر ($\pm 2SD$) افراد سالم باشد که این میزان در مطالعه ای که توسط ما در برخی از ساکنین سالم شهر تهران انجام گردید برابر $4/5 \pm 16/1$ بود (۵) که بدین ترتیب برای تعیین شیوع بیرون زدگی چشمها در مبتلایان به گریوز عدد $20/6$ میلی متر تعیین گردید و عدد کاربردی 21 میلی متر بعنوان مرز تعیین پروپتوز مورد استفاده واقع شد.

جدول شماره ۱) فراوانی پروپتوز در موارد جدید و قدیمی ۲۳۸ بیمار گریوز

نوع پروپتوز	موارد جدید بیماری	موارد قدیم بیماری	فراوانی کل
دو طرفه	$6(7/4)^*$	$20(12/7)$	$26(10/9)$
یک طرفه	$10(12/3)$	$10(6/4)$	$20(8/4)$
یک طرفه یا دو طرفه	$16(19/8)$	$30(19/1)$	$46(19/2)$

گریوز نشان داد که میزان بیرون زدگی چشم ها در ۷۲٪ بیماران تغییری نیافت (۶). مطالعه حاضر به شکل مقطعی صورت گرفته است و موارد جدید بیماری تحت پیگیری آتی قرار نگرفته‌اند و نیز از میزان اگزوفتالمومتری قبلی موارد قدیمی بیماری هم اطلاعی در دست نیست. با این وجود شیوع بیرون زدگی چشمها در گروه قدیمی بیماری تفاوت معنی داری را با گروه جدید بیماری نشان نداده است و لذا بنظر می‌رسد که افزایش دوره بیماری تأثیری بر روی میزان بیرون زدگی چشم ها و یا شیوع آن نمی‌گذارد. البته برای رسیدن به نتیجه قطعی در باب موضوع فوق نیاز به پیگیری طولانی مدت موارد جدید بیماری را داریم.

در مورد وضعیت دو طرفه و یکطرفه بودن بیرون زدگی چشم ها در مبتلایان به گریوز مطالعه اخیر نشان داد که شیوع بیرون زدگی دو طرفه چشمها در موارد قدیمی بیماری نسبت به موارد جدید افزایش یافته است (۷/۱۲٪) در برابر (۷/۴٪)، اما این اختلاف شیوع از نظر آماری تفاوت قابل ملاحظه‌ای را نشان نمی‌دهد. در این تحقیق شیوع بیرون زدگی دو طرفه چشم ها ۱۰/۹٪ و شیوع بیرون زدگی یکطرفه چشمها ۸/۴٪ و در مجموع ۱۹/۳٪ مشخص گردید که این نتایج با تحقیق آقای استریتن در سال ۱۹۸۷ مشابهت دارد (۶). البته مجدداً تأکید می‌گردد که موارد قدیمی بیماری پیگیری طولانی مدت موارد جدید نبوده‌اند و ۲ گروه کاملاً مستقل هستند و برای مشخص نمودن اثر زمان بر روی دو طرفه بودن بیرون زدگی چشم ها در مبتلایان به گریوز مطالعات طولانی مدت موارد تازه بیماری ضرورت دارد. همچنانکه قبلاً اشاره گردید تقریباً تمامی موارد بیرون زدگی یکطرفه کره چشم در صورتیکه با روشهای اولترا سونوگرافی یا سی تی اسکن چشم مورد ارزیابی قرار گیرند بزرگی عضلات خارج کره چشمی را آشکار خواهند کرد. این اقدامات در مطالعه اخیر صورت نگرفت.

در مورد ریسک فاکتورهای مرتبط با میزان بیرون زدگی چشم ها در مبتلایان به گریوز (به عنوان یکی از عوامل

معنی داری بین فراوانی پروپتوز در موارد قدیمی بیماری گریوز که دچار هیپوتیروئیدی شده بودند (۳۰/۵ درصد) با کسانی که موارد قدیمی بیماری بوده و فاقد هیپوتیروئیدی (۱۵/۷ درصد) بودند، بدست آمد (۰/۰۴) P . همچنین در موارد قدیمی بیماری گریوز، ارتباط بیرون زدگی چشمها با دریافت ید ۱۳۱ مشاهده شد؛ بطوریکه شیوع بیرون زدگی کسانی که ید ۱۳۱ دریافت کرده بودند ۲۹/۸ درصد بود و در کسانی که ید ۱۳۱ دریافت نکرده بودند این میزان ۱۱/۱ بود (۰/۰۳) P .

در جنس مذکر، همبستگی معنی داری بین سن و میزان بیرون زدگی مشاهده نشد؛ اما در جنس مؤنث، همبستگی در جهت منفی، بین سن و میزان اگزوفتالمومتری مشخص شد (۲۴/۰- r و $P < ۰/۰۰۰۱$).

بحث:

شیوع بیرون زدگی چشم ها در مبتلایان به گریوز در این پژوهش در موارد جدید بیماری ۱۹/۸٪ و در موارد قدیمی ۱۹/۱٪ بدست آمد که تفاوت معنی داری را نشان نداد و در کل شیوع بیرون زدگی چشم ها در مبتلایان به گریوز ۱۹/۳٪ تعیین گردید. در مطالعه آقای استریتن (Streeten) شیوع بیرون زدگی چشم ها در مبتلایان به گریوز ۲۱٪ تعیین گردید (۶) و در سایر مطالعات نیز شیوع بیرون زدگی چشم ها در مبتلایان به گریوز تا ۳۰٪ نیز تخمین زده شده است (۴).

در مطالعه استریتن در سال ۱۹۸۷، ۱۲۲ بیمار مبتلا به گریوز برای ۳ تا ۱۹ سال به شکل سالیانه تحت بررسی اگزوفتالمومتری قرار گرفتند و پس از تصحیح تیروتوکسیکوز که عمدتاً با ید ۱۳۱ صورت گرفت، اگزوفتالموس در ۷۸/۷٪ بیماران ثابت باقی ماند، در ۱۵/۶٪ میزان آن افزایش یافت و در ۵/۷٪ بیماران از شدت آن کاسته شد (۶). این نتایج در مطالعه آقای هال (Hala) در سال ۱۹۶۰، در این مطالعه بر روی ۱۰۴ بیمار مبتلا به

دست نیست.

در سایر مطالعات نیز بروز هیپوتیروئیدی در جریان درمان گریوز با تشدید افتالموپاتی همراه بوده است و حتی در بعضی از مطالعات تشدید افتالموپاتی را پس از دریافت ید ۱۳۱ به بروز هیپوتیروئیدی متعاقب آن نسبت می‌دهند (۱۰، ۱۱ و ۱۳).

د) در بعضی مطالعات افزایش سن بیش از ۶۰ سالگی خصوصاً در مردان به عنوان عاملی در بروز موارد شدید افتالموپاتی گریوز مطرح گردیده است (۱۲) اما در مطالعه حاضر ارتباطی بین میزان بیرون زدگی چشم‌ها و سن بیماران مذکور پیدا نشد ولی در خانم‌های مبتلا به گریوز بنظر می‌رسد با افزایش سن بیماران از میزان بیرون زدگی چشم‌ها کاسته می‌گردد ($P < 0/0001$ و $r = -0/24$). البته در گروه کنترل مردان و زنان سالم نیز با افزایش سن از میزان بیرون زدگی چشم‌ها کاسته گردید که به این ترتیب می‌توان چنین نتیجه گرفت که در زنان سالم و نیز زنان مبتلا به گریوز، افزایش سن اثر منفی بر روی میزان بیرون زدگی چشم‌ها دارد. این یافته در سایر مطالعات تا به امروز نشان داده نشده است.

ه) در این تحقیق نظیر سایر مطالعات آشکار گردید که میزان بیرون زدگی چشم‌ها در مبتلایان به گریوز با سطوح هورمون‌های تیروئیدی ارتباطی را نشان نمی‌دهد و این موضوع در تأکید این مطلب است که سیر افتالموپاتی بیماری گریوز از سیر هیپرتیروئیدسم در جریان این بیماری مستقل است و به عبارتی حدود ۲۵٪ بیماران مبتلا به گریوز پیش از بروز تظاهرات هیپرتیروئیدسم تنها با نشانه‌های چشمی مراجعه می‌کنند (۳، ۴، ۹).

هر چند در این تحقیق ارتباط عواملی نظیر دریافت ید ۱۳۱ و بروز هیپوتیروئیدی با تشدید افتالموپاتی مشخص گردید، اما برای اثبات قطعی این موضوع مطالعات طولانی مدت کنترل شده موارد جدید مبتلا به گریوز الزامی به نظر می‌رسد.

تعیین کننده شدت افتالموپاتی) مطالعه حاضر نکات زیر را آشکار نمود.

الف) در مطالعه پروم (Prumme) در سال ۱۹۹۳ در سوئد نشان داده شد که سیگار صرف نظر از تعداد مصرف آن در روز یا مدت آن همراه با تشدید افتالموپاتی در بیماران گریوز می‌باشد (۱۱). اما در مطالعه اخیر ارتباط بین سیگار و میزان بیرون زدگی چشم‌ها مشخص نگردید، البته تعداد موارد بیماران مبتلا به گریوز که سیگار استفاده کرده‌اند اندک بود و این موضوع از دقت نتیجه‌گیری فوق می‌کاهد.

ب) استفاده از ید رادیواکتیو در درمان بیماری گریوز می‌تواند همراه با بروز و یا تشدید افتالموپاتی بیماران گریوز باشد (۳ و ۸) و این تغییرات اغلب خفیف و گذرا است، خصوصاً در بیمارانی که پیش از درمان، افتالموپاتی نداشته و یا شکل خفیف آن را دارند. از طرف دیگر توصیه می‌گردد در بیماران با افتالموپاتی، استفاده از ید ۱۳۱ منع گردد (۹). در مطالعه حاضر نیز شیوع بیرون زدگی چشم‌ها در مبتلایان به گریوز که تحت درمان ید ۱۳۱ بوده‌اند در مقایسه با بیمارانی که درمان با ید ۱۳۱ را دریافت نداشته‌اند افزایش فاحشی را نشان می‌دهد ($P = 0/003$). البته از میزان آگزیوفتالمومتری این گروه بیماران پیش از دریافت ید ۱۳۱ اطلاعی در دست نیست و نیز از آنجایی که این گروه از بیماران با درصد بسیار بالایی دچار هیپوتیروئیدی شده‌اند و زمان تشخیص هیپوتیروئیدی در این بیماران متفاوت بوده است، تعیین ارتباط بین دریافت ید ۱۳۱ و تشدید بیرون زدگی چشم در این مطالعه با وجود عوامل مداخله‌گری نظیر هیپوتیروئیدی به سادگی امکان‌پذیر نمی‌باشد و نیاز به مطالعات کنترل شده طولانی مدت دارد.

ج) در مطالعه اخیر در موارد قدیمی مبتلا به بیماری گریوز که عمدتاً تحت درمان با ید ۱۳۱ نیز قرار گرفتند بروز هیپوتیروئیدی همراه با شیوع بالاتری از بیرون زدگی چشم‌ها بوده است ($P = 0/04$) البته در این گروه نیز از میزان بیرون زدگی چشم‌ها پیش از بروز هیپوتیروئیدی اطلاعاتی در

REFERENCES:

- 1- Eva PR. Anatomy & embryology of the eye. In: Vaughan D, Asbury T, Eva PR. General ophthalmology. 15th ed. Stanmford: Appleton & Lange, 1999,1-27.
- 2- Dejuan E, Hurley DP, Sapira GD. Racial differences in normal values of proptosis. Arch Intern Med 1980;140:1230.
- 3- Bravermean LE, Vitger RD. The thyroid, 8th ed. Philadelphia: Lippincott, 2000,531-548.
- 4- Char DH. Eye signs and diagnosis of thyroid ophthalmopathy. In: Char DH. Thyroid eye disease. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990, 35-76.
- 5- حدائق ف، عزیزی ف، تعیین میزان طبیعی بیرون زدگی چشم در برخی از ساکنین تهران، طب جنوب، سال پنجم (شماره اول): ۱۳۸۱، (در دست چاپ).
- 6- Streeten DHP, Anderson GHJr, Reed GF, Woop L. Prevalence, natural history and surgical treatment of exophthalmos. Clin Endocrinol 1987;27:125-133.
- 7- Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves disease. JAMA 1993;269:479-482.
- 8- Tallstedt L, Lundell G, Tarring O, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves hyperthyroidism. N Engl J Med 1992;326:1733-1735.
- 9- Larsen PR, Dovies TF and hay ID; The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM and Larsan PR. Williams textbook of endocrinology. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998,389-515.
- 10- Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, et al. The chronology of Graves ophthalmopathy in an incidence cohort. Am J Ophthal 1996;121:426-34-38.
- 11- Wortofsky L. Disease of the thyroid. in: Fauci AS, Braunwold E, Isselbacher KJ, Wilson YD, Martin JB, Kasper DI. Harrisons principles of internal medicine. 14th ed. NewYork: McGraw- Hill, 1998,2012-2035.
- 12- Perros P, Crombie Al, matthews JNS, Kendall- Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid - associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid - eye clinic. Clin Endocrinol 1993;38:367-369.