

Therapeutic Outcomes of Hyperthyroidism: A Ten-year Investigation in an Endocrine Clinic in North of Iran

Seyyede Faride Langari¹,
Adele Bahar²,
Ozra Akha²,
Adeleh Sahebhasagh³,
Zahra Kashi⁴

¹ Resident in Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Associate Professor, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Clinical Research Development Unit, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

⁴ Professor, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received August 13, 2019 ; Accepted October 30, 2019)

Abstract

Background and purpose: Antithyroid drugs (ATD) are the preferred treatment for hyperthyroidism and identification of factors associated with lack of response or recurrence are highly important. The present study was done to evaluate the therapeutic outcomes of hyperthyroid patients attending Sari Academic Endocrine Clinic 2006-2016.

Materials and methods: This descriptive study included all hyperthyroid patients. All therapeutic results were recorded and analyzed.

Results: In this study, 329 records were studied and 104 patients met the study inclusion criteria. Graves' disease (GD) and toxic adenoma were reported in 94% and 6%, respectively. Among the patients with GD, 30.5% (21.7-40.3%) did not respond to initial ATD treatment and 20% had recurrent GD despite appropriate initial response. Overall, antithyroid drugs failure occurred in 50.5% (40.45-60.55%) of the patients. Lower age, lower body mass index (BMI), high thyroid weight, and higher baseline thyroid hormone levels were associated with ATD failure ($P < 0.05$). Patients with toxic adenomas and patients who did not respond to ATD or those who experienced relapse of hyperthyroidism received radioactive iodine or underwent surgery. Hypothyroidism occurred in 13.1% of patients with ATD alone, in 66.7% of those with surgery, and in 79.4% of the patients who received radioactive iodine ($P = 0.0001$).

Conclusion: A significant proportion of hyperthyroid patients experience drug failure. Age, BMI, thyroid weight, and basal levels of thyroid hormones are associated with drug treatment failure. Prevalence of hypothyroidism after treatment with radioactive iodine is higher than the drug treatment alone or surgery groups.

Keywords: Graves, toxic adenoma, antithyroid drugs, radioactive iodine, thyroidectomy, hypothyroidism

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 29 (180): 124-128 (Persian).

* Corresponding Author: Zahra Kashi- Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
(E-mail: kashi_zahra@yahoo.com)

نتایج درمانی پرکاری تیروئید: یک ارزیابی ۱۰ ساله در یک کلینیک دانشگاهی غدد در شمال ایران

سیده فریده لنگری^۱
عادل بهار^۲ عذرا اخی^۲
عادل صاحب نسق^۳
زهرا کاشی^۴

چکیده

سابقه و هدف: داروهای ضد تیروئید درمان انتخابی در پرکاری تیروئید به شمار میروند و شناخت عوامل مرتبط با شکست درمان از اهمیت بالایی برخوردار است. مطالعه حاضر با هدف بررسی نتایج درمانی بیماران هایپر تیروئید مراجعه کننده به کلینیک دانشگاهی غدد ساری طی سالهای ۱۳۸۵-۱۳۹۵ انجام شد.

مواد و روشها: در این مطالعه توصیفی، تمام بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید وارد مطالعه شدند و اطلاعات نتایج درمانی آنها ثبت و آنالیز گردید.

یافتهها: در بررسی ۳۲۹ پرونده موجود، ۱۰۴ بیمار واجد شرایط ورود به مطالعه بودند. ۹۴ درصد تشخیص گریوز داشتند و ۶ درصد مبتلا به آدنوم توکسیک بودند. از بین افراد مبتلا به گریوز و تحت درمان دارویی، ۳۰/۵ درصد (۴۰/۳ - ۲۰/۷ درصد) از بیماران به درمان دارویی اولیه پاسخ ندادند و ۲۰ درصد افراد نیز علی رغم پاسخ اولیه مناسب، مجدداً عود داشتند؛ لذا در مجموع (۶۰/۵۵ - ۴۰/۴۵ درصد) ۵۰/۵ درصد افراد با شکست دارویی مواجه شدند. سن پایین تر، نمایه توده بدنی (BMI) کم تر، وزن تیروئید بالاتر و سطح پایه هورمون های تیروئیدی بیش تر با شکست درمان دارویی همراهی داشتند ($P < 0/05$). در گروه دارو به تنهایی ۱۳/۱ درصد، جراحی ۶۶/۷ درصد و ید تراپی ۷۹/۴ درصد از بیماران دچار کم کاری تیروئید شدند ($P = 0/001$).

استنتاج: میزان قابل توجهی از بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید با شکست دارویی مواجه می شوند. سن، BMI، وزن تیروئید و سطح پایه هورمون های تیروئیدی با شکست درمان دارویی همراهی دارند. شیوع کم کاری تیروئید پس از درمان در گروه ید درمانی بیش از درمان دارویی به تنهایی یا جراحی است.

واژه های کلیدی: گریوز، آدنوم سمی، داروهای ضد تیروئید، ید رادیواکتیو، تیروئید کتومی، هیپو تیروئیدی

مقدمه

هورمون های تیروئیدی در خون افزایش می یابد. عمده ترین علل ایجاد کننده آن، بیماری گریوز و

پرکاری تیروئید به حالتی گفته می شود که در آن به واسطه عملکرد بیش از حد غده تیروئید، سطح

E-mail: kashi_zahra@yahoo.com

مؤلف مسئول: زهرا کاشی - ساری: بیمارستان امام خمینی (ره)، مرکز تحقیقات دیابت

۱. دستیار تخصصی چشم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲. دانشیار، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات توسعه بالینی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد

۴. استاد، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۵/۲۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۸/۶/۲ تاریخ تصویب: ۱۳۹۸/۸/۸

گواتر ندولر توکسیک است (۲،۱). درمان‌های رایج شامل داروهای ضد تیروئید، ید رادیواکتیو و جراحی می‌باشد. هنوز اتفاق نظر در مورد بهترین شیوه درمانی در این بیماران وجود ندارد (۳،۱). این مطالعه با هدف بررسی نتایج درمانی بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید مراجعه‌کننده به کلینیک دانشگاهی غدد شهر ساری طی سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۵ طراحی شد.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه توصیفی-مقطعی بوده که در آن از اطلاعات پرونده‌ای استفاده شده است (کد اخلاق ۲۶۲۳-۹۵). جمعیت مورد مطالعه، شامل تمام بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید (گریوز، گواتر ندولر توکسیک) که به‌طور منظم به درمانگاه مراجعه کرده و با یکی از سه روش درمانی: داروهای ضد تیروئید به صورت طولانی مدت به تنهایی، ید رادیواکتیو و یا تیروئیدکومی تحت کنترل قرار گرفته بودند. معیارهای خروج شامل مراجعه نامنظم، اطلاعات ناقص، شروع درمان در دیگر مراکز و اطلاعات اولیه غیر قابل اعتماد و بارداری یا شیردهی بود. داده‌های مربوط نوع پرکاری تیروئید، نوع داروی مصرفی ضد تیروئید، مدت مصرف آن، میزان ید مصرف شده، نوع جراحی و وجود یا عدم وجود عوارض جانبی ناشی از درمان، عدم پاسخ یا عود بیماری بعد از درمان، بروز یا عدم بروز هیپوتیروئیدی بدنبال درمان از پرونده بیماران استخراج گردید و تحت آنالیز قرار گرفت. $P < 0/05$ معنی دار تلقی شد.

یافته‌ها و بحث

در مطالعه حاضر، ۳۲۹ پرونده مورد بررسی قرار گرفته که از این تعداد، ۲۲۵ پرونده با توجه به معیارهای ورود و خروج از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۱۰۴ پرونده تحت بررسی قرار گرفتند. متوسط سن و مدت پیگیری به ترتیب $13/9 \pm 34/9$ و $2/8 \pm 5/68$ سال بود. تعداد ۹۸ نفر (۹۴/۲ درصد) مونث بودند. هجده مورد

(۱۷/۳ درصد) آگروفالمی داشتند و ۶۲ نفر (۵۹/۶ درصد) از کاهش وزن و ۵۶ بیمار (۵۳/۸ درصد) از طپش قلب و لرزش شاکی بودند.

تعداد ۹۸ نفر {۹۴ درصد (CI 95%: 89.44% to 98.56%)} تشخیص گریوز و ۶ درصد {۶ درصد (CI 95%: 1.44% to 10.56%)} تشخیص آدنوم توکسیک داشتند (۳ درصد تشخیص آدنوم منفرد توکسیک و ۳ درصد تشخیص گواتر مولتی ندولر توکسیک). پس از کنترل نسبی اولیه با دارو، افراد مبتلا به آدنوم توکسیک تحت درمان با ید (۳ مورد) یا جراحی (۳ مورد) قرار گرفتند. همچنین از بین افراد مبتلا به گریوز، ۳ نفر به علت گر سرد و نمونه برداری مشکوک تحت جراحی قرار گرفتند که یک مورد (۳۳ درصد) در پاتولوژی نهایی کارسینوم پاپیلری تیروئید گزارش گردید. لذا درمان دارویی برای ۹۵ بیمار باقیمانده اولیه ادامه یافت. ۸۹ نفر داروی خوراکی متی‌مازول و ۶ نفر پروپیل تیواوراسیل مصرف کردند که علت مصرف پروپیل تیواوراسیل عدم تحمل متی‌مازول (حساسیت دارویی و خارش) بود. از ۹۵ نفر که تحت درمان دارویی قرار گرفتند، ۲۹ نفر (۳۰/۵ درصد) {۲۱.۷% to 95% (CI)} 40.3% به دارو به تنهایی پاسخ ندادند و لذا نیاز به درمان ablation پیدا کردند (۲۷ نفر ید دریافت کردند و ۲ نفر تحت جراحی ساب توتال قرار گرفتند). افرادی که به داروی خوراکی پاسخ مناسب داده بودند، مدت زمان دریافت دارو $18/1 \pm 31/8$ ماه بود. از بین این افراد، علی‌رغم پاسخ اولیه مناسب و قطع دارو پس از درمان، ۱۹ نفر (۲۰ درصد از کل) {11.96% to 28.04% (CI 95%)} مجدداً عود داشتند که از بین آن‌ها ۱۵ نفر (۷۸/۹ درصد) مجدداً دارو دریافت کردند و ۲۱/۱ درصد (۴ نفر) یدتراپی شدند. در نهایت میزان شکست دارویی، ۵۰/۵ درصد (40.45% to 60.55% (CI 95%)) بود. پاسخ به درمان دارویی یا عود پس از پاسخ اولیه بین مردان و زنان اختلاف معنی‌دار نداشت (۵۰ درصد در برابر ۵۰/۶ درصد،

$P=0/98$). سن پایین تر، BMI کم تر قبل از شروع درمان و سطح پایه بالاتر T4 و وزن تیروئید بیش تر، با شکست دارویی ارتباط معنی داری داشتند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: مقایسه متغیرها در افراد با و بدون شکست درمان با داروهای ضد تیروئید

متغیر	گروه شکست درمان دارویی	گروه پاسخ دهنده به درمان دارویی	معنی داری
	انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین	
سن (سال)	۳۰/۴ \pm ۱۲/۷	۳۷/۵ \pm ۱۳/۶	۰/۰۱۱
وزن اولیه (کیلوگرم)	۶۰/۹ \pm ۱۱/۹	۶۶/۱ \pm ۱۲/۹	۰/۰۶۲
T3 ng/dl اولیه	۴/۱ \pm ۲/۳	۳/۵ \pm ۱/۷	۰/۲۰۵
T4 μ g/dl اولیه	۲۱/۷ \pm ۷/۳	۱۸/۵ \pm ۵/۴	۰/۰۴۸
TSH mIU/ml اولیه	۰/۰۹ \pm ۰/۰۹	۰/۱ \pm ۰/۱	۰/۵۸۴
وزن تیروئید (گرم)	۴۲/۲ \pm ۱۱/۵	۳۵/۶ \pm ۱۱/۰	۰/۰۳۳
BMI kg/m ²	۲۴/۱ \pm ۴/۶	۲۶/۵ \pm ۵/۱	۰/۰۴۷

افرادی که جراحی شدند، ۱۰ درصد از هایپر تیروئیدی خارج شدند؛ اما بیمارانی که تحت یدتراپی قرار گرفتند، ۳/۲ درصد همچنان هایپر تیروئید باقی ماندند. بروز هیپو تیروئیدی در گروه دارو به تنهایی ۱۳/۱ درصد (۹۸/۵۶ درصد، ۸۹/۴۴ درصد، ۹۵ درصد CI)، جراحی ۶۶/۷ درصد (۸۵/۵۴ درصد - ۵۰/۸۶ درصد، ۹۵ درصد CI) و ید تراپی ۷۹/۴ درصد (۱۰۵/۸۵ درصد - ۵۲/۹۸ درصد، ۹۵ درصد CI) بود ($P=0/0001$). هیچ مورد آگرانولوسیتوز، هپاتیت و سندرم شبه لوپوس مشاهده نشد و در گروه جراحی نیز عارضه ای گزارش نشد.

در مطالعه حاضر، میزان شکست با درمان دارویی ۵۰/۵ درصد بود و لذا اغلب افراد این گروه نیاز به درمان ablation پیدا کردند (۳۱ نفر ید دریافت کردند و ۲ نفر تحت جراحی ساب توتال قرار گرفتند) و بیمارانی مبتلا به آدنوم توکسیک منفرد یا متعدد نیز تحت درمان با ید تراپی (۳ نفر) یا جراحی (۳ نفر) قرار گرفتند.

در مطالعه Sundaresh و همکاران در طول پیگیری، به طور کلی میزان شکست با داروهای آنتی تیروئید ۴۸/۳ درصد در مقایسه با ۸ درصد با RAI بود. جراحی با ۱۰۰ درصد موفقیت همراه بود (۴). همچنین همانند مطالعه ما، موفقیت با جراحی ۱۰۰ درصد بود؛ گرچه میزان شکست با ید درمانی در مطالعه ما کم تر بود. علت اختلاف می تواند به این دلیل باشد که در مطالعه Sundaresh،

بیماران از ابتدا دارو یا ید دریافت کردند یا جراحی شدند، در حالی که بیمارانی که ابتدا دارو درمانی شدند و افرادی که نسبت به درمان مقاوم بودند، تعدادی جراحی و تعدادی ید دریافت کردند.

در مطالعه حاضر از بین افرادی که به داروی خوراکی پاسخ مناسب داده بودند، پس از درمان کامل و قطع دارو، ۱۹ نفر (۲۸/۸ درصد) مجدداً عود داشتند که از بین آنها ۱۵ نفر (۷۸/۹ درصد) مجدداً دارو دریافت کردند و ۴ نفر (۲۱/۱ درصد) ید تراپی شدند. در مطالعه سعیدی نیا و همکاران، میزان بروز کلی عود پس از درمان در هر سه گروه از بیمارانی (گریوز، گواتر مولتی ندولر توکسیک، آدنوم توکسیک) پس از درمان طولانی مدت با داروهای ضد تیروئید ۱۴۲ نفر (۵۳ درصد) از مجموع ۲۶۸ بیمار بود که علت اختلاف می تواند تعداد کم افراد مبتلا به آدنوم توکسیک در مطالعه ما باشد (۵). در مطالعه ما سن پایین تر، نمایه توده بدنی قبل از شروع درمان کم تر و سطح T4 و وزن تیروئید بالاتر با شکست دارویی همراهی داشتند. در مطالعه Piantanida نیز حجم بالاتر تیروئید با عود بالاتری همراه بود (۶).

در مطالعه حاضر هیچ مورد آگرانولوسیتوز، هپاتیت و سندرم شبه لوپوس نداشتیم و در گروه جراحی نیز عارضه ای گزارش نشد. در مقاله ای حیدری و همکاران نیز هیچ نوع عارضه دارویی گزارش نشد (۷).

در مطالعه Sundaresh، عوارض جانبی مینور در ۱۷/۳ درصد از بیمارانی تحت درمان دارویی مشاهده شد. تیروئیدیت ناشی از ید تراپی در ۱/۲ درصد و آسیب عصب صوتی و هیپوکلسمی دائمی یا هماتوم ناشی از جراحی به ترتیب ۱/۸۵ و ۲/۹۲ درصد گزارش گردید (۴). علت اختلاف می تواند تعداد نمونه بالاتر در مطالعه Sundaresh باشد. در مطالعه حاضر در گروه دارو به تنهایی ۱۳/۱ درصد، جراحی ۶۶/۷ درصد و ید تراپی ۷۹/۴ درصد، دچار هیپو تیروئیدی شدند ($P=0/000$).

در مطالعه Leary و همکاران در میان بیمارانی گریوز که درمان دارویی مصرف کرده بودند ۴ درصد، افراد

بیماران به درمان پاسخ نمی دهند و عود دوباره را به همراه دارند، همچنین سن و BMI و سطح هورمون‌های تیروئید قبل از درمان و وزن اولیه غده تیروئید، با عود یا عدم پاسخ ارتباط معنی دار دارند.

سپاسگزاری

بدین وسیله از بیماران عزیز که بدون همکاری آن‌ها، تحقیق امکان پذیر نیست، قدردانی می‌شود. این مقاله حاصل پایان‌نامه دکترای عمومی سیده فریده لنگری، مصوب مرکز تحقیقات دیابت دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد.

تحت ساب توتال تیروئید کتومی ۵۰ درصد و همچنین ۳/۴ بیمارانی که با ید رادیواکتیو درمان شدند هیپو تیروئید شدند (۸). در مطالعه‌ی ما مشابه دیگر مطالعات، بروز کم کاری تیروئید در گروه یدتراپی و به دنبال آن جراحی از دارودرمانی بالاتر بود.

از محدودیت‌های مطالعه ما عدم اندازه‌گیری آنتی‌بادی ضد تیروئید به علت در دسترس نبودن در سال‌های قبل بود. همچنین تعداد زیادی از بیماران ما به علت مراجعه نامنظم از مطالعه خارج شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که در بیمارانی که تحت درمان داروهای خوراکی هستند، میزان قابل توجهی از

References

1. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21(6): 593-646.
2. Sajjadi-Jazi SM, Sharifi F, Varmaghani M, Meybodi HA, Farzadfar F, Larijani B. Epidemiology of hyperthyroidism in Iran: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord* 2018; 17(2): 345-355.
3. Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2011; 364(6): 542-550.
4. Sundaresh V, Brito JP, Thapa P, Bahn RS, Stan MN. Comparative Effectiveness of Treatment Choices for Graves' Hyperthyroidism: A Historical Cohort Study. *Thyroid* 2017; 27(4): 497-505.
5. Saeedinia S, Shahbazian H, Shirin Pour Z. Evaluation of Anti-Thyroid Drugs, Radioactive Iodine and Surgery in Patients with Hyperthyroidism. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2013; 14(6): 517-523.
6. Piantanida E, Lai A, Sassi L, Gallo D, Spreafico E, Tanda M, et al. Outcome prediction of treatment of Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs. *Horm Metab Res* 2015; 47(10): 767-772.
7. Heidari B, Farhangi F, Amiri M. Comparison of radioiodine and antithyroid drugs in the treatment of thyrotoxicosis. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2002; 4(1): 29-34.
8. Leary AC, Grealy G, Higgins TM, Buckley N, Barry DG, Murphy D. Long-term outcomes of treatment of hyperthyroidism in Ireland. *Ir J Med Sci* 1999; 168(1): 47-52.