

مقالات پژوهشی

ORIGINAL ARTICLES

کم کاری تیروئید پس از درمان بامتی مازول در ایران

مقایسه اثر متی مازول در تهران و بوستون

دکتر فریدون عزیزی

خلاصه

منطقه از دنیا بطور مشخص تعیین شود. مشتقات تیونامید Thionamide، قوی ترین داروهای متوقف کننده سنتز هورمونهای تیروئید هستند. این مواد اثری بر آزاد شدن هورمونها از غده تیروئید ندارند (۱) و لذا پس از تجویز این داروها به بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید، مدتی طول می کشد تا اثر آنها ظاهر شود. این مدت یعنی دوران مخفی (latent period) در کشورهای غربی ممکن است حتی ۳ تا ۶ ماه به طول انجامد و به میزان ذخیره هورمونی در غده تیروئید، سرعت آزاد شدن هورمونها و مقدار داروی مصرف شده بستگی دارد (۱-۵). به نظر می رسد که این دوران مخفی در مواردی که تیروئید غنی از ید است نیز طولانی باشد (۵). تجربه اینجانب و سایر متخصصین غدد در ایران مبین این فرضیه است که اثر مشتقات تیونامید در ایران سریعتر است و در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید طبیعی شدن علائم بالینی و غلظت هورمونها سریعتر از کشورهای غربی ظاهر می شود. بررسی مقاله ای که اخیراً "در برزیل" که در آنجا نیز میزان

نتیجه درمان با متی مازول (1-methyl-2-mer-captoimidazol) در ۱۸ بیمار مبتلا به گواتر منتشر رسمی در تهران (منطقه کم ید) و ۱۸ بیمار ساکن بوستون (منطقه پر ید) بررسی شد. چهار هفته پس از درمان با ۱۰ میلی گرم متی مازول سه بار در روز، اندکس TT_4 آزاد در ساکنان تهران از $4/8 \pm 22/9$ به $4/3 \pm 4/9$ ، و در ساکنان بوستون از $5/2 \pm 23/8$ به $4/1 \pm 17$ کاهش یافت. اندکس TT_3 آزاد در ساکنان تهران از 489 ± 124 به 58 ± 117 ، و در ساکنان بوستون از 250 ± 512 به 368 ± 152 کاهش یافت. در خاتمه درمان، در بیماران ساکن تهران اندکس TT_4 آزاد در ۹ نفر طبیعی (در ۶ نفر کمتر از $6/3$)؛ در یک نفر بالاتر از طبیعی؛ و در ۸ نفر (۴۴ درصد) کمتر از میزان طبیعی بود. در ۴ نفر از ۸ نفر فوق، $TSII$ سرم بالاتر از میزان طبیعی و علائم بالینی کم کاری تیروئید مشهود بود. این تحقیق نشان می دهد که درمان با آن مقادیری از متی مازول که در کتابها و مقالات علمی پیشنهاد شده است، در تهران سبب بروز کم کاری تیروئید می شود. توصیه می شود که مقدار و مدت درمان با متی مازول (و سایر داروها) در هر

تیروتروپین (TSH) و آزمایش جذب T_3 توسط رزین (T_3 uptake) قبل و ۴ هفته پس از درمان با متی-مازول انجام شد. انجام آزمایشات فوق توسط کیت‌های تجاری متداول انجام و میزان اندکس T_4 آزاد (FT_4I) و اندکس T_3 آزاد (FT_3I) محاسبه شد (۹). مقادیر طبیعی این دو اندکس برای افراد طبیعی به شرح زیر است:

FT_4I از ۴/۵ تا ۱۳ و FT_3I از ۸۰ تا ۲۰۰.

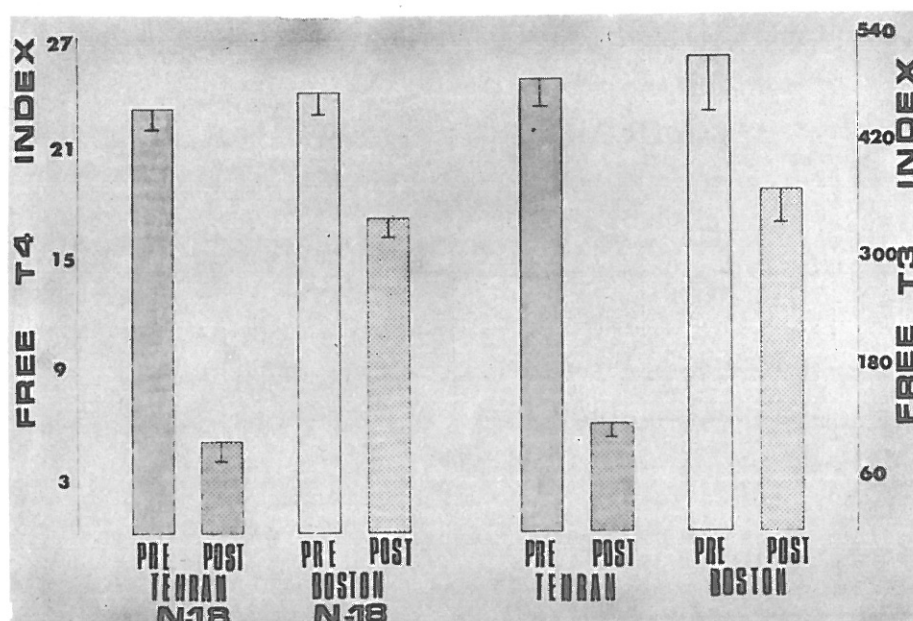
نتایج

علائم بالینی پرکاری تیروئید قبل از درمان در کلیه بیماران موجود بود. سن بیماران، اندازه گواتر، و مقادیر FT_3I و FT_4I قبل از شروع درمان در هر دو گروه بیماران ساکن تهران و بوستون از نظر آماری تفاوتی نداشت. در بیمارانی که ساکن بوستون بودند، ۴ هفته پس از درمان با متی‌مازول، FT_4I از $23/8 \pm 5/2$ به $17 \pm 4/1$ کاهش یافت و FT_3I از 152 ± 25 به 368 ± 152 تنزل کرد (شکل ۱). در خاتمه درمان، اندکس‌های T_4 و T_3 آزاد در ۱۲ نفر از ۱۸ بیمار بالاتر از میزان طبیعی بود. در بیمارانی که ساکن تهران بودند، ۴ هفته پس از درمان با متی‌مازول، FT_4I از $22/9 \pm 4/8$ به $4/3 \pm$ و FT_3I از 124 ± 489 به 117 ± 58 کاهش یافتند (شکل ۱).

بد مصرفی مثل کشور ما کمتر از کشورهای غربی دیگر است. منتشر شده است (۶)، این نتیجه را تایید می‌کند. از آنجا که در مورد اثر مشتقات تیونامید در کشورهایی که میزان بد مصرفی آنها کم است تحقیق نشده است، بر آن شدیم که اثر این داروها را در درمان پرکاری تیروئید در ایران و آمریکا مقایسه کنیم.

روش تحقیق

بیماران مبتلا به گواتر منتشر سمی با روزانه ۳۰ میلی-گرم متی‌مازول (۱۰ میلی‌گرم سه بار در روز) درمان شدند. ۱۸ بیمار ۱۹ تا ۵۸ ساله (متوسط سن ۳۶ سال) شامل ۱۳ زن و ۵ مرد در تهران بررسی شدند. در تهران کمبود نسبی ید مصرفی وجود دارد و شیوع گواتر در بچه‌های مدارس ۱۷/۵ در صد گزارش شده است (۷). گروه دیگری از بیماران شامل ۱۸ بیمار ۲۰ تا ۶۲ ساله (متوسط سن ۳۷ سال)، ۱۲ زن و ۶ مرد، ساکن بوستون در ایالت ماساچوست آمریکا بودند. در این ایالت در ۹۷ درصد ساکنان میزان دفع ید ۲۴ ساعته از ادرار بیشتر از ۵۰ میکروگرم برای هر گرم کراتینین است و شیوع گواتر کمتر از ۴/۵ درصد است (۸). در کلیه بیماران، بررسی بالینی عمل تیروئید و غلظت هورمون‌های تیروکسین (T_4) تری‌یدو تیرونین (T_3) و



شکل ۱. تاثیر درمان با متی‌مازول، ۱۰ میلی‌گرم سه بار در روز، بر میزان اندکس T_4 آزاد و T_3 آزاد در بیماران مبتلا به گواتر منتشر سمی در تهران و بوستون. Pre به معنی قبل و Post نشان دهنده چهار هفته پس از درمان است. ستون‌های عمودی انحراف معیار (SEM) را می‌نمایانند. N نماینده تعداد بیماران است.

در مقایسه بیماران که مبتلا به کم کاری تیروئید شدند با بقیه بیماران تفاوت عمده ای از نظر سن، اندازه گواترو میزان اندکس هورمونهای آزاد تیروئید مشهود نبود.

بحث

این تحقیق نشان می دهد که درمان گواتر منتشر سمی با ۳۰ میلی گرم متی مازول در روز برای ۴ هفته سبب بروز علائم بالینی و بیوشیمیایی کم کاری تیروئید در تقریباً "نصف بیماران که در تهران ساکن هستند، می شود. چنین درمانی در بیماران مبتلا به گواتر منتشر سمی ساکن بوستون سبب کاهش مختصری در غلظت هورمونهای تیروئید می شود (۲۸٪ در FT₄I و

درخاتمه درمان، متوسط FT₄I و FT₃I در بیماران ساکن تهران به طور مشخص کمتر از مقادیر مشابه در بیماران ساکن بوستون بود. (در هر دو $P < 0.001$) در بیماران ساکن تهران، درخاتمه درمان، FT₄I در ۹ نفر طبیعی بود، (در ۶ نفر کمتر از ۶/۳)، در یک نفر بالاتر از میزان طبیعی و در ۸ نفر از ۱۸ بیمار (۴۴٪) کمتر از میزان طبیعی بود.

FT₃I در ۲ نفر بالاتر از میزان طبیعی و در ۱۳ نفر طبیعی و در سه نفر کمتر از میزان طبیعی بود. در ۴ نفر از ۸ بیماری که درخاتمه درمان FT₄I کمتر از حدود طبیعی داشتند، علائم بالینی کم کاری تیروئید شامل ضعف و خستگی، عدم تحمل سرما، بیبوست، افزایش وزن، پوست خشک و برادیکاری وجود بود و غلظت TSH سرم افزایش یافته بود (جدول ۱).

جدول ۱ غلظت TSH سرم و اندکسهای T₄ و T₃ آزاد در ۸ بیمار مبتلا به گواتر منتشر سمی ساکن تهران که چهار هفته پس از درمان با روزانه ۳۰ میلی گرم متی مازول دچار کم کاری تیروئید شدند.

شماره بیمار	FT ₄ I		FT ₃ I		TSH
	(قبل)	(بعد)	(قبل)	(بعد)	(μ U/ml) (بعد)
۱	۳۰	۳	۶۰۰	۱۵۰	< ۰/۶
۲	۲۲	۱/۲	۴۶۰	۶۰	۵۰
۳	۱۷	۲	۳۰۰	۷۰	۱۵
۴	۱۸	۳	۴۲۰	۶۵	< ۰/۶
۵	۲۲	۱/۴	۵۶۰	۸۰	۲۶
۶	۱۹	۳	۶۰۰	۱۵۰	< ۰/۶
۷	۲۰	۳	۵۲۰	۱۴۰	< ۰/۶
۸	۲۷	۰/۵	۳۵۰	۹۰	۵۰
متوسط	۲۱/۹	۲/۱	۴۷۶	۱۰۱	۱۷/۹
انحراف معیار	۴/۵	۱	۱۱۳	۳۹	۲۱/۸
مقادیر طبیعی	۴/۵ - ۱۳		۸۰ - ۲۰۰		< ۰/۶ - ۳/۸

شده باشد، اخیراً "مقاله‌ای از کشور برزیل چاپ شده است (۶) که در آن درمان ۴۸ بیمار مبتلا به پرکاری تیروئید با ۴۰ میلی گرم متی مازول یا ۵۰۰ میلی گرم PTU در روز به مدت یک تا سه ماه میزان FT_4I را از $3/4 \pm$ به $17/2 \pm$ به $3/4 \pm$ $6/8$ (مقادیر طبیعی = $6/5$ تا 12) کاهش داده است. میزان TSH پس از درمان $12/4 \pm$ (طبیعی کمتر از $8/6$ میکرونیوت در میلی لیتر بوده است). اگرچه مولفین مقاله باین نکته اشاره نکرده‌اند ولی با بررسی دقیق آماری چنین به نظر می‌رسد که تعداد زیادی از بیماران در خاتمه درمان، مبتلا به کم کاری تیروئید بوده‌اند. خاطر نشان می‌کنند که برزیل از کشورهای کم ید به حساب می‌آید و شیوع گواتر در بچه‌های مدارس این کشور $14/7$ درصد گزارش شده است (۱۷). میزان ید مصرفی روزانه می‌تواند از راه‌های مختلف بر اثر متی مازول در درمان پرکاری تیروئید موثر باشد. اولاً، ذخیره هورمونهای تیروئید ممکن است در مناطق کم ید بسیار مختصر باشد و لذا توقف سنتز هورمونهای تیروئید توسط متی مازول سبب می‌شود که غلظت هورمونهای تیروئید در سرم سریعتر کاهش یابد. درحالی‌که در مناطق بسیار ید ذخیره هورمونی در تیروئید زیاد است و لذا کاهش غلظت هورمونهای تیروئید در سرم مدتها به طول می‌انجامد، ثانیاً "احتمال می‌رود که متابولیسم متی مازول در داخل تیروئید در بیماران که در مناطق کم ید زندگی می‌کنند نقصان داشته باشد.

کاهش متابولیسم داخل تیروئیدی مشتقات تیونامید در موشهایی که تحت رژیم کم ید نگهداری شده‌اند، نشان داده شده است (۱۸ - ۲۰) و پس از این تحقیقات، پیشنهاد شده است که برای اثر بهتر داروهای تیونامید در درمان پرکاری تیروئید بهتر است بیماران را تحت رژیم با ید کم قرار داد (۲۰)، ثالثاً، نشان داده شده است که در توقف آنزیم پراکسیداز، متی مازول با ید اثر رقابتی دارد و غلظت زیاد ید داخل تیروئید ممکن است سبب کاهش اثر متی مازول شود (۳)، بالاخره، ممکن است جذب مشتقات تیونامید و متابولیسم محیطی آنها نیز در افرادی که در مناطق کم ید زندگی می‌کنند تغییراتی داشته باشد، ولی در این مورد تاکنون تحقیقی ارائه نشده است.

باتوجه به اینکه تجویز دوزهای پیشنهاد شده در کتب معتبر داخلی و آندوکرینولوژی (غده‌های درون ریز) سبب کم کاری غده تیروئید در نصف بیماران ساکن تهران شده است، توصیه می‌شود دوز موثر و بدون عارضه متی مازول و سایر داروهای ضد تیروئید در هر یک از مناطق دنیا به طور جداگانه

۲۶٪ در FT_3I) کاهش مختصر غلظت هورمونهای تیروئید پس از درمان با ۳۰ میلی گرم متی مازول در روز در بیماران که در مناطق بسیار ید ساکن اند قبلاً "هم گزارش شده است (۱۰). از آنجا که علائم بالینی پرکاری تیروئید، اندازه گواتر و غلظت هورمونهای تیروئید قبل از شروع درمان در ساکنان تهران و بوستون تفاوت مشخصی را نشان نمی‌دهد، به نظر می‌رسد که تنها عامل مهم در این اختلاف پاسخ بیماران به متی مازول در این دو منطقه، میزان ید مصرفی روزانه باشد. مع هذا از آنجا که چنین پاسخ سریعی به داروهای ضد تیروئید در مناطق کم ید تا کنون گزارش نشده است ممکن است عوامل دیگری نیز در این امر دخالت داشته باشند.

مشتقات تیونامید سبب کاهش تبدیل منوید و تیروزین (MIT) به دی‌یدو تیروزین (DIT) و کاهش جفت شدن دی‌یدو تیروزین‌ها می‌شوند و احتمالاً "این اثر از طریق بی‌اثر کردن آنزیم پروکسیداز تیروئید انجام می‌گیرد. نتیجه اثر تیونامیدها کاهش سنتز هورمونهای تیروئید است و این داروها بر سرعت آزاد شدن هورمونها از تیروئید اثر ندارند. گواهی که پروپیل-تیوآوراسیل (PTU) سبب کاهش تبدیل T_4 به T_3 در باخته‌های کید و کلیه و سایر یاخته‌های بدن می‌شود، متی مازول فاقد این اثر است.

مشتقات تیونامید اولین بار در سال ۱۹۴۳ در درمان پرکاری تیروئید به کار رفتند (۱۲). در این سال در آمریکا با افزودن ید به نمک‌های گواتر ناشی از کمبود ید پیشگیری شده بود. بررسی شیوع گواتر در بچه‌های مدارس نشان داد که نسبت گواتر از $38/6$ درصد در سال ۱۹۲۳ به $1/4$ درصد در سال ۱۹۵۱ کاهش یافته بود (۱۳). لذا مطالعات اولیه با داروهای تیونامید در درمان پرکاری تیروئید در مناطقی انجام شد که از نظر مصرف روزانه ید غنی بودند. در سال ۱۹۵۰ دوز درمانی PTU توسط استوود (Astwood) (۱۴) و ویلیامز (Williams) (۱۵) بین ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی گرم (متوسط ۳۰۰ میلی گرم) در روز پیشنهاد شد و در کتابهای غده‌های درون ریز که در سالهای بعد چاپ شدند به میزان ۳۰۰ تا ۶۰۰ میلی گرم در روز افزایش یافت (۱۶).

دوز پیشنهاد شده برای متی مازول یک دهم دوز PTU بود. با این مقدار درمانی، طبیعی شدن عمل تیروئید و عادی شدن وضع متابولیکی بدن بین ۶ هفته (۱۶) تا ۳ ماه (۴) به طول می‌انجامد.

اینجا نتوانسته‌ام مقاله‌ای پیدا کنم که در آن در مورد مقدار موثر داروهای تیونامید در مناطق کم ید تحقیق

بررسی شود. این بررسی سؤال بسیار مهمی را مطرح می کند. آیا این تفاوت که در اثر متیمازول مشاهده شده است در مورد سایر داروهای ضد تیروئید صدق می کند؟ و آیا بهتر نیست که به جای تقلید کورکورانه از دوزهایی که در کتب معتبر پزشکی و دارو-سازی پیشنهاد شده است، محققین با مقادیر و روش درمانی هر دارویی را به طور مستقل برای کشورمان تعیین کنند؟

Abstract

The response to methimazole [1-methyl-2-mercaptoimidazole, MM1] therapy was evaluated in 18 patients with diffuse toxic goitre residing in an area of iodine deficiency (Tehran) and in 18 such patients residing in an area of iodine sufficiency (Boston). Free T_4 index (FT_4I) decreased from 22.9 ± 4.8 to 4.9 ± 4.3 in Tehran and from 23.8 ± 5.2 to 17.0 ± 4.1 in Boston, 4 weeks after administration of MM1 10 mg three times daily. Free T_3 index (FT_3I) decreased from 489 ± 124 to 117 ± 58 in Tehran and from 512 ± 250 to 368 ± 152 in Boston. In patients residing in Tehran, FT_4I was normal in 9 (< 6.3 in 6), above normal in one, and subnormal in 8 (44%) four weeks after such therapy. In 4 of 8 patients with subnormal FT_4I , serum TSH was also above normal and clinical findings of hypothyroidism were evident. These results indicate that treatment with recommended textbook doses of MM1 causes hypothyroidism in patients residing in Tehran, an area of iodine deficiency. Furthermore, they support the hypothesis that dosage of thionamide compounds and duration of their initial high doses necessary to induce euthyroidism may vary in various parts of the world.

مراجع

1. Langer, R., Greer, MA "Antithyroid Substances and Naturally Occuring Goitrogens". Karger, Basel, 1977, 178.
2. Richards, J.B., Ingbar, SH. "The Effects of propylthiouracil and perchlorate on the biogenesis of thyroid hormone". Endocrinology, 1959, 65:198.
3. Taurog, A. "Thyroid peroxidase and thyroxine biosynthesis. Recent Prog. Horm. Res. 1970, 26:189.
4. McClung, M.R., Greer, M.A. "Treatment of hyperthyroidism." Ann Rev. Med. 1980, 31:385.
5. Solomon, DH. "Treatment: Antithyroid drugs, surgery, radioiodine; selection of therapy." in: Werner SC, Ingbar SH (eds) The thyroid. Harper & Row, Hagerstown, 1978, 814.
6. Romaldini, J.H., Bromberg N, Werner, RS, Tanaka, L.M. Rodrigues, H.F. Werner, MC., Farah, C.S., Rei, E.C. "Comparison of effects of high and low dosage regimens and antithyroid drugs in the management of Graves' hyperthyroidism. "J.Clin.Endocrinol Metab. 1983. 57:563.
7. Emami, A. Shabazi, H., Sabzevar, M, Gawam, Z, Sarkissian, N. Hamed, P., Hedayat, H. "Goitre in Iran." Am. J Clin. Nutr. 1969, 22:1584.
8. Trowbridge, F.L. Hand, KA. Nichaman, MZ., "Findings relating to goitre and iodine in the ten-state nutrition survey." Am. J. Clin. Nutr. 1975, 28:712.
9. Sawin, C.T. Chopra, D., Albano, J., Azizi, F., "The free triiodothyronine (T3) index. Ann. Intern. Med. 1978. 88:474.
10. Greer, M.A., Kammer H, Bouma, D.A. "Short-term antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease". N Engl. J. Med. 1977, 297:173.
11. Geffner, D.L., Azukikawa, M., Hershman, J. M., "Propylthiouracil blocks extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothy-

- ronine and augments TSH secretion in man." J. Clin. Invest. 1975, 55:224.
12. Astwood, B. "Treatment of hyperthyroidism with thiourea and thiouracil". JAMA, 1943, 122:78.
 13. Brush B.E., Altlan, J.K. "Goitre prevention with iodized salt:" Results of a 30-year study. J. Clin. Endocrinol-Metab. 1952. 12:1380.
 14. Astwood, H.B. "Clinical use of antithyroid drugs!" In: Soskin S. (ed) Progress in clinical Endocrinology. Grune & Stratton, New York, 1952, 79.
 15. Williams R.H. "Thyroid." In: Williams, R.H. (ed) Textbook of Endocrinology. WB Saunders, Phil., 1950, 131.
 16. Ingbar S.H., Woeber, K.A. "The thyroid gland." In: R.H. Williams (ed) Textbook of Endocrinology. WB Saunders, Phil., 1981, 193.
 17. Mederios-Neto, C.A., Dunn, J.T. "Central and South America." Stanbury, J.B., Hetzel, B.S. (eds) Endemic Goitre and Endemic Cretinism. Iodine Nutrition in Health and Disease. Wiley & Sons Inc, New York, 1980, 3.
 18. Maloof, F., Soodak, M. "The oxidation of thiourea, a new Parameter of thyroid function." Cassano C, Andreoli M (eds) Current Topics in Thyroid Research, Academic Press, New Yourk, P277
 19. Marchant, B., Papapetrou, P. D., Alexander, W.D. "Relation between thyroid iodine content and the accunulation and oxidation of 35s methimazole in the rat." Endocrinology, 1975, 90:154.
 20. Nakashima, T., Taurog, A., Riesco, G, "Mechanism of action of thiourey-lene antithyroid drugs: Factors affecting intrathyroidal metabolism of propylthiouracil and methimazole in rats." Endocrinology, 1978, 103:2187.
 21. Degroot, L.J., Davis, A.M., "Studies on the biosynthesis of iodothyrosines": A soluble thyroidal-iodide-Peroxidase thyrosine-iodinase system. Endocrinology 1962, 70:492.