مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
سال چهاردهم، شماره ۱ و ۲، صفحه ۱۰

## مقالات پژوهشی

## ORIGINAL ARTICLES

# اثر درمانی تیروکسین در کاهش اندازه گره‌های سرد تیروئید

دکترمعصومه میراسماعیلی+، دکترمریم عزیزی+ و دکتر فریدون عزیزی*

اگر چه درصدی از گره‌های سرد تیروئید ممکن است حاوی ضایعات نئوپلاستیک بدخیم باشد (۱ ـ ۵) ولی با توجه به شیوع گواتر گره‌دار (۶ و ۷) و نادر بودن سرطان تیروئید (۶ و ۸) نیازی نیست که همه گره‌های سرد تیروئید با عمل جراحی برداشته شوند (۹). زیرا مرگ و میر عوارض ناشی از عمل جراحی از از ضایعات بدخیم احتمالی بیشتر خواهد بود. لذا پس از مطالعه عوامل ریسکی (Risk factors) و احتمالاً تکه‌برداری (بیوپسی) با سوزن، در بسیاری از موارد درمان با فرآورده‌های حاوی هورمون‌های تیروئید جهت توقف TSH و کاهش اندازه گره تیروئید به کار می‌رود. با اینکه اکثر مطالعات انجام شده نشانداده‌اند که تجویز هورمونهای تیروئید سبب کاهش اندازه گره می‌شود (۵ و ۸، ۱۰ ـ ۱۵)، ولی حداقل دو بررسی (۱۶ و ۱۷) که یکی از آنها دقیقتر انجام شده است (۱۷) کاهش قابل ملاحظه‌ای در اندازه گره تیروئید را گزارش نکرده‌اند. از آنجا که همه این بررسیها در مناطقی که ید کافی وجود دارد، انجام شده؛ و از آنجا که تا کنون چنین مطالعه‌ای در ایران انجام نگرفته است، برآن شدیم که با مطالعهٔ پرونده بیمارانی که تحت این نوع درمان قرار گرفته بودند اثر مصرف هورمونهای تیروئید بر اندازه گره‌های سرد تیروئید را بررسی نماییم.

**روش مطالعه.** این مطالعه به صورت گذشته‌نگر انجام شد. در یک کلینیک تخصصی غدد درون‌ریز، کلیه بیماران مراجعه کننده برحسب نشخیص بیماری طبقه‌بندی شدند. لذا با توجه به کتابچه راهنما دستیابی به پرونده آنان ممکن بود. بیمارانی که گره تیروئید داشتند ابتدا اسکن می‌شدند و در بسیاری از آنان آزمونهای عمل تیروئید (اندازه‌گیری $T_3$,$T_4$ ,TSH, $RT_3$ uptake) به عمل آمد و در افرادی که تشخیص گره سرد با کارکرد طبیعی (Euthyroid Cold nodule) داده می‌شد، درمان با تیروکسین*، روزانه ۱۰۰ تا ۱۵۰ میکروگرم شروع می‌گردید و به کلیه بیماران تذکر داده می‌شد که هر ۳ تا ۴ ماه یک بار جهت بررسی مجدد مراجعه کنند. در نخستین مراجعه پس از درمان در صورتی که اندازهٔ گره تیروئید کاهش نیافته بود، با توجه به علایم بالینی بیمار، مقدار تیروکسین بین ۲۵ تا ۵۰ میکروگرم افزایش داده می‌شد. در هر نوبت مراجعه، تخمین اندازه گره تیروئید توسط متخصص غدد، به صورت دو بعدی اندازه‌گیری و ثبت می‌گردید.

+کارورزان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
* استاد دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* لوو تروکسین، ایران هورمون

کلیه پرونده‌های بیمارانی که از سال ۱۳۶۲ تا سال ۱۳۶۸ با تشخیص گره سرد مراجعه نموده و پس از شروع درمان با تیروکسین حداقل یک بار جهت بررسی مجدد رجوع کرده بودند، جهت این مطالعه برگزیده شدند. پرسشنامه‌ای جهت اخذ اطلاعات ـ شامل سن، جنس، آزمایشهای تیروئید، وجود یا عدم وجود گواتر با گره، دوز تیروکسین در شروع و ادامه درمان، اندازه گره قبل از درمان و در فواصل ۳ تا ۴، ۸، ۱۲، ۱۸، ۲۴ ماه پس از درمان ـ تهیه شد و اطلاعات موجود در پرونده‌ها به پرسشنامه منتقل شد.

بیماران از روی اندازه گواتر ـ با درنظر گرفتن بزرگترین قطر ـ به پنج گروه تقسیم شدند:

۱) به اندازه نخود (Pea size) یا کوچکتر؛ ۲) از اندازه نخود تا ۲ سانتیمتر؛ ۳) بین ۲ تا ۳ سانتیمتر؛ ۴) بین ۳ تا ۴ سانتیمتر؛ و ۵) بزرگتر از ۴ سانتیمتر.

باتوجه به اثر درمانی تیروکسین بر اندازه گره تیروئید، چهار نوع اثر مشخص شد:

۱) محو کامل گره: وقتی که تجویز تیروکسین سبب شده بود که گره تیروئید قابل لمس نباشد؛

۲) کاهش چشمگیر اندازه گره: هنگامی که اندازه گره بیشتر از ۳۰ و کمتر از ۱۰۰ درصد کاهش یافته بود؛

۳) بدون تغییر قابل ملاحظه: این اصطلاح در مورد گره‌هایی به کار رفت که پس از درمان با تیروکسین، اندازه گره کمتر از ۳۰ درصد کاهش پیدا کرد؛

۴) افزایش اندازه گره: در مواردی به کار می‌رفت که اندازه گره، پس از درمان بزرگتر شده بود.

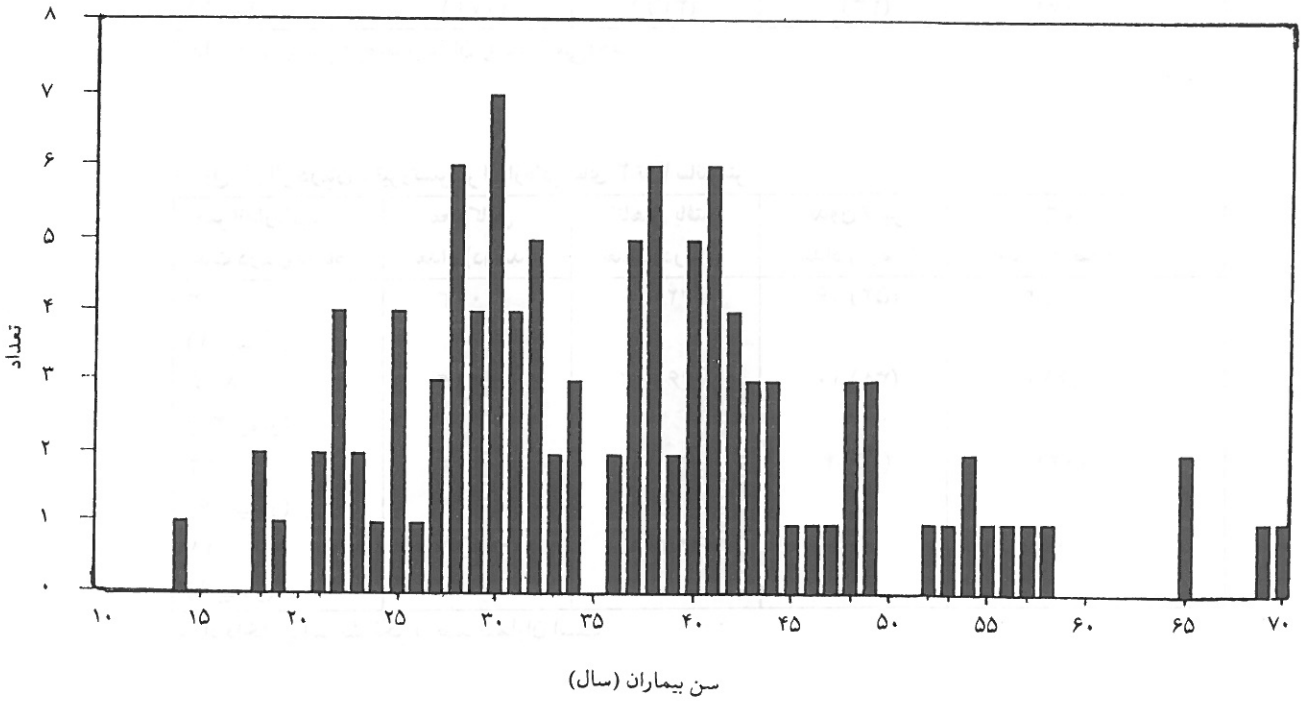
## نتایج

تعداد کل بیمارانی که پرونده آنان بررسی شد، ۱۰۸ نفر بودند: ۹۶ زن (۸۹ درصد) و ۱۲ مرد (۱۱ درصد) (نسبت زن به مرد ۸/۱). شکل ۱ توزیع سنی کل بیماران و جدول ۱ توزیع سنی، به

**جدول ۱) توزیع سنی ۱۰۸ بیمار باگره تیروئید به تفکیک جنس**

| جنس<br>سن (سال) | مرد | زن | کل بیماران |
|---|---|---|---|
| ۰ ـ ۲۰ | - | ۴ | ۴ (۳/۵) |
| ۲۰ ـ ۳۰ | ۱ | ۲۵ | ۲۶ (۲۴) |
| ۳۰ ـ ۴۰ | ۴ | ۳۲ | ۳۶ (۳۳) |
| ۴۰ ـ ۵۰ | ۵ | ۲۵ | ۳۰ (۲۹) |
| ۵۰ ـ ۶۰ | ۱ | ۷ | ۸ (۷) |
| بیشتر از ۶۰ | ۱ | ۳ | ۴ (۳/۵) |
| جمع | ۱۲ (۱۱) | ۹۶ (۸۹) | ۱۰۸ |

اعداد داخل پرانتز درصد بیماران را مشخص می‌کند




**شکل ۱) توزیع سنی در ۱۰۸ بیمار که گره سرد تیروئید دارند**

تفکیک جنس، را نشان می‌دهد. ۸۵ درصد بیماران بین ۲۰ تا ۵۰ سالگی بودند؛ فقط ۳ زن کمتر از ۲۰ و ۳ زن و یک مرد بیشتر از ۶۰ سال داشتند.

**اثر درمان با تیروکسین بر گره‌های تیروئید.** تاثیر درمان تیروکسین در هر یک از گروههای پنجگانه به شرح زیر است:

الف) گره‌های به اندازه نخود یا کوچکتر. ۶ نفر از بیماران در این گروه جای داشتند. ۳ تا ۴ ماه پس از درمان در ۵ نفر گره تیروئید محو شد. فقط در یک نفر ــ به رغم درمان یکسان تیروئید (۲۰۰ میکروگرم) در اندازه گره هیچگونه تغییری مشاهده نشد. حداکثر مقدار تیروکسین که در این گروه تجویز شد ۲۷± ۱۰۵ میکروگرم در روز بود.

ب) گره‌های به اندازه نخود تا ۲ سانتیمتر. تعداد بیماران این گروه ۱۹ نفر بودند. نتایج درمان با تیروکسین در این گروه، در جدول ۲ نشانداده شده است. پس از ۳ تا ۴ ماه درمان ۱۰ درصد گ ه‌ها کاملاً محو شدند؛ ۵۳ درصد آنها کاهش یافته؛ و ۳۷ درصد بدون تغییر باقیمانده بودند. مقدار تیروکسین تجویز شده به ترتیب ۵۳±۱۱۲، ۵۱±۱۳۰ و ۴۵±۱۱۴ میکروگرم در روز بود.

**جدول ۲) اثر درمان با تیروکسین بر گره‌های به اندزه نخود تا ۲ سانتیمتر**

| تغییر اندازه‌گره<br>مدت درمان به ماه | محو کامل<br>تعداد (درصد) | کاهش یافته<br>تعداد (درصد) | بدون تغییر<br>تعداد (درصد) | بزرگتر<br>تعداد (درصد) |
|---|---|---|---|---|
| ۳ـ۴<br>(۱۹ بیمار) | ۲ (۱۰) | ۱۰ (۵۳) | ۷ (۳۷) | ۰ |
| ۶ـ۸<br>(۱۴ بیمار) | ۲ (۱۴) | ۸ (۵۷) | ۴ (۲۹) | ۰ |
| ۱۲<br>(۱۲ بیمار) | ۳ (۲۵) | ۵ (۴۲) | ۴ (۳۳) | ۰ |
| ۱۸<br>(۶ بیمار) | ۱ (۱۷) | ۲ (۳۳) | ۲ (۳۳) | ۱ (۱۷) |

اعداد داخل پرانتز درصد بیماران را نشان می‌دهد

**جدول ۳) اثر درمان با تیروکسین بر اندازه‌گره‌های ۲ تا ۳ سانتیمتر**

| تغییر اندازه‌گره<br>مدت درمان به ماه | محو کامل<br>تعداد (درصد) | کاهش یافته<br>تعداد (درصد) | بدون تغییر<br>تعداد (درصد) | بزرگتر<br>تعداد (درصد) |
|---|---|---|---|---|
| ۳ـ۴<br>(۳۱ بیمار) | ۳ (۱۰) | ۱۰ (۳۲) | ۱۶ (۵۲) | ۲ (۶) |
| ۶ـ۸<br>(۲۶ بیمار) | ۳ (۱۲) | ۱۲ (۴۶) | ۱۰ (۳۸) | ۱ (۴) |
| ۱۲<br>(۱۶ بیمار) | ۳ (۱۹) | ۷ (۴۴) | ۴ (۲۵) | ۲ (۱۲) |
| ۱۸<br>(۹ بیمار) | ۱ (۱۱) | ۸ (۸۹) | ۰ | ۰ |

اعداد داخل پرانتز نشانگر درصد بیماران است

۶ تا ۸ ماه پس از درمان از ۱۴ نفری که مراجعه کرده بودند در ۱۴ درصد گره وجود نداشت؛ در ۵۷ درصد اندازه گره کاهش یافته و در ۳۳ درصد بدون تغییر باقیمانده بود. مقدار تیروکسین مصرف شده در این مدت بیشتر از ۳ تا ۴ ماه اول و به ترتیب: ۷۰±۱۵۰، ۷۳±۱۲۰ و ۸۶±۱۷۵ میکروگرم در روز بود. در ماههای ۱۲ و ۱۸ پس از شروع درمان، تعداد مراجعان کاهش یافت ولی تفاوت عمده‌ای در تغییرات گره مشهود نبود. و در یکی از بیماران که اندازه گره افزایش یافته و تحت عمل جراحی قرار گرفته بود تشخیص آسیب شناسی، گواتر کولوئید بود.

ج) گره‌های بین ۲ تا ۳ سانتیمتر. اثر درمان با تیروکسین بر اندازه گره تیروئید، در ۳۱ بیماری که در این گروه جای داشتند، در جدول ۳ نشانداده شده است. سه تا چهار ماه پس از شروع درمان، در ۱۰ درصد موارد گره محو شد؛ در ۳۲ درصد کاهش یافت؛ در ۵۲ درصد بدون تغییر ماند و در ۶ درصد اندازه آن افزایش پیدا کرد. مقدار تیروکسین تجویز شده به ترتیب: ۳۰±۱۳۳، ۲۶±۱۲۵، ۲۷±۱۲۳ و ۱۵۰ میلیگرم در روز بود. در ۲۶ نفری که ۶ تا ۸ ماه پس از شروع درمان مراجعه کردند بر تعداد گره‌هایی که اندازه آنها کاهش یافته، افزوده شده و از تعداد آنها که اندازه‌شان تغییر نکرده کاسته شده بود. مقدار تیروکسین تقریباً شبیه ۳ تا ۴ ماه اول بود و در تنها بیماری که گره رشد کرده بود مقدار تیروکسین تجویز شده ۲۰۰ میکروگرم بود. نتایج به‌دست آمده در بیمارانی که یک سال و یک سال و نیم پس از شروع درمان مراجعه کردند نمی‌تواند مورد اطمینان باشد، زیرا بنظر می‌رسد که بیشتر، کسانی مراجعه کرده‌اند که اندازه گره آنان از ابتدا کاهش یافته بود.

د) گره‌های بین ۳ تا ۴ سانتیمتر. اثر درمان با تیروکسین بر اندازه گره تیروئید در این گروه که شامل ۲۷ بیمار بودند مشابه بیمارانی بود که گره‌های بین ۲ تا ۳ سانتیمتر داشتند (جدول ۴). با این تفاوت که ۳ تا ۴ ماه پس از درمان هیچیک از گره‌ها محو نشده ولی ۳ تا ۶ ماه بعد از درمان، ۲ گره (۸ درصد) محو شده بود. ۳ تا ۴ ماه پس از درمان ۴۴ درصد و ۶ تا ۸ ماه پس از درمان ۵۰ درصد گره‌ها کاهش اندازه را نشان می‌دادند. مقدار تیروکسین مصرفی در دوبیماری که گره‌شان محو شده بود ۳۵±۱۲۵ بود؛ در آنها که اندازه گره کاهش داشت در ۳ ـ ۴ ماه اول ۴۴±۱۴۶ و در ۳ ـ ۴ ماه دوم ۳۴±۱۲۵ بود؛ در بیمارانی که تغییری در اندازه گره نشان نمی‌دادند در ۳ ـ ۴ ماه اول ۴۸±۱۴۷ و در ۳ ـ ۴ ماه دوم ۷۲±۱۵۸ میکروگرم بود. تنها بیماری که افزایش اندازه گره را نشان می‌داد در ۳ ـ ۴ ماه اول ۱۲۵ و در ۳ ـ ۴ ماه دوم ۲۰۰ میکروگرم تیروکسین مصرف می‌کرده است. در این گروه نیز نتایج ۱۲ و ۱۸ ماه پس از شروع درمان، به علت عدم مراجعه تعداد زیادی از بیماران، قابل نتیجه‌گیری نیست.

ه) گره‌های بزرگتر از ۴ سانتیمتر. ۲۵ نفر در این گروه جای داشتند. همانگونه که در جدول ۵ دیده می‌شود فقط در یک بیمار آنهم یک سال پس از شروع درمان گره تیروئید محو شده بود؛ مع‌هذا، درصد کاهش اندازه گره در این گروه نیز قابل توجه بود. اندازه گره‌ها ۳ ـ ۴ ماه پس از شروع درمان ۴۴ درصد؛ ۶ تا ۸ ماه ۷۳ درصد و یک سال بعد ۵۰ درصد کاهش یافته بود. مقدار داروی مصرفی در این گروه در ۳ ـ ۴ ماه اول ۳۱±۱۳۰ و در ۳ ـ ۴ ماه دوم ۳۸±۱۳۴ میکروگرم بود. میزان تیروکسین مصرفی در گروهی که اندازه گواتر بدون تغییر بود به ترتیب ۴۶±۱۳۸ و

**جدول ۴) اثر درمان با تیروکسین بر گره‌هایی که ۳ تا ۴ سانتیمتر هستند.**

| تغییر اندازه گره<br>مدت درمان به ماه | محو کامل<br>تعداد (درصد) | کاهش یافته<br>تعداد (درصد) | بدون تغییر<br>تعداد (درصد) | بزرگتر<br>تعداد (درصد) |
|---|---|---|---|---|
| ۳ ـ ۴<br>(۲۷ بیمار) | ۰ | ۱۱ (۴۴) | ۱۵ (۵۲) | ۱ (۴) |
| ۶ ـ ۸<br>(۲۴ بیمار) | ۲ (۸) | ۱۲ (۵۰) | ۹ (۳۸) | ۱ (۴) |
| ۱۲<br>(۱۸ بیمار) | ۱ (۶) | ۱۳ (۷۱) | ۳ (۱۷) | ۱ (۶) |
| ۱۸<br>(۹ بیمار) | ۲ (۲۲) | ۶ (۶۷) | ۱ (۱۱) | ۰ |

اعداد داخل پرانتز درصد بیماران را مشخص می‌کند

**جدول ۵) اثر درمانی تیروکسین بر گره‌های بزرگتر از ۴ سانتیمتر**

| تغییر اندازه‌گره<br>مدت درمان به ماه | محو کامل<br>تعداد (درصد) | کاهش یافته<br>تعداد (درصد) | بدون تغییر<br>تعداد (درصد) | بزرگتر<br>تعداد (درصد) |
|---|---|---|---|---|
| ۳ ـ ۴<br>(۲۵ بیمار) | ۰ | ۱۱ (۴۴) | ۱۴ (۵۶) | ۰ |
| ۶ ـ ۸<br>(۱۵ بیمار) | ۰ | ۱۱ (۷۳) | ۴ (۲۷) | ۰ |
| ۱۳<br>(۱۸ بیمار) | ۱ (۶) | ۹ (۵۰) | ۷ (۳۸) | ۱ (۶) |
| ۱۸<br>(۱۰ بیمار) | ۰ | ۸ (۸۰) | ۱ (۱۰) | ۱ (۱۰) |

اعداد داخل پرانتز درصد بیماران را مشخص می‌کند

۴۷±۱۳۱ میکروگرم در ۳ ـ ۴ ماه اول و دوم بود.

**رابطه اندازه‌گره و جواب درمان با تیروکسین.** جدول ۶ تأثیر مصرف ۳ تا ۴ ماه تیروکسین را بر اندازه گره‌های تیروئید در اندازه‌های مختلف نشان می‌دهد. ۵ گره از ۶ گره‌هایی که به اندازه نخود یا کوچکتر بودند و ۱۰ درصد از گره‌هایی که سه سانتیمتر یا کمتر قطر داشتند در این مدت محو شده ولی گره‌های بزرگتر از ۳ سانتیمتر کاملاً محو نشده بودند. اگر چه بنظر می‌رسد که درصد بیشتری از گره‌هایی که از اندازه نخود تا ۲ سانتیمتر قطر آنهاست در ۳ ـ ۴ ماه اول درمان (نسبت به آنها که بیش از ۲ سانتیمتر قطر دارند) کاهش یافته است، ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نیست. تأثیر درمان با تیروکسین پس از ۶ تا ۸ ماه براندازه گره‌های تیروئید در جدول ۷ آمده است. در تمام گروهها ۱۴ درصد محو، ۵۰ درصد کاهش اندازه، ۳۳ درصد بدون تغییر و ۳ درصد افزایش اندازه گره مشاهده شد. افزایش اندازهٔ گواتر مربوط به گره‌هایی بود که از ۲ سانتیمتر بیشتر قطر داشتند. به طور کلی تغییرات حاصله در گروههای مختلف پس از ۶ـ۸ ماه درمان ـ در مقایسه با همان تغییرات ـ ۳ تا ۴ ماه پس از درمان اگرچه بیشتر هستند ولی از نظر آماری تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌داد (جدول ۸). در تمام گروهها، ۱۲ ماه پس از شروع درمان ۱۲ درصد گره‌ها محو شدند؛ ۵۲ درصد کاهش پیدا کردند؛ ۳۰ درصد بدون تغییر و ۶ درصد افزایش یافته بودند. ۱۸ ماه پس از شروع درمان ۱۲ درصد گره‌ها محو؛ ۷۰ درصد کاهش؛ ۱۲ درصد بدون تغییر و ۶ درصد افزایش نشان می‌داد. تغییراتی که یک سال و ۱۸ ماه پس از درمان با تیروکسین حاصل شده، از آنجا که تعداد زیادی از بیمارانی که اندازه گره آنها کاهش نیافته مراجعه

**جدول ٦) اثر ۳ تا ۴ ماه درمان با تیروکسین بر گره‌های تیروئید با اندازه‌های مختلف**

| تغییر اندازه‌گره<br>اندازه‌گره اولیه | محو کامل | کاهش یافته | بدون تغییر | بزرگتر | تعدادکل |
|---|---|---|---|---|---|
| اندازه نخود یا کوچکتر | ۵ (۸۳) | ۰ | ۱ (۱۷) | ۰ | ۶ |
| بیشتر از نخود تا ۲ سانتیمتر | ۲ (۱۰) | ۱۰ (۵۳) | ۷ (۳۷) | ۰ | ۱۹ |
| ۲ تا ۳ سانتیمتر | ۳ (۱۰) | ۱۰ (۳۲) | ۱۶ (۵۲) | ۲ (۶) | ۳۱ |
| ۳ ـ ۴ سانتیمتر | ۰ | ۱۲ (۴۴) | ۱۴ (۵۱) | ۱ (۵) | ۲۷ |
| بیشتر از ۴ سانتیمتر | ۰ | ۱۱ (۴۴) | ۱۴ (۵۶) | ۰ | ۲۵ |
| جمع | ۱۰ (۹) | ۴۳ (۴۰) | ۵۲ (۴۸) | ۳ (۳) | ۱۰۸ |

اعداد داخل پرانتز نمایانگر درصد بیماران است

**جدول ۷) اثر ٦ تا ۸ ماه درمان با تیروکسین بر گره‌های تیروئید با اندازه‌های مختلف**

| تغییر اندازه گره / اندازه اولیه گره | محو کامل | کاهش یافته | بدون تغییر | بزرگتر | تعداد کل |
|---|---|---|---|---|---|
| اندازه نخود یا کوچکتر | ۵ (۸۳) | | ۱ (۱۷) | ۰ | ۶ |
| بیشتر از نخود تا ۲ سانتیمتر | ۲ (۱۴) | ۸ (۵۷) | ۴ (۲۹) | ۰ | ۱۴ |
| ۲ تا ۳ سانتیمتر | ۳ (۱۲) | ۱۲ (۴۶) | ۱۰ (۳۸) | ۱ (۴) | ۲۶ |
| ۳ تا ۴ سانتیمتر | ۲ (۸) | ۱۲ (۵۰) | ۹ (۳۸) | ۱ (۴) | ۲۴ |
| بیشتر از ۴ سانتیمتر | ۰ | ۱۱ (۷۳) | ۴ (۲۷) | ۰ | ۱۵ |
| جمع | ۱۲ (۱۴) | ۴۳ (۵۰) | ۲۸ (۳۳) | ۲ (۳) | ۸۵ |

اعداد خارج پرانتز تعداد گره‌ها و اعداد داخل پرانتز درصد آنها را نشان می‌دهند

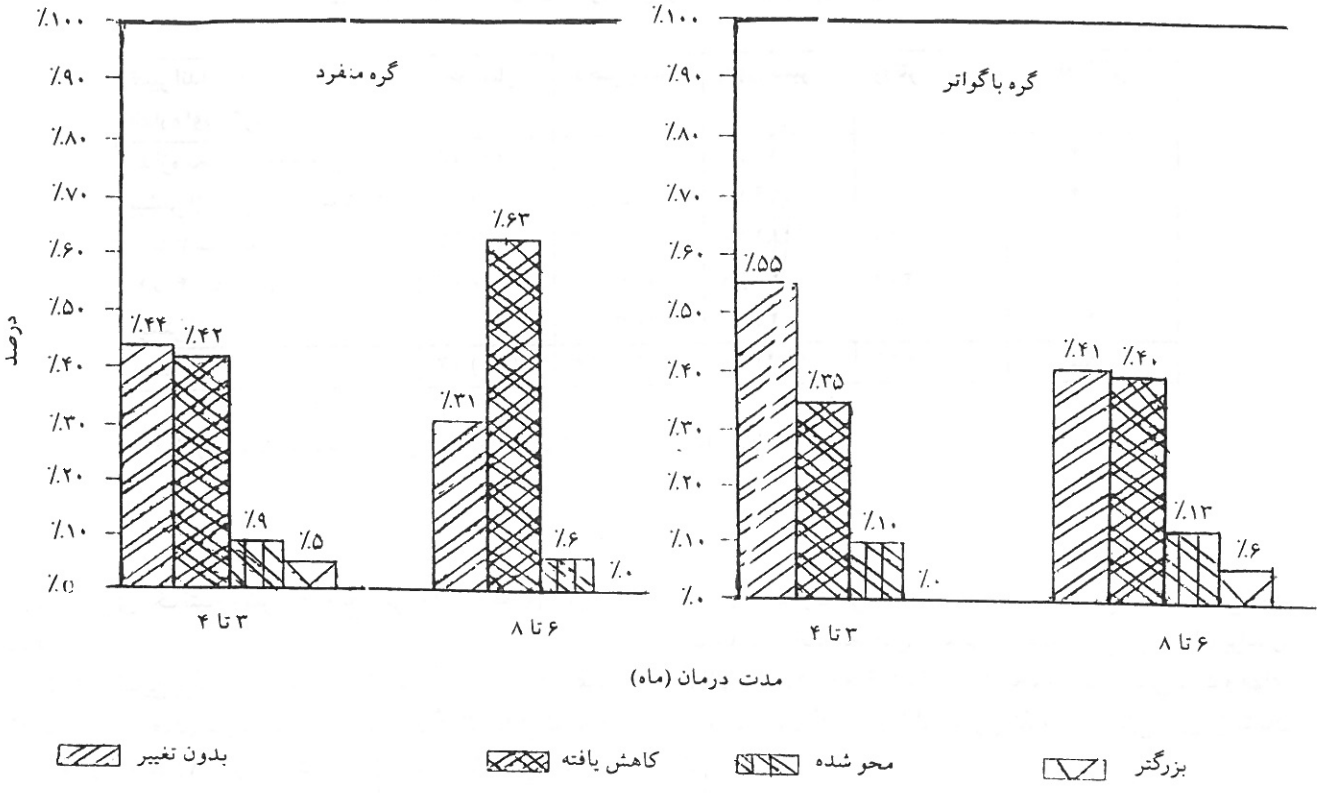
نکرده‌اند، برای یک نتیجه‌گیری صحیح نمی‌تواند راهنمای خوبی باشد.

اثر تیروکسین بر گره‌های منفرد و همراه با گواتر. از ۱۰۸ نفر، ۶۶ نفر (۶۱ درصد) دارای گره منفرد (بدون گواتر قابل لمس) بودند و در ۴۲ نفر (۳۹ درصد) گره تیروئید همراه با گواتر بود. اثر درمان با تیروکسین در هر دو گروه در شکل ۲ دیده می‌شود. اگرچه تغییرات مختصری مشهود است، ولی اثر درمان براندازه گواتر در ۳ـ۴ ماه و ۶ـ۸ ماه پس از تجویز تیروکسین در گروههای با و یا بدون گواتر از نظر آماری تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد.

**جدول ۸) مقایسه اثر درمان با تیروکسین بر گره‌های تیروئید با اندازه‌های مختلف در ۳ ـ ۴ ماه و ٦ تا ۸ ماه پس از درمان**

| مدت درمان (ماه) / اندازه اولیه گره | درصد گره‌های محو شده و کاهش یافته: ۳ـ۴ | ٦ـ۸ |
|---|---|---|
| اندازه نخود یا کوچکتر | ۸۳ (۶) | ۸۳ (۶) |
| بزرگتر از نخود تا ۲ سانتیمتر | ۶۳ (۱۴) | ۷۱ (۱۴) |
| ۲ تا ۳ سانتیمتر | ۴۲ (۳۱) | ۵۸ (۲۶) |
| ۳ تا ۴ سانتیمت | ۴۴ (۲۷) | ۵۸ (۲۴) |
| بیشتر از ۴ سانتیمتر | ۴۴ (۲۵) | ۷۳ (۱۵) |
| همه گره‌ها | ۴۹ (۱۰۸) | ۶۳ (۸۵) |

اعداد داخل پرانتز تعداد کل بیماران در هر گروه را در پایان مدت درمان نشان می‌دهد




شکل ۲) اثر درمان با تیروکسین بر اندازه گره‌های تیروئید. گره‌ها به دو گروه منفرد (بدون‌گواتر) و باگواتر تقسیم شده‌اند و اثردرمان، به‌طور جداگانه پس از ۳-۴ ماه و ۶تا۸ ماه پس از تجویز دارومشخص شده است

**جدول ۹)خلاصه‌ای از نتایج مقالات مربوط به اثر هورمونهای تیروئید بر اندازهٔ گره‌های تیروئید و مقایسه آنها باگزارش کنونی**

| نویسنده‌اول‌مقاله | سال‌انتشار | تعدادبیماران | گره‌های‌کوچک‌شده(درصد) | مدت‌درمان(ماه) |
|---|---|---|---|---|
| Schneenberg | ۱۹۶۲ | ۹۹ | ۳۹ | ۱۲ |
| Glassford | ۱۹۶۵ | ۱۱۱ | ۲۲ | ۳۶ |
| Shimaoka | ۱۹۷۴ | ۱۱۴* | ۶۱ | ۷ |
| Greenspan | ۱۹۷۴ | ۳۲ | ۵۹ | ۳ - ۶ |
| Thomas | ۱۹۷۶ | ۶۵ | ۴۱ | مشخص نیست |
| Liechty | ۱۹۷۷ | ۳۲ | ۹ | ۶ |
| Burrow | ۱۹۷۸ | ۳۷ | ۳۲ | چندماه تا چندسال |
| Blum | ۱۹۸۰ | ۸۳ | ۶۸ | ۳ |
| Getaz | ۱۹۸۰ | ۸۵ | ۶۰ | ۶ |
| Gharib | ۱۹۸۷ | ۵۳* | NS+ | ۶ |
| بررسی کنونی | ۱۹۹۰ | ۱۰۸ | ۴۹ | ۳ - ۴ |
| | | ۸۵ | ۶۳ | ۶ - ۸ |

* بررسی به صورت تصادفی و کور متقابل انجام شده است
+ تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نیست

## بحث

بررسی و درمان گره‌های تیروئید یکی از مشکلات عمده پزشکی است. مطالعه فرامینگهام که با معاینات دوره‌ای ۵۱۲۷ نفر در منطقه‌ای که یُد کافی وجود داشت نشانداده است که ۴/۲ درصد کل جامعه (۶/۴ درصد زنان و ۱/۶ درصد مردان) دارای گره تیروئید هستند و پس از ۱۵ سال گره جدید تیروئید در ۶۷ نفر (۱/۴ درصد) پیدا شده است. لذا یک فرد در طول عمر خود ۵ تا ۱۰ درصد احتمال دارد که گره تیروئید پیدا کند (۶). از همین بررسی استنباط می‌شود که اگر گروهی مورد مطالعه دقیق قرار گیرند سالانه در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر ۱۰۰ گره تیروئید ظاهر می‌شود؛ در حالی که، تعداد افراد جدیدی که سالانه تشخیص سرطان تیروئید در آنان داده می‌شود ۲ تا ۳ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ است.

در مطالعات کالبدگشایی (اتوپسی) تا ۵۰ درصد افرادی که اتوپسی عمومی می‌شوند دارای یک یا چند گره تیروئید هستند (۱۸). درصد بدخیمی در گره‌های سرد تیروئید در مناطقی که ید کافی وجود دارد بین ۵/۷ تا ۲۸/۷ درصد گزارش شده است (۱ ـ ۶)؛ ولی، در مورد شیوع گره سرد و نیز شیوع بدخیمی در آن، در مناطقی که با کمبود ید مواجه هستند، تنها یک گزارش جامع توسط بلفیور (Belfiore) و همکارانش در سال ۱۹۸۷ منتشر شد. طبق این بررسی، در منطقه‌ای که ید کم است در ۵/۱ درصد اهالی و در منطقهٔ با ید کافی در ۱/۹ درصد موارد گره تیروئید دیده شده است (۱۹). بدخیمی در گره سرد و در منطقه کم ید ۳ درصد و در منطقه‌ای که ید کافی وجود دارد، ۵/۵ درصد می‌باشد. بررسی خوبی که توسط دکتر صفا و همکارانش در سال ۱۳۶۴ در ایران انجام شد (انجام ۵۰۰ مورد بیوپسی تیروئید با سوزن) ۴/۴ درصد بدخیمی را در گره‌های سرد نشان داد(۲۰).

با توجه به بررسیهای انجام شده می‌توان گفت که شیوع گره سرد در جوامع ـ بویژه مناطقی که کمبود ید دارند ـ بین ۴ تا ۵ درصد است ولی درصد بدخیمی در گره تیروئید در مناطقی که کمبود ید وجود دارد از کشورهایی که یُد کافی دارند، کمتر است. لذا این روش که کلیه گره‌های سرد باید عمل جراحی شوند پذیرفته نیست: زیرا در هریک میلیون نفر ۴۳۰۰۰ گره سرد وجود دارد که حدود ۱۳۰۰ نفر آنان ضایعات بدخیم دارند. و از آنجا که از کل افرادی که گره سرد دارند تعداد کمی دچار سرطان هستند، لذا به طور مسلم عمل جراحی با مرگ و میر و عوارض بیشتری همراه خواهد بود؛ علاوه بر آن، حدود ۸۰ درصد ضایعات بدخیم تیروئید از نوع کاملاً تمایز یافته (well differentiated) می‌باشند که دارای سیر کند و درجه بدخیمی پایین هستند. بهمین جهت گره سرد تیروئید باید بر اساس علایم ریسکی انتخاب و تکه‌برداری با سوزن نازک انجام شود. در صورتی که بافت به دست آمده مشکوک به ضایعه بدخیم نباشد، درمان توقفی با هورمونهای تیروئید تجویز گردد.

تجویز داروهای حاوی هورمونهای تیروئید جهت درمان گواترها و گره‌های تیروئید به این دلیل است که افزایش غلظت هورمونهای تیروئید در سرم و سپس هیپوفیز سبب وقفه سنتز و ترشح TSH می‌گردد و چون TSH یکی از عوامل مؤثر در رشد یاخته‌های تیروئید است وقفه در ترشح آن با کاهش اندازه گواتر و گره‌ها همراه خواهد بود. ولی در مورد اثر هورمون درمانی بر کاهش اندازه گره‌های سرد تیروئید اتفاق نظر وجود ندارد. بررسی ۱۰ مقاله معتبر نشانگر آن است که بجز دو مقاله که در آنها درصد کاهش اندازه گره‌ها را صفر (۱۷) و ۹ درصد (۱۶) گزارش کرده‌اند، در ۸ گزارش دیگر ـ پس از درمان با هورمونهای تیروئید ـ بین ۳۲ تا ۶۸ درصد گره‌ها کوچکتر شده‌اند (۵،۸ و ۱۰ـ۱۵). در بررسی کنونی، ۴۹ درصد گره‌های سرد پس از سه تا چهار ماه و ۰/۶۳ درصد آنها پس از ۶ تا ۸ ماه درمان با تیروکسین کوچکتر شدند (جدول ۹). نتایج این بررسی تقریباً شبیه نتایجی است که ۳۰ سال پیش توسط استوود (Astwood) گزارش شده و در آن ۵۰ درصد کاهش اندازه گره را پس از درمان توقفی نشانداده است (۲۱). بدیهی است که اگر بررسی کنونی به صورت آینده‌نگر، تصادفی و کور متقابل (Randomized double blind) انجام می‌شد به مراتب اعتبار بیشتری می‌یافت؛ بخصوص اگر جهت اندازه‌گیری ابعاد گره از روشهای مطمئنتری (مانند سونوگرافی) استفاده می‌شد که تورش (bias) اندازه‌گیری با دست را مرتفع می‌کرد و نیز اندازه گره دقیقتر بررسی می‌شد؛ و نیز با انجام تست TRH از توقف TSH اطمینان حاصل می‌شد و بدین ترتیب نتایج به دست آمده می‌توانست از اطمینان بیشتری برخوردار باشد. مع‌هذا جالب توجه است که دو بررسی که به صورت تصادفی و کور متقابل انجام شده نتایج متفاوتی را ارائه نموده‌اند. طبق گزارش شیموآکا (Shimoaka) (۱۲) اثر درمان با هورمونهای تیروئید بر ۱۱۴ گره تیروئید، با ۶۱ درصد کاهش اندازه گره همراه بوده در حالی‌که قریب (۱۷)، پس از ۶ ماه درمان هیچگونه کاهشی را مشاهده نکرده است.

در مورد رابطه اندازهٔ گره پس از درمان با تیروکسین، بررسی کنونی نشان می‌دهد که بیشتر گره‌هایی که به اندازهٔ نخود بودند با درمان چند ماهه محو شده و قابل لمس نبودند؛ در حالی که، هیچیک از گره‌های بزرگتر از ۳ سانتیمتر پس از درمان محو نشدند. بجز این مورد، در زمینه رابطهٔ اندازه گره و کاهش آن پس از درمان با تیروکسین بررسی آماری هیچگونه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد و در نهایت پس از ۶ تا ۸ ماه، درمان از کل گره‌ها ۱۴ درصد محو شدند و ۵۰ درصد کاهش اندازه قابل توجه بیشتر از

۳۰ درصد را نشان دادند. همچنین از نتایج حاصله مشخص شد که طولانی شدن درمان تا ۶ الی ۸ ماه ــ در مقایسه با ۳ تا ۴ ماه درمان ــ در اندازه گره‌ها تغییرات آماری معنی‌داری ایجاد نمی‌کند، اگرچه در بعضی از بیماران اندازه گره کاهش می‌یابد. بررسیهای ۱۲ و ۱۸ ماه پس از درمان اگر چه کاهش بیشتر از اندازه گواتر و درصد آنها را در بعضی از بیماران نشان داد ولی به این دلیل که اکثر کسانی که گره‌های آنان در چند ماه اول کوچک نشده بود، مراجعه نکردند نتایج به دست آمده قابل اطمینان نیست و نیاز به بررسی مجدد دارد.

این بررسی به این سئوال نیز پرداخته است که آیا اثر درمان با تیروکسین بر اندازه گره تیروئید در گره‌های منفرد و یا همراه با گواتر متفاوت است؟ تفاوت اثر درمان در دو گره با و بدون گواتر مختصر و از نظر آماری معنی‌دار نیست؛ و درصدی که کاهش یافته و یا بدون تغییر مانده‌اند در هر دو گروه تقریباً به یک نسبت دیده شده‌اند.

از بررسی کنونی چنین نتیجه می‌شود که تا انجام یک بررسی جامع ــ که به روش تصادفی و کور متقابل با انجام سونوگرافی و تست TRH نتایج معتبرتری را عرضه کند ــ درمان توقفی با تیروکسین برای کاهش اندازه گره روش مناسبی در درمان و پیگیری گره‌های سرد تیروئید است. با این روش می‌توان امیدوار بود که تا ۶۳ درصد گره‌ها در ۶ تا ۸ ماه پس از درمان کاهش قابل توجهی در اندازه را نشان می‌دهند. اگرچه گزارش شده که حتی گره‌هایی که کوچک می‌شوند نیز ممکن است دارای ضایعات بدخیم باشند ولی این موارد بسیار اندک است (۱۶) و با اینکه به موارد بسیاری استناد شده ولی شیوع آن مشخص نیست و جای نگرانی ندارد. لذا روش مناسب برای تشخیص و درمان گره‌های سرد پیشنهاد می‌شود که در گره‌های منفرد سرد تیروئید ــ در صورتی که علایم خطری موجود باشد تکه‌برداری با سوزن نازک (FNAB) انجام شود و اگر نتیجهٔ تکه‌برداری مشکوک نبود درمان با ۱۰۰ تا ۱۵۰ میکروگرم تیروکسین شروع شود. مسلماً در مواردی که امکان تکه‌برداری وجود ندارد و یا به علت کمی تجربه نمی‌توان به جواب بیوپسی اطمینان داشت بهتر است که درمان توقفی انجام شود. پس از ۳ تا ۴ ماه اندازه حدود ۵۰ درصد گره‌ها کاهش نشان می‌دهد که در آنها مقادیر تجویز شده دارو ادامه می‌یابد و در بقیه، با انجام آزمون TRH و در صورتی که ممکن نباشد، با تعیین درصد جذب ید پرتوزا (رادیواکتیو) دوز دارو تنظیم گردد. بدیهی است که اگر TSH سرم پس از تزریق TRH افزایش نیابد و یا جذب ید پرتوزا کمتر از ۱۰ درصد باشد دوز دارو مناسب است والا باید مقدار بیشتری تیروکسین تجویز گردد. بررسی مجدد شامل تکه‌برداری مجدد و احتمالاً عمل جراحی در شرایطی توصیه می‌شود که با وجود کافی بودن مقدار تیروکسین تجویز شده، اندازه گره تیروئید افزایش یافته باشد.

## مراجع

1) Liechty RD,Graham M, Freemeyer P: Benign solitary thyroid nodules. Surg Gynecol Obstet 121: 571, 1965
2) Kendall LA, Condon BR: Prediction of malignancy in solitary thyroid nodules. Lancet 1: 107, 1969
3) Hoffman GL, Thompson NW, Heffron C: The solitary thyroid nodule: A reassessment. Arch Surg 105: 379, 1972
4) Broks JR: The solitary thyroid nodule. Am J Surg 125: 477, 1973
5) Burrow GN, Mujtaba Q, Livolsi V, Cornog J: The incidence of carcinoma in solitary cold thyroid nodules. Yale J Biol Med 51: 13, 1978
6) Vande JB, Gaston F A, Dawber TR: The significance of nontoxic thyroid nodules: Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. Ann Intern Med 69: 537, 1968
7) Van Herle AJ, Rich P, Britt-Marie EL et al: The thyroid nodule. Ann Intern Med96: 221, 1982
8) Blum M, Rothschild M: Improved nonoperative diagnosis of the solitary cold thyroid nodule: surgical detection based on risk factors and three months of suppression. JAMA 243: 242, 1980
9) Ridgway EC: Clinical evaluation of solitary thyroid nodules. In: SH Ingbar and LE Braverman (eds). Werner's The thyriod. J.B Lippincott, phil, 1986, P 1377
10) Schneeberg NG, Stahl TJ, Maldia G, Menduke H: Regression of goiter by whole thyroid of triiodothyronine. Metabolism 11: 1054, 1962
11) Glassford GH, Fowter EF, Cole WH: The treatment of nontoxic nodular goiter with desiccated thyroid: results and evaluation. Surgery 58: 621, 1965
12) Shmaoka K, SoKal JE: Suppressive therapy of nontoxic goiter. Am J Med 57: 576, 1974
13) Greenspan FS: Thyroid nodules and thyroid cancer. West J Med 121: 359, 1974
14) Thomas CG Jr, Buckawatter JA, Staab EV, Kerr Cy: Evaluation of dominant thyroid masses. Ann Surg 183: 463, 1976
15) Getaz EP, Shimako K, Fazach M, Friedman M, Rao U: Suppressive therapy for postirradiation thyroid nodules. Can J Surg 23: 558, 1980
16) Liechty RD, Stoffel PT, Zimmerman De, Silverberg SG: Solitary thyroid nodules. Arch Surg 112: 59, 1977
17) Gharib H, James EM, Charboneal JW, et al: Suppressive therapy with Levothyroxin for solitary thyroid nodules. A double- blind controlled clinical Study. N Engl J Med 317: 70, 1987
18) Mortenson JD, Woolner LB, Bennett WA: Gross and findings in clinicaly normal thyroid glands. J Clin Endocrinol Metab 151: 1270, 1955
19) Belfiore A, Larosa CL, Padova G et al: The frequency of cold nodules and thyroid malignancies in patients from an iodine - deficient area. Cancer 60: 3096, 1987
۲۰) صفا، علی محمد؛ دانشبد، آذر؛ قاضی سعیدی، رضا: بیوپسی تیروئید با سوزن. بررسی ۵۰۰ مورد مبتلا به ندول «سرد» تیروئید، مجله نظام‌پزشکی، سال نهم، ش۳، ص۱۸۵، ۱۳۶۴
21) Astwood EB, Cassidy CE, Aurbach GD: Treatment of goiter and thyroid nodule with thyriod. JAMA 174:459, 1960