

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای بالینی

راهنمای طبابت بالینی تشخیص و درمان پرکاری تیروئید

واحد مدیریت دانش بالینی - غدد و متابولیسم
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

بهمن ۱۳۹۵

مقدمه:

توسعه جوامع و گسترش نظام های سلامت، به ویژه در دو سده اخیر و نیز گسترش علوم پزشکی در جهان موجب شده است که تقریباً تمام کشورها به منظور برآورده شدن نیازهای سلامت محور خود، به تدوین راهنماهای بالینی (راهنماها، سیاست ها، استانداردها و پروتکل های بالینی) در راستای ارتقا سطح کیفی و کمی ارائه خدمت و همچنین تدوین سیاست های کلان در چارچوب استقرار پزشکی مبتنی بر شواهد گام بر دارند. از سویی ضرورت تعیین حدود و ثغور اختیارات دانش آموختگان حرف مختلف پزشکی و استاندارد فضای فیزیکی و فرآیندهای ارائه خدمات سبب شد تا تدوین شناسنامه های مرتبط به منظور افزایش ایمنی، اثر بخشی و هزینه اثر بخشی در دستور کار وزارت متبوع قرار گیرد.

اندازه گیری کیفیت برای جلب اطمینان و حصول رضایت آحاد جامعه، قضاوت در زمینه عملکردها، تامین و مدیریت مصرف منابع محدود، نیازمند تدوین چنین راهنماهایی می باشد. این مهم همچنین به سیاستگذاران نیز کمک خواهد نمود تا به طور نظام مند، به توسعه و پایش خدمات اقدام نموده و از این طریق، آنان را به اهدافی که نسبت به ارائه خدمات و مراقبت های سلامت دارند، نائل نماید تا به بهترین شکل به نیازهای مردم و جامعه پاسخ دهند. علاوه بر تدوین راهنماها، نظارت بر رعایت آنها نیز حائز اهمیت می باشد و می تواند موجب افزایش رضایتمندی بیماران و افزایش کیفیت و بهره وری نظام ارائه خدمات سلامت گردد. طراحی و تدوین راهنماهای مناسب برای خدمات سلامت، در زمره مهمترین ابعاد مدیریت نوین در بخش سلامت، به شمار می آید. اکنون در کشورمان، نیاز به وجود و استقرار راهنماهای ملی در بخش سلامت، به خوبی شناخته شده و با رویکردی نظام مند و مبتنی بر بهترین شواهد، تدوین شده است.

در پایان جا دارد تا از همکاری های بی دریغ معاون محترم درمان «جناب آقای دکتر محمد حاجی آقاجانی»، معاون محترم آموزشی «جناب آقای دکتر باقر لاریجانی» و شورای راهبردی تدوین راهنماهای بالینی در مدیریت تدوین راهنماهای طبابت بالینی، و نیز هیات های بورد و انجمن های علمی تخصصی مربوطه، اعضاء محترم هیئت علمی مراکز مدیریت دانش بالینی و همچنین هماهنگی موثر سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، وزارت کار، تعاون و رفاه اجتماعی و سازمان های بیمه گر و سایر همکاران در معاونت های مختلف وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تقدیر و تشکر نمایم.

انتظار می رود راهنماهای طبابت بالینی تدوین شده تحت نظارت فنی دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت و کمیته فنی تدوین راهنماهای بالینی، مورد عنایت تمامی نهادها و مراجع مخاطب قرار گرفته و به عنوان معیار عملکرد و محک فعالیت های آنان در نظام ارائه خدمات سلامت شناخته شود.

امید است اهداف متعالی نظام سلامت کشورمان در پرتو گام نهادن در این مسیر، به نحوی شایسته محقق گردد.

دکتر سید حسن قاضی زاده هاشمی

وزیر



تدوین کنندگان:

دکتر فرهاد حسین پناه

دکتر حسین دلشاد

دکتر بابک شفیعی

دکتر مهتاب نیرومند

تحت نظارت فنی:

گروه استانداردسازی و تدوین راهنماهای بالینی

دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردسازی و تعرفه سلامت

دکتر علیرضا اولیایی منش، دکتر مجید داوری، دکتر آرمان زندی، دکتر آرمین شیروانی، مجید حسن قمی،

دکتر عطیه صباغیان پی رو، دکتر مریم خیری، دکتر بیتا لشکری، مرتضی سلمان ماهینی



فهرست مطالب:

عنوان
پیش گفتار
سوال ۱- برای تعیین علت پرکاری تیروئید از چه روشهایی میتوان استفاده نمود؟
سوال ۲- چگونه میتوان علائم بیمار را در تیروتوکسیکوز کنترل نمود؟
سوال ۳- چگونه میتوان هیپرتیروئیدی ناشی از بیماری گریوز را کنترل و درمان نمود؟
سوال ۴- در صورت انتخاب ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت درمان بیماری گریوز، این رادیودارو چگونه باید تجویز شود؟
سوال ۵- بیماران مبتلا به بیماری گریوز، چگونه باید جهت درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) آماده شوند؟
سوال ۶- در درمان بیماری گریوز، ید رادیواکتیو (۱۳۱) با چه دوزی و در چه شرایطی تجویز می شود؟
سوال ۷- پیگیری بیمار پس از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت بیماری گریوز چگونه است؟
سوال ۸- درمان پرکاری تیروئید در بیماری گریوز پایدار، پس از درمان با ید رادیواکتیو چگونه است؟
سوال ۹- نحوه شروع داروهای ضد تیروئید برای درمان بیماری گریوز چگونه است؟
سوال ۱۰- نحوه پیگیری بیماران دریافت کننده داروهای ضد تیروئید چگونه است؟
سوال ۱۱- چگونه میتوان در بیماران دریافت کننده داروهای ضد تیروئید راکسیونهای آلرژیک را کنترل نمود
سوال ۱۲- طول مدت درمان با داروهای ضد تیروئید در بیماری گریوز چقدر است؟
سوال ۱۳- چگونگی انجام جراحی، در صورت انتخاب جراحی به عنوان درمان اولیه بیماری گریوز:
سوال ۱۴- نحوه ی آماده سازی بیماران مبتلا به بیماری گریوز برای تیروئیدکتومی به چه صورت می باشد؟
سوال ۱۵- روش جراحی انتخابی در بیماران مبتلا به بیماری گریوز چیست؟
سوال ۱۶- چه اقداماتی پس از جراحی تیروئید در بیماران مبتلا به بیماری گریوز توصیه میشود؟
سوال ۱۷- نحوه بررسی گره های تیروئید در بیمار مبتلا به بیماری گریوز چگونه است؟
سوال ۱۸- نحوه کنترل و درمان طوفان تیروئیدی چگونه است؟
سوال ۱۹- چگونه میتوان هیپرتیروئیدی ناشی از گواتر مولتی ندولر توکسیک و یا آدنوم توکسیک را کنترل و درمان کرد؟
سوال ۲۰- در صورت انتخاب ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت درمان Toxic Adenoma or Toxic Multi Nodular Goiter، این رادیودارو چگونه باید تجویز شود؟
سوال ۲۱- بیماران مبتلا به Toxic Adenoma or Toxic Multi Nodular Goiter چگونه باید جهت درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) آماده شوند؟
سوال ۲۲- گره (nodule) تیروئید، قبل از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) چگونه باید بررسی شود؟
سوال ۲۳- جهت درمان Toxic Adenoma or Toxic Multi Nodular Goiter ید رادیواکتیو (۱۳۱) با چه دوزی تجویز می شود؟



عنوان
سوال ۲۴- پیگیری بیماران مبتلا به Toxic Adenoma or Toxic Multi Nodular Goiter پس از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) چگونه است؟
سوال ۲۵- درمان بیماری Toxic Adenoma or Toxic Multi Nodular Goiter پایدار یا عود آن پس از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) چگونه است؟
سوال ۲۶- چگونه باید بیمار مبتلا به گواتر مولتی ندولر سمی و یا ندول سمی را برای عمل جراحی آماده نمود؟
سوال ۲۷- در بیمار مبتلا به گواتر مولتی ندولر سمی و یا ندول سمی کدام روش جراحی تیروئید توصیه می شود؟
سوال ۲۸- مراقبت های بعد از عمل جراحی تیروئیدکتومی به چه صورت است؟
سوال ۲۹- درمان بیماری پایدار یا عود کننده بعد از جراحی گواتر چند گرهی سمی و یا گره منفرد سمی تیروئید به چه صورت می باشد؟
سوال ۳۰- آیا داروهای ضد تیروئید در درمان گواتر چند گرهی یا آدنوم سمی تیروئید نقشی دارد؟
سوال ۳۱- نحوه درمان گریوز در کودکان و نوجوانان چگونه باید باشد؟
سوال ۳۲- در صورت انتخاب درمان دارویی نحوه درمان چگونه باید باشد؟
سوال ۳۳- پایش بیماران تحت درمان با متی مازول به چه صورت است؟
سوال ۳۴- پایش بیماران تحت درمان با پروپیل تیووراسیل به چه صورت است؟
سوال ۳۵- در برخورد با واکنشهای آلرژیک در کودکان و نوجوانان تحت درمان با متی مازول چه باید کرد؟
سوال ۳۶- طول دوره درمان با متی مازول در کودکان و نوجوانان مبتلا به بیماری گریوز چقدر است؟
سوال ۳۷- در صورت انتخاب ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت درمان اطفال مبتلا به بیماری گریوز، این رادیودارو چگونه باید تجویز شود؟
سوال ۳۸- اطفال مبتلا به بیماری گریوز، چگونه باید جهت درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) آماده شوند؟
سوال ۳۹- تجویز ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت درمان اطفال مبتلا به بیماری گریوز چگونه باید باشد؟
سوال ۴۰- در صورت انتخاب تیروئید کتومی ، نحوه اجرای آن چگونه باید باشد؟
سوال ۴۱- هیپرتیروئیدی تحت بالینی را چگونه باید درمان نمود ؟
سوال ۴۲- هیپرتیروئیدی همراه با افتاکمپاتی گریوز چگونه باید درمان شود؟
سوال ۴۳- چگونه باید تیروتوکسیکوزیس آشکار ناشی از ید را درمان نمود؟
سوال ۴۴- تیروتوکسینورس ناشی از سیتوکانیها را چگونه باید درمان کرد؟
سوال ۴۵- تیروتوکسیکوزیس ناشی از دریافت آمیودارون را چگونه باید درمان کرد؟
سوال ۴۶- درمان تیروتوکسیکوزیس ناشی از تیروئیدیت تحت حاد چگونه است؟
سوال ۴۷- تومور های مترشح TSH از غده هیپوفیز را چگونه میتوان کنترل و درمان نمود؟
سوال ۴۸- درمان تیروتوکسیکوز ناشی از تومور تخمدان (StromaOvarii) چگونه است؟
سوال ۴۹- روش کنترل و درمان تیروتوکسیکوز ناشی از کوریوکارسینوم (Choriocarcinoma) چگونه است؟

پیش گفتار:

اختلالات عملکرد تیروئید به ویژه تیروتوکسیکوز از جمله مواردی است که گروههای مختلف پزشکان (عمومی، تخصصی های مختلف) با آن مواجه می شوند. داشتن رویه نسبتاً یکسان در مواجهه با این اختلالات و درخواست حداقل آزمایشات لازم موجب افزایش اعتماد بیماران به جامعه پزشکی و همچنین کاهش هزینه های درمانی خانواده ها و کاهش در اتلاف بودجه های درمانی کشور خواهد شد.

راهنمای بالینی حاضر به سفارش دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی و با همت گروهی از متخصصین و پژوهشگران دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با استفاده از جدیدترین راهنماهای بالینی و مقالات این حوزه تدوین شده و در آن استفاده از نتایج مطالعات کشوری نیز لحاظ گردیده است. مدارک و موارد به صورت پرسش و پاسخ آمده تا پزشکان راحت تر از آن استفاده و به فراخور مشکل خود به قسمت مربوطه مراجعه نمایند و مشتمل بر ۴۹ سؤال و ۸۸ توصیه است.

امید است مجموعه حاضر بتواند در پاسخ به سئوالات رایج و برطرف کردن نیاز پزشکانی که بیماران دچار تیروتوکسیکوز و پرکاری تیروئید را اداره می نمایند و ارتقا خدمات استاندارد پزشکی به مردم کشورمان مفید و موثر واقع شود.

شیوه جستجو و بازیابی منابع و تدوین راهنمای بالینی:

در ابتدا یک کارگروه تخصصی شامل ۴ نفر از اعضای هیات علمی و محققین برجسته دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (۳ فوق تخصص غدد، ۱ متخصص طب هسته ای) تشکیل گردید و طی جلسه ای در مورد ضرورت تهیه راهنمای بالینی (ازجمله: شیوع بالای مشکلات تیروئید تحمیل هزینه های بی مورد به سیستم درمانی کشور و بیماران برای تشخیص و پیگیری با تستهای غیرموثر) و همچنین روش کار بحث و تبادل نظر انجام گرفت. پس از شور تصمیم گرفته شد که این راهنما به بحث در حوزه های ۱-آموزش علل تیروتوکسیکوز، ۲-افتراق و روش تشخیص علل تیروتوکسیکوز از پرکاری تیروئید، ۳-شناسایی درمانهای موجود برای درمان و مزایا و معایب هر روش درمانی، ۴-روش انتخاب بهترین درمان برای هرکدام از علل پرکاری تیروئید در بالغین و اطفال و نوجوانان به تفکیک ۵-آموزش روشهای پیشگیری و درمان عوارض هرکدام از درمانها بپردازد. در مرحله بعد جستجوی منابع لازم برای به دست آوردن الگو جهت بومی سازی انجام شد. یکی از اعضای گروه با گرایش غدد به همراه یک Librarian ماهر جستجوی منابع مربوط را بر عهده گرفتند. این جستجو با کلید واژه های:

“Thyrotoxicosis” OR “thyroid disorders” OR “hyperthyroidism” AND “guidelines”



در پایگاههای اطلاعاتی "Pubmed"، "Google scholar" و "Scopus" با محدودیت های زبان انگلیسی و تاریخ بالاتر از سال ۲۰۰۰ انجام گردید. همچنین در خانه پایگاههای اطلاعاتی آورده شده در جدول ۱ که راهنماهای بالینی معتبر در آنها ثبت و ارزیابی می شوند جستجو انجام شد. بدون شک در دسترس بودن نسخه کامل راهنمای بالینی یکی از شروط استفاده از آن بود. به علاوه جهت بومی سازی، استفاده از نتایج مطالعات کشوری در زمینه اداره و درمان پرکاری تیروئید نیز به منابع موجود افزوده شد.

جستجوی راهنما		
تعداد راهنماها	نشانی اینترنتی	منبع راهنما
۳	http://www.guideline.gov/	National Guidelines Clearinghouse (NGC)
۱	http://www.g-i-n.net/	Guidelines International Network (G-I-N)
۰	http://www.nice.org.uk/	National Institute for Clinical Excellence (NICE)
۰	http://www.sign.ac.uk/	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
۲	http://www.thyroid.org/thyroid-guidelines/	ATA
۱	https://www.aace.com/publications/guidelines	AACE

با توجه به اینکه حیطه توصیه های هر راهنمای بالینی تا حدود زیادی مجزا بود، به عنوان نمونه انجمن بیوشیمیستهای بالینی در حیطه مسائل مرتبط با تشخیص وارد شده بود، لذا از تمام راهنماها برای نوشتن قسمت مربوطه کمک گرفته شد. در ابتدا تعداد ۴۹ سوال در تمام حوزه های مربوط به تیروتوکسیکوز استخراج شد و تلاش گردید با توجه به اطلاعات و شرایط کشوری توصیه های مربوط به این سوالات مطابق شرایط بومی کشور ارائه گردد. برای پاسخ دادن به هر سوال علاوه بر استفاده از راهنمای بالینی و منابع آن، مقالاتی که از سال ۲۰۱۱ به بعد در زمینه پرکاری تیروئید به چاپ رسیده بودند نیز جستجو و مطالعه گردیدند. به صورت اختصاصی جستجوی منابع در هر یک از حوزه های مورد نظر پس از تفکیک به یکی از اعضای گروه سپرده شد. همچنین هر یک از اعضای گروه موظف گردیدند که مقالات کشوری را با مقالات دیگر مقایسه کرده و با توجه به شرایط موجود به سوالات مطرح

شده پاسخ دهند. سپس سئوالات به همراه پاسخهای داده شده در جلسات کارگروه مورد بحث قرار گرفتند. در فرایند اجماع از روش دلفی و جلسات بحث گروهی استفاده شد. در ادامه پیش نویس اولیه راهنمای بالینی به دست آمد و طی جلسات متعدد با حضور اعضای کارگروه مورد بحث قرار گرفت و نهایتاً در مورد هر توصیه به روش اجماع و در نظر گرفتن آراء حاضرین تصمیم نهایی اتخاذ شد.

درجه بندی اهمیت توصیه ها:

قوت هر توصیه و کیفیت شواهد موجود، بر اساس سیستم درجه بندی راهنمای American College of Physicians تعیین گردید.

کیفیت شواهد		قوت توصیه
بین فواید و مضرات، واضحاً، یکی بر دیگری برتری دارد.		بین فواید و مضرات، تعادل وجود دارد.
بالا (High)	قوی (Strong)	ضعیف (Low)
متوسط (Moderate)	قوی (Strong)	ضعیف (Low)
پایین (Low)	قوی (Strong)	ضعیف (Low)
برای تعیین قطعیت فایده یا ضرر، شواهد، ناکافی (Insufficient) است.		

مقدمه:

A- زمینه بیماری (Back ground):

در کل تیروتوکسیکوز به چند علت میتواند بروز نماید که این علل عبارتند از: ۱- تحریک نامتناسب و زیاد غده تیروئید بوسیله فاکتورهای محرک، ۲-فعال سازی سرشتی سنتز و ترشح هورمونهای تیروئید که منجر به آزاد سازی اتونوم مقادیر زیاد هورمونهای تیروئید میشود، ۳- آزاد سازی غیر فعال و پاسیو ذخایر هورمونی تیروئید به دنبال یک محرک عفونی، اتوایمیون، شیمیایی یا مکانیکال، ۴- دسترسی و تماس با منابع غیر تیروئیدی هورمون تیروئید شامل منابع داخلی مثل استروما اواری، متاستازهای فانکشنال سرطانهای متمایز تیروئید و منابع خارجی شامل تیروئیدیت ساختگی.

هیپرتیروئیدی تحت بالینی در اکثر موارد در نتیجه افزایش آزادسازی هورمون تیروئید از غده تیروئید ایجاد میشود و به صورت TSH پایین و یا غیرقابل بررسی در حضور T4 و T3 نرمال تعریف میگردد. هردو مورد پرکاری تیروئید آشکار و یا تحت بالینی منجر به یک سری علائم و نشانه های مشخصی میگردد.



بیماری گریوز یک اختلال خود ایمنی بوده که در آن TRAb (آنتی بادی بر علیه گیرنده تیروتروپین) با تحریک گیرنده TSH موجب افزایش تولید هورمون تیروئید می گردد. تاریخچه بیماری گریوز تیروئید شامل رشد ندولهای موجود در تیروئید و یا ایجاد ندولهای جدید و بروز اتونومی در طول زمان می باشد(۱).

در آدنوم توکسیک، تولید اتونوم هورمونهای تیروئید به علت موتاسیون فعال کننده سوماتیک ژنهای تنظیم کننده سنتز هورمون تیروئید می باشد. موتاسیون Germeline در ژنهای کد کننده رسپتور TSH میتواند منجر به پرکاری تیروئید اسپورادیک و یا فامیلیال غیر اتوایمونی همراه با بزرگی منتشر غده تیروئید شود(۲).

تولید اتونوم هورمون، به علت موتاسیون فعال کننده سوماتیک ژن تنظیم کننده فعالیت سلولهای فولیکولار ایجاد میگردد. تولید هورمون میتواند از حالت تحت بالینی تا پرکاری تیروئید آشکار پیشرفت نماید. و تجویز دوزهای دارویی (فارماکولوژیک) بد به چنین بیمارانی میتواند منجر به پرکاری تیروئید وابسته به ید(Iodine-Induced) گردد(۳).

به طور کلی، بیماری گریوز شایعترین علت پرکاری تیروئید در آمریکا می باشد. (۴، ۵) گرچه گواتر گره ای سمی شیوع کمتر از بیماری گریوز دارد، شیوع آن با افزایش سن و در حضور کمبود ید افزایش می یابد. بنابراین، در واقع گواتر ندولر سمی در افراد مسن ساکن نواحی با کمبود ید، ممکن است شایعتر از بیماری گریوز باشد(۶). برخلاف گواتر ندولر سمی که پیشرونده است (به جز موارد وابسته به ید)، خاموشی (رمیشن) بیماری گریوز تا یک سوم موارد بیماری، بدون درمان گزارش شده است(۷).

مکانیسم پرکاری تیروئید در تیروئیدیت های حاد و بدون درد، التهاب بافت تیروئید و آزادسازی هورمونهای موجود به داخل گردش خون می باشد. تیروئیدیت بدون درد علت حداقل ۱۰٪ هیپرتیروئیدی در بیماران بوده(۸) و در دوران پس از زایمان (تیروئیدیت پس از زایمان)(۹)، در جریان درمان با لیتیوم(۱۰) و یا سیتوکین ها(اینترفرون آلفا)(۱۱) و در ۵ تا ۱۰٪ افراد تحت درمان با آمیودارون(۱۲) بروز می نماید. تیروئیدیت تحت حاد به نظر میرسد به علت عفونت ویروسی بوده و با تب و درد تیروئید مشخص میگردد(۱۳).

هورمون های تیروئید تقریباً "همه بافتها و ارگانهای بدن را تحت تاثیر قرار میدهد. موجب افزایش تولید حرارت در بافتها، سرعت متابولیسم پایه (BMR) و کاهش سطح کلسترول خون و مقاومت عروقی سیستمیک می گردد. یکی از اثرات عمیق افزایش هورمونهای تیروئید در بدن بر روی سیستم قلبی و عروقی می باشد(۱۴). عوارض عدم درمان تیروتوکسیکوز به صورت کاهش وزن، پوکی استخوان، فیبریلاسیون دهلیزی(AF)، حوادث آمبولیک و حتی کلاپس قلبی-عروقی و مرگ می باشد(۱۵، ۱۶).

عملکرد سلولی هورمون تیروئید بوسیله T3 که فرم فعال هورمونهای تیروئید می باشد اعمال میگردد. T3 به پروتئین های رسپتور هسته ای باند شده و به عنوان فاکتور ترانس کریپشن عمل کرده و منجر به تنظیم بروز بسیاری از ژنها می گردد. به علاوه عملکرد غیر ژنومی هورمون تیروئید پارامترهای فیزیولوژیک مهمی را تنظیم می نماید.

علائم و نشانه های تیروتوکسیکوز آشکار و خفیف یا ساب کلینیکال مشابه بوده و فقط از نظر شدت متفاوت می باشد. تیروتوکسیکوز آشکار با منشاء اندوژن یا اگزوژن با افزایش هورمونهای تیروئید در سرم و کاهش TSH ($< 0.01 \mu\text{U/mL}$) مشخص می گردد. همچنین

تغییرات قابل اندازه گیری در سرعت متابولیسم پایه ، همودینامیک قلبی-عروقی و عملکرد روانی و عصبی-روانی وجود دارد(۱۷). فقط ارتباط متوسطی بین افزایش غلظت هورمونهای تیروئید و علائم و نشانه های بالینی وجود دارد، شکایات و علائم ناشی از افزایش تحریک آدرنرژیک شامل تکیکاردی و اضطراب بوده و به نظر میرسد در افراد جوانتر و با گواتر بزرگتر واضح تر می باشد(۱۸).

B) چگونگی بررسی و درمان اولیه تیروتوکسیکوز بالینی یا انسیدنتال

۱- چگونه میتوان شدت بیماری را در پرکاری تیروئید تعیین نمود؟

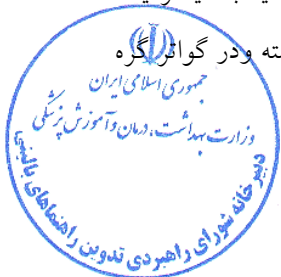
بررسی تظاهرات تیروتوکسیکوز و به خصوص عوارض احتمالی کاردیواسکولار و نوروماسکولار برای تصمیم گیری و تعیین برنامه درمانی اساسی است. اگرچه به نظر میرسد شدت علائم تیروتوکسیکوز با افزایش میزان سطح سرمی هورمونهای آزاد تیروئید (free T3, free T4) مرتبط می باشد، در یک مطالعه بر روی ۲۵ بیمار مبتلا به گریوز نشان داده شد که شدت علائم مربوط به بیماری گریوز ارتباطی با سطح سرمی هورمونهای آزاد تیروئید نداشته و ارتباط معکوس با سن بیمار دارد(۱۸). اهمیت سن به عنوان عامل تعیین کننده شیوع و شدت علائم پرکاری تیروئید اخیراً اثبات شده است(۱۹). بررسی قلبی بخصوص در افراد مسن تر ممکن است ضروری بوده و نیاز به انجام نوار قلب، اکوکاردیوگرافی، هولترمونیتورینگ و مطالعات پرفیوژن میوکارد باشد. علاوه بر تجویز بلوک کننده های گیرنده بتا (β -Blocker)(۲۰)، درمانهای اختصاصی قلبی-عروقی در جهت درمان ایسکمی همزمان میوکارد، نارسایی احتقانی قلبی و یا آریتمی های دهلیزی (۱۴) و درمان ضد انعقادی ممکن است برای بیماران با آریتمی دهلیزی ضروری باشد(۲۱). سایز گواتر، علائم انسدادی و شدت افتالموپاتی گریوز (بیماری التهابی در حفره اوربیت که همزمان با بیماری خود ایمنی تیروئید ایجاد می گردد) میتواند متناسب با شدت هیپرتیروئیدی و علائم پرکاری تیروئید نباشد.

از همه بیماران با پرکاری تیروئید مشکوک و یا شناخته شده باید شرح حال دقیق گرفته شده و معاینه فیزیکی شامل اندازه گیری سرعت ضربان نبض، فشارخون، سرعت تنفس و اندازه گیری وزن به عمل آید. به علاوه سایز غده تیروئید، وجود ویا عدم وجود تندرئس در تیروئید، منظم بودن غده و یا وجود ندول در تیروئید، عملکرد قلبی، ریوی و عصبی-عضلانی (۱۷، ۲۰، ۲۲)، وجود یا عدم وجود ادم محیطی، علائم چشمی و میگزدم جلوی تیبا باید بررسی گردد.

۲- برای تعیین علت پرکاری تیروئید از چه روشهایی میتوان استفاده نمود؟

توصیه ۱: در مواقعی که تابلوی بالینی تیروتوکسیکوز برای بیماری گریوز تشخیصی نمیباشد، اندازه گیری میزان جذب ید رادیواکتیو ضروری است. به علاوه در مواقع وجود ندولاریته در تیروئید، اسکن تیروئید هم باید انجام گردد.(۱/۰۰+)

در بیمار با بزرگی منظم غده تیروئید، شروع اخیر افتالموپاتی و پرکاری تیروئید متوسط تا شدید، تشخیص بیماری گریوز به اندازه کافی محتمل است و نیازی به بررسی بیشتر جهت تشخیص علت پرکاری تیروئید نمی باشد. در مواقعی که تشخیص مورد سوال می باشد اندازه گیری جذب ید رادیواکتیو (به جز در دوران بارداری) اندیکاسیون دارد و علل تیروتوکسیکوز با جذب ید بالا یا نزدیک نرمال را از علل بدون جذب ید افتراق میدهد.(جدول ۱). جذب ید در بیماران مبتلا به بیماری گریوز افزایش داشته و در گواتر گره



ای به جز در موارد تماس اخیر با ید (مثل رادیوکتراست) نرمال تا افزایش دارد. الگوی جذب ید در بیماری گریوز به جز در موارد وجود همزمان ندول یا فیروز به صورت منتشر می باشد. الگوی جذب در بیمار مبتلا به آدنوم سمی به صورت جذب ید در قسمت آدنوم و مهار جذب دریافت اطراف آدنوم و در لوب مقابل تیروئید می باشد. تصویر جذب ید در گواتر مولتی ندولر سمی به صورت نواحی متعدد افزایش و مهار جذب ید می باشد و در صورتی که اتونومی به صورت منتشر باشد افتراق آن از بیماری گریوز مشکل می باشد (۲۳).

میزان جذب ید در بیماران مبتلا به تیروئیدیت بدون درد، تیروئیدیت بعد از زایمان، تیروئیدیت تحت حاد، مصرف ساختگی هورمون تیروئید و مصرف اخیر مقادیر زیاد ید، نزدیک به صفر می باشد. میزان جذب ید بعد از تماس با مواد حاجب حاوی ید در ۱-۲ ماه قبل و یا با مصرف مواد غذایی حاوی مقادیر بالای غیر معمول ید مانند Kelp, seaweed soup ممکن است پایین باشد. با وجود این به جز در موارد تماس مکرر با ید، مانند زمان مصرف آمیودارون ندرتا "صفر" میشود. در مواقعی که تماس با مقادیر زیاد ید مورد شک می باشد (مانند مواقعی که جذب ید رادیواکتیو کمتر از حد مورد انتظار است) ولی در تاریخچه بیمار به خوبی مشخص نمی باشد، اندازه گیری میزان ید ادراری میتواند کمک کننده باشد.

در سیتی گرافی تکنیسیم از پرتکانات استفاده میشود که توسط غده تیروئید برداشت شده ولی متابولیزه نمی شود. در صورتی که نتایج آن در پایین محدوده جذب نرمال و فعالیت بالای زمینه ای باشد، میزان تماس کل بدن با اشیاء کمتر از اسکن با ید ۱۲۳ می باشد. در صورت وجود ندول در تیروئید هر کدام از انواع اسکن ها در تعیین علت پرکاری تیروئید قابل استفاده می باشد. اولتراسونوگرافی در تشخیص افتراقی علت تیروتوکسیکوز قابل استفاده نمی باشد. در مواردیکه استفاده از جذب ید ممنوع است مانند دوران بارداری یا شیردهی و یا در مواردیکه انجام آن مفید نمی باشد مانند تماس اخیر با ید، سونوگرافی با نشان دادن افزایش جریان داپلر رنگی در اثبات تشخیص علت پرکاری تیروئید ممکن است کمک کننده باشد (۲۴). جریان داپلر در افتراق انواع زیرگروه های تیروتوکسیکوز وابسته به آمیودارون و همچنین بیماری گریوز از تیروئیدیت تخریبی مورد استفاده قرار گرفته است.

یک روش جایگزین برای تشخیص بیماری گریوز اندازه گیری آنتی بادی بر علیه رسپتور TSH (TRAb) می باشد. این روش در مواردی که انجام اسکن یا جذب ید در دسترس نمی باشد و یا ممنوع است (مانند دوران بارداری و شیردهی) قابل استفاده می باشد. همچنین در موارد ممنوعیت استفاده از اسکن، اندازه گیری نسبت $T3$ به $T4$ total در تعیین علت پرکاری تیروئید می تواند مفید باشد. از آنجایی که در یک غده پرکار $T3$ نسبتاً بیشتر از $T4$ ساخته میشود، در بیماری گریوز و گواتر ندولر سمی این نسبت بیشتر از $20 \text{ (ng/}\mu\text{g)}$ و در تیروئیدیت بدون درد یا پس از زایمان کمتر از ۲۰ می باشد (۲۵).

در اکثر بیماران افتراق تیروئیدیت تحت حاد از تیروئیدیت بدون درد مشکل نمی باشد. تیروئیدیت تحت حاد معمولاً "دردناک" بوده، غده تیروئید در لمس سفت و سخت بوده و سرعت رسوب گلبولهای قرمز (ESR) تقریباً همیشه بیشتر از ۵۰ و گاهی بیشتر از ۱۰۰ میلیمتر در ساعت است. تیروئیدیت بدون درد ممکن است در دوران پس از زایمان بروز کرده و اغلب بیماران مبتلا سابقه شخصی یا فامیلی بیماری خود ایمن تیروئید داشته و به طور تیپیک غلظت پایین تا متوسط TPO-Ab دارند (۲۶).



در تیروئیدیت های قابل لمس، تحت حاد و بدون درد همزمان با هورمونهای تیروئید، تیروگلوبولین هم از تیروئید آزاد میگردد در صورتی که در موارد مصرف اگزوزن هورمون تیروئید آزاد شدن آن سرکوب می گردد. بنابراین در صورتیکه با گرفتن تاریخچه پزشکی مشخص نگردد، با اندازه گیری سطح سرمی تیروگلوبین و جذب ید رادیواکتیو نزدیک به صفر میتوان مصرف اگزوزن هورمون تیروئید را از سایر علل تیروتوکسیکوز افتراق داد (۲۷).

در بیمارانیکه آنتی بادی برعلیه تیروگلوبولین دارند به علت تداخل با اندازه گیری تیروگلوبولین سرم، یک روش جایگزین که خیلی در دسترس نمی باشد اندازه گیری میزان T4 مدفوع می باشد (۲۸).

نکته تکنیکی: اغلب اندازه گیری های TRAb برای بیماری گریوز اختصاصی است، اما اندازه گیری ایمونوگلوبین محرک تیروئید (TSI) و جنراسیون اول ایمونوگلوبین مهارکننده Thyrotropin-binding (TBII) حساسیت کمتری دارد (۲۹، ۳۰).

برای مثال در یک مطالعه نشان داده شد که جنراسیون دوم اندازه گیری TBII با استفاده از گیرنده Recombinant TSH انسانی اختصاصیت ۹۹٪ و حساسیت ۹۵٪ در مقایسه با حساسیت ۶۸٪ جنراسیون اول روش اندازه گیری دارد (۳۱).

جدول ۱- علل تیروتوکسیکوز

تیروتوکسیکوزیس همراه با RAIU نرمال یا افزایش یافته در ناحیه گردن:

۱- بیماری گریوز

۲- گواتر مولتی ندولر توکسیک یا آدنوم توکسیک

۳- بیماریهای تروفوبلاستیک

۴- آدنوم هیپوفیزی مترشحه TSH

۵- مقاومت به هورمون تیروئید (موتاسیون گیرنده T3)

تیروتوکسیکوزیس همراه با RAIU نزدیک به صفر در ناحیه گردن

۱- تیروئیدیت بدون درد (خاموش)

۲- تیروئیدیت ناشی از آمیودارون

۳- تیروئیدیت نحت حاد (گرانولوماتوز یا دکورون)

۴- تیروتوکسیکوز ایاتروژنیک

۵- مصرف ساختگی هورمون تیروئید

۶- استروما اوواری

۷- تیروئیدیت حاد

۸- متاستاز وسیع کانسر فولیکولر تیروئید

۳- چگونه میتوان علایم بیمار را در تیروتوکسیکوز کنترل نمود؟



توصیه ۲: بلوک کننده گیرنده های آدرنژیک β در بیماران مسن با تیروتوکسیکوز علامتدار، به علاوه در سایر بیماران مبتلا به سایر علل تیروتوکسیکوز با سرعت ضربان قلب بیش از ۹۰ ضربه در دقیقه در حالت استراحت و یا وجود بیماری قلبی و عروقی همزمان توصیه میشود. (۱/+++۰)

توصیه ۳: تجویز بلوک کننده گیرنده های آدرنژیک β در تمام بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز علامتدار باید در نظر گرفته شود. (۱/+++۰)

در بیمارانی که تشخیص تیروتوکسیکوز قویاً مورد شک بوده یا اثبات شده است، درمان با پروپرانولول، آتنولول، متوپرولول و یا سایر بکوک کننده های گیرنده β موجب کاهش ضربان قلب، فشارخون سیستولیک، ضعف عضلانی و ترمور شده و همچنین منجر به بهبود میزان تحریک پذیری، تغییرات هیجانی و تحمل ورزش میگردد (۱۸).

نکته تکنیکی: از آنجایی که میزان اختصاصی بودن بلوک کننده های گیرنده β برای رسپتور β_1 با دوز پیشنهادی که در حال حاضر در دسترس می باشند، کافی نمی باشد، تجویز این داروها در بیماران مبتلا به برونکواسپاسم ناشی از آسم ممنوع است. با وجود این، در بیماران با آسم های برونکواسپاستیک خاموش، که کنترل ضربان قلب اساسی است و یا در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی ریوی خفیف و یا فنومن رینود علامتدار، استفاده از بلوک کننده غیراختصاصی گیرنده β مثل نادولول، با کنترل دقیق وضعیت ریوی و با احتیاط قابل استفاده است. گاهی دوزهای خیلی بالای β بلوکر برای کنترل علائم تیروتوکسیکوز و برای کاهش ضربان قلب تا حد بالای طبیعی مورد نیاز است (۲۰). نشان داده شده که در بیماران با عدم تحمل بلوک کننده های گیرنده β و بیمارانی که کاندید مناسبی برای دریافت β بلوکر نیستند، مهارکننده های کانال های کلسیم، شامل وراپامیل و دیلتیازم، در صورت تجویز به روش خوراکی و نه تزریقی، در کنترل سرعت ضربان قلب موثر می باشد.



جدول ۲- بلوک کننده های رسپتور بتا آدرنرژیک در درمان تیروتوکسکوز

دارو	دوز	دفعات مصرف	ملاحظات
پروپرانولول	۴۰-۱۰ میلی گرم	سه تا چهار بار در روز	بلوک کننده غیراختصاصی گیرنده بتا آدرنرژیک دارای بیشترین تجربه ممکن است در دوزهای بالا تبدیل T4 به T3 را بلوک نماید داروی انتخابی برای مادران شیرده
آتنولول	۱۰۰-۲۵ میلی گرم	یک یا دو بار در روز	انتخاب نسبی برای رسپتور بتا یک افزایش تبعیت از درمان
متوپرولول	۵۰-۲۵ میلی گرم	چهار بار در روز	انتخاب نسبی برای رسپتور بتا یک
نادولول	۱۶۰-۴۰ میلی گرم	یک بار در روز	بلوک کننده غیراختصاصی گیرنده بتا آدرنرژیک یکبار در روز کمترین تجربه تا امروز ممکن است در دوزهای بالا تبدیل T4 به T3 را بلوک نماید



اسمولول	۵۰-۱۰۰	در شرایط ICU برای تیروتوکسیکوز شدید یا طوفان تیروئیدی
طریق پمپ وریدی	$\mu\text{g/kg/min}$	

C- چگونه میتوان هیپرتیروئیدی ناشی از بیماری گریوز را کنترل و درمان نمود؟

توصیه ۴: بیماران مبتلا به هیپرتیروئیدی آشکار ناشی از بیماری گریوز باید با یکی از درمانهای زیر درمان شوند: درمان با ید ۱۳۱، داروهای آنتی تیروئید، و یا تیروئیدکتومی . (۱/++۰)

زمانیکه ثابت شد که بیمار پرکاری تیروئید دارد و علت آن بیماری گریوز است، بیمار و پزشک باید یکی از درمانهای موثر و نسبتاً ایمن زیر را انتخاب نمایند: درمان با ید ۱۳۱ (ید رادیواکتیو)، داروهای ضد تیروئید (ATD)، تیروئیدکتومی (۳۲). در ایالات متحده آمریکا، ید رادیواکتیو روش ترجیحی پزشکان برای درمان بیماری گریوز است. در اروپا و ژاپن ترجیح بیشتر پزشکان استفاده از داروهای ضد تیروئید و یا جراحی تیروئید می باشد (۳۳). کیفیت طولانی مدت زندگی (QOL) بدنبال درمان بیماری گریوز در بیمارانیکه به صورت تصادفی در هریک از سه روش درمان قرار گرفته اند یکسان بوده است (۳۴).

نکته تکنیکی (Technical Remark): وقتی تشخیص بیماری گریوز داده شد، پزشک درمانگر و بیمار باید هریک از روشهای درمانی را از نظرامکانات مورد نیاز (لوجیستیک)، فواید درمان، سرعت بهبود مورد انتظار، نقاط ضعف، عوارض احتمالی و قیمت درمان، مورد بحث قرار دهند. این کار موجب میشود که پزشک انواع درمان را براساس بهترین قضاوت بالینی مرحله بندی نماید و درتصمیم گیری نهایی، ارزشهای شخصی و ترجیحات بیمار هم در نظر گرفته شود.

چه عواملی در انتخاب هریک از روشهای درمانی بیماری گریوز کمک کننده است؟

الف- ید ۱۳۱: خانم ها با برنامه ریزی بارداری برای آینده (بیش از ۴ تا ۶ ماه بعد از درمان با ید رادیواکتیو که عملکرد تیروئید طبیعی شده است)، در افراد با بیماریهای همراه که خطر جراحی را افزایش میدهد. بیماران با سابقه جراحی قبلی و یا رادیاسیون خارجی ناحیه گردن، عدم دسترسی به جراح ماهر تیروئید و یا در موارد منع مصرف داروهای ضد تیروئید.

ب- داروهای ضد تیروئید: در بیماران با احتمال بالای فروکش و یا بهبود کامل بیماری [بهخصوص خانمهای مبتلا به بیماری خفیف، گواتر با سایز کوچک، و سطح سرمی پایین و یا فقدان آنتی بادی ضد گیرنده TSH (TRAb)]. در افراد مسن و یا در افراد با بیماریهای همراه که خطر جراحی را افزایش میدهد و یا در مواردیکه امید به زندگی کم است. افراد ساکن در آسایشگاه و یا سایر مکانهای مراقبتی که طول عمر محدودی داشته و یا امکان تبعیت از قوانین ایمنی بدنبال مصرف ید رادیواکتیو را ندارند، بیماران با سابقه قبلی جراحی



ویا رادیاسیون گردن، بیماران با عدم دسترسی به جراح ماهر تیروئید، بیماران با افتالموپاتی فعال ناشی از گریوز با شدت متوسط تا شدید.

بر اساس یک مطالعه RCT مصرف طولانی مدت متی مازول در مقایسه با ید رادیو اکتیو در بیماران مبتلا به گواتر منتشر سمی (گریوز) از نظر بروز عوارض و همچنین عملکرد بعدی تیروئید ارجح می باشد (۳۵).

ج- جراحی: اثر فشاری تیروئید که منجر به بروز علامت شده باشد ویا گواتر بزرگ (≤ 80 گرم)، جذب نسبتاً کم ید رادیو اکتیو، در موارد مشکوک ویا اثبات شده بدخیمی تیروئید (سیتولوژی ناکافی ویا مشکوک به بدخیمی)، ندول بزرگ غیرفانکشنال وهیپوآکو ویا هیپوفانکشن، وجود همزمان پرکاری پاراتیروئید نیازمند جراحی، خانمهای با برنامه ریزی بارداری در کمتر از ۴ تا ۶ ماه آینده (قبل از نرمال شدن سطح هورمونهای تیروئید بدن) تجویز ید رادیو اکتیو، به طور اختصاصی در مواردیکه سطح سرمی TRAb واضحاً بالاست). بیماران با افتالموپاتی فعال ناشی از گریوز با شدت متوسط تا شدید.

موارد منع مصرف در هریک از روشهای درمانی هیپرتیروئیدیسم ناشی از بیماری گریوز چیست؟

الف- ید ۱۳۱: موارد منع مصرف مطلق ید رادیو اکتیو شامل دوران بارداری، شیردهی، وجود بدخیمی تیروئید همزمان، یا مورد مشکوک به بدخیمی تیروئید، در افراد با عدم امکان پیروی از توصیه های ایمنی ید رادیو اکتیو، و خانمهای با برنامه ریزی برای بارداری در طی ۴ تا ۶ ماه آینده .

ب- داروهای ضد تیروئید: در صورت وجود منع مصرف مطلق برای مصرف طولانی مدت داروهای ضد تیروئید شامل عوارض جانبی مآزور شناخته شده ی داروهای ضد تیروئید.

ج- جراحی: عواملی که برعلیه انتخاب جراحی به عنوان درمان گریوز می باشد عبارتند از: وجود بیماری همزمان مهم شامل بیماری قلبی- ریوی، مراحل انتهایی بدخیمی ها، ویا سایر اختلالات ناتوان کننده. بارداری یک منع مصرف نسبی جراحی است .
و در شرایطی که کنترل سریع پرکاری تیروئید مورد نیاز است ولی استفاده از درمانهای ضد تیروئید منع مصرف دارد توصیه می شود. تیروئیدکتومی در سه ماهه اول و سوم به علت عوارض تراژون داروهای بیهوشی و افزایش احتمال سقط جنین در سه ماهه اول و افزایش خطر زایمان زودرس در سه ماهه سوم بارداری بهتر است انجام نگردد. بهترین زمان برای تیروئیدکتومی انتهای سه ماهه دوم بارداری است و گرچه این زمان ایمن ترین زمان جراحی است ولی باز هم بدون خطر نیست (۴/۵ تا ۵/۵٪ خطر زایمان زودرس) (۳۶، ۳۷).

چه عواملی بر انتخاب روش درمانی توسط بیمار موثر است؟

الف- ید ۱۳۱: بیمارانی که ید رادیو اکتیو را به عنوان درمان بیماری گریوز انتخاب می کنند ، اهمیت بیشتری برای کنترل قطعی پرکاری تیروئید و پیشگیری از جراحی و عوارض احتمالی داروهای ضد تیروئید قائل هستند، ولی نیاز طولانی مدت و تا پایان عمر به جایگزینی هورمون تیروئید، بهبود سریع پرکاری تیروئید و احتمال ایجاد ویا بدتر شدن افتالموپاتی گریوز برایشان ارزش کمتری دارد (۳۸).



ب- داروهای ضد تیروئید: کسانی که داروهای ضد تیروئید را به عنوان درمان پرکاری تیروئید ناشی از بیماری گریوز انتخاب می کنند اهمیت بیشتری برای احتمال بهبود، پیشگیری از درمان طولانی مدت با هورمون تیروئید و پیشگیری از جراحی و تماس با رادیواکتیویته قائل هستند ولی بروز عوارض جانبی داروهای ضد تیروئید، نیاز به پیگیری طولانی مدت و عود بیماری برایشان ارزش کمتری دارد.

ج- جراحی: بیمارانی که جراحی تیروئید را به عنوان درمان پرکاری تیروئید ناشی از بیماری گریوز انتخاب می کنند اهمیت بیشتری برای کنترل سریع و قطعی پرکاری تیروئید، عدم تماس با رادیواکتیویته و جلوگیری از عوارض جانبی احتمالی داروهای ضد تیروئید قائل هستند ولی خطرات احتمالی جراحی و نیاز به جایگزینی طولانی مدت هورمونهای تیروئید برایشان ارزش کمتری دارد.

D - در صورت انتخاب ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت درمان بیماری گریوز، این رادیودارو چگونه باید تجویز شود؟

D1- بیماران مبتلا به بیماری گریوز، چگونه باید جهت درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) آماده شوند؟

توصیه ۵: بیماران مبتلا به گریوز که در معرض ریسک عوارض به علت بدتر شدن پرکاری تیروئید هستند (به عنوان مثال، کسانی که کاملاً علامتدار هستند و یا T4 آزاد بالاتر از ۳-۲ برابر حد بالایی نرمال دارند) باید قبل از درمان با ید رادیواکتیو با بلوک کننده های رسپتور بتا آدرنرژیک درمان شوند. (۱/۰۰۰)

توصیه ۶: درمان ابتدایی با متی مازول قبل از درمان با ید رادیواکتیو جهت بیماران مبتلا به گریوز باید در بیمارانی که در معرض ریسک عوارض به علت بدتر شدن پرکاری تیروئید هستند (به عنوان مثال، کسانی که کاملاً علامتدار هستند و یا T4 آزاد بالاتر از ۳-۲ برابر حد بالایی نرمال دارند) در نظر گرفته شود. (۲/۰۰۰)

توصیه ۷: درمان دارویی هر بیماری همراه، باید قبل از تجویز ید رادیواکتیو انجام شود. (۱/۰۰۰)

برای شش دهه است که از ید ۱۳۱ جهت درمان پرکاری تیروئید استفاده می شود. این درمان به خوبی تحمل شده و عوارض آن به جز برای کسانی که مبتلا به افتالموپاتی می باشند بسیار نادر است. طوفان تیروئیدی به ندرت بعد از تجویز ید رادیواکتیو رخ می دهد (۳۹، ۴۰). استفاده از متی مازول و یا کاربی مازول قبل و بعد از درمان با ید ۱۳۱ ممکن است در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید شدید (به عنوان مثال، کسانی که کاملاً علامتدار هستند و یا T4 آزاد بالاتر از ۳-۲ برابر حد بالایی نرمال دارند)، سالمندان، و کسانی که در معرض ریسک بالاتر جهت عوارض و وخیم تر شدن پرکاری تیروئید هستند، در نظر گرفته شود (۴۱، ۴۲). منظور از افراد با ریسک بالا برای ایجاد عوارض، بیماران مبتلا به عوارض قلبی و عروقی مانند فیبریلاسیون دهلیزی، نارسایی قلبی، یا هیپرتانسیون ریوی و افراد مبتلا به نارسایی کلیه، عفونت، تروما، دیابت کنترل نشده، و بیماری های مغزی و ریوی می باشد (۳۹). بیماریهای همراه ذکر شده باید درمان شده و بیمار در هنگام تجویز ید ۱۳۱ stable باشد. به علاوه، بلوکرهای بتا آدرنرژیک باید در آمادگی این بیماران در درمان ید ۱۳۱ به کار گرفته شوند (۲۰، ۴۳).

نکته تکنیکی (Technical Remarks): متی مازول باید ۳ تا ۵ روز قبل و ۳ تا ۷ روز بعد از درمان با ید ۱۳۱ قطع شده و با نرمال شدن تستهای تیروئیدی در طی ۴ تا ۶ هفته، دوز آن تعدیل شود.

D2- در درمان بیماری گریوز، ید رادیواکتیو (۱۳۱) با چه دوزی و در چه شرایطی تجویز می شود؟



توصیه ۸: جهت هیپوتیروئید کردن بیمار مبتلا به گریوز باید تابش کافی را با یک دوز (معمولا ۱۵-۱۰ mCi) تجویز کرد. (۱/۰۰۰)
 توصیه ۹: در تمام خانم هایی که در سن باروری هستند باید در طی ۴۸ ساعت قبل از تجویز ید رادیواکتیو تست بارداری انجام شود.
 پزشک معالج باید این تست را انجام داده و نتیجه منفی آن را قبل از تجویز ید رادیواکتیو تایید کند. (۱/۰۰۰)
 هدف از درمان با ید ۱۳۱، کنترل هیپرتیروئیدی با هیپوتیروئید کردن بیمار است. ید رادیواکتیو می تواند در دوز ثابت یا به میزان محاسبه شده بر اساس وزن و جذب غده تیروئید تجویز شود (۴۴). روش اول ساده است و می توان بر اساس تجربه از آن استفاده کرد. در روش دوم محاسبه میزان تجویز ید ۱۳۱ بر اساس سه فاکتور جذب ید، وزن تیروئید و مقدار تابش رادیواکتیو صورت می گیرد.

درمان با پروپیل تیواوراسیل، مقاومت تیروئید به ید رادیواکتیو را بالا می برد (۴۰، ۴۵). ولی این قضیه در درمان با متی مازول ناشناخته است (۴۰). استفاده از دوزهای بالاتر ید رادیواکتیو ممکن است این مقاومت به تشعشع را جبران کند (۴۱، ۴۲). رژیم غذایی خاصی قبل از تجویز ید رادیواکتیو لازم نیست ولی تجویز داروهای حاوی ید، مثل مولتی ویتامین های حاوی ید، باید تا ۷ روز قطع شوند. در عین حال رژیم غذایی با ید کم نیز می تواند مفید باشد.

نکته تکنیکی (Technical Remarks): هیپوتیروئید کردن بیماران با استفاده از هر دو روش دوز ثابت یا دوز محاسبه شده امکان پذیر است. تجویز ید ۱۳۱ بعد از هفته دهم یا یازدهم بارداری باعث از بین رفتن تیروئید (۴۶) (۷۷)، کاهش ضریب هوشی و افزایش ریسک بدخیمی در جنین و کودک شود. جهت جلوگیری از تابش پستانها در خانم های شیرده، ید ۱۳۱ باید حداقل ۶ هفته بعد از قطع شیردهی تجویز شود.

توصیه ۱۰: پزشک تجویز کننده ید رادیواکتیو باید بعد از درمان توصیه های حفاظت در برابر اشعه را به صورت کتبی به بیمار بدهد. در صورت عدم اطمینان از انجام موارد حفاظتی، درمان دیگری باید جایگزین شود. (۱/۰۰۰)

D3- پیگیری بیمار پس از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت بیماری گریوز چگونه است؟
 توصیه ۱۱: پیگیری در ۱-۲ ماه اول بعد از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت بیماری گریوز باید شامل ارزیابی free-T4 و total-T3 باشد. اگر بیمار تیروتوکسیک باقی ماند، ارزیابی بیوشیمیایی باید در فواصل ۴-۶ هفته ادامه یابد.

اکثر بیماران با نرمال شدن آزمایشات تیروئیدی و بهبود علائم بالینی در طی ۶ تا ۸ هفته به درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) پاسخ می دهند. هیپوتیروئیدی ممکن است از ۴ هفته، ولی به طور معمول بین ۲ تا ۶ ماه بعد از درمان ایجاد شود. شروع درمان جایگزین با هورمون های تیروئیدی باید بر اساس نتایج آزمایشات تیروئیدی، علائم بالینی و معاینات بالینی صورت گیرد. دوز تجویزی هورمونهای تیروئیدی باید بر اساس نتایج free-T4 تنظیم شود. با حصول یوتیروئیدی، اندازه گیری سالیانه و مادام العمر هورمون های تیروئیدی توصیه می شود.

نکته تکنیکی (Technical Remarks): از آنجایی که TSH میتواند تا ماه ها بعد از بهبود هیپرتیروئیدی پایین باقی بماند، نتایج باید با همراهی free-T4 & T3 تفسیر شوند.



D4- درمان پرکاری تیروئید در بیماری گریوز پایدار، پس از درمان با ید رادیواکتیو چگونه است؟

توصیه ۱۲: در صورتیکه پرکاری تیروئید ناشی از بیماری گریوز، ۶ ماه پس از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) همچنان ادامه داشته باشد، و یا اگر پس از ۳ ماه پاسخ جزئی به درمان مشاهده شود، درمان مجدد با ید رادیواکتیو (۱۳۱) توصیه می شود. (۲/۰۰۰)
نکته تکنیکی (Technical Remarks): پاسخ به درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) را می توان با بررسی اندازه تیروئید، کار تیروئید و علائم و نشانه های بالینی ارزیابی کرد. هدف از تکرار درمان با ید رادیواکتیو، کنترل هیپرتیروئیدی با ایجاد هیپوتیروئیدی در بیماران است. بیمارانی که TSH پایین و پایدار به همراه total-T3 و free-T4 نرمال دارند را نباید سریعاً تحت درمان مجدد قرار داد. این افراد باید به فواصل نزدیک از نظر عود هیپرتیروئیدی یا ایجاد هیپوتیروئیدی تحت پیگیری قرار گیرند. در درصد کمی از بیماران مقاوم به درمان مکرر با ید رادیواکتیو می توان جراحی را در نظر داشت (۴۷).

E) در صورت انتخاب داروهای ضد تیروئید به عنوان درمان اولیه بیماری گریوز، این داروها چگونه باید تجویز گردد؟

داروهای ضد تیروئید برای بیش از شش دهه استفاده میشود (۴۸). هدف از درمان، ایجاد سریع و بدون عوارض یوتیروئیدی در صورت امکان می باشد. این نوع درمان قادر به بهبود قطعی پرکاری تیروئید ناشی از بیماری گریوز نمی باشد. با این وجود، در صورت تجویز دوزهای کافی در کنترل پرکاری تیروئید بسیار موثر است. در صورت عدم کنترل پرکاری تیروئید شایعترین علت عدم مصرف داروست (۴۹). این درمان احتمالاً "یک نقش مفید ساپرس کننده سیستم ایمنی دارد ولی مهمترین اثر آن کاهش تولید هورمون تیروئید و حفظ یوتیروئیدی تا زمان ایجاد بهبود خودبخود میباشد.

E1) نحوه شروع داروهای ضد تیروئید برای درمان بیماری گریوز چگونه است؟

توصیه شماره ۱۳: در هر بیماری که داروهای ضد تیروئید را به عنوان درمان بیماری گریوز انتخاب می کند به جز در سه ماهه اول بارداری که پروپیل تیواوراسیل داروی ترجیحی است و همچنین در درمان طوفان تیروئیدی و در صورت بروز عوارض خفیف ناشی از متی مازول در بیمارانی که رضایت به مصرف ید یا انجام جراحی ندارند، متی مازول باید استفاده گردد. (۱/۰۰۰).

توصیه شماره ۱۴: تمامی بیماران نسبت به عوارض جانبی داروهای ضد تیروئید و ضرورت نیاز به تماس سریع با پزشک، در صورت بروز راش خارش دار، زردی، مدفوع بیرنگ و یا ادرار پررنگ، آرترا لژی، درد شکم، تهوع، خستگی، تب و یا گلودرد باید آگاهی داده شوند. قبل از شروع داروی ضد تیروئید و در زمان ویزیت های بعدی، بیماران باید نسبت به قطع سریع دارو و تماس با پزشک، در صورت بروز علائم نشان دهنده آگرانولوسیتوز و صدمات کبدی آگاهی داده شوند (۱/۰۰۰).

توصیه شماره ۱۵: قبل از شروع داروهای ضد تیروئید به عنوان درمان بیماری گریوز، پیشنهاد میکنیم که از همه بیماران شمارش گلبولهای خونی شامل شمارش گلبولهای سفید به تفکیک و تستهای عملکرد کبدی شامل بیلی روبین و ترانس آمینازها به عمل آید (۲/۰۰۰).

در ایالات متحده متی مازول و پروپیل تیواوراسیل در دسترس می باشد و در برخی کشورها کاربی مازول پیش ساز متی مازول به طور وسیعی استفاده میشود. متی مازول و کاربی مازول که داخل سرم سریعاً "به متی مازول متابولیزه میشود (۱۰ میلی گرم کاربی مازول در ۱۰۰ میلی لیتر) وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

مازول به تقریباً ۶ میلی گرم متی مازول متابولیزه می شود) به روش یکسانی عمل کرده و در این متن به همان متی مازول اشاره می گردد. هر دو دارو به صورت یکبار در روز موثر می باشد. در شروع درمان با متی مازول، دوزهای بالا (۲۰-۱۰ میلیگرم روزانه) برای ایجاد یوتیروئیدی توصیه میشود و پس از آن به دوز نگهدارنده (معمولاً ۵-۱۰ میلیگرم روزانه) قابل کاهش دادن است (۴۸، ۵۰). فواید متی مازول در مقایسه با پروپیل تیواوراسیل شامل تجویز یک بار در روز و کاهش خطر عوارض جانبی آن می باشد. پروپیل تیواوراسیل (PTU) دوره اثر کوتاهتری داشته و معمولاً دو تا سه بار در روز تجویز میشود. براساس شدت پرکاری تیروئید با دوز شروع ۱۵۰-۵۰ میلیگرم سه بار در روز استفاده میشود. معمولاً بعد از نرمال شدن علائم بالینی و تستهای عملکرد تیروئید به دوز نگهدارنده ۵۰ میلیگرم دو تا سه بار در روز قابل کاهش دادن است. گاهی اوقات دوزهای بالاتر داروهای ضد تیروئید به صورت مداوم و همزمان با لووتیروکسین با دوزی که منجر به یوتیروئید شدن بیمار گردد تجویز می گردد (مهار و جایگزینی block and replace). با این وجود، این روش به علت افزایش بروز عوارض داروهای ضد تیروئید به طور معمول توصیه نمیشود (۴۸، ۵۱).

PTU ندرتا منجر به آگرانولوسیتوز میشود در صورتی که این احتمال در دوزهای کمتر MMI پایین تر است (۴۴، ۵۲). PTU در موارد بسیار نادری منجر به واسکولیت عروق کوچک ANCA+ میشود (۵۳، ۵۴)، که برخلاف سایر عوارض که در ابتدای شروع درمان بروز می کند خطر بروز این عارضه در طول زمان افزایش می یابد (۵۵، ۵۶). PTU میتواند منجر به نکروز کبدی فولمینانت شده که میتواند کشنده باشد. پیوند کبدی در برخی از بیماران دریافت کننده PTU مورد نیاز بوده است (۵۷). به همین دلیل انجمن غذا و داروی آمریکا (FDA) اخیراً در مورد استفاده از PTU با اشاره به ۳۲ مورد (۲۲ فرد بالغ و ۱۰ کودک) صدمه شدید کبدی در اثر مصرف PTU اخطاریه ای منتشر کرد (۳۹، ۴۰).

مسمومیت کبدی (هپاتوتوکسیسته) ناشی از متی مازول معمولاً کلتاتیک است ولی ندرتا بیماری هپاتوسلولر هم ممکن است دیده شود. آپلازی پوست ناحیه سر (آپلازی کوتیس) ندرتا در نوزادان متولد شده از مادران دریافت کننده MMI دیده شده است. مصرف MMI توسط مادران در سه ماهه اول بارداری همچنین همراه با سندرم امبریوپاتی ناشی از مصرف MMI شامل آترزی کوآنال و ازوفازیال می باشد (۴۱، ۵۸). آرتروپاتی و سندرم شبه لوپوس ندرتا میتواند با مصرف MMI و یا PTU ایجاد شود.

نکته تکنیکی (Technical Remark): قبل از شروع درمان با داروهای ضد تیروئید، انجام آزمایشات خونی پایه باید برای کمک به تفسیر آزمایشات در آینده در نظر گرفته شود. این پیشنهاد بخشی به این علت است که پایین بودن شمارش گلبولهای سفید در بیماریهای اتوایمون و در آمریکایی های آفریقایی تبارشایع است، همچنین اختلالات آنزیمهای کبدی در تیروتوکسیکوز به کرات دیده می شود. به علاوه شمارش مطلق نوتروفیل های خون کمتر از ۵۰۰ عدد در هر سی سی یا افزایش سطح سرمی آنزیمهای ترانس آمیناز کبدی به میزان بیش از ۵ برابر بالاترین حد نرمال، ممنوعیت شروع درمان با داروهای ضد تیروئید می باشد. توصیه میشود که آگاهی لازم درباره عوارض احتمالی داروها هم به صورت شفاهی و هم به صورت نوشته به منظوراطمینان از درک آن در اختیار بیمار قرار گیرد و انجام این پروسه حتماً ثبت گردد. این اطلاعات در وب سایت Up to date قابل دستیابی است (۴۲).

E2) نحوه پیگیری بیماران دریافت کننده داروهای ضد تیروئید چگونه است؟



بررسی دوره ای وضعیت تیروئید از نظر بالینی و آزمایشگاهی در بیماران دریافت کننده داروهای ضد تیروئید مورد نیاز است و درک اهمیت آن برای بیمار ضروری است. بررسی سطح سرمی **Free T4** تقریباً ۴ هفته بعد از شروع درمان باید انجام گیرد و تنظیم دوز دارو بر اساس آن صورت میگیرد. اندازه گیری سطح سرمی **T3** هم ممکن است بررسی شود چرا که سطح سرمی تخمینی برای **free T4** در حضور افزایش مداوم **T3** ممکن است نرمال باشد. فواصل مناسب پیگیری تا زمان نرمال شدن عملکرد تیروئید با حداقل دوز نگهدارنده دارو هر ۴ تا ۸ هفته توصیه میشود. بعد از نرمال شدن عملکرد تیروئید در بیمار، تستهای آزمایشگاهی و بررسی های بالینی میتواند به فواصل هر ۲ تا ۳ ماه انجام گردد. بررسی سطح سرمی **T4** آزاد و **TSH** قبل از درمان و در فواصل منظم بعد از شروع درمان مورد نیاز است. سطح سرمی **TSH** تا چندین ماه بعد از شروع درمان ممکن است ساپرس باقی بماند بنابراین پارامتر خوبی برای کنترل درمان در ابتدای دوره درمانی نمی باشد.

توصیه ۱۶: شمارش گلبولهای سفید خون به تفکیک، در مدت بروز بیماری تب دار و در ابتدای بروز فارنزیت در تمامی بیماران دریافت کننده داروهای ضد تیروئید توصیه میشود. شمارش منظم گلبولهای خونی توصیه نمی شود. (۱/۴۰۰).

هیچ اجماعی در زمینه استفاده از کنترل دوره ای شمارش گلبولهای سفید خون و تستهای عملکرد کبد جهت پیشگویی شروع سریع واکنشهای دارویی وجود ندارد (۴۳). اگرچه کنترل روتین شمارش گلبولهای سفید خون ممکن است آگرانولوسیتوز را سریعاً شناسایی نماید، به علت بروز ناگهانی و شیوع بسیار پایین (۰/۲ تا ۰/۵٪) آن، احتمال شناسایی بیماران با این روش بسیار کم می باشد. به علت اینکه بیماران به صورت تپیک علامتدار هستند، اندازه گیری شمارش گلبولهای سفید در طی بیماری تب دار و در زمان شروع گلودرد روش استاندارد کنترل عوارض می باشد. در بیماری که در طی دریافت هریک از دو داروی متی مازول یا **PTU** دچار آگرانولوسیتوز و یا سایر عوارض جانبی جدی میشود استفاده از داروی دیگر به علت خطر واکنش متقاطع بین دو دارو منع مصرف مطلق دارد (۵۹).

توصیه شماره ۱۷: در صورت بروز راش خارش دار، زردی، مدفوع کمرنگ و ادرار پررنگ، درد مفصل و درد شکم و یا نفخ شکم، بی اشتهایی، تهوع و یا خستگی، در بیمارانی که **PTU** دریافت می کنند، عملکرد کبد و یکپارچگی هپاتوسلولار باید بررسی گردد. (۱/۴۰۰)

پرکاری تیروئید خود می تواند موجب افزایش خفیف آنزیمهای کبدی گردد و مصرف **PTU** ممکن است موجب افزایش گذرای ترانس آمینازهای سرم در حد اکثر یک سوم بیماران گردد. افزایش واضح ترانس آمینازهای سرم تا سه برابر بیشتر از بالای حد نرمال در حد اکثر ۴٪ از بیماران دریافت کننده **PTU** (۶۰) دیده میشود، که شیوع آن در مقایسه با متی مازول بیشتر است. همانطور که در بالا اشاره شد از آنجاییکه **PTU** می تواند منجر به نکروز کبدی کشنده گردد این امر موجب گردید که برخی افراد کنترل مرتب تستهای عملکرد کبد بخصوص در شش ماه اول درمان با داروهای ضد تیروئید را پیشنهاد کنند.

افتراق این اختلالات از اثرات ناشی از تیروتوکسیکوز مقاوم، به جز از طریق پیگیری بیماران مشکل است. در بیمار با تیروتوکسیکوز در حال بهبود، افزایش آلکانن فسفاتاز همراه با نرمال بودن سایر تستهای کبدی نشان دهنده بدتر شدن سمیت کبدی نمی باشد. شروع توکسیسیته ناشی از **PTU** ممکن است حاد بوده، تشخیص بالینی آن مشکل است و سریعاً پیشرونده می باشد. اگرچه وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی



تشخیص داده نشود میتواند منجر به نارسایی کبدی و مرگ گردد(۳۹, ۶۳-۶۱). کنترل معمول (روزمره) تستهای عملکرد کبد در تمام بیماران دریافت کننده داروهای ضد تیروئید نمیتواند منجر به پیشگیری از توکسیسته شدید کبدی گردد. نکته تکنیکی (Technical Remarks): در صورتیکه ترانس آمینازهای کبدی به دو تا سه برابر بالاترین حد نرمال رسیده (چه در ابتدای درمان و چه به صورت اتفاقی کشف شود و چه در مواردی که به علت بروز علائم آزمایشات چک شود) و بعد از یک هفته تکرار آزمایش بهبود نیابد درمان با PTU باید قطع شود. بعد از قطع دارو، تستهای عملکردی کبدی تا نرمال شدن آنها باید به صورت هفتگی بررسی شود. در صورت عدم بهبود، ارجاع بیمار به متخصص بیماریهای گوارش و کبد ضروری است. به جز در موارد هپاتو توکسیسته شدید ناشی از مصرف PTU، جهت کنترل تیرو توکسیکوز می توان از MMI بدون اثرات بیماری استفاده کرد(۶۴, ۶۵).

E3 چگونه میتوان در بیماران دریافت کننده داروهای ضد تیروئید راکسیونهای آلرژیک را کنترل نمود؟ توصیه ۱۸: عوارض پوستی خفیف، ممکن است با استفاده همزمان از داروهای آنتی هیستامین بدون قطع داروهای ضد تیروئید کنترل شود. عوارض خفیف و مقاوم داروهای ضد تیروئید باید با قطع داروهای ضد تیروئید و جایگزینی ید رادیواکتیو یا جراحی و در صورت عدم امکان استفاده از این روشها تغییر به داروی دیگر ضد تیروئید کنترل گردد. در موارد راکسیونهای شدید آلرژیک تجویز داروی دیگر ضد تیروئید توصیه نمیشود. (۱/۰۰۰+)

عوارض آلرژیک خفیف مثل راش های خفیف و محدود در ۵٪ بیماران دریافت کننده PTU و یا MMI ممکن است بروز کند(۴۸). E4 طول مدت درمان با داروهای ضد تیروئید در بیماری گریوز چقدر است؟

توصیه ۱۹: در صورت انتخاب متی مازول به عنوان درمان اولیه بیماری گریوز، درمان باید به مدت تقریباً ۱۲ تا ۱۸ ماه ادامه یابد سپس در صورت نرمال شدن TSH به صورت تدریجی و یا ناگهانی قطع گردد. (۱/۰۰۰+++).

توصیه ۲۰: اندازه گیری سطح TRAb قبل از قطع داروی ضد تیروئید برای پیش بینی افرادی که میتوانند دارو را قطع کنند پیشنهاد میشود، نرمال بودن سطح آن نشان دهنده شانس بالاتر ریمیشن می باشد. (۲/۰۰۰+).

توصیه ۲۱: در صورتیکه بیمار مبتلا به بیماری گریوز بعد از کامل شدن دوره درمان با متی مازول مجدداً دچار پرکاری تیروئید شود، درمان با ید رادیواکتیو یا تیروئیدکتومی باید در نظر گرفته شود. ممکن است درمان با دوز کم متی مازول برای بیش از ۱۲ تا ۱۸ ماه در بیمارانی که در ریمیشن نیستند و این روش را ترجیح میدهند در نظر گرفته شود. (۲/۰۰۰+).

بیمار در صورتی در ریمیشن در نظر گرفته میشود که به مدت یکسال بعد از قطع داروی ضد تیروئید سطح TSH، FT4 و T3 نرمال داشته باشد. میزان ریمیشن به طور قابل توجهی در نواحی مختلف جغرافیایی متفاوت است. در ایالات متحده ۲۰ تا ۳۰٪ بیماران بعد از ۱۲ تا ۱۸ ماه درمان ریمیشن طولانی دارند(۳۲). به نظر می رسد میزان ریمیشن در اروپا و ژاپن بالاتر باشد. یک مطالعه طولانی مدت در اروپا میزان ریمیشن ۵۰-۶۰٪ را بعد از ۵ تا ۶ سال درمان نشان داد(۶۶). یک مطالعه متا آنالیز نشان داد که میزان ریمیشن در بالغین با دوره ی درمان طولانی تر از ۱۲ تا ۱۸ ماه با داروی ضد تیروئید افزایش نمی یابد(۵۱). میزان کمتر ریمیشن در مردان، افراد سیگاری (بخصوص مردان) و در افراد با گواتر بزرگ (≤ 80 گرم) دیده شده است (۴۵, ۷۰-۶۷). همچنین سطوح بالای TRAb به بیماران

صورت مداوم و جریان خون زیاد غده تیروئید که با سونوگرافی داپلرنگی شناسایی میشود همراه با میزان بالای عود می باشد(۴۵)، ۷۳-۷۱) و این بیماران باید بعد از قطع درمان ضد تیروئید با تواتر بیشتر و با فواصل کوتاهتر مورد بررسی قرار گیرند. برعکس بیماران با بیماری خفیف، گواتر کوچک و TRAb منفی، میزان رمیشن بیش از ۵۰٪ داشته و استفاده از داروهای ضد تیروئید را در این گروه از بیماران مفیدتر می کند(۷۴).

نکته تکنیکی (Technical Remarks): وقتی متی مازول قطع شد برای شناسایی سریع عود، تستهای عملکرد تیروئید به مدت ۶ تا ۱۲ ماه به فواصل هر ۳ تا ۱ ماه باید کنترل گردد. بیماران در صورت شناسایی شکایات ناشی از پرکاری تیروئید باید با پزشک درمان کننده مشاوره نمایند.

F) چگونگی انجام جراحی، در صورت انتخاب جراحی به عنوان درمان اولیه بیماری گریوز:

F1) نحوه ی آماده سازی بیماران مبتلا به بیماری گریوز برای تیروئیدکتومی به چه صورت می باشد؟

توصیه ۲۲: در صورت امکان، قبل از جراحی، عملکرد تیروئید در بیماران مبتلا به بیماری گریوز با متی مازول نرمال گردد. یدید پتاسیم در دوره بلافاصله قبل از جراحی باید تجویز شود. (۱/۰+۰۰).

توصیه ۲۳: در شرایط استثنایی که امکان نرمال کردن عملکرد تیروئید قبل از جراحی تیروئید وجود ندارد، در موارد نیاز به تیروئیدکتومی اورژانس و یا در موارد آلرژی به درمانهای ضد تیروئید، باید بیمار در دوره بلافاصله قبل از جراحی به میزان کافی با داروهای بلوک کننده گیرنده بتا و یدید پتاسیم درمان گردد. جراح و متخصص بیهوشی باید تجربه کافی برای این شرایط خاص را داشته باشند (۱/۰+۰۰).

طوفان تیروئیدی ممکن است در اثر استرس جراحی، بیهوشی و یا دستکاریهای تیروئید بروز نماید و ممکن است بوسیله درمان قبلی با داروی ضد تیروئید پیشگیری شود. در صورت امکان بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز با برنامه جراحی تیروئید، قبل از جراحی تیروئید باید با متی مازول یوتیروئید شوند. قبل از عمل جراحی تیروئید، یدید پتاسیم، محلول غنی شده یدید پتاسیم (SSKI) و یا ید غیرارگانیک در اکثر بیماران مبتلا به گریوز باید تجویز شود. این درمان از طریق کاهش جریان خون تیروئید، کاهش و اسکولاریتی و کاهش از دست دادن خون در ضمن جراحی مفید می باشد (۷۵، ۷۶). به علاوه آماده سازی سریع برای عمل جراحی اورژانس میتواند با تجویز داروهای کورتیکواستروئید تسهیل گردد (۷۷).

نکته تکنیکی (Technical Remarks): یدید پتاسیم با دوز ۵ تا ۷ قطره (۰/۳۵-۰/۲۵ میلی لیتر) محلول لوگل (۰/۸ میلی گرم در هر قطره) یا ۱ تا ۲ قطره (۰/۰۵-۰/۱ میلی لیتر) SSKI (۵۰ میلی گرم یدید در هر قطره) سه بار در روز مخلوط در آب یا آب میوه برای ۱۰ روز قبل از عمل میتوان تجویز کرد.

F2) روش جراحی انتخابی در بیماران مبتلا به بیماری گریوز چیست؟

توصیه ۲۴: در صورتیکه جراحی به عنوان درمان اولیه بیماری گریوز انتخاب شود، روش انتخابی جراحی، تیروئیدکتومی کامل و یا در حد امکان کامل می باشد. (۱/++۰)



میزان بهبود هیپرتیروئیدی در بیماری گریوز با تیروئیدکتومی بالاست. خطر عود در تیروئیدکتومی کامل نزدیک صفر است در صورتیکه در تیروئیدکتومی ساب توتال شانس تداوم بیماری و یا عود در طی ۵ سال حدود ۸٪ می باشد (۴۶). شایعترین عوارض به دنبال تیروئیدکتومی کامل و یا نزدیک کامل شامل هیپوکالسمی (گذرا یا دائم)، آسیب به عصب لارنژیال فوقانی و یا راجعه (به صورت موقت و یا دائم)، خونریزی بعد از جراحی و عوارض مرتبط با بیهوشی می باشد. توصیه ۲۵: در صورتیکه جراحی به عنوان درمان اولیه بیماری گریوز انتخاب شود، بیمار باید به یک جراح ماهر تیروئید ارجاع داده شود. (۱/++۰)

نشان داده شده که پیش آگهی بیمار به طور مستقل همراه با افزایش مهارت جراح تیروئید بهبود می یابد. به طور اختصاصی میزان عوارض، مدت بستری در بیمارستان و هزینه درمان در صورتیکه جراحی توسط یک جراح ماهر انجام شود کاهش می یابد. ارتباط واضحی بین افزایش حجم تیروئیدکتومی توسط جراح و بهبود پیش آگهی بیمار دیده شده است. این ارتباط با افزایش تعداد تیروئیدکتومی واضح تر و قطعی تر می شود (۷۸، ۷۹).

جراح باید واقعا" برای انجام این عمل آموزش دیده باشد و در زمینه جراحی تیروئید طبابت فعال داشته و تعداد زیاد جراحی تیروئید با تعداد عوارض کم انجام داده باشد. ارتباط قطعی و آماری واضح بین افزایش تعداد جراحی و پیش آگهی بهتر بیمار در جراحی تیروئید وجود دارد. مدارک نشان می دهند که جراحی که بیش از ۳۰ جراحی تیروئید در سال انجام می دهد پیش آگهی بیماران از نظر بالینی و اقتصادی بهتر از جراحانی است که کمتر از این تعداد جراحی در سال دارند، و در جراحی که بیش از ۱۰۰ جراحی تیروئید در سال انجام می دهند پیش آگهی باز هم بهتر است (۳۴، ۷۹). بدنبال جراحی تیروئید در بیماری گریوز توسط یک جراح تیروئید ماهر تخمین میزان هیپوکالسمی مداوم کمتر از ۲٪ و آسیب مداوم عصب رکورت لارنژیال کمتر از ۱٪ می باشد (۸۰). شیوع خونریزی نیازمند جراحی مجدد حدود ۷/۳۰-۰/۳٪ می باشد (۴۷). و میزان مرگ و میر به دنبال جراحی تیروئید ادر ۱۰۰۰۰ تا ۵ در ۱۰۰۰۰۰۰ می باشد (۸۱).

F3) چه اقداماتی پس از جراحی تیروئید در بیماران مبتلا به بیماری گریوز توصیه میشود؟

توصیه ۲۶: بدنبال عمل جراحی تیروئید (تیروئیدکتومی) برای درمان بیماری گریوز، ما پیشنهاد می کنیم که کلسیم سرم و سطح iPTH اندازه گیری شود و کلسیم خوراکی و کلسیتریول کمکی بر اساس نتایج این آزمایشات تجویز گردد (۲/++۰).

تخمین موفقیت آمیز سطح کلسیم بعد از تیروئیدکتومی کامل با استفاده از اندازه گیری سطح کلسیم سرم ۶ و ۱۲ ساعت بعد از عمل جراحی و اندازه گیری iPTH بعد از عمل جراحی امکان پذیر می باشد (۸۷-۸۲). بیماران در صورتیکه بدون علامت بوده و سطح سرمی کلسیم آنها بیشتر یا مساوی ۷/۸ میلیگرم در دسی لیتر (۱/۹۵ میلی مول در لیتر) و بدون افت باشد قابل ترخیص می باشند (۸۸). استفاده از اندازه گیری کلسیم یونیزه (یا کلسیم سرم تصحیح شده براساس آلبومین) را برخی افراد ترجیح می دهند و بخصوص در بیمارانی که سطح پروتئین های سرمی غیر طبیعی دارند اساسی است. به نظر میرسد سطوح پایین iPTH سرم (کمتر از ۱۵-۱۰ پیکوگرم در میلی لیتر) بلافاصله بعد از عمل، هیپوکالسمی علامتدار و نیاز به تجویز کلسیم و کلسیتریول (۲/۲۵) کمکی را پیش بینی می کند (۸۹، ۹۰). D3



تجویز منظم کلسیم و کلاستریول خوراکی بعد از عمل جراحی بروز علائم هیپوکلسمی و نیاز به کلسیم وریدی را کاهش می دهد و موجب ترخیص ایمن و سریعتر بیمار می شود (۹۱). گلوکونات کلسیم وریدی باید به راحتی در دسترس باشد و ممکن است در صورتیکه علائم هیپوکلسمیک بیمار علیرغم تجویز خوراکی بدتر شد و یا در کسانی که علیرغم تجویز کلسیم خوراکی سطح کلسیم همزمان سرم افت می نماید تجویز گردد. هیپوکلسمی مقاوم در دوران بعد از عمل باید منجر به اندازه گیری منیزیم سرم و جایگزینی احتمالی منیزیم سرم گردد (۹۲) (۹۳). بدنال ترخیص بیمار، سطح سرمی iPTH در شرایط هیپوکلسمی مقاوم جهت تعیین اینکه هیپوپاراتیروئیدیسم دائمی واقعا وجود دارد و یا سندرم استخوان گرسنه در حال پیشرفت می باشد باید اندازه گیری شود. در صورتیکه سطح iPTH در گردش متناسب با سطح سرمی کلسیم باشد درمان با کلسیم و کلاستریول را میتوان به صورت تدریجی قطع کرد.

نکته تکنیکی (Technical Remarks): جایگزینی پیشگیرانه کلسیم با کلسیم خوراکی (معمولا) کربنات کلسیم ۲۵۰۰-۱۲۵۰ میلیگرم روزانه) چهاربار در روز، با کاهش دوز ۵۰۰ میلی گرم هر دو روز و یا ۱۰۰۰ میلیگرم هر چهار روز در صورت تحمل قابل تجویز است. به علاوه کلاستریول با دوز ۰/۵ میکروگرم روزانه ممکن است شروع شده و تا ۲-۱ هفته ادامه یابد (۸۸) و بر اساس سطح سرمی کلسیم و iPTH قابل افزایش و یا کاهش می باشد. بیماران در صورتیکه بدون علامت بوده و سطح سرمی کلسیم بیمار ثابت باشد قابل ترخیص می باشد. بررسی بعد از عمل جراحی ۱ تا ۲ هفته بعد از ترخیص با ادامه مکمل ها بر اساس پارامترهای بالینی به صورت معمول قابل انجام است.

توصیه ۲۷: در بیمار مبتلا به بیماری گریوز در زمان تیروئیدکتومی داروهای ضد تیروئید باید قطع شده و بلوک کننده های گیرنده بتا بعد از عمل جراحی قطع شود (۱/++۰).

توصیه ۲۸: بدنال تیروئیدکتومی برای بیماری گریوز، لووتیروکسین با دوز متناسب برای وزن بیمار (۱/۷ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن) باید شروع شده و TSH سرم ۶-۸ هفته بعد از عمل چک شود. (۱/++۰)

نکته تکنیکی (Technical Remarks): بعد از نرمال و ثابت شدن TSH، به فواصل هر سال یکبار و در موارد با اندیکاسیون بالینی به فواصل کمتر TSH باید اندازه گیری شود.

G- نحوه بررسی گره های تیروئید در بیمار مبتلا به بیماری گریوز چگونه است؟

توصیه ۲۹: چنانچه گره تیروئید نزد بیمار مبتلا به بیماری گریوز عارض گردد، نحوه بررسی و درمان آن بر اساس راهنمای بالینی منتشر شده اخیر در مورد گره های تیروئید در افراد با عملکرد طبیعی تیروئید خواهد بود. (۱/++۰)

شیوع سرطان تیروئید در بیماری گریوز ۲٪ است. گره های تیروئید بزرگتر از ۱ تا ۱/۵ سانتی متر قبل از تجویز ید رادیو آکتیو باید تحت بررسی قرار گیرند. اگر در اسکن تیروئید بیمار مبتلا به بیماری گریوز گره سرد یافت شود بعلت شیوع بیشتر بدخیمی در آنها باید تحت نمونه برداری سوزنی (FNA) قرار گیرد. چنانچه نتیجه سیتولوژی مشکوک به بدخیمی (Suspicious) یا بدخیم (Malignant) باشد پس از طبیعی نمودن عملکرد تیروئید با داروهای ضد تیروئید انجام عمل جراحی تیروئیدکتومی ضروری است. بقاء ۲۰ ساله بعد از تیروئیدکتومی در این بیماران با تومورهای با قطر کمتر از یک سانتی متر ۹۹٪ است (۹۴).

اولترا سونوگرافی تیروئید بیشتر از لمس یا اسکن رادیو ایزوتوپ تیروئید در بیماران مبتلا به بیماری گریوز به تشخیص گره ها و سرطان های تیروئید منجر خواهد شد. با این وجود چون اکثر این سرطان ها از نوع سرطان پاپیلری کوچک (Microcarcinoma) با تاثیر بالینی جزئی می باشند قبل از توصیه به اولتراسونوگرافی روتین بر رسی های دیگر ضروری هستند (۹۵، ۹۶).

نکته تکنیکی (Technical Remarks): انجمن تیروئید آمریکا (ATA) و انجمن آندوکرینولوژیست های بالینی آمریکا (AACE) به همراه انجمن تیروئید اروپا (ETA) راهنما های بالینی برای چگونگی برخورد با بیماران مبتلا به گره تیروئید را منتشر نموده اند که برای دسترسی به آنها به منابع زیر رجوع شود:

1-American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM 2009 Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 19:1167–1214.

2-Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, Vitti P; AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules 2010 American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract 16:468–475.

H- نحوه کنترل و درمان طوفان تیروئیدی چگونه است؟

توصیه ۳۰: بیماران مبتلا به طوفان تیروئیدی (Thyroid storm) نیاز به یک پروتکل درمانی چند گانه از جمله استفاده از داروهای مهار کننده گیرنده های بتا آدرنرژیک، داروهای ضد تیروئیدی، ید غیر ارگانیکی، کورتیکواستروئید، خنک نمودن بدن با پتو های خنک کننده یا تجویز استامینوفن، تجویز مایعات به منظور جایگزین نمودن حجم از دست رفته، حمایت های تنفسی و مراقبت در بخش مراقبت های ویژه (ICU) دارند. (۱/۰۰)

تیروتوکسیکوز تهدید کننده حیات یا طوفان تیروئیدی یک پدیده نادر و اغلب ناشی از دارو (iatrogenic) بوده که با درگیری سیستم های مختلف بدن در صورت عدم درمان سریع با مرگ و میر بالایی توأم خواهد بود (۲۰). بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز توأم با شواهدی از نارسایی سیستمیک به احتمال زیاد مبتلا به طوفان تیروئیدی هستند. خصوصیات طوفان تیروئیدی در جدول ۳ آورده شده (۲۱) که شامل تاکیکاردی، آریتمی های قلبی، نارسایی احتقانی قلب، کاهش فشار خون شریانی، هیپرپیرکسی، اضطراب، دلیریوم، پسیکوز، اختلال سطح هوشیاری و اغماء، تهوع و استفراغ، اسهال و نارسایی کبد می باشند. عوامل مساعد کننده طوفان تیروئیدی نزد بیماری که تیروتوکسیکوز وی در کنترل بوده شامل قطع ناگهانی داروی ضد تیروئید، جراحی تیروئید یا غیر تیروئیدی نزد بیمارانی که تیروتوکسیکوز آنها مورد تشخیص قرار نگرفته یا در کنترل مناسبی نباشند و تعدادی از بیماریهای حاد



بدون ارتباط با بیماری تیروئید می باشند(۹۷). طوفان تیروئیدی همچنین می تواند به ندرت به دنبال درمان با ید رادیو آکتیو بروز کند.

مصرف ید از طریق مواد حاجب ید دار ممکن است یک عامل مضاعف در بروز طوفان تیروئیدی در بیماران مبتلا به بیماریهای غیر وابسته به تیروئید باشد. در درمان طوفان تیروئیدی از هر یک از عوامل فارماکولوژیک موثر بر مراحل مختلف تولید هورمون تیروئید باید استفاده نمود.(جدول ۴).

نکته تکنیکی (Technical Remarks): درمان با ید غیر ارگانیکی (SSKI / محلول لوگل یا مواد حاجب رادیوگرافی خوراکی) منجر به کاهش سریع غلظت خونی T3 و T4 شده که توام با داروهای ضد تیروئیدی باعث کنترل سریع بیماری گریوز گردیده و می تواند در بیماران مبتلا به تیرو توکسیکوز شدید مورد استفاده قرار گیرد. مواد حاجب رادیو گرافی خوراکی مثل Iodate و Iopanoic acid ممکن است در بسیاری از کشورها موجود نباشند.



جدول ۳ - سیستم امتیاز دهی برای تشخیص طوفان تیروئید

شاخص امتیاز

اختلال سیستم درجه حرارت

● درجه حرارت (فارنهایت)

۵	- ۹۹/۹ - ۹۹
۱۰	- ۱۰۰/۹ - ۱۰۰,۰
۱۵	- ۱۰۱/۹ - ۱۰۱.
۲۰	- ۱۰۲/۹ - ۱۰۲
۲۵	- ۱۰۳/۹ - ۱۰۳
۳۰	- ۱۰۴ >

سیستم قلبی-عروقی

● تکیکاردی (ضربان قلب در دقیقه)

۵	۱۰۹ - ۱۰۰
۱۰	۱۱۹ - ۱۱۰
۱۵	۱۲۹ - ۱۲۰
۲۰	۱۳۹ - ۱۳۰
۲۵	۴۰ >



● فیبریلاسیون دهلیزی

- وجود ندارد ۰
- وجود دارد ۱۰

● نارسایی احتقانی قلب

- وجود ندارد ۰
- خفیف ۵
- متوسط ۱۰
- شدید ۲۰
- شاخص امتیاز

اختلال عملکرد دستگاه گوارش - کبد

● تظاهرات بالینی

- وجود ندارد ۰
- متوسط (اسهال درد شکم تهوع/استفراغ) ۱۰
- شدید (یرقان) ۲۰

اختلال سیستم اعصاب مرکزی

● تظاهرات بالینی

- وجود ندارد ۰



- ۱۰ - خفیف (آژیتاسیون)
- ۲۰ - متوسط (دلریوم پسیکوز لتارژی)
- ۳۰ - شدید (تشنج اغماء)

شرایط مساعد کننده

● وضعیت

- ۰ - منفی
- ۱۰ - مثبت

امتیاز کلی :

- بیشتر از ۴۵ طوفان تیروئیدی
- بین ۴۴ - ۲۵ در معرض طوفان تیروئید
- کمتر از ۲۵ طوفان تیروئید غیر محتمل



جدول ۴- درمان طوفان تیروئیدی: داروها و مقادیر مصرف آنها

دارو	مقدار مصرف	ملاحظات
پروپیل تیوراسیل	۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی گرم یکجا سپس ۲۵۰ میلی گرم هر ۴ ساعت	- مهار سنتز هورمون جدید - مهار تبدیل محیطی T4 به T3
متی مازول	۶۰ تا ۸۰ میلی گرم روزانه	- مهار سنتز هورمون جدید
پروپرانولول	۶۰ تا ۸۰ میلی گرم هر ۴ ساعت	- مونیتورینگ دقیق بیماران دچار نارسایی احتقانی قلب - مهار سنتز محیطی T4 به T3 با دوز بالا - داروی جایگزین : انفوزیون وریدی اسمولول
ید (محلول اشباع شده یدور پتاسیم)	۵ قطره (۲۵۰ میلی گرم خوراکی هر ۶ ساعت)	- یک ساعت پس از شروع داروهای ضد تیروئیدی تجویز شود. - مهار سنتز هورمون جدید - مهار آزاد شدن هورمون تیروئید
هیدروکورتیزون	۳۰۰ میلی گرم وریدی یکجا سپس ۱۰۰ میلی گرم وریدی هر ۸ ساعت	- ممکن است باعث مهار تبدیل محیطی T4 به T3 شود - پیشگیری از نارسایی نسبی آدرنال - داروی جایگزین: دکزامتازون



چگونه میتوان هیپرتیروییدی آشکار ناشی از گواتر مولتی ندولر سمی و یا آدنوم سمی را کنترل و درمان کرد؟
 توصیه ۳۱: پیشنهاد میشود که بیماران با گواتر مولتی ندولر سمی و یا آدنوم سمی آشکار را با ید ۱۳۱ و یا تیروئیدکتومی درمان نمود.
 به صورت گهگاه درمان طولانی مدت با دوز پایین متی مازول میتواند موثر باشد. (۲/۴۰۰)
 دو درمان موثر و نسبتاً بی خطر شامل درمان با ید ۱۳۱ و تیروئیدکتومی موجود است. انتخاب درمان با در نظر گرفتن تعدادی از فاکتورهای بالینی و دموگرافیک و همچنین ترجیح بیمار باید صورت گیرد. هدف از درمان از بین بردن سریع و پایدار پرکاری تیروئید می باشد. در بیماران با گواتر مولتی ندولر سمی، خطر شکست درمان و یا نیاز به تکرار درمان بدنال تیروئیدکتومی توتال و یا در حد امکان کامل کمتر از ۱٪ میباشد.
 ل- در صورت انتخاب ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت درمان گواتر مولتی ندولر سمی و یا آدنوم سمی، این رادیودارو چگونه باید تجویز شود؟

1- بیماران مبتلا به گواتر مولتی ندولر سمی و یا آدنوم سمی چگونه باید جهت درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) آماده شوند؟
 توصیه ۳۲: در بیماران مبتلا به گواتر مولتی ندولر سمی و یا آدنوم سمی که در ریسک بالای ایجاد عوارض مرتبط با بدتر شدن هیپرتیروییدی قرار دارند (شامل افراد مسن، افراد مبتلا به بیماریهای قلبی و عروقی و افراد با هیپرتیروییدی شدید) باید قبل از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) و تا رسیدن به وضعیت یوتیروییدی از بتا-بلوکرها استفاده کرد. (۱/۴۰۰)
 قبل از درمان با ید ۱۳۱، انجام درمان دارویی با در نظر گرفتن شدت هیپرتیروییدی، سن بیمار و بیماریهای همراه لازم است. بدتر شدن هیپرتیروییدی با افزایش ضربان قلب و در موارد نادر ایجاد آریتمی فوق بطنی در بیماران مبتلا به گواتر مولتی ندولر سمی و غیر سمی و درمان شده با ید رادیواکتیو (۱۳۱) مشاهده شده است (۹۸، ۹۹). در بیماران با پیش زمینه بیماری قلبی و سنین بالا، درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) می تواند باعث بدتر شدن علایم بالینی شود (۱۰۰). بنابر این جهت جلوگیری از تاکی آریتمی، باید استفاده از بلوکرهای بتا آدرنرژیک در تمام بیماران مبتلا به گواتر مولتی ندولر سمی و یا آدنوم سمی که بالاتر از ۶۰ سال هستند و آنانی که به بیماری قلبی عروقی و هیپرتیروییدی شدید مبتلا هستند در نظر گرفته شود (۲۶).

توصیه ۳۳: تجویز متی مازول قبل از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت بیماران مبتلا به گواتر مولتی ندولر سمی و یا آدنوم سمی که در ریسک بالای ایجاد عوارض مرتبط با بدتر شدن هیپرتیروییدی قرار دارند (شامل افراد مسن، افراد مبتلا به بیماریهای قلبی و عروقی و افراد با هیپرتیروییدی شدید) باید در نظر گرفته شود. (۲/۴۰۰)

نکته تکنیکی (Technical Remarks): اگر متی مازول قبل از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) در بیماران مبتلا به گواتر مولتی ندولر سمی و یا آدنوم سمی مورد استفاده قرار گیرد، باید توجه کرد که در صورت نرمال بودن و یا بالا بودن TSH نباید از ید رادیواکتیو (۱۳۱) استفاده کرد. چرا که این امر باعث تابش بافت نرمال تیروئید اطراف گره و یا لوب مقابل شده و احتمال هیپوتیروییدی را افزایش می دهد.

J2- گره (nodule) تیروئید، قبل از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) چگونه باید بررسی شود؟

توصیه ۳۴: گره های سرد در اسکن ایزوتوپ یا با خصوصیات مشکوک در سونوگرافی باید بر اساس گایدلاین اخیر مربوط به ندولهای تیروئیدی بررسی شوند. (۱/+++)

گره های مشکوک در بستر گواتر مولتی ندولر سمی باید بر اساس دستورالعمل های موجود بررسی شوند (۱۰۱، ۱۰۲). شیوع بدخیمی در گواتر مولتی ندولر سمی حدود ۹٪ است که مشابه شیوع در گواتر مولتی ندولر غیرسمی (۱۰٪/۶) میباشد (۱۰۳).

J3- جهت درمان گواتر مولتی ندولر سمی و یا آدنوم سمی ید رادیواکتیو (۱۳۱) با چه دوزی تجویز می شود؟

توصیه ۳۵: جهت بهبود هیپرتیروئیدی بیمار مبتلا به گواتر مولتی ندولر سمی باید تابش کافی را در یک دوز تجویز کرد. (۱/+++)

هدف درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱)، بخصوص در افراد مسن از بین بردن هیپرتیروئیدی است. هرچند تجویز میزان بیشتر ید رادیواکتیو باعث بهبودی سریعتر هیپرتیروئیدی و عدم نیاز به درمان دوباره می شود ولی از طرف دیگر احتمال هیپوتیروئیدی زودرس را هم بیشتر می کند. نرمال و یا بالا بودن TSH در زمان درمان با ید رادیواکتیو و وجود آنتی بادی های ضد تیروئیدی احتمال هیپوتیروئیدی بعد از درمان را بالا میبرند (۱۰۴).

در مقایسه با بیماری گریوز، میزان اکتیویته مورد نیاز در درمان گواتر مولتی ندولر سمی بیشتر است.

نکته تکنیکی (Technical Remarks): تورم تیروئید بعد از درمان با ید رادیواکتیو بسیار نادر است. با این حال باید به بیماران در خصوص گزارش علائمی مثل سفت شدن جلوی گردن و سخت شدن تنفس هشدار داد. هر علامت فشاری مثل احساس ناخوشی، تورم، سختی بلع، یا گرفتگی صدا باید تحت نظر گرفته شده و در صورت لزوم کورتیکواستروئید می تواند تجویز شود.

توصیه ۳۶: جهت بهبود هیپرتیروئیدی بیمار مبتلا به آدنوم سمی باید تابش کافی را در یک دوز تجویز کرد. (۱/+++)

در درمان آدنوم سمی با ید رادیواکتیو (۱۳۱) می توان از دوزهای ثابت (۱۰ الی ۲۰ میلی کوری) و یا دوزهای محاسبه شده بر اساس وزن و میزان جذب گره استفاده کرد (۱۰۵).

J4- پیگیری بیماران مبتلا به گواتر مولتی ندولر سمی و یا آدنوم سمی پس از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) چگونه است؟

توصیه ۳۷: پیگیری در طی ۱-۲ ماه اول بعد از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت گواتر مولتی ندولر سمی و یا آدنوم سمی باید شامل ارزیابی free-T4، total-T3 و TSH باشد. این امر تا حاصل شدن نتایج پایدار باید در فواصل ۱-۲ ماهه و پس از آن بر اساس علائم بالینی به صورت سالیانه انجام شود. (۱/+++)

J5- درمان بیماری گواتر مولتی ندولر سمی و یا آدنوم سمی پایدار یا عود آن پس از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) چگونه است؟

توصیه ۳۸: اگر پس از درمان گواتر مولتی ندولر سمی و یا آدنوم سمی با ید رادیواکتیو (۱۳۱) هیپرتیروئیدی بیش از ۶ ماه ادامه پیدا کند، درمان مجدد با ید رادیواکتیو (۱۳۱) توصیه می شود. (۲/+++)

نکته تکنیکی: در موارد شدید و مقاوم هیپرتیروئیدی پایدار به علت گواتر مولتی ندولر سمی و یا آدنوم سمی می توان جراحی را در نظر داشت.

درمان جراحی گواتر مولتی ندولر سمی و آدنوم سمی

● چگونه باید بیمار مبتلا به گواتر مولتی ندولر سمی و یا آدنوم سمی را برای عمل جراحی آماده نمود؟

توصیه ۳۹: قبل از اقدام به عمل جراحی گواترهای مولتی ندولر سمی و یا آدنوم منفرد سمی بیمار باید با تجویز متی مازول یا بدون بتا بلوکر تیروئید شود. در چنین شرایطی ید غیر ارگانیک قبل از عمل جراحی نباید مورد استفاده قرار گیرد (۱/++۰). خطر عمل جراحی در حضور تیروتوکسیکوز افزایش می یابد. بروز طوفان تیروئیدی بهنگام عمل جراحی و یا پس از آن ممکن است منجر به هیپر متابولیسم شدید، هیپر ترمی، تائیکاردی، افزایش فشار خون شریانی، اغماء و مرگ گردد. بنابراین کنترل تیروتوکسیکوز و یو تیروئید نمودن بیمار قبل از عمل جراحی اهمیت حیاتی دارد (۱۰۶، ۱۰۷). بر اساس گزارشات موجود خطر مرگ و میر مربوط به بیهوشی عمومی در این بیماران بسیار پائین است (۱۰۸، ۱۰۹). در بیمارانی که از بیهوشی عمومی اجتناب می کنند و یا در حضور بیماریهای سیستمیک غیر تیروئیدی که بیهوشی عمومی در آنها جایز نیست، به منظور اجتناب از بروز خطر مرگ و میر می توان از بلوک نخاعی با آرام بخش ها اقدام به تیروئیدکتومی نمود (۱۱۰). تجویز ید غیر ارگانیک قبل از عمل جراحی تیروئیدکتومی توصیه نمی شود زیرا ممکن است باعث تشدید تیروتوکسیکوز گردد (۱۱۱).

● در بیمار مبتلا به گواتر مولتی ندولر سمی و یا آدنوم سمی کدام روش جراحی تیروئید توصیه می شود؟

توصیه ۴۰: اگر عمل جراحی برای گواتر چند گره ای سمی انتخاب شده باشد تیروئیدکتومی کامل یا نزدیک به کامل توصیه می شود. (۱/++۰)

با انجام تیروئیدکتومی کامل یا نزدیک به کامل در گواترهای چند گره ای سمی می توان از عود بیماری پیشگیری نمود. میزان بروز عوارض در این روش بسیار کم و به اندازه تیروئیدکتومی نیمه کامل (Subtotal) است (۱۱۵-۱۱۲). عمل جراحی مجدد برای درمان عود و خارج نمودن نسوج باقی مانده تیروئید خطر بروز آسیب دائمی تارهای صوتی و بروز کم کاری پاراتیروئید را ۳ تا ۱۰ برابر افزایش می دهد (۱۱۶، ۱۱۷).

توصیه ۴۱: انجام عمل جراحی تیروئیدکتومی باید توسط یک جراح مجرب صورت گیرد. (۱/++۰)

توصیه ۴۲: اگر عمل جراحی برای درمان گره سمی انتخاب شود انجام لوبکتومی توام با ایسمکتومی در صورت قرار گیری گره در ناحیه ایسم تیروئید توصیه می شود. (۱/++۰)

قبل از عمل جراحی اولتراسونوگرافی تیروئید توصیه می شود زیرا می تواند موقعیت گره و احتمال وجود گره های دیگر در لب مقابل تیروئید را مشخص سازد که در چنین شرایطی تیروئیدکتومی کامل مناسب تر خواهد بود. در بسیاری از بیماران انجام لوبکتومی باعث برداشته شدن گره تیروئید و حفظ نسج سالم تیروئید می گردد (۱۰۹). در بیمارانی که قبل از عمل جراحی آنتی تیروئید پر اکسیداز (Anti TPO) آنها مثبت است خطر بروز کم کاری تیروئید بعد از عمل جراحی لوبکتومی بیشتر می شود (۱۱۸).

توصیه ۴۳: انجام عمل جراحی تیروئید توسط یک جراح مجرب توصیه می شود. (۲/++۰)

● مراقبت های بعد از عمل جراحی تیروئیدکتومی به چه صورت است؟



توصیه ۴۴: پس از تیروئیدکتومی برای گواتر چند گرهی سمی، اندازه گیری کلسیم و هورمون پاراتیروئید سرم توصیه می شود تا بر اساس نتایج آنها در صورت نیاز اقدام به تجویز ویتامین D (فرم فعال آن یعنی کلسی تریول) و کلسیم نمود. (۲/۰۰۰)

نکته تکنیکی (Technical Remarks): درمان هیپو کلسمی بعد از عمل جراحی تیروئیدکتومی برای گواتر چند گره ای سمی همانند روشی است که برای اداره بعد از عمل تیروئیدکتومی برای بیماری گریوز شرح داده شد. پرکاری شدید و طولانی مدت تیروئید قبل از عمل جراحی و یا گواتر های گره ای حجیم خطر بروز هیپو کلسمی بعد از تیروئیدکتومی را افزایش می دهند.

توصیه ۴۵: به هنگام عمل جراحی تیروئیدکتومی، متی مازول قطع می شود. بلوک کننده های گیرنده بتا آدرنژیک به تدریج بعد از عمل جراحی قطع می شوند. (۱/۰۰۰)

توصیه ۴۶: بعد از عمل تیروئیدکتومی کامل برای گواتر چند گره ای سمی، قرص لوتیروکسین با دوز $1.7 \mu\text{g/kg}$ وزن بدن باید تجویز شود. بیماران مسن به مقادیر کمتری از هورمون تیروئید، نیازمندند. اندازه گیری TSH سرم هر ۱ تا دو ماه تا طبیعی و پایدار شدن آن در محدوده طبیعی و پس از آن سالیانه ضروری است. (۱/۰۰۰)

نکته تکنیکی (Technical Remarks): اگر بعد از انجام تیروئیدکتومی نسج قابل توجه ای از غده تیروئید باقی بماند بعلت اینکه این نسج باقیمانده ممکن است بصورت خود کار هورمون تیروئید تولید کند در چنین شرایطی جایگزینی هورمون تیروئید بعد از عمل جراحی باید کمتر از دوز کامل آن بوده و به تدریج بر اساس پارامترهای عملکرد تیروئید تغییر پیدا می نماید.

توصیه ۴۷: ۴ تا ۶ هفته بعد از عمل جراحی آدنوم سمی تیروئید، غلظت TSH و T4 آزاد اندازه گیری شود تا در صورت بالا بودن مداوم TSH بیش از حد طبیعی، دوز جایگزینی هورمون تیروئید تجویز شود. (۱/۰۰۰)

نکته تکنیکی (Technical Remarks): پس از لوبکتومی برای گره سمی تیروئید اندازه گیری غلظت کلسیم سرم و تجویز فرم فعال ویتامین D (کلسیتریول) و کلسیم ضرورتی ندارند.

● درمان بیماری پایدار یا عود کننده بعد از جراحی گواتر مولتی ندولر سمی و یا آدنوم منفرد سمی تیروئید

توصیه ۴۸: در بیماران مبتلا به گواتر چند گرهی سمی یا آدنوم سمی تیروئید، در صورت عود پرکاری تیروئید بعلت عدم کفایت جراحی، درمان با ید رادیو اکتیو توصیه می شود. (۱/۰۰۰)

پایداری یا عود تیروتوکسیکوز پس از عمل جراحی دلیل بر جراحی نا کافی است و از آنجائیکه جراحی مجدد خطر بروز کم کاری پارا تیروئید و آسیب اعصاب حنجره ای را افزایش می دهد از انجام عمل جراحی مجدد باید پرهیز نموده و درمان با ید رادیو اکتیو را جایگزین آن نمود (۱۱۶، ۱۱۷). در صورتی که به هر علتی امکان درمان با ید رادیو اکتیو میسر نباشد جراحی مجدد توسط یک جراح مجرب توصیه می شود.

● آیا داروهای ضد تیروئید در درمان گواتر چند گرهی یا آدنوم سمی تیروئید نقشی دارد؟

داروهای ضد تیروئید باعث رمیشن بیماریهای گره ای تیروئید نمی شوند بنابراین قطع این داروها باعث عود بیماری می گردد (۱۱۹، ۱۲۰). با این وجود درمان طولانی مدت با داروهای ضد تیروئید ممکن است برای برخی از بیماران که طول عمر زیادی

نداشته، و یا انجام عمل جراحی تیروئیدکتومی برای آنان ریسک بالایی دارد و یا به علت اقامت در مکانهای نگهداری خاص مثل سرای سالمندان امکان رعایت اقدامات محافظتی بعد از تجویز ید رادیواکتیو هم مشکل است بهترین انتخاب درمانی باشد.

توصیه ۴۹: استفاده از متی مازول برای درمان طولانی مدت گواتر چند گره ای سمی یا گره منفرد سمی تیروئید توصیه نمی شود مگر در برخی از بیماران مسن و بیمارانی که ریسک بالایی برای عمل جراحی تیروئیدکتومی دارند. (۲/۴۰۰)

تکنه تکنیکی (Technical Remarks): بعلت اینکه تنظیم دوز پائین داروهای ضد تیروئید در پرکاری تیروئید ناشی از گره های تیروئید می تواند مشکل ساز باشد کنترل مکرر (هر سه ماه) بخصوص در بیماران مسن ضروری است (۱۲۱).

● نقش امواج رادیوئی (Radio-frequency)، تخریب با حرارت یا تزریق الکترولیت در درمان گواتر چند گره ای یا گره منفرد سمی تیروئید چیست؟

تکنیک های جایگزین متعددی برای درمان گره های سمی تیروئید بکار گرفته شده اند که شامل تزریق داخل گره ای اتانول از طریق پوست (Percutaneous Ethanol injection) تحت راهنمایی اولتراسونوگرافی و همچنین تخریب حرارتی با امواج رادیوئی می باشند. اطلاعات حمایت کننده از بی خطر بودن و موثر بودن این روش ها عمدتاً از خارج از ایالت متحده آمریکا می باشند (۱۲۴-۱۲۲). پی گیری طولانی مدت ۵ ساله حاکی از موثر بودن و بی خطر بودن تزریق درون گره ای اتانول است. گزارش Trantino و همکاران از ۱۲۵ بیمار، میزان بهبودی کلی را ۹۳ درصد و بروز عوارض عمده را ۳ درصد اعلام نموده است (۱۲۲). این عوارض شامل آسیب گذرای اعصاب حنجره، آبسه و هماتوم بوده اند. تمام بیماران در طول پی گیری یوتیروئید باقی مانده بودند. کاهش حجم ندول ها پس از تزریق درون گره ای اتانول حدود ۶۶ درصد بود. نظر به محدود بودن تجارب با این روش جایگزین، ید رادیو آکتیو یا جراحی از روشهای اصلی درمان گره های سمی تیروئید محسوب می شوند.

نحوه درمان گریوز در کودکان و نوجوانان چگونه باید باشد؟

توصیه ۵۰: درمان های موجود و قابل استفاده در این گروه سنی عبارتند از متی مازول، ید رادیواکتیو و جراحی، در کودکان کمتر از ۵ سال، ید رادیو اکتیو نباید استفاده شود. در افراد بین ۵ تا ۱۰ سال در صورتی که دوز محاسبه شده ید کمتر از ۱۰ mcori باشد، تجویز آن قابل قبول است. در بیماران بالای ۱۰ سال در صورتیکه میزان فعالیت ید بیشتر از ۱۵۰ μCi برای هر گرم بافت تیروئید باشد، قابل قبول است. در صورت نیاز به درمان قطعی، جراحی باید انتخاب شود همچنین در مواردی که سن پایین مانعی جهت تجویز ید رادیو اکتیو است نیز جراحی می تواند مد نظر باشد. انجام جراحی در این گروه سنی می بایست توسط تیم جراحی با تجربه مناسب برای این گروه سنی انجام شود. (۱/۴۰۰)

نوع درمان و طول درمان در این گروه سنی در مراکز مختلف، متفاوت می باشد. بصورت کلی رمیشن پایدار و طولانی مدت بدنال درمان دارویی در گروه کوچکی از افراد رخ می دهد. لذا برخی طول درمان دارویی طولانی مدت تر را پیشنهاد می کنند اگرچه در حال حاضر درمان دارویی به مدت ۱ تا ۲ سال هنوز خط اول درمان به حساب می آید. با وجود این قسمت قابل توجهی از بیماران در نهایت نیاز به جراحی یا ید رادیو اکتیو پیدا خواهند کرد.



در صورت انتخاب درمان دارویی نحوه درمان چگونه باید باشد؟

توصیه ۵۱: در کلیه افراد در این گروه سنی که کاندید دریافت درمان دارویی می باشند متی مازول باید تجویز شود. (۱/۰۰۰) نکته تکنیکی (Technical Remarks): متی مازول را با دوز ۵ تا ۱۰ میلی گرم یک بار در روز می توان تجویز نمود، دوز معمول معادل ۰.۵-۲ mg/kg در روز می باشد که می تواند در محدوده ۰.۱-۱ mg/kg در روز متغیر باشد (۱۳۲-۱۲۵). پس از نرمال شدن سطوح هورمونهای تیروئید، جهت حفظ وضعیت یوتیروئیدی می توان دوز را تا ۵۰٪ و یا بیشتر کاهش داد (۱۳۳). توصیه ۵۲: بیماران و والدینشان در مورد اثرات جانبی دارو باید اطلاع رسانی شوند و ضرورت قطع دارو و مراجعه سریع به پزشک در موارد بروز خارش، زردی، تغییر رنگ ادرار و مدفوع، آرتراژی، درد شکم، تهوع، خستگی، تب و یا فارنژیت به آنان گوشزد شود. (۱/۰۰۰)

توصیه ۵۳: پیش از شروع درمان دارویی انجام CBC & diff، آزمونهای کبدی شامل بیلی روبین، ترانس آمینازها و آلکالین فسفاتاز توصیه می گردد. (۲/۰۰۰)

مصرف پروبیل تیواورسیل (PTU) در کودکان و نوجوانان همراه با یک خطر غیرقابل پذیرش در ارتباط با عوارض کبدی می باشد. ریسک نارسایی کبدی فعال ۱/۲۰۰۰ تا ۱/۴۰۰۰ گزارش شده است (۱۳۶-۱۳۴). به علت شروع سریع و پیشرفت فوق العاده سریع آسیب کبدی به نظر نمی رسد که پایش سطح ترانس آمینازها کمک کننده باشد (۱۳۶).

توصیه ۵۴: در کودکان و نوجوانانی که شکایت پرکاری تیروئیدی به خصوص ضربان قلب بالای ۱۰۰ در دقیقه را تجربه می کنند استفاده از بتا بلوکرها توصیه می گردد. (۱/۰۰۰)

در بیماران نیازمند به تجویز بتابلوکر، می توان از پروپرانول، آتنولول و یا متوپرولول استفاده نمود. در بیماران با شرح حال آسم استفاده از ترکیبات بتا بلوکر Cardioselective همراه با پایش تشدید احتمالی علائم آسم توصیه می گردد (۱۳۷).

چگونگی پایش بیماران تحت درمان با متی مازول:

توصیه ۵۵: در صورت بروز تب، آرتراژی، گلودرد، فارنژیت و یا میالژی باید دارو بلافاصله قطع و CBC چک شود (۱/۰۰۰) پس از شروع درمان، آزمونهای تیروئید شامل TSH و T3 و FT4 ابتدا باید ماهانه تا زمان نرمال شدن آزمونها و پس از آن هر ۴-۲ ماه چک گردد. بسته به شدت پرکاری تیروئید نرمال شدن آزمونهای تیروئید ممکن است تا چند ماه طول بکشد. اگر چه متی مازول به لحاظ بروز کلی عوارض بهتراز پروبیل تیواوراسیل می باشد، اما عوارض خفیف می تواند در ۲۰٪ موارد در این گروه سنی رخ دهد (۱۳۸). عوارض عمدتاً "در ۶ ماه اول رخ داده اما ندرتاً" می تواند دیر تر نیز بروز نماید. در بچه ها ریسک بروز کلستاز و آسیب هپاتوسلولی به نظر کمتر از بزرگسالان می باشد.

اطلاعاتی از میزان بروز آگرانولو سیتوز در کودکان و نوجوانان در دسترس نمی باشد، ولی بسیار پایین تخمین زده می شود. میزان کلی بروز عوارض خفیف و عمده ناشی از داروهای آنتی تیروئید بین ۶٪ تا ۳۵٪ گزارش شده است (۱۳۹، ۱۴۰).



نکته تکنیکی (Technical Remarks): به عنوان یک نکته کاربردی، با توجه به نادر بودن میزان بروز آگرانولوسیتوزیس، شروع ناگهانی و علامت دار بودن، پایش روتین CBC توصیه نمی‌گردد. لذا چک CBC در هنگام بروز وقایع تب دار و یا شروع فارنژیت کفایت می‌نماید.

چگونگی پایش بیماران تحت درمان با پروپیل تیو اوراسیل:

توصیه ۵۶: در صورت استفاده از پروپیل تیو اوراسیل در بچه‌ها با بروز بی‌اشتهایی، خارش، راش جلدی، زردی، تغییر رنگ ادرار و مدفوع، درد مفاصل، درد ناحیه فوقانی و راست شکم، نفخ شکم، تهوع و یا ناخوشی، دارو باید بلافاصله قطع و آزمونهای کبدی درخواست شود. (۱/۰۰۰)

نکته تکنیکی (Technical Remarks): به عنوان یک نکته کاربردی پروپیل تیو اوراسیل در صورت بالا بودن سطح آنزیمهای کبدی در حد ۲ تا ۳ برابر بالای نرمال و عدم نرمال شدن در چک مجدد پس از یک هفته، باید قطع شود. پس از قطع دارو، آزمونهای کبدی تا حصول سطوح نرمال به صورت هفتگی باید چک شوند.

چگونگی برخورد با واکنشهای آلرژیک در کودکان و نوجوانان تحت درمان با متی مازول:

توصیه ۵۷: در هنگام بروز واکنشهای پوستی خفیف آلرژیک نسبت به متی مازول، تجویز آنتی هیستامینیک، و یا قطع درمان و تجویز ید رادیواکتیو یا جراحی توصیه می‌گردد. در هنگام بروز واکنشهای شدید آلرژیک، تجویز سایر داروهای آنتی تیروئید توصیه نمی‌گردد. (۱/۰۰۰)

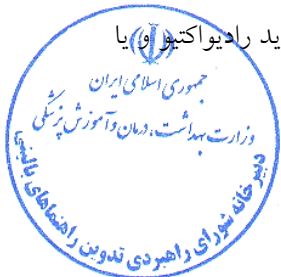
در بیماران با واکنشهای شدید آلرژیک نسبت به متی مازول، با توجه به ریسک بالاتر مصرف PTU نسبت به جراحی و ید رادیواکتیو، تجویز این دو روش منطقی به نظر می‌رسد.

طول دوره درمان با متی مازول در کودکان و نوجوانان مبتلا به گریوز:

توصیه ۵۸: در صورت استفاده از متی مازول به عنوان خط اول درمان، دارو باید برای یک تا ۲ سال تجویز و سپس قطع شود. همچنین می‌توان دوز دارو را کاهش داد تا بروز رمیشن مورد ارزیابی قرار گیرد (۱/۰۰۰).

مسئله طول درمان مناسب با داروهای آنتی تیروئید در این گروه سنی محل مناقشه می‌باشد. در برخی از مطالعات آینده نگر میزان رمیسیون متعاقب مصرف ۱ تا ۲ ساله دارو، در حد ۲۰٪-۳۰٪ گزارش شده است (۱۲۷، ۱۳۹، ۱۴۳-۱۴۱). در این مطالعات رمیشن معادل طبیعی بودن آزمونهای تیروئید یکسال بعد از قطع دارو تعریف شده است. در مورد ادامه درمان فراتر از ۲ سال نیز نتایج ضد و نقیضی وجود دارد. بر خلاف برخی مطالعات قدیمی تر که میزان رمیسیون بالاتری را با طول درمان بیش از دو سال گزارش کرده بودند (۱۴۴)، ولی مطالعات کوهورت با تعداد نمونه بیشتر این نتایج را تایید نکرده اند (۱۴۰، ۱۴۵، ۱۴۶). بر اساس نتایج برخی مطالعات به نظر میرسد، سن می‌تواند بر روی میزان پاسخ به درمان تاثیر گذار باشد. در این ارتباط به نظر می‌رسد در مبتلایان در سنین قبل از بلوغ میزان رمیشن کمتر از افرادی است که در گروه سنی بعد از بلوغ قرار دارند.

توصیه ۵۹: در کودکان و نوجوانان که بدنبال ۱ تا ۲ سال از درمان در رمیشن نمی‌باشند می‌بایست استفاده از ید رادیواکتیو یا جراحی مد نظر باشد (۱/۰۰۰).



در صورت عدم حصول رمیسیون پس از درمان دارویی استفاده از ید رادیواکتیو و یا جراحی ، بسته به سن بیمار ، می‌بایست مد نظر باشد. به عنوان راه سوم ، استفاده درازمدت از متی مازول مشروط به کنترل پرکاری و عدم بروز عوارض جانبی پیشنهاد می‌گردد.

- در صورت انتخاب ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت درمان اطفال مبتلا به بیماری گریوز، این رادیودارو چگونه باید تجویز شود؟

P1- اطفال مبتلا به بیماری گریوز، چگونه باید جهت درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) آماده شوند؟

توصیه ۶۰: ما توصیه می‌کنیم اطفال مبتلا به بیماری گریوز که total-T4 بیش از 20 ug/dL و یا free-T4 بیش از 5 ng/dL دارند و قرار است با ید رادیواکتیو (۱۳۱) درمان شوند باید تا نرمال شدن سطوح سرمی total-T4 و یا free-T4 از متی مازول و بتابلوکر استفاده کنند. (۲/۰۰)

نکته تکنیکی (Technical Remarks): ۳ تا ۵ روز قبل از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱)، مصرف متی مازول در اطفال باید قطع شود (۱۴۷). در این زمان بلوک‌های بتا آدرنژیک برای کودک شروع شده و تا نرمال شدن سطوح سرمی total T4 و یا free T4 بعد از تجویز ید رادیواکتیو ادامه پیدا می‌کند. شروع داروهای ضد تیروئید به ندرت بعد از تجویز ید رادیواکتیو لازم می‌شود (۱۴۷-۱۵۰). هورمون‌های تیروئیدی کودک در طی یک هفته بعد از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) شروع به کاهش می‌کند. بعد از درمان، شروع داروهای ضد تیروئید ممکن است ارزیابی هیپوتیروئیدی را مشکل کند.

P2- تجویز ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت درمان اطفال مبتلا به بیماری گریوز چگونه باید باشد؟

توصیه ۶۱: در صورت انتخاب ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت درمان اطفال مبتلا به بیماری گریوز، ید رادیواکتیو (۱۳۱) با دوز کافی باید با هدف ایجاد هیپوتیروئیدی، در یک نوبت تجویز شود. (۱/۰۰)

هدف از درمان بیماری گریوز با ید رادیواکتیو (۱۳۱) ایجاد هیپوتیروئیدی است، نه یوتیروئیدی. چرا که تجویز کم ید رادیواکتیو (۱۳۱) باعث تحت تشعشع قرار گرفتن بافت باقیمانده تیروئیدی شده و احتمال بدخیمی را در آینده بالا می‌برد (۷۱، ۱۵۱). به علت افزایش ریسک ندولهای تیروئیدی و بدخیمی‌های همراه با تابش‌های پایین تیروئید در اطفال (۱۵۲-۱۵۶) و میزان ضعیف بهبودی با دوزهای پایین ید رادیواکتیو (۱۳۱) (۶۴، ۶۷، ۶۸، ۱۴۸)، مهم است که مقادیر بیشتری از ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت ایجاد هیپوتیروئیدی تجویز شود (۱۵۷). در بیماران با تیروئید بیشتر از ۸۰ گرم روش جراحی نسبت به تجویز ید رادیواکتیو (۱۳۱) ترجیح داده می‌شود.

نکته تکنیکی (Technical Remarks): ید رادیواکتیو توسط ادار، بزاق و مدفوع دفع می‌شود. برای روزها، مقدار زیادی رادیواکتیو در تیروئید باقی می‌ماند. بنابراین بسیار مهم است که توصیه‌های حفاظت در برابر اشعه به کودک و والدین او گفته شود. بعد از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱)، T4 ، T3 و یا freeT4 باید هر ماه اندازه‌گیری شوند. از آنجایی که سطوح TSH می‌تواند تا ماهها پایین باقی بماند، اندازه‌گیری آن در بررسی ایجاد هیپوتیروئیدی کمک کننده نیست. هیپوتیروئیدی در طی ۲ تا ۳ ماه بعد از درمان ایجاد می‌شود (۱۴۷، ۱۵۰) و در این زمان لووتیروکسین باید تجویز شود.

در صورت انتخاب تیروئید کتومی ، نحوه اجرای آن چگونه باید باشد؟



توصیه ۶۲: کودکان و نوجوانان قبل از جراحی با استفاده از متی مازول باید تیروئید شوند. یدیدپتاسیم باید در فاز قبل از عمل تجویز شود. (۱/۰۰+)

در مبتلایان با تیروئیدهای بسیار بزرگ (بالتر از ۸۰ گرم) که احتمال پاسخ به ید رادیواکتیو پایین می‌باشد، جراحی گزینه مناسبی است (۶۷، ۶۸). انجام تیروئیدکتومی near-total و یا total توسط جراحان مجرب در این حوزه توصیه می‌گردد (۱۵۸). به عنوان یک نکته کاربردی متی مازول برای یک تا دو ماه قبل از جراحی شروع می‌شود. ده روز قبل از جراحی یدید پتاسیم با دوز ۳-۷ قطره سه بار در روز توصیه می‌گردد.

توصیه ۶۳: در صورت انتخاب جراحی، جراحی توتال و یا Near-total باید انجام شود (۱/۰۰++).
توصیه ۶۴: انجام جراحی تیروئیدکتومی در کودکان و نوجوانان باید توسط جراحان با تجربه کافی در این گروه درمانی صورت گیرد. (۱/۰۰++)

میزان عوارض جراحی در این گروه سنی نسبت به بزرگسالان بیشتر می‌باشد. هم چنین در همین گروه نیز با کاهش سن میزان عوارض بیشتر خواهد بود (۱۵۹). میزان بروز هیپوپاراتیروئیدیسم گذرا در کودکان نسبت به نوجوانان و بزرگسالان بیشتر می‌باشد. مطالعات بر نقش تجربه کافی جراح در این حوزه تاکید دارند. لذا در صورت در دسترس نبودن جراح با مهارت و تجربه کافی، بهتر است بیمار به مراکز فوق تخصصی جراحی تیروئید کودکان و نوجوانان ارجاع داده شود.

هیپرتیروئیدی تحت بالینی را چگونه باید درمان نمود؟

شیوع و علل:

میزان شیوع هیپرتیروئیدی تحت بالینی، متأثر از سن، جنسیت و میزان ید دریافتی می‌باشد. در مطالعه NHANS III در ۰,۷٪ افراد TSH در حد کمتر از ۰,۱ و در ۱,۸٪ افراد TSH در حد کمتر از ۰/۴ گزارش شده است (۱۶۰).
در مطالعه تیروئید تهران شیوع هیپرتیروئیدی تحت بالینی در مردان و زنان بترتیب در حد ۳/۱٪ و ۴/۴٪ گزارش شده است (۱۶۱).
میزان تبدیل سالانه هیپرتیروئیدی تحت بالینی به هیپرتیروئیدی آشکار که متأثر از میزان پایه TSH و بیماری زمینه‌ای است معادل ۱۵٪-۱٪ می‌باشد (۱۶۲، ۱۶۳).
در افراد مسن گواتر مولتی ندولر توکسیک شایعترین علت می‌باشد. با توجه به ماهیت گذرا بدون این اختلال، جهت اثبات تشخیص، اندازه‌گیری مجدد TSH در فاصله سه تا ۶ ماه توصیه می‌گردد (۱۶۴-۱۶۶).

- عوارض مهم بالینی:

عوارض بالقوه بالینی عبارتند از فیبریلاسیون دهلیزی، استئوپوروزیس و شکستگی، مرگ و میر قلب و عروقی و مرگ و میر کلی. ارتباط با افزایش احتمال بروز فیبریلاسیون دهلیزی به خصوص در افراد بالای ۶۰ سال قویاً مطرح می‌باشد (۱۶۷).
علیرغم وجود ارتباط با کاهش تراکم استخوانی به خصوص در خانمهای یائسه، ارتباط با بروز شکستگی کاملاً مشخص



نمی‌باشد (۱۶۸، ۱۶۹). شواهد متعددی به صورت یکسان افزایش بروز وقایع قلبی و عروقی را مطرح می‌کنند اما در ارتباط با مرگ و میر قلبی عروقی و مرگ و میر کلی کاملاً مشخص نمی‌باشد (۱۷۰، ۱۷۱).

توصیه ۶۵: در صورت استمرار مقادیر $TSH < 0.1$ ، در کلیه افراد بالای ۶۵ سال و در خانمهای یائسه که تحت درمان با استروژن و بیسفوسفونات نمی‌باشند، بیمارانی با عوامل خطر قلبی عروقی، بیماری قلبی یا استئوپوزیس، و افرادی با شکایتهای پرکاری تیروئید باید قویاً جهت درمان مد نظر باشند. (۲/+++)

توصیه ۶۶: در صورت استمرار TSH در حد پایین تراز حد نرمال، اما بالاتر از ۰/۱، درمان باید در افراد بالای ۶۵ سال و در بیماران قلبی و یا شکایتهای پرکاری تیروئید مدنظر باشد. (۲/++۰) در حوزه درمان تنها دو مطالعه مداخله‌ای کنترل شده با تورش بالا شواهد خفیفی را در ارتباط با اثر بخشی درمان بروی پیامدهایی نظیر BMI، فشار خون، چربی خون و تراکم استخوان نشان داده‌اند (۱۷۲، ۱۷۳).

در حال حاضر مطالعه طولانی مدت مداخله‌ای که پیامدهای بالینی را بررسی کرده باشند، وجود ندارد (۱۷۴). لذا توصیه‌ها در این حوزه براساس مطالعات مشاهده‌ای و اجماع صاحب نظران میباشد
توصیه ۶۷: انتخاب نوع درمان براساس علل ایجاد کننده هیپرتیروئید بالینی استوار بوده و تابع همان اصولی است که در درمان موارد آشکار هیپرتیروئیدی بکار برده می‌شود. (۱/++۰)

در افراد مسن، با گواتر مولتی ندولر توکسیک، استفاده از ید رادیواکتیو مناسب می‌باشد. درمان طولانی مدت با داروهای آنتی تیروئید به خصوص در افراد جوانتر و در حضور بیماری زمینه‌ای گریوز با توجه به بالا بودن احتمال رمیسیون به عنوان یک بدیل مناسب جهت ید رادیواکتیو می‌بایست مد نظر باشد (۸۱). در بیماران خاصی که در زمینه گواتر مولتی ندولر ترکیب علائم مشخص فشاری بر ارگانهای مجاور دارند و یا شک به بدخیمی همراه مطرح می‌باشد، جراحی یک انتخاب معقول می‌باشد.

هیپرتیروئیدی همراه با افتالموپاتی گریوز چگونه باید درمان شود؟

علیرغم شایع بودن شکایات و علائم چشمی در بیماران گریوز، تنها کمتر از ۵٪ بیماران از درگیری شدید رنج می‌برند. سؤال اساسی در این حوزه این است که کدامیک از درمانهای موجود شامل داروهای آنتی تیروئید، درمان با ید رادیواکتیو و یا جراحی در حضور درگیری آشکار و فعال چشمی، درمان انتخابی می‌باشد (۱۷۵)؟

ارزیابی شدت و فعالیت بیماری چشمی

سیر کلاسیک، درگیری چشمی سریعاً پیشرونده و بدنال آن بهبود تدریجی به سمت میزان فعالیت پایه می‌باشد. جهت ارزیابی فعالیت از clinical activity Score (CAS) که ارتباط مناسبی با میزان پاسخ به داروهای ضد التهابی دارد، استفاده می‌شود (۱۷۶، ۱۷۷). این سیستم نمره دهی شامل ۷ قسمت است و حضور ۳ یا بیشتر از ۳ نمره مؤید فعالیت بیماری است. این ۷ قسمت عبارتند از:



(۱) درد در primary gaze (۲) درد با حرکت چشم (۳) تورم پلک

(۴) اریتم پلک (۵) قرمزی ملتحمه (۶) تورم caruncula

(۷) کموزیس

ارزیابی شدت بیماری توسط معاینات objective چشم پزشکی و براساس شاخصهای زیر تعیین می‌گردد. شدت بیماری به موارد خفیف، متوسط و شدید تقسیم بندی می‌گردد (۱۷۸).

(۱) رتراکسیون پلک (۲) درگیری بافت نرم (۳) میزان پروپتوزیس

(۴) وجود دوبینی (۵) درگیری قرنيه (۶) وضعیت عصب بینایی

A. پیشگیری از ایجاد افتالموپاتی

در ارتباط با پیشگیری از ایجاد و یا جلوگیری از پیشرفت بیماری، توجه به نقش عوامل خطر شناخته شده زیر بسیار مهم می‌باشد. این عوامل عبارتند از:

(۱) درمان یا یدراکتیو (۱۷۹, ۱۸۰)

(۲) سیگار (۱۸۰)

(۳) سطح بالای T3 قبل از شروع درمان (بالاتر از $3.5 \mu\text{g/dl}$) (۱۸۰)

(۴) سطح بالای TRAb قبل از درمان $\text{TSI} > 8.8 \text{ IU/Lit}$ و یا بالاتر از 50% TBII inhibition (۱۸۱)

(۵) هیپو تیروئیدی متعاقب درمان با ید رادیواکتیو (۱۸۲)

توصیه ۶۸: در بیماران با افتالموپاتی و یا در معرض ریسک برای ایجاد افتالموپاتی، جهت حصول یوتیروئیدی سریعاً باید اقدام صورت گیرد (۱/++۰)

مطالعات متعدد مؤید این نکته هستند که هیپوتیروئیدی درمان نشده و پایدار بدنال درمان هیپرتیروئیدی نقش مضری در پیشرفت افتالموپاتی ایفاء می‌نماید. لذا توجه دقیق به کشف زودرس و درمان سریع هیپوتیروئیدی بسیار مهم می‌باشد. از طرفی به صورت عام بیمارانی که هیپوتیروئیدی و یا هیپرتیروئید می‌باشد نسبت به افراد یوتیروئید شدت درگیری چشمی بیشتری دارند (۱۸۳).



توصیه ۶۹ : در بیماران غیر سیگاری با پرکاری تیروئید ناشی از گریوز که هیچ گونه شواهد بالینی آشکاری از درگیری چشمی ندارند، استفاده از ید رادیواکتیو بدون استروئید همزمان، استفاده از متی مازول و یا جراحی هر سه بصورت یکسان و قابل قبولی باید مدنظر باشند. (۱/++۰)

چندین مطالعه کوهورت گذشته نگر و کارآزمایی بالینی خطر ایجاد یا پیشرفت افتالموپاتی بدنبال درمان باید رادیواکتیو را بین ۱۵٪ تا ۳۳٪ گزارش نموده‌اند (۱۷۹، ۱۸۰، ۱۸۴). این افزایش ریسک بدنبال درمان باید رادیواکتیو ممکن است مرتبط با افزایش مشخص سطح TRAb باشد (۱۸۳). برخی مطالعات مؤید مؤثر بودن استفاده همزمان از کورتیکو استروئید جهت پیشگیری از پیشرفت علائم چشمی در موارد درگیری خفیف چشمی می‌باشد (۱۷۹). هر چند در حال حاضر در ارتباط با توصیه به استفاده همزمان از کورتیکو استروئید، در افراد غیر سیگاری که شواهد بالینی مشخص از درگیری چشمی ندارند، شواهد کافی وجود ندارد. در افراد سیگاری بدون درگیری چشمی نیز شواهد کافی برله و یا علیه تجویز همزمان کورتیکو استروئید وجود ندارد.

توصیه ۷۰ : کلیه بیماران با درگیری چشمی باید جهت ترک سیگار تشویق و جهت برنامه‌های ساختارمند قطع سیگار ارجاع شوند. بعلاوه بیماران غیرسیگاری در معرض تماس با افراد سیگاری نیز می‌بایست شناسایی و آثار منفی آن برایشان گوشزد شود (۱/++۰) سیگار از مهمترین عوامل خطر برای ایجاد و پیشرفت درگیری چشمی می‌باشد. میزان خطر ارتباط مستقیم با تعداد سیگار مصرف شده در روز داشته و افرادی که قبلاً سیگاری بوده‌اند نسبت به افرادی که در حال حاضر سیگار می‌کشند در معرض خطر کمتری می‌باشد (۱۸۳).

توصیه ۷۱ : در بیماران با پرکاری ناشی از گریوز و درگیری چشمی خفیف با فعالیت التهابی که فاقد کلیه عوامل خطر برای تشدید درگیری چشمی می‌باشند، درمان با ید رادیواکتیو، متی مازول و جراحی می‌بایست بصورت یکسان مد نظر قرار گیرد. (۱/++۰) توصیه ۷۲: در بیماران با پرکاری ناشی از گریوز و درگیری چشمی خفیف با فعالیت التهابی که فاقد کلیه عوامل خطر برای تشدید درگیری چشمی می‌باشند، درصورت انتخاب ید رادیواکتیو باید کورتیکو استروئید همزمان دریافت نمایند. (۲/++۰) دوز پیشنهادی معادل ۰,۴-۰,۵ mg/kg/day پردنیزولون می‌باشد که بهتر است ۱ تا ۳ روز قبل از دریافت ید شروع و برای یکماه ادامه و در عرض ۲ ماه بتدریج کاهش داده و قطع شود (۱۷۸). هرچند برخی مطالعات دوزهای پایین تر در حد ۰,۲ mg/kg/day را برای ۶ هفته پیشنهاد می‌نمایند (۱۸۵).

توصیه ۷۳: در بیماران با پرکاری ناشی از گریوز و درگیری چشمی خفیف با فعالیت التهابی که سیگاری بوده و یا عوامل خطر دیگر را دارا می‌باشند، در صورت انتخاب ید رادیواکتیو جهت درمان، باید گلوکوکورتیکوئید همزمان دریافت نمایند. (۱/++۰) تنها یک کارآزمایی بالینی بزرگ در بیمارانی که جهت گریوز قبلاً درمان شده‌اند، حاکی از افزایش خطر پیشرفت درگیری چشمی بدنبال ید رادیواکتیو (به میزان تقریباً ۶ برابر بیشتر از متی مازول) و حذف این خطر با استفاده همزمان از گلوکوکورتیکوئید می‌باشد (۱۷۹).

توصیه ۷۴ : در بیماران با پرکاری ناشی از گریوز و درگیری چشمی متوسط تا شدید و یا تهدید کننده بینایی با فعالیت التهابی باید با متی مازول و جراحی درمان شوند (۱/++۰)

اگرچه هیچ گونه کارآزمایی بالینی در این دسته از بیماران وجود ندارد. ولی شواهدی دال بر اثرات سودبخش جراحی به خصوص مقایسه تیروئیدکتومی توتال با ساب توتال در این گروه از بیماران وجود دارد (۱۸۶). هم چنین سایر مطالعات نیز مؤید غیر مضر بودن متی مازول بر روی بیماران با درگیری خفیف و فعال می باشند. اگرچه افرادی با درگیری شدید نیز با متی مازول مورد مطالعه قرار نگرفته اند (۱۷۹).

توصیه ۷۵ : در بیماران پرکاری تیروئید ناشی از گریوز و درگیری چشمی فاقد فعالیت التهابی توصیه به تجویز ید رادیواکتیو بدون گلوکو کورتیکوئید همزمان ، متی مازول و یا جراحی بصورت یکسان می تواند مورد ملاحظه قرار گیرد. (۲/++۰)
توصیه فوق عمدتاً براساس case series می باشد (۱۸۷).

چگونه باید تیروتوکسیکوزیس آشکار ناشی از داروها را درمان نمود؟

سه مکانیسم اصلی جهت القاء تیروتوکسیکوزیس ناشی از داروها عبارتند از :

(۱) تیروتوکسیکوزیس ناشی از مصرف ید

(۲) تیروتوکسیکوزیس تخریبی (Destructive)

(۳) القاء فرآیند اتوایمیون (بیماری گریوز و تیروئیدیت بدون درد)

درمورد برخی از داروها بیش از یک مکانیسم مسئول می باشد.

A : هیپرتیروئیدسم ناشی از ید

این اختلال عموماً " در افرادی با زمینه کانونهای خودکار در تیروئید ، به خصوص در مناطقی با کمبود خفیف تا متوسط ید دیده میشود (۱۸۸، ۱۸۹) مصداق بالینی مشخص آن ایجاد هیپر تیروئیدی بدنال مصرف مواد حاجب ید دار در رادیو لوژی می باشد. علاوه بر این دریافت مقادیر زیاد ید می تواند باعث عود هیپرتیروئیدی در بیماران مبتلا به گریوزی شود که با درمان کنترل شده و بیماریشان خاموش می باشد (۱۹۰).

توصیه ۷۶ : درمان بتا بلوکر به تنهایی و یا در ترکیب با متی مازول جهت کنترل هیپرتیروئیدی آشکار باید استفاده شود. (۱/++۰)
پرکاری ناشی از دریافت ید (فنومن Jod – Basedow) عموماً خود محدود شونده است و از یک تا هیجده ماه طول می کشد. درمان شامل عدم دریافت مقادیر اضافه تر ید و تجویز بتا بلوکر به تنهایی یا همراه بامتی مازول می باشد. با توجه به دریافت مقادیر بالای ید و کاهش جذب ید تا ماههای متوالی ، لذا درمان یا ید رادیو اکتیو جایگاهی ندارد. در موارد نادری که مقاومت به داروهای آنتی تیروئید و یا آلرژی وجود دارد جراحی ضرورت پیدا می کند، با توجه به محتوی بالای ید دریافتی گاهی مقاومت نسبی به درمان با متی مازول ایجاد می گردد. لذا تجویز دوزهایی در حد ۳۰-۴۰ mg جهت غلبه بر مقاومت ، منطقی به نظر می رسد.



B تیروتوکسینورس ناشی از سیتوکینها

توصیه ۷۷: بیمارانی که حین درمان با اینترفرون α و یا اینترلوکین ۲ دچار تیروتوکسیکوزیس می گردند، می بایست جهت تعیین اتیولوژی مورد بررسی قرار گرفته (تیروئیدیت در مقابل گریوز) و درمان مناسب را بر حسب اتیولوژی دریافت نمایند. (۱/۰۰+)

بیمارانی با زمینه اتوایمیونیتی تیروئید در معرض ریسک ایجاد تیروتوکسیکوزیس بدنال دریافت اینترفرون α و اینترلوکین ۲ می باشد. تیروتوکسیکوزیس میتواند ناشی از تیروئیدیت بدون درد و یا گریوز باشد. در یک بررسی ۶۹٪ تیروتوکسیکوزیس های ناشی از اینترفرون α به علت گریوز بوده است (۱۹۱). براساس نتایج یک متا آنالیز میزان بروز تیروتوکسیکوزیس بدنال درمان با اینترفرون α در افرادی با AntiTPO مثبت در مقایسه با AntiTPO منفی بترتیب معادل ۴۶٪ و ۵٪ گزارش شده است (۱۹۲).

C تیروتوکسیکوزیس ناشی از دریافت آمیودارون

توصیه ۷۸: پایش آزمونهای تیروئید قبل از شروع درمان با آمیودارون و هم چنین یک و سه ماه بعد توصیه می گردد. پس از آن در فواصل ۳ تا ۶ ماه نیز بررسی آزمونها توصیه می گردد. (۲/۰۰+)

تیروتوکسیکوزیس در تقریباً ۶٪ بیماران تحت درمان با آمیودارون، در مناطق با دریافت کافی ید رخ می دهد (۱۹۳، ۱۹۴). در مناطق با کمبود ید این میزان به ۱۰٪ می رسد (۱۹۵).

توصیه ۷۹: افتراق Type 1 و Type 2 تیروتوکسیکوزیس ناشی از دریافت آمیودارون الزامی می باشد. (۱/۰۰+)

دو مکانیسم در این ارتباط مطرح شده است. در Type 1 یا نوع گواتروس، به علت محتوی بالای ید در آمیودارون (۳۷٪ وزن ملکولی ناشی از ید است) هیپرتیروئیدی ناشی از دریافت ید ایجاد می شود. Type 2 اساساً یک تیروئیدیت تخریبی (Destructive) می باشد. Type 1 در بیماران با زمینه اتونومی در بیماری ندولر تیروئید رخ می دهد اگر چه این نوع به بروز پرکاری در زمینه گریوز نیز دلالت دارد. Type 2 ناشی از اثرات تخریبی مستقیم خود آمیودارون می باشد که باعث بروز تیروئیدیت می گردد. جذب ید رادیو اکتیو گاهی در بیماران با Type 1 علیرغم دریافت مقایر بالای ید قابل اندازه گیری است (به خصوص در مناطق با کمبود ید). اما در Type 2 همیشه جذب ید تقریباً غیرقابل اندازه گیری است. گاهی در بیماران با Type 1 در بررسی کالرداپلر تیروئید، افزایش و اسکولاریتی مشاهده می گردد، اگرچه این پدیده در بیماران با Type 2 مشاهده نمی گردد. اندازه گیری سطح IL-6 بصورت دقیق قادر به افتراق این دو تیپ نمی باشد. گاهی افتراق این دو تیپ بسیار مشکل بوده و در برخی بیماران هر دو مورد با هم وجود دارند.

توصیه ۸۰: تصمیم جهت قطع آمیودارون بر اساس خصوصیات هر بیمار، در مشاوه با کاردیولوژیست، و براساس حضور یا عدم حضور درمانهای جایگزینی آنتی آریتمیک باید صورت گیرد (۱/۰۰+)

تصمیم جهت قطع آمیودارون محل مناقشه است. دلایل این مناقشه عبارتند از: ۱) گاهی لزوماً تنها انتخاب موجود جهت درمان آریتمی قلبی آمیودارون است. ۲) از طرفی به علت حالیت در چربی، دارو تا ماهها در بدن باقی می ماند. ۳) به علت خصوصیات آنتاگونیستیک بر علیه T3 در سطح قلب و هم چنین مهار تبدیل T4 به T3، لذا قطع دارو به صورت حاد می تواند باعث تشدید تظاهرات تیروتوکسیکوزیس شود (۱۹۳). علاوه بر این علیرغم ادامه آمیودارون، تیروتوکسیکوزیس تیپ دو عمدتاً بهبود می یابد.



توصیه ۸۱: متی مازول باید برای درمان Type1 و کورتیکواستروئید باید جهت درمان Type2 استفاده شود. (۱/۰۰۰)
توصیه ۸۲: در شرایطی که افتراق دقیق Type1 و Type2 میسر نبوده و یا بیمار به یک روش درمانی پاسخ مناسب ندهد، استفاده همزمان داروی آنتی تیروئید و کورتیکواستروئید توصیه می گردد. (۱/۰۰۰)

در Type1 جهت جلوگیری از تولید مقادیر جدید هورمون می بایست از متی مازول در حد ۳۰-۴۰۰۰ در روز استفاده نمود. ندرتاً نیاز به استفاده از پرکلرات پتاسیم معادل ۲۵۰۰۰ چهار بار در روز می باشد (۱۹۶، ۱۹۷). در درمان Type2 استفاده از پردنیزولون معادل ۴۰۰۰ روزانه توصیه می گردد (۱۹۶، ۱۹۷). اکثراً در عرض یک هفته و گاهی در عرض چند هفته شواهد بهبود مشاهده می گردد. دوز ابتدایی پردنیزولون برای ۲ تا ۴ هفته تجویز و براساس پاسخ بیمار در عرض ۲ تا ۳ ماه بتدریج قطع خواهد شد. در مورد استفاده از متی مازول گاهی لازم است دوز ابتدایی تا ۳-۶ ماه ادامه یابد. زیرا این زمان معادل متوسط زمان نرمال شدن تستهای تیروئید می باشد.

توصیه ۸۳: در بیمارانی که تیروتوکسیکوزیس ناشی از آمیودارون با متی مازول و گلوکوکورتیکوئید کنترل نمی شود جراحی و انجام تیروئید کتومی توصیه می گردد. (۱/۰۰۰)

تیروتوکسیکوزیس ناشی از تیروئیدیت های تخریبی چگونه باید درمان شوند؟

A تیروئیدیت تحت حاد:

تشخیص بر مبنای شرح حال، معاینه فیزیکی و اندازه گیری میزان جذب ید رادیو اکتیو می باشد. بیماران با درد متوسط تا شدید ناحیه تیروئید با ارجاع به گوش، ناحیه فک، و یا گلو مراجعه می نمایند. درد ممکن است در ابتدا بصورت موضعی بوده و چندی بعد به کل تیروئید انتشار یابد. بیماران ممکن است تب خفیف همراه با ناخوشی و حالت خستگی علاوه بر شکایات مربوط به تیروتوکسیکوزیس داشته باشند. تیروئید عموماً "سفت و در لمس دردناک است. علاوه بر اختلال آزمونهای تیروئید بالا بودن ESR و یا CRP به همراه آنمی خفیف جلب توجه می نماید. میزان جذب ید رادیو اکتیو (RAIU) پایین بوده و در سونوگرافی هتروژنیته گسترده به همراه کاهش فلوی خون در داپلر مشاهده می گردد.

توصیه ۸۴:- در بیماران با علائم خفیف، استفاده از ترکیبات بتابلوکر و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی کفایت می نماید. در بیمارانی که به این مداخلات پاسخ نمی دهند و یا علائم متوسط تا شدید دارند درمان با کورتیکواستروئید توصیه می گردد. (۱/۰۰۰)
دوز پیشنهادی معقول جهت ترکیبات ضد التهابی غیر استروئیدی شامل ۲۶۰۰ mg آسپرین و یا ۱۲۰۰-۳۲۰۰ mg ایبوپروفن می باشد. بر اساس یافته های جدید برخلاف دوز پیشنهادی ۴۰۰۰ پردنیزولون، می توان از ۱۵-۲۰۰۰ پردنیزولون بمدت ۱-۲ هفته برای شروع درمان استفاده کرد و در یک بازه زمانی درحد ۴ هفته بتدریج دوز دارو را کم و درمان را قطع نمود (۱۹۸).

بر اساس نتایج مطالعات گذشته نگر سرعت تخفیف درد در هنگام استفاده از پردنیزولون در مقایسه با ترکیبات ضد التهابی غیر استروئیدی سریعتر می باشد (۸ روز در مقابل ۳۵ روز) (۱۹).

B. تیروئیدیت بدون درد (painless thyroiditis)



تیروئیدیت بدون درد یا خاموش یک اختلال اتوایمون بوده که در اکثر بیماران تیر بالا Anti TPO مشاهده می شود. علاوه بر این، اختلالات آزمونهای تیروئید در برخی موارد از یک الگوی سه مرحله ای تبعیت می نماید. شایعترین زمان بروز این اختلال در فاز بعد از زایمان است؛ اما هم چنین می تواند در زنان غیر حامله و آقایان نیز مشاهده گردد. این اختلال هم چنین پس از تماس با برخی داروها نظیر لیتیم و سیتو کینها نیز عارض می گردد. از میان سیتوکاینها این اختلال بدنال مصرف $\text{IFN-}\alpha$ و یا IL-2 گزارش شده است، اما بدنال معرف $\text{IFN-}\beta$ مشاهده نمی گردد. در زمان بروز علائم تیروتوکسیکوزیس تجویز بتا بلوکرها توصیه می گردد، اما تجویز داروهای آنتی تیروئید جایگاهی در درمان ندارد. در موارد نادری که علائم تیروتوکسیکوزیس شدید است، استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها بر روی تخفیف علائم و تسریع زمان بهبودی تأثیر دارد. گرچه استفاده از آن را باید فقط محدود به موارد بسیار شدید بیماری نمود (۱۹۹).

C. تیروئیدیت حاد

بیماران با تیروئیدیت حاد یا چرکی عموماً "یوتیروئید می باشند. هر چند در مواقعی امکان بروز تیروتوکسیکوزیس وجود دارد (۲۰۰). اتیولوژی غالباً "یک عفونت باکتریال است که یا از طریق جریان خون و یا از طریق یک فیستول از ناحیه سینوس پیرفورمیس عفونی، تیروئید را درگیر می نماید. در صورت بروز تیروتوکسیکوزیس استفاده از بتا بلوکرها جهت درمان - علامتی توصیه می گردد. درمان اصلی شامل تجویز آنتی بیوتیک، تخلیه آبسه و در مواردی برداشتن سینوس پیرفورمیس عفونی می باشد.

نحوه کنترل و درمان پرکاری های غیر معمول تیروئید (Unusual thyrotoxicosis) چگونه است؟

چندین نوع از پرکاری های غیر معمول تیروئید وجود دارند که در تشخیص افتراقی باید در نظر گرفته شوند (جدول ۱۴). از آنجائیکه در مان موثر بستگی به تشخیص صحیح دارد جستجو و یافتن علت اصلی پرکاری تیروئید در درمان بیماران ضروری است

• تومور های مترشحه TSH از غده هیپوفیز

این تومورها نادر می باشند. در یک بررسی چند مرکزی از ۴۴۰۰ تومور هیپوفیزی که در طی ۲۵ سال جمع آوری شده بودند ۴۳ بیمار (۱٪) مبتلا به تومور مترشحه TSH بودند. اکثر این بیماران با گواتر بزرگ و منتشر و نشانه های بالینی پرکاری تیروئید مراجعه می نمایند. TSH سرم این بیماران افزایش نشان می دهد و یا بطور نامتناسب در محدوده طبیعی است.

در ۲۵٪ بیماران آدنوم هیپوفیزی علاوه بر TSH هورمون پرو لاکتین و یا هورمون رشد نیز ترشح می کند. ۱ تا ۲ درصد از این آدنومها ممکن است هر دو هورمون رشد و پرو لاکتین را ترشح نموده و به همین نسبت گوناوتروپین ها را نیز ترشح کنند. اکثر آدنوم های مترشحه TSH هیپوفیزی بزرگتر از یک سانتی متر بوده و حدود ۴۰ درصد بیماران دچار علائم فشار بر کیاسمای اپتیک نیز می باشند.



توصیه ۸۵: تشخیص تو مور های هیپوفیزی مترشحه TSH در بیماران مبتلا به پر کاری تیروئید زمانی مطرح می شود که علیرغم افزایش T3 و T4 سرم غلظت TSH بالا و یا به طور نامتناسب در محدوده طبیعی بوده و در MRI غده هیپوفیز نیز آدنوم هیپوفیزی وجود دارد و تست ژنتیکی برای سندرم مقاومت به هورمون تیروئید نیز منفی است (۱/۴۰۰).

نکته تکنیکی (Technical Remarks): تست ژنتیکی برای سندرم مقاومت به هورمون تیروئید در مواردی که تشخیص آدنوم هیپوفیزی از این سندرم مشخص نبوده و بخصوص نزد بیمارانیکه اعضاء فامیل برای انجام تست تیروئید ندارند ممکن است مفید باشد.

درمان اصلی تومورهای مترشحه TSH هیپوفیزی برداشتن آنها با عمل جراحی است. قبل از انجام عمل جراحی بیمار باید در وضعیت یوتیروئید باشد. درمان کمکی قبل از عمل جراحی با Octreotid و آگونیستهای گیرنده دوپامین مورد امتحان قرار گرفته اند. درمان با Octreotide باعث کاهش بیش از ۵۰ درصد در غلظت TSH سرم گردیده که همزمان اکثر بیماران نیز یوتیروئید می شوند. کاهش ۲۰ تا ۵۰ درصد در اندازه تومور در بیمارانیکه تحت درمان با Octreotide قرار گرفته اند گزارش شده اما نتایج با آگونیست گیرنده دوپامین (برمو کریپتین) قابل توجه نبوده است.

رادیو تراپی Sterotactic یا رادیوتراپی معمولی نزد بیماران مقاوم به درمان طبی نیز مورد استفاده قرار گرفته اند. برای بیماران مبتلا به آدنوم هیپوفیزی مترشحه TSH که کاندید خوبی برای عمل جراحی نیستند درمان طبی با Octreotide توصیه می شود. توصیه ۸۶: بیماران مبتلا به آدنوم مترشحه هیپوفیز باید توسط جراح هیپوفیز مجرب تحت عمل جراحی قرار گیرند. (۱/۴۰۰) نکته تکنیکی (Technical Remarks): در مان با Octreotide و/ رادیوتراپی برای بیمارانیکه آدنوم آنها قابل برداشتن نبوده و یا پس از عمل جراحی بخشی از آدنوم آنها باقی مانده و باعث پایداری تیروتوکسیکوز مرکزی گردیده ممکن است مفید باشد. تومور تخمدان (StromaOvarii)

توصیه ۸۷: درمان اولیه بیماران دچار StromaOvarii عمل جراحی است. (۱/۴۰۰) StromaOvarii که حاوی بافت اکتوپیک تیروئید بوده تقریباً نادر است و کمتر از یک درصد تمام تومورهای تخمدانی را شامل می شود. حدود ۵ تا ۱۰ درصد بیماران دچار StromaOvarii با تیروتوکسیکوز ناشی از اتونومی بافت نا بجای تیروئید و یا بیماری گریوز همراه، تظاهر می کنند. حدود ۲۵ درصد از تومورهای StromaOvarii حامل المانهای کانسر پاپیلری تیروئید هستند. بیمارانیکه قبلاً بعلت بیماری گریوز درمان شده اند ممکن است بعلت تاثیر آنتی بادیهای ضد گیرنده TSH (TRAb) بر بافت اکتوپیک تیروئید موجود در تومور تخمدان دچار تیروتوکسیکوز پایدار یا عود آن گردند.

درمان StromaOvarii معمولاً شامل برداشتن تومور با عمل جراحی است. عمل جراحی عمدتاً به خاطر خطر وجود کانسر پاپیلری در تومور تخمدان و درمان تیروتوکسیکوز انجام می شود. استفاده از دارو های ضد تیروئید و بتا بلوکرها قبل از عمل جراحی برای یوتیروئید نمودن بیمار توصیه می شود.

نکته تکنیکی (Technical Remarks): در صورت وجود متاستاز در StromaOvarii پس از برداشتن تخمدان مبتلا و غده تیروئید بیمار، ید رادیو آکتیو (۱۳۱) جهت انهدام هر گونه نسج باقیمانده تیروئید تجویز می شود.



کوریوکارسینوم (Choriocarcinoma)

توصیه ۸۸ : درمان پرکاری تیروئید ناشی از کوریوکارسینوم شامل تجویز متی مازول و درمان تومور اولیه است (۱/۰۰۰).

بیماران دچار کوریوکارسینوم از جمله زنان مبتلا به مول هیداتیفرم و کانسر بیضه ممکن است بعلت تاثیر hCG مترشحه از این تومور ها بر علیه گیرنده TSH با تیروتوکسیکوز تظاهر نمایند. این تحریک با غلظت های بالای hCG صورت می گیرد زیرا hCG تنها یک آگونیست ضعیف برای گیرنده های TSH است. درمان تیروتوکسیکوز ناشی از کوریوکارسینوم شامل درمان مستقیم بر علیه تومور اولیه و درمان با متی مازول به منظور جلوگیری از پاسخ دهی نسج تیروئید به hCG است.

تیروتوکسیکوز ساختگی (Thyrotoxicosis Factitia)

این نوع از تیروتوکسیکوز ناشی از مصرف هورمون تیروئید است. مصرف هورمون تیروئید ممکن است آگاهانه و یا ناشی از اشتباه اشتباه هورمون تیروئید بخصوص در مسمومیت های دارویی کودکان، اشتباه داروخانه و یا مصرف مواد حاوی عصاره تیروئید باشد. از نظر تاریخی مصرف تصادفی هورمون تیروئید در نتیجه گوشت حاوی تیروئید حیوانات (Hamburger thyrotoxicosis) رخ داده است. هر چند یافتن علت ساختگی تیروتوکسیکوز اسان می باشد اما مصرف پنهانی (Surreptitious use) هورمون تیروئید ممکن است به عنوان یک معمای تشخیصی باشد. یافته های دال بر این تشخیص شامل عدم وجود گواتر، کاهش غلظت تیرو گلوبولین سرم و کاهش بر داشت ید رادیو آکتیو (RAIU) می باشند. افزایش نامتناسب T3 سرم احتمال مصرف لیوتیرونین و یا ترکیب لیوتیرونین و لوتیروکسین را توسط بیمار مطرح می نماید.

متاستازهای دارای عملکرد سرطان تیروئید (Functional thyroid cancer metastases)

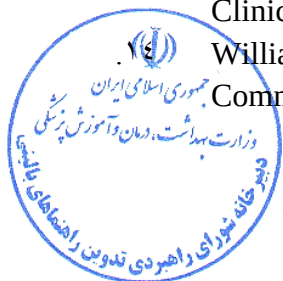
تیروتوکسیکوز بعلت متاستازهای دارای عملکرد سرطان تیروئید بطور نادر گزارش شده است. بطور مشخص این بیماران مبتلا به سرطان بزرگ فولیکولی یا متاستازهای وسیع سرطان فولیکولی تیروئید بوده و ممکن است همزمان حاوی آنتی بادی ضد گیرنده TSH (TRAb) نیز به عنوان عاملی برای بروز تیروتوکسیکوز باشند. اخیرا مواردی از تیروتوکسیکوز به دنبال تزریقات مکرر TSH نو ترکیبی در بیماران مبتلا به سرطان متاستاتیک تیروئید که به منظور آماده نمودن بیمار برای تصویر برداری تجویز می شود نیز گزارش گردیده است.

به طور کلی متاستازهای دارای عملکرد با ید رادیو آکتیو (I131) مورد درمان قرار گرفته و در صورت پایداری تیروتوکسیکوز از داروهای ضد تیروئید (متی مازول یا پروپیل تیوراسیل) استفاده می شود. از مصرف TSH نو ترکیبی در این بیماران باید اجتناب نمود.



References:

۱. Singer, P.A., et al., *Treatment Guidelines for Patients With Hyperthyroidism and Hypothyroidism*. JAMA: The Journal of the American Medical Association, 1995. **273**(10): p. 808-812.
۲. Baskin, H.J., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism*. Endocr Pract, 2002. **8**(6): p. 457-69.
۳. Oxman, A.D., *Grading quality of evidence and strength of recommendations*. British Medical Journal, 2002. **324**(7234): p. 1490-1494.
۴. Guyatt, G., et al., *Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American College of Chest Physicians task force*. Chest, 2006. **129**(1): p. 174-181.
۵. Mechanick, J.I., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists protocol for standardized production of clinical practice guidelines - 2010 Update*. Endocrine Practice, 2010. **16**(2): p. 270-283.
۶. Swiglo, B.A., et al., *A case for clarity, consistency, and helpfulness: State-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2008. **93**(3): p. 666-673.
۷. Berghout, A., et al., *Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter*. The American Journal of Medicine, 1990. **89**(5): p. 602-608.
۸. Gozu, H.I., et al., *Genetics and phenomics of inherited and sporadic non-autoimmune hyperthyroidism*. Molecular and Cellular Endocrinology, 2010. **322**(1-2): p. 125-134.
۹. Martin, F.I.R. and D.R. Deam, *Hyperthyroidism in elderly hospitalised patients: Clinical features and treatment outcomes*. Medical Journal of Australia, 1996. **164**(4): p. 200-203.
۱۰. Davis, P.J. and F.B. Davis, *Hyperthyroidism in patients over the age of 60 years: Clinical features in 85 patients*. Medicine (United States), 1974. **53**(3): p. 161-181.
۱۱. Tibaldi, J.M., et al., *Thyrotoxicosis in the very old*. The American Journal of Medicine, 1986. **81**(4): p. 619-622.
۱۲. Laurberg, P., et al., *High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: Comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland*. Journal of Internal Medicine, 1991. **229**(5): p. 415-420.
۱۳. Codaccioni, J.L., et al., *Lasting remissions in patients treated for Graves' hyperthyroidism with propranolol alone: A pattern of spontaneous evolution of the disease*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1988. **67**(4): p. 656-662.
۱۴. Williams, I., et al., *Aetiology of hyperthyroidism in Canada and Wales*. J Epidemiol Community Health, 1983. **37**(3): p. 245-8.



۱۵. Gerstein, H.C., *How common is postpartum thyroiditis? A methodologic overview of the literature*. Archives of Internal Medicine, 1990. **150**(7): p. 1397-1400.
۱۶. Miller, K.K. and G.H. Daniels, *Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis*. Clinical Endocrinology, 2001. **55**(4): p. 501-508.
۱۷. Roti, E., et al., *Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha*. American Journal of Medicine, 1996. **101**(۵): p. ۴۸۲-۴۸۷.
۱۸. Cohen-Lehman, J., et al., *Effects of amiodarone therapy on thyroid function*. Nature Reviews Endocrinology, 2010. **6**(1): p. 34-41.
۱۹. Fatourechi, V., et al., *Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2003. **88**(5): p. 2100-2105.
۲۰. Klein, I. and S. Danzi, *Thyroid disease and the heart*. Circulation, 2007. **116**(15): p. 1725-173۵.
۲۱. Burch, H.B. and L. Wartofsky, *Life-threatening thyrotoxicosis: Thyroid storm*. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 1993. **22**(2): p. 263-277.
۲۲. Hall, P., G. Lundell, and L.E. Holm, *Mortality in patients treated for hyperthyroidism with iodine-131*. Acta Endocrinologica, 1993. **128**(3): p. 230-234.
۲۳. Trzepacz, P.T., et al., *A psychiatric and neuropsychological study of patients with untreated Graves' disease*. General Hospital Psychiatry, 1988. **10**(1): p. 49-55.
۲۴. Trzepacz, P.T., et al., *Graves' disease: An analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms*. The American Journal of Medicine, 1989. **87**(C): p. 558-۵۶۱.
۲۵. Boelaert, K., et al., *Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: A large cross-sectional study*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2010. **95**(6): p. 2715-2726.
۲۶. Ventrella, S.M. and I. Klein, *Beta-adrenergic receptor blocking drugs in the management of hyperthyroidism*. Endocrinologist, 1994. **4**(5): p. 391-399.
۲۷. European Heart Rhythm, A., et al., *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation)*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(4): p. 854-906.
۲۸. Brennan, M.D., et al., *Changes in skeletal muscle protein metabolism and myosin heavy chain isoform messenger ribonucleic acid abundance after treatment of hyperthyroidism*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2006. **91**(11): p. 4650-4656.
۲۹. De los Santos, E.T., G.H. Starich, and E.L. Mazzaferri, *Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients*. Archives of Internal Medicine, 1989. **149**(3): p. 526-532.



۳۰. Spencer, C.A., et al., *Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1990. **70**(2): p. 453-460.
۳۱. Rajatanavin, R. and L.E. Braverman, *Euthyroid hyperthyroxinemia*. Journal of Endocrinological Investigation: Official Journal of the Italian Society of Endocrinology, ۱۹۸۳. **۶**(۶): p. ۴۹۳-۵۰۵.
۳۲. Rajatanavin, R., et al., *Euthyroid hyperthyroxinemia and thyroxine-binding prealbumin excess in islet cell carcinoma*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1985. **۶۱**(۱): p. ۱۷-۲۱.
۳۳. Socin, H.V., et al., *The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: Diagnosis and management in 43 patients*. European Journal of Endocrinology, 2003. **148**(4): p. 433-۴۴۲.
۳۴. Brucker-Davis, F., et al., *Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone: The National Institutes of Health prospective study*. Annals of Internal Medicine, 1995. **123**(8): p. 572-583.
۳۵. Summari, V., et al., *Diagnostic imaging in thyrotoxicosis*. Rays - International Journal of Radiological Sciences, 1999. **24**(2): p. 273-300.
۳۶. Bogazzi, F. and P. Vitti, *Could improved ultrasound and power Doppler replace thyroidal radioiodine uptake to assess thyroid disease?* Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism, 2008. **4**(2): p. 70-71.
۳۷. Shigemasa, C., et al., *Lower serum free thyroxine (T4) levels in painless thyroiditis compared with Graves' disease despite similar serum total T4 levels*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1987. **65** (۲): p. 359-363.
۳۸. Woolf, P.D., *Transient painless thyroiditis with hyperthyroidism: a variant of lymphocytic thyroiditis?* Endocrine Reviews, 1980. **1**(4): p. 411-420.
۳۹. McDermott, M.T., et al., *Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review*. The American Journal of Medicine, 1983. **75**(2): p. 353-359.
۴۰. Walter, M.A., et al., *Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. British Medical Journal, 2007. **۳۳۴**(۷۵): p. 514-517.
۴۱. Burch, H.B., et al., *The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after 131I ablation for Graves' disease*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2001. **86**(7): p. 3016-3021.
۴۲. Andrade, V.A., J.L. Gross, and A.L. Maia, *Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in graves' hyperthyroidism*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1999. **84**(11): p. 4012-4016.
۴۳. Klein, I., *Endocrine disorders and cardiovascular disease*. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 2008: p. 2033-2047.
۴۴. Klein, I., D.V. Becker, and G.S. Levey, *Treatment of hyperthyroid disease*. Annals of Internal Medicine, 1994. **121** (۴): p. 281-288.



- ٤٥ Santos, R.B., J.H. Romaldini, and L.S. Ward, *Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease*. *Thyroid*, 2004. **14**(7): p. 525-530.
- ٤٦ Fisher, W.D., M.L. Voorhess, and L.I. Gardner, *Congenital hypothyroidism in infant following maternal I131 therapy. With a review of hazards of environmental radioisotope contamination*. *The Journal of Pediatrics*, 1963. **62**(1): p. 132-146.
- ٤٧ Alexander, E.K., *High Dose 131I Therapy for the Treatment of Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease*. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002. **87**(3): p. 1073-1077.
- ٤٨ Mariotti, S., et al., *Low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia*. *New England Journal of Medicine*, 1982. **307**(7): p. 410-412.
- ٤٩ Bouillon, R., et al., *The measurement of fecal thyroxine in the diagnosis of thyrotoxicosis factitia*. *Thyroid*, 1993. **3**(2): p. 101-103.
- ٥٠ Costagliola, S., et al., *Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999. **84**(1): p. 90-97.
- ٥١ Paunkovic, J. and N. Paunkovic, *Does autoantibody-negative Graves' disease exist? A second evaluation of the clinical diagnosis*. *Hormone and Metabolic Research*, 2006. **38**(1): p. 53-56.
- ٥٢ Pedersen, I.B., et al., *TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre: A comparison of two competitive binding assays*. *Clinical Endocrinology*, 2001. **55**(3): p. 381-390.
- ٥٣ Wartofsky, L., et al., *Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 1991. **1**(2): p. 129-135.
- ٥٤ Abraham-Nordling, M., et al., *Graves' disease: A long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery*. *Thyroid*, 2005. **15**(11): p. 1279-1286.
- ٥٥ Weingold, A.B., *Appendicitis in pregnancy*. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 1983. **26**(4): p. 801-809.
- ٥٦ Kuy, S., et al., *Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women*. *Archives of Surgery*, 2009. **144**(5): p. 399-406.
- ٥٧ Traisk, F., et al., *Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009. **94**(10): p. 3700-3707.
- ٥٨ Delit, C., et al., *Thyrocardiac Disease and its Management with Radioactive Iodine I131*. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 1961. **176**(4): p. 262-267.
- ٥٩ Franklyn, J.A., et al., *Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine*. *New England Journal of Medicine*, 1998. **338**(11): p. 712-718.



۶۰. Turner, J.G., B.E.W. Brownlie, and T.G.H. Rogers, *LITHIUM AS AN ADJUNCT TO RADIOIODINE THERAPY FOR THYROTOXICOSIS*. The Lancet, 1976. **307**(7960): p. ۶۱۴-۶۱۵.
۶۱. Bogazzi, F., et al., *Comparison of radioiodine with radioiodine plus lithium in the treatment of Graves' hyperthyroidism*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1999. **۸۴**(۲): p. ۴۹۹-۵۰۳.
۶۲. Bogazzi, F., et al., *Impact of lithium on efficacy of radioactive iodine therapy for Graves' disease: A cohort study on cure rate, time to cure, and frequency of increased serum thyroxine after antithyroid drug withdrawal*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2010. **95**(1): p. 201-208.
۶۳. Van Hofe, S.E., et al., *The increasing incidence of hypothyroidism within one year after radioiodine therapy for toxic diffuse goiter*. Journal of Nuclear Medicine, 1978. **19**(2): p. ۱۸۰-۱۸۴.
۶۴. Peters, H., et al., *Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: Standard vs. calculated 131iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study*. European Journal of Clinical Investigation, 1995. **25**(3): p. 186-193.
۶۵. Leslie, W.D., et al., *A randomized comparison of radioiodine doses in graves' hyperthyroidism*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2003. **88**(3): p. 978-۹۸۳.
۶۶. Jarløv, A.E., et al., *Observer variation in the clinical and laboratory evaluation of patients with thyroid dysfunction and goiter*. Thyroid, 1998. **8**(5): p. 393-398.
۶۷. Peters, H., et al., *Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: Results of a prospective, randomized, multicentre study*. European Journal of Clinical Investigation, 1996. **26**(1): p. 59-63.
۶۸. Peters, H., et al., *Treatment of Graves' hyperthyroidism with radioiodine: Results of a prospective randomized study*. Thyroid, 1997. **7**(2): p. 247-251.
۶۹. Kaptein, E.M., et al., *Radioiodine dosimetry in patients with end-stage renal disease receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis therapy*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2000. **85**(9): p. 3058-3064.
۷۰. Ron, E., et al., *Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism*. Journal of the American Medical Association, 1998. **280**(4): p. 347-355.
۷۱. Sheline, G.E., K.R. McCormack, and M. Galante, *Thyroid nodules occurring late after treatment of thyrotoxicosis with radioiodine*. J Clin Endocrinol Metab, 1962. **22**: p. 8-17.
۷۲. Arnold, M.B., et al., *Elementary school performance of children with congenital hypothyroidism*. Journal of Pediatrics : (۱) ۱۱۶ . ۱۹۹۰ ,p. 27-32.
۷۳. Franklyn, J.A., M.C. Sheppard, and P. Maisonneuve, *Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism*. Journal of the American Medical Association, 2005. **۲۹۴**(۱): p. ۷۱-۸۰.
۷۴. Goldman, M.B., R.R. Monson, and F. Maloof, *Cancer mortality in women with thyroid disease*. Cancer Research, 1990. **50**(8): p. 2283-2289.



۷۵. Holm, L.E., et al., *Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism*. Journal of the National Cancer Institute, 1991. **83**(15): p. 1072-1077.
۷۶. Metso, S., et al., *Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism*. Cancer, 2007. **109**(10): p. 1972-1979.
۷۷. Ceccarelli, C., et al., *Testicular function after 131I therapy for hyperthyroidism*. Clinical Endocrinology, 2006. **65**(4): p. 446-452.
۷۸. Niklasson, C.A. and A.H.O.G. Westphal, *Radioiodine treatment of hyperthyroidism in a pregnant woman*. 1998.
۷۹. Woodings, S., *Radiation protection recommendations for I-131 thyrotoxicosis, thyroid cancer and phaeochromocytoma patients*. Australasian Physical and Engineering Sciences in Medicine, 2004. **27**(3): p. 118-128.
۸۰. Uy, H.L., C.A. Reasner, and M.H. Samuels, *Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease*. The American Journal of Medicine, 1995. **99**(2): p. 173-179.
۸۱. Cooper, D.S., *Antithyroid drugs*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(9): p. 905-917.
۸۲. Cooper, D.S., *Propylthiouracil levels in hyperthyroid patients unresponsive to large doses. Evidence of poor patient compliance*. Annals of Internal Medicine, 1985. **102**(3): p. 328-331.
۸۳. Cooper, D.S., *Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: An evidence-based approach to therapeutic controversies*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2003. **88**(8): p. 3474-3481.
۸۴. Abraham, P., et al., *A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism*. European Journal of Endocrinology, 2005. **153**(4): p. 489-498.
۸۵. Andersohn, F., C. Konzen, and E. Garbe, *Systematic review: Agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs*. Annals of Internal Medicine, 2007. **146**(9): p. 657-665.
۸۶. Meyer-Geßner, M., et al., *Antithyroid drug — induced agranulocytosis: Clinical experience with ten patients treated at one institution and review of the literature*. Journal of Endocrinological Investigation, 1994. **17**(1): p. 29-36.
۸۷. Kang, A.Y., et al., *Diffuse alveolar hemorrhage associated with antineutrophil cytoplasmic antibody levels in a pregnant woman taking propylthiouracil*. Korean Journal of Internal Medicine, 2006. **21**(4): p. 240-243.
۸۸. Noh, J.Y., et al., *Clinical characteristics of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis caused by antithyroid drugs*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2009. **94**(8): p. 2806-2811.
۸۹. Cin, M.O., et al., *Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibody in Graves' patients treated with propylthiouracil*. International Journal of Clinical Practice, 2009. **63**(2): p. 299-302.
۹۰. Gunton, J.E., et al., *Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti-thyroid medication*. European Journal of Endocrinology, 2000. **142**(6): p. 587-590.



۹۱. Ruiz, J.K., et al., *Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil*. Annals of Pharmacotherapy, 2003. **37**(2): p. 224-228.
۹۲. Bahn, R.S., et al., *The role of propylthiouracil in the management of graves' disease in adults: Report of a meeting jointly sponsored by the american thyroid association and the food and drug administration*. Thyroid, 2009. **19**(7): p. 673-674.
۹۳. Food, U. and D. Administration, *Information for healthcare professionals—propylthiouracil-induced liver failure*. 2009.
۹۴. Kikuchi, S., et al., *Prognosis of small thyroid cancer in patients with Graves' disease*. British Journal of Surgery, 2006. **93**(4): p. 434-439.
۹۵. Cappelli, C., et al., *The role of imaging in Graves' disease: A cost-effectiveness analysis*. European Journal of Radiology, 2008. **65**(1): p. 99-103.
۹۶. Cakir, M., et al., *Incidental thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery*. Hormone Research, 2007. **67**(2): p. 96-99.
۹۷. Nayak, B. and K. Burman, *Thyrotoxicosis and Thyroid Storm*. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America :^{۳۵}(۴), ۲۰۰۶, p. 663-686.
۹۸. Becker, D.V. and J.R. Hurley, *Complications of radioiodine treatment of hyperthyroidism*. Seminars in Nuclear Medicine, 1971. **1**(4): p. 442-460.
۹۹. Koornstra, J.J., et al., *Clinical and biochemical changes following 131I therapy for hyperthyroidism in patients not pretreated with antithyroid drugs*. Netherlands Journal of Medicine, 1999. **55**(5): p. 215-221.
۱۰۰. Braverman, L., et al., *Evaluation of various doses of recombinant human thyrotropin in patients with multinodular goiters*. Endocrine Practice, 2008. **14**(7): p. 832-839.
۱۰۱. Cooper, D.S., et al., *Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer*. Thyroid, 2009. **19**(11): p. ۱۱۶۷-۱۲۱۴.
۱۰۲. Gharib, H., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: Executive summary of recommendations*. Endocrine Practice, 2010. **16**(3): p. 468-475.
۱۰۳. Cerci, C., et al., *Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter*. Journal of Postgraduate Medicine, 2007. **53**(3): p. 157-160.
۱۰۴. Holm, L.E., et al., *Incidence of hypothyroidism occurring long after iodine-131 therapy for hyperthyroidism*. Journal of Nuclear Medicine, 1982. **23**(2): p. 103-107.
۱۰۵. Zakavi, S.R., Z. Mousavi, and B. Davachi, *Comparison of four different protocols of I-131 therapy for treating single toxic thyroid nodule*. Nuclear Medicine Communications, 2009. **۳۰**(۲): p. ۱۶۹-۱۷۵.
۱۰۶. Dobyns, B.M., *Prevention and management of hyperthyroid storm*. World Journal of Surgery, 1978. **2**(3): p. 293-304.
۱۰۷. Hamilton, W.F.D., et al., *Beta-adrenoceptor blockade and anaesthesia for thyroidectomy*. Anaesthesia, 1984. **39**(4): p. 335-342.
۱۰۸. Fleisher, L.A., *Risk of anesthesia*. Anesthesia, 2000: p. 795-823.



- ۱۰۹ Vidal-Trecan, G.M., J.E. Stahl, and M.H. Eckman, *Radioiodine or surgery for toxic thyroid adenoma: Dissecting an important decision - A cost-effectiveness analysis*. *Thyroid*, 2004. ۱۴(۱۱): p. ۹۳۳-۹۴۵.
- ۱۱۰ Spanknebel, K., et al., *Thyroidectomy using local anesthesia: A report of 1,025 cases over ۱۶ years*. *Journal of the American College of Surgeons*, ۲۰۰۵. ۲۰۱(۳): p. ۳۷۵-۳۸۵.
- ۱۱۱ Siegel, R.D. and S.L. Lee, *Toxic nodular goiter: Toxic adenoma and toxic multinodular goiter*. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1998. 27(1): p. 151-168.
- ۱۱۲ Reeve, T.S., et al., *Total thyroidectomy. The preferred option for multinodular goiter*. *Annals of Surgery*, 1987. 206(6): p. 782-786.
- ۱۱۳ Mishra, A., et al., *Total thyroidectomy for benign thyroid disorders in an endemic region*. *World Journal of Surgery*, 2001. 25(3): p. 307-310.
- ۱۱۴ Pappalardo, G., et al., *Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodular disease: Personal series and review of published reports*. *European Journal of Surgery*, ۱۹۹۸. ۱۶۴(۷): p. ۵۰۱-۵۰۶.
- ۱۱۵ Hisham, A.N., et al., *Total thyroidectomy: The procedure of choice for multinodular goitre*. *European Journal of Surgery*, 2001. 167(6): p. 403-405.
- ۱۱۶ Al-Suliman, N.N., et al., *Experience in a specialist thyroid surgery unit: A demographic study, surgical complications, and outcome*. *European Journal of Surgery, Acta Chirurgica*, ۱۹۹۷. ۱۶۳(۱): p. ۱۳-۲۰.
- ۱۱۷ Thomusch, O., et al., *Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: Prospective multicenter study in Germany*. *World Journal of Surgery*, 2000. 24(11): p. 1335-1341.
- ۱۱۸ Ferrari, C., E. Reschini, and A. Paracchi, *Treatment of the autonomous thyroid nodule: A review*. *European Journal of Endocrinology*, 1996. 135(4): p. 383-390.
- ۱۱۹ van Soestbergen, M.J.M., J.C.M. van der Vijver, and A.D. Graafland, *Recurrence of hyperthyroidism in multinodular goiter after long-term drug therapy: A comparison with Graves' disease*. *Journal of Endocrinological Investigation: Official Journal of the Italian Society of Endocrinology*, 1992. 15(11): p. 797-800.
- ۱۲۰ Laurberg, P., et al., *Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease*. *Acta Endocrinologica*, 1986. 111(1): p. 39-43.
- ۱۲۱ Takáts, K.I., et al., *The efficacy of long term thyrostatic treatment in elderly patients with toxic nodular goitre compared to radioiodine therapy with different doses*. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 1999. 107(1): p. 70-74.
- ۱۲۲ Tarantino, L., et al., *Percutaneous ethanol injection of hyperfunctioning thyroid nodules: Long-term follow-up in 125 patients*. *American Journal of Roentgenology*, 2008. 190(3): p. ۸۰۸-۸۰۰.
- ۱۲۳ Monzani, F., et al., *Five-year follow-up of percutaneous ethanol injection for the treatment of hyperfunctioning thyroid nodules: A study of 117 patients*. *Clinical Endocrinology*, 1997. ۴۶(۱): p. ۹-۱۵.



۱۲۴. Zingrillo, M., et al., *Percutaneous ethanol injection plus radioiodine versus radioiodine alone in the treatment of large toxic thyroid nodules*. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine, 2003. **44**(2): p. 207-210.
۱۲۵. Sato, H., et al., *Treatment for childhood-onset Graves' disease in Japan: Results of a nationwide questionnaire survey of pediatric endocrinologists and thyroidologists*. Thyroid, 2007. **17**(1): p. 67-72.
۱۲۶. Cassio, A., et al., *Influence of gender and pubertal stage at diagnosis on growth outcome in childhood thyrotoxicosis: Results of a collaborative study*. Clinical Endocrinology, 2006. **64**(1): p. ۵۳-۵۷.
۱۲۷. Dötsch, J., W. Rascher, and H.G. Dörr, *Graves disease in childhood: A review of the options for diagnosis and treatment*. Pediatric Drugs, 2003. **5**(2): p. 95-102.
۱۲۸. Dotsch, J., et al., *Diagnosis and management of juvenile hyperthyroidism in Germany: A retrospective multicenter study*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2000. **13**(۷): p. ۸۷۹-۸۸۵.
۱۲۹. Mussa, G.C., et al , *Factors at onset predictive of lasting remission in pediatric patients with graves' disease followed for at least three years*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 1999. **12**(4): p. 537-541.
۱۳۰. Perrild, H., et al., *Diagnosis and treatment of thyrotoxicosis in childhood a european questionnaire study*. European Journal of Endocrinology, 1994. **131**(5): p. 467-473.
۱۳۱. Slyper, A.H., D. Wyatt, and C. Boudreau, *Effective methimazole dose for childhood Grave's disease and use of free triiodothyronine combined with concurrent thyroid-stimulating hormone level to identify mild hyperthyroidism and delayed pituitary recovery*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2005. **18**(6): p. 597-602.
۱۳۲. Smith, J. and R.S. Brown, *Persistence of thyrotropin (TSH) receptor antibodies in children and adolescents with Graves' disease treated using antithyroid medication*. Thyroid, 2007. **17**(۱۱): p. ۱۱۰۳-۱۱۰۷.
۱۳۳. Abraham, P., et al., *Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism*. The Cochrane database of systematic reviews, 2005(2): p. CD003420.
۱۳۴. Rivkees, S.A. and D.R. Mattison, *Ending propylthiouracil-induced liver failure in children*. New England Journal of Medicine, 2009. **360**(15): p. 1574-1575.
۱۳۵. Rivkees, S.A. and D.R. Mattison , *Propylthiouracil (PTU) hepatotoxicity in children and recommendations for discontinuation of use*. Int J Pediatr Endocrinol, 2009. **2009**.
۱۳۶. Giacoia, G.P., P. Taylor-Zapata, and D. Mattison, *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Pediatric Formulation Initiative: Selected reports from working groups*. Clinical therapeutics, 2008. **30**(11): p. 2097-2101.
۱۳۷. Salpeter, S.R., T.M. Ormiston, and E.E. Salpeter, *Cardioselective β -blockers in patients with reactive airway disease: A meta-analysis*. Annals of Internal Medicine, 2002. **137**(9): p. 715-725.
۱۳۸. Rivkees, S.A., K. Stephenson, and C. Dinauer, *Adverse events associated with methimazole therapy of graves' disease in children*. Int J Pediatr Endocrinol, 2010. **2010**: p. 1.۷۶۹۷۰.



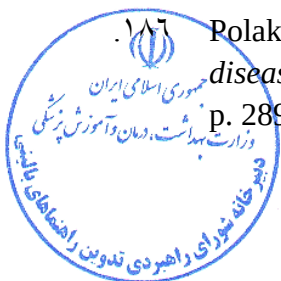
- ۱۳۹ Kaguelidou, F., et al., *Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2008. **93**(10): p. 3817-3826.
- ۱۴۰ Lazar, L., et al., *Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2000. **85**(10): p. ۳۶۷۸-۳۶۸۲.
- ۱۴۱ Ma, C., et al., *Radioiodine treatment for pediatric Graves' disease*. Cochrane database of systematic reviews (Online), 2008.(۳)
- ۱۴۲ Glaser, N.S. and D.M. Styne, *Predicting the likelihood of remission in children with graves' disease: A prospective, multicenter study*. Pediatrics, 2008. **121**(3): p. e481-e488.
- ۱۴۳ Shulman, D.I., et al., *Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: Comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy*. Thyroid, 1997. **7**(5): p. 755-760.
- ۱۴۴ Lippe, B.M., E.M. Landaw, and S.A. Kaplan, *Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: Twenty-five percent remission every two years*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1987. **64**(6): p. 1241-1245.
- ۱۴۵ Hamburger, J.I., *Management of hyperthyroidism in children and adolescents*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1985. **60**(5): p. 1019-1024.
- ۱۴۶ Glaser, N.S. and D.M. Styne, *Predictors of Early Remission of Hyperthyroidism in Children*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1997. **82**(6): p. 1719-1726.
- ۱۴۷ Rivkees, S.A. and E.A. Cornelius, *Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children*. Pediatrics, 2003. **111**(4): p. 745-749.
- ۱۴۸ Rivkees, S.A., C. Sklar, and M. Freemark, *The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1998. **83**(11): p. 3767-3775.
- ۱۴۹ Levy, W.J., O.P. Schumacher, and M. Gupta, *Treatment of childhood Graves' disease. A review with emphasis on radioiodine treatment*. Cleveland Clinic Journal of Medicine, ۱۹۸۸. ۵۵(۴): p. ۳۷۳-۳۸۲.
- ۱۵۰ Nebesio, T.D., et al., *Time course to hypothyroidism after fixed-dose radioablation therapy of Graves' disease in children*. Journal of Pediatrics, 2002. **141**(1): p. 99-103.
- ۱۵۱ Dobyns, B.M., et al., *Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy. Follow up study*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1974. **38**(6): p. 976-998.
- ۱۵۲ Boice Jr, J.D., *Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl*. Journal of the American Medical Association, 2006. **295**(9): p. 1060-1062.
- ۱۵۳ Boice Jr, J.D., *Radiation-induced thyroid cancer - What's new?* Journal of the National Cancer Institute, 2005. **97**(10): p. 703-705.
- ۱۵۴ Sosa, J.A., et al., *Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2008. **93**(8): p. 3058-3065.
- ۱۵۵ Boice J.D, Jr., *Radiation and thyroid cancer: What more can be learned?* Acta Oncologica, ۱۹۹۸. ۳۷(۴): p. ۳۲۱-۳۲۴.



- ۱۵۶ Dolphin, G.W., *The risk of thyroid cancers following irradiation*. Health Physics, 1968. ۱۰(۳): p. ۲۱۹-۲۲۸.
- ۱۵۷ Rivkees, S.A. and C. Dinauer, *Controversy in clinical endocrinology: An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2007. 92(3): p. 797-800.
- ۱۵۸ Hollowell, J.G., et al., *Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2002. 87(2): p. 489-499.
- ۱۵۹ Lee, J.A., M.M. Grumbach, and O.H. Clark, *Controversy in clinical endocrinology: The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2007. 92(3): p. 801-803.
- ۱۶۰ Wartofsky, L., *Management of subclinical hyperthyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. 96(1): p. 59-61.
- ۱۶۱ Delshad, H., et al., *The incidence of thyroid function abnormalities and natural course of subclinical thyroid disorders, Tehran, IR Iran*. Journal of endocrinological investigation, ۲۰۱۲. ۳۵(۵): p. ۵۱۶-۵۲۱.
- ۱۶۲ Díez, J.J. and P. Iglesias, *An analysis of the natural course of subclinical hyperthyroidism*. The American journal of the medical sciences, 2009. 337(4): p. 225-232.
- ۱۶۳ Rosario, P.W., *Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0.1 and 0.4 mIU/l: a prospective study*. Clinical endocrinology, 2010. 72(5): p. ۶۸۵-۶۸۸.
- ۱۶۴ Parle, J.V., et al., *Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom*. Clinical Endocrinology, 1991. 34(1): p. 77-83.
- ۱۶۵ Bjørndal, M.M., et al., *Prevalence and causes of undiagnosed hyperthyroidism in an adult healthy population. The Tromsø study*. Journal of Endocrinological Investigation, 2008. 31(۱۰): p. ۸۵۶-۸۶۰.
- ۱۶۶ Meyerovitch, J., et al., *Serum thyrotropin measurements in the community: Five-year follow-up in a large network of primary care physicians*. Archives of Internal Medicine, ۲۰۰۷. ۱۶۷(۱۴): p. ۱۵۳۳-۱۵۳۸.
- ۱۶۷ Gammage, M., et al., *Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation*. Archives of Internal Medicine, 2007. 167(9): p. 928-934.
- ۱۶۸ Leader, A., et al., *Thyrotropin levels within the lower normal range are associated with an increased risk of hip fractures in euthyroid women, but not men, over the age of 65 years*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. 99(8): p. 2665-2673.
- ۱۶۹ Wirth, C.D., et al., *Subclinical thyroid dysfunction and the risk for fractures: a systematic review and meta-analysis*. Annals of internal medicine, 2014. 161(3): p. 189-199.
- ۱۷۰ Selmer, C., et al., *Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. 99(7): p. 2372-2382.



۱۷۱. Haentjens, P., et al., *Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies*. European Journal of Endocrinology, 2008. **159**(3): p. 329-341.
۱۷۲. Faber, J., et al., *Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism*. European Journal of Endocrinology, 2001. **145**(4): p. 391-396.
۱۷۳. Sgarbi, J.A., et al., *The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(4): p. 1672-7.
۱۷۴. Rugge, J.B., C. Bougatsos, and R. Chou, *Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2015. **161**(1): p. 35-45.
۱۷۵. Bartalena, L., *The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **96**(3): p. 592-599.
۱۷۶. Mourits, M.P., et al., *Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: A novel approach*. British Journal of Ophthalmology, 1989. **73**(8): p. 639-644.
۱۷۷. Mourits, M.P., et al., *Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy*. Clinical Endocrinology, 1997. **47**(1): p. 9-14.
۱۷۸. Bartalena, L., et al., *Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy*. Thyroid, 2008. **18**(3): p. 333-346.
۱۷۹. Bartalena, L., et al., *Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy*. New England Journal of Medicine, 1998. **338**(2): p. 73-78.
۱۸۰. Tallstedt, L., et al., *Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism*. New England Journal of Medicine, 1992. **326**(26): p. 1733-1738.
۱۸۱. Eckstein, A.K., et al., *Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2006. **91**(9): p. 3464-3470.
۱۸۲. Tallstedt, L., et al., *Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment?* European Journal of Endocrinology, ۱۹۹۴. **۱۳۰**(۵): p. ۴۹۴-۴۹۷.
۱۸۳. Prummel, M.F., et al., *Effect of abnormal thyroid function on the severity of graves' ophthalmopathy*. Archives of Internal Medicine, 1990. **150**(5): p. 1098-1101.
۱۸۴. Sridama, V. and L.J. DeGroot, *Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy*. The American Journal of Medicine, 1989. **87**(1): p. 70-73.
۱۸۵. Lai, A., et al., *Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent Graves' orbitopathy: A retrospective cohort study*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2010. **95**(3): p. 1333-1337.
۱۸۶. Polak, M., et al., *Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease*. Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism, 2004. **18**(2): p. 289-302.



- ۱۸۷ Perros, P., et al., *A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active graves' ophthalmopathy*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2005. **90**(9): p. 5321-5323.
- ۱۸۸ Conn, J.J., et al., *A prospective study of the effect of nonionic contrast media on thyroid function*. Thyroid, 1996. **6**(2): p. 107-110.
- ۱۸۹ Lee, S.Y., et al., *A review: radiographic iodinated contrast media-induced thyroid dysfunction*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **100**(2): p. 376-۳۸۳.
- ۱۹۰ Roti, E., et al., *Effects of chronic iodine administration on thyroid status in euthyroid subjects previously treated with antithyroid drugs for Graves' hyperthyroidism*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1993. **76**(4): p. 928-932.
- ۱۹۱ Prummel, M.F. and P. Laurberg, *Interferon- α and autoimmune thyroid disease*. Thyroid, ۲۰۰۳. **۱۳**(۶): p. ۵۴۷-۵۵۱.
- ۱۹۲ Koh, L.K.H., F.S. Greenspan, and P.P.B. Yeo, *Interferon- α induced thyroid dysfunction: Three clinical presentations and a review of the literature*. Thyroid, 1997. **7**(6): p. 891-896.
- ۱۹۳ Basaria, S. and D.S. Cooper, *Amiodarone and the thyroid*. American Journal of Medicine, ۲۰۰۵. **۱۱۸**(۷): p. ۷۰۶-۷۱۴.
- ۱۹۴ Iudica-Souzza, C. and H.B. Burch, *Amiodarone-induced thyroid dysfunction*. Endocrinologist, 1999. **9**(3): p. 216-227.
- ۱۹۵ Martino, E., M. Safran, and F. Aghini-Lombardi, *Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy*. Annals of Internal Medicine, 1984. **۱۰۱**(۱): p. ۳۴-۳۸.
- ۱۹۶ Bartalena, L., et al., *Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: Results of a prospective study*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1996. **۸۱**(۸): p. ۲۹۳۰-۲۹۳۳.
- ۱۹۷ Bogazzi, F., et al., *Amiodarone and the thyroid: a 2012 update*. J Endocrinol Invest, 2012. **۳۵**(۳): p. ۳۴۰-۸.
- ۱۹۸ Kubota, S., et al., *Initial treatment with 15 mg of prednisolone daily is sufficient for most patients with subacute thyroiditis in Japan*. Thyroid, 2013. **23**(3): p. 269-272.
- ۱۹۹ Nikolai, T.F., et al., *Treatment of lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism (silent thyroiditis)*. Archives of Internal Medicine, 1982. **142**(13): p. 2281-۲۲۸۳.
- ۲۰۰ Sicilia, V. and S. Mezitis, *A case of acute suppurative thyroiditis complicated by thyrotoxicosis*. Journal of Endocrinological Investigation, 2006. **29**(11): p. 997-1000.



سوالات و توصیه ها:

سوال ۱- برای تعیین علت پرکاری تیروئید از چه روشهایی میتوان استفاده نمود؟

توصیه ۱: در مواقعی که تابلوی بالینی تیروتوکسیکوز برای بیماری گریوز تشخیصی نمیباشد، اندازه گیری میزان جذب ید رادیواکتیو ضروری است. به علاوه در مواقع وجود ندولاریته در تیروئید، اسکن تیروئید هم باید انجام گردد. (۱/۰۰۰)

سوال ۲- چگونه میتوان علایم بیمار را در تیروتوکسیکوز کنترل نمود؟

توصیه ۲: بلوک کننده گیرنده های آدرنژیک β در بیماران مسن با تیروتوکسیکوز علامتدار توصیه میشود، به علاوه در سایر بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز با ضربان قلب بیش از ۹۰ ضربه در دقیقه در حالت استراحت و یا وجود بیماری قلبی و عروقی همزمان نیز توصیه میشود. (۱/+++۰)

توصیه ۳: بلوک کننده گیرنده های آدرنژیک β در تمام بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز علامتدار باید در نظر گرفته شود. (۱/+++۰)

سوال ۳- چگونه میتوان هیپرتیروئیدی ناشی از بیماری گریوز را کنترل و درمان نمود؟

توصیه ۴: بیماران مبتلا به هیپرتیروئیدی آشکار ناشی از بیماری گریوز باید با یکی از درمانهای زیر درمان شوند: درمان با ید 131 ، داروهای آنتی تیروئید، و یا تیروئیدکتومی. (۱/+++۰)

سوال ۴- در صورت انتخاب ید رادیواکتیو (131) جهت درمان بیماری گریوز، این رادیودارو چگونه باید تجویز شود؟

سوال ۵- بیماران مبتلا به بیماری گریوز، چگونه باید جهت درمان با ید رادیواکتیو (131) آماده شوند؟

توصیه ۵: بیماران مبتلا به گریوز که در معرض ریسک عوارض، به علت بدتر شدن پرکاری تیروئید هستند (به عنوان مثال، کسانی که کاملاً علامتدار هستند و یا $T4$ آزاد بالاتر از ۳-۲ برابر حد بالایی نرمال دارند) باید قبل از درمان با ید رادیواکتیو با بلوک کننده های بتا آدرنژیک درمان شوند. (۱/+++۰)

توصیه ۶: درمان ابتدایی با متی مازول قبل از تجویز ید رادیواکتیو در مبتلایان به بیماری گریوز، باید در بیمارانی که در معرض ریسک عوارض به علت بدتر شدن پرکاری تیروئید هستند (به عنوان مثال، کسانی که کاملاً علامتدار هستند و یا $T4$ آزاد بالاتر از ۳-۲ برابر حد بالایی نرمال دارند) در نظر گرفته شود. (۲/+++۰)

توصیه ۷: درمان دارویی هر بیماری همراه، باید قبل از تجویز ید رادیواکتیو انجام شود. (۱/+++۰)

سوال ۶- در درمان بیماری گریوز، ید رادیواکتیو (131) با چه دوزی و در چه شرایطی تجویز می شود؟

توصیه ۸: جهت هیپوتیروئید کردن بیمار مبتلا به گریوز باید تابش کافی را با دوز معمولاً ۱۵-۱۰ mCi تجویز کرد. (۱/+++۰)

توصیه ۹: در تمام خانم هایی که در سن باروری هستند باید در طی ۴۸ ساعت قبل از تجویز ید رادیواکتیو تست بارداری انجام شود. پزشک معالج باید این تست را انجام داده و نتیجه منفی آن را قبل از تجویز ید رادیواکتیو تایید کند. (۱/+++۰)

توصیه ۱۰: پزشک تجویز کننده ید رادیواکتیو باید بعد از درمان توصیه های حفاظت در برابر اشعه را به صورت کتبی به بیمار بدهد. در صورت عدم اطمینان از انجام موارد حفاظتی، درمان دیگری باید جایگزین شود. (۱/+++۰)



سوال ۷- پیگیری بیمار پس از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت بیماری گریوز چگونه است؟

توصیه ۱۱: پیگیری در ۱-۲ ماه اول بعد از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت بیماری گریوز باید شامل ارزیابی $free-T4$ و $total-T3$ باشد. اگر بیمار تیروتوکسیک باقی ماند، ارزیابی بیوشیمیایی باید در فواصل ۴-۶ هفته ادامه یابد.

سوال ۸- درمان پرکاری تیروئید در بیماری گریوز پایدار، پس از درمان با ید رادیواکتیو چگونه است؟

توصیه ۱۲: در صورتیکه پرکاری تیروئید ناشی از بیماری گریوز، ۶ ماه پس از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) همچنان ادامه داشته باشد، و یا اگر پس از ۳ ماه پاسخ جزئی به درمان مشاهده شود، درمان مجدد با ید رادیواکتیو (۱۳۱) توصیه می شود. (۲/۰۰۰)

سوال ۹- نحوه شروع داروهای ضد تیروئید برای درمان بیماری گریوز چگونه است؟

توصیه شماره ۱۳: در هر بیماری که داروهای ضد تیروئید را به عنوان درمان بیماری گریوز انتخاب می کند به جز در سه ماهه اول بارداری و همچنین در درمان طوفان تیروئیدی و در صورت بروز عوارض خفیف ناشی از متی مازول که پروپیل تیواوراسیل داروی ترجیحی است، در بیمارانی که رضایت به مصرف ید یا انجام جراحی ندارند، متی مازول باید استفاده گردد. (۱/۰۰۰).

توصیه شماره ۱۴: تمامی بیماران نسبت به عوارض جانبی داروهای ضد تیروئید و ضرورت نیاز به تماس سریع با پزشک، در صورت بروز راش خارش دار، زردی، مدفوع بیرنگ و یا ادرار پررنگ، آرترالژی، درد شکم، تهوع، خستگی، تب و یا گلودرد باید آگاهی داده شوند. قبل از شروع داروی ضد تیروئید و در زمان ویزیت های بعدی، بیماران باید نسبت به قطع سریع دارو و تماس با پزشک، در صورت بروز علائم نشان دهنده آگرانولوسیتوز و صدمات کبدی آگاهی داده شوند (۱/۰۰۰).

توصیه شماره ۱۵: قبل از شروع داروهای ضد تیروئید به عنوان درمان بیماری گریوز، پیشنهاد میکنیم که از همه بیماران شمارش گلبولهای خونی شامل شمارش گلبولهای سفید به تفکیک و تستهای عملکرد کبدی شامل بیلی روبین و ترانس آمیلازها به عمل آید (۲/۰۰۰).

سوال ۱۰- نحوه پیگیری بیماران دریافت کننده داروهای ضد تیروئید چگونه است؟

توصیه ۱۶: شمارش گلبولهای سفید خون به تفکیک، در مدت بروز بیماری تب دار و در ابتدای بروز فارنزیت در تمامی بیماران دریافت کننده داروهای ضد تیروئید توصیه میشود. شمارش منظم گلبولهای خونی توصیه نمی شود. (۱/۰۰۰).

توصیه شماره ۱۷: در صورت بروز راش خارش دار، زردی، مدفوع کمرنگ و ادرار پررنگ، درد مفصل و درد شکم و یا نفخ شکم، بی اشتها، تهوع و یا خستگی، در بیمارانی که PTU دریافت می کنند، عملکرد کبد و یکپارچگی هپاتوسلولار باید بررسی گردد. (۱/۰۰۰)

سوال ۱۱- چگونه میتوان در بیماران دریافت کننده داروهای ضد تیروئید راکسیونهای آلرژیک را کنترل نمود؟

توصیه ۱۸: عوارض پوستی خفیف، ممکن است با استفاده همزمان از داروهای آنتی هیستامین بدون قطع داروهای ضد تیروئید کنترل شود. عوارض خفیف مقاوم داروهای ضد تیروئید باید با قطع داروهای ضد تیروئید و جایگزینی ید رادیواکتیو و یا جراحی و در صورت عدم امکان استفاده از این روشها تغییر به داروی دیگر ضد تیروئید کنترل گردد. در موارد راکسیونهای شدید آلرژیک تجویز داروی دیگر ضد تیروئید توصیه نمیشود. (۱/۰۰۰)



سوال ۱۲- طول مدت درمان با داروهای ضد تیروئید در بیماری گریوز چقدر است؟

توصیه ۱۹: در صورت انتخاب متی مازول به عنوان درمان اولیه بیماری گریوز، درمان باید به مدت تقریباً "۱۲ تا ۱۸ ماه ادامه یابد سپس در صورت نرمال شدن TSH به صورت تدریجی و یا ناگهانی قطع گردد. (۱/+++).

توصیه ۲۰: اندازه گیری سطح TRAB قبل از قطع داروی ضد تیروئید برای پیش بینی افرادی که میتوانند دارو را قطع کنند پیشنهاد میشود، نرمال بودن سطح آن نشان دهنده شانس بالاتر ریمیشن می باشد. (۲/+++).

توصیه ۲۱: در صورتیکه بیمار مبتلا به بیماری گریوز بعد از کامل شدن دوره درمان با متی مازول مجدداً دچار پرکاری تیروئید شود، درمان با ید رادیواکتیو یا تیروئیدکتومی باید در نظر گرفته شود. ممکن است درمان با دوز کم متی مازول برای بیش از ۱۲ تا ۱۸ ماه در بیمارانی که در ریمیشن نیستند و این روش را ترجیح میدهند در نظر گرفته شود. (۲/+++).

سوال ۱۳- چگونگی انجام جراحی، در صورت انتخاب جراحی به عنوان درمان اولیه بیماری گریوز:

سوال ۱۴- نحوه ی آماده سازی بیماران مبتلا به بیماری گریوز برای تیروئیدکتومی به چه صورت می باشد؟

توصیه ۲۲: در صورت امکان، در بیماران مبتلا به بیماری گریوز، قبل از جراحی، عملکرد تیروئید با متی مازول نرمال گردد. یدید پتاسیم در دوره بلافاصله قبل از جراحی باید تجویز شود. (۱/+++).

توصیه ۲۳: در شرایط استثنایی که امکان نرمال کردن عملکرد تیروئید قبل از جراحی تیروئید وجود ندارد، در موارد نیاز به تیروئیدکتومی اورژانس و یا در موارد آلرژی به درمانهای ضد تیروئید، باید بیمار در دوره بلافاصله قبل از جراحی به میزان کافی با داروهای بلوک کننده گیرنده بتا و یدید پتاسیم درمان گردد. جراح و متخصص بیهوشی باید تجربه کافی برای این شرایط خاص را داشته باشند (۱/+++).

سوال ۱۵- روش جراحی انتخابی در بیماران مبتلا به بیماری گریوز چیست؟

توصیه ۲۴: در صورتیکه جراحی به عنوان درمان اولیه بیماری گریوز انتخاب شود، روش انتخابی جراحی، تیروئیدکتومی کامل و یا در حد امکان کامل می باشد. (۱/+++).

توصیه ۲۵: در صورتیکه جراحی به عنوان درمان اولیه بیماری گریوز انتخاب شود، بیمار باید به یک جراح ماهر تیروئید ارجاع داده شود. (۱/+++).

سوال ۱۶- چه اقداماتی پس از جراحی تیروئید در بیماران مبتلا به بیماری گریوز توصیه میشود؟

توصیه ۲۶: بدنبال عمل جراحی تیروئید (تیروئیدکتومی) برای درمان بیماری گریوز، ما پیشنهاد می کنیم که کلسیم سرم و سطح iPTH اندازه گیری شود و کلسیم خوراکی و کلسیتریول کمکی بر اساس نتایج این آزمایشات تجویز گردد (۲/+++).

توصیه ۲۷: در بیمار مبتلا به بیماری گریوز در زمان تیروئیدکتومی داروهای ضد تیروئید باید قطع شده و بلوک کننده های گیرنده بتا بعد از عمل جراحی قطع شود (۱/+++).

توصیه ۲۸: بدنبال تیروئیدکتومی برای بیماری گریوز، لووتیروکسین با دوز متناسب برای وزن بیمار (۱/۷ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن) باید شروع شده و TSH سرم ۶-۸ هفته بعد از عمل چک شود. (۱/+++).



سوال ۱۷- نحوه بر رسی گره های تیروئید در بیمار مبتلا به بیماری گریوز چگونه است؟

توصیه ۲۹: چنانچه گره تیروئید نزد بیمار مبتلا به بیماری گریوز عارض گردد نحوه بر رسی و درمان آن بر اساس راهنمای بالینی منتشر شده اخیر در مورد گره های تیروئید در افراد با عملکرد طبیعی تیروئید خواهد بود. (۱/++۰)

سوال ۱۸- نحوه کنترل و درمان طوفان تیروئیدی چگونه است؟

توصیه ۳۰: بیماران مبتلا به طوفان تیروئیدی (Thyroid storm) نیاز به یک پروتکل درمانی چند گانه از جمله استفاده از داروهای مهار کننده گیرنده های بتا آدرنرژیک، داروهای ضد تیروئیدی، ید غیر ارگانیک، کورتیکو استروئید، خنک نمودن بدن با پتو های خنک کننده یا تجویز استامینوفن، تجویز مایعات به منظور جایگزین نمودن حجم از دست رفته، حمایت های تنفسی و مراقبت در بخش مراقبت های ویژه (ICU) دارند. (۱/++۰)

سوال ۱۹- چگونه میتوان هیپرتیروئیدی ناشی از گواتر مولتی ندولر توکسیک و یا آدنوم توکسیک را کنترل و درمان کرد؟
توصیه ۳۱: پیشنهاد می کنیم که بیماران مبتلا به گواتر مولتی ندولر سمی و یا آدنوم سمی آشکار، با ید ۱۳۱ و یا تیروئیدکتومی درمان شوند. به صورت گاهگاهی درمان طولانی مدت با دوز پایین متی مازول ممکن است موثر باشد. (۲/++۰)

سوال ۲۰- در صورت انتخاب ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت درمان Toxic Adenoma or Toxic Multi Nodular Goiter، این رادیودارو چگونه باید تجویز شود؟

سوال ۲۱- بیماران مبتلا به Toxic Adenoma or Toxic Multi Nodular Goiter چگونه باید جهت درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) آماده شوند؟

توصیه ۳۲: بیماران مبتلا به Toxic Adenoma or Toxic Multi Nodular Goiter که در ریسک بالای ایجاد عوارض مرتبط با بدتر شدن هیپرتیروئیدی قرار دارند (شامل افراد مسن، افراد مبتلا به بیماریهای قلبی و عروقی و افراد با هیپرتیروئیدی شدید) باید قبل از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) و تا رسیدن به وضعیت یوتیروئیدی از بتا-بلوکرها استفاده نمایند. (۱/++۰)

توصیه ۳۳: تجویز متی مازول قبل از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت بیماران مبتلا به Toxic Adenoma or Toxic Multi Nodular Goiter که در ریسک بالای ایجاد عوارض مرتبط با بدتر شدن هیپرتیروئیدی قرار دارند (شامل افراد مسن، افراد مبتلا به بیماریهای قلبی و عروقی و افراد با هیپرتیروئیدی شدید) باید در نظر گرفته شود. (۲/++۰)

سوال ۲۲- گره (nodule) تیروئید، قبل از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) چگونه باید بررسی شود؟

توصیه ۳۴: گره های سرد در اسکن ایزوتوپ یا با خصوصیات مشکوک در سونوگرافی باید بر اساس گایدلاین اخیر مربوط به ندولهای تیروئیدی بررسی شوند. (۱/++۰)

سوال ۲۳- جهت درمان Toxic Adenoma or Toxic Multi Nodular Goiter ید رادیواکتیو (۱۳۱) با چه دوزی تجویز می شود؟

توصیه ۳۵: جهت بهبود هیپرتیروئیدی بیمار مبتلا به Toxic Multi Nodular Goiter باید تابش کافی را در یک دوز تجویز کرد. (۱/++۰)



توصیه ۳۶: جهت بهبود هیپرتیروئیدی بیمار مبتلا به Toxic Adenoma باید تابش کافی را در یک دوز تجویز کرد. (۱/++۰)
سوال ۲۴- پیگیری بیماران مبتلا به Toxic Adenoma or Toxic Multi Nodular Goiter پس از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) چگونه است؟

توصیه ۳۷: پیگیری در طی ۱-۲ ماه اول بعد از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت Toxic Adenoma or Toxic Multi Nodular Goiter باید شامل ارزیابی free-T4 ، total-T3 و TSH باشد. این امر تا حاصل شدن نتایج پایدار باید در فواصل ۱-۲ ماهه و پس از آن بر اساس علائم بالینی به صورت سالیانه انجام شود. (۱/++۰)

سوال ۲۵- درمان بیماری Toxic Adenoma or Toxic Multi Nodular Goiter پایدار یا عود آن پس از درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) چگونه است؟

توصیه ۳۸: اگر پس از درمان Toxic Adenoma or Toxic Multi Nodular Goiter با ید رادیواکتیو (۱۳۱) هیپرتیروئیدی بیش از ۶ ماه ادامه پیدا کند، درمان مجدد با ید رادیواکتیو (۱۳۱) توصیه می شود. (۲/++۰)

سوال ۲۶- چگونه باید بیمار مبتلا به گواتر مولتی ندولر سمی و یا ندول سمی را برای عمل جراحی آماده نمود؟
توصیه ۳۹: قبل از اقدام به عمل جراحی گواترهای چند گره ای و یا گره منفرد سمی بیمار باید با تجویز متی مازول یا بدون بتا بلوکر تیروئید شود. در چنین شرایطی ید غیر ارگانیک قبل از عمل جراحی نباید مورد استفاده قرار گیرد (۱/++۰).

سوال ۲۷- در بیمار مبتلا به گواتر مولتی ندولر سمی و یا ندول سمی کدام روش جراحی تیروئید توصیه می شود؟
توصیه ۴۰: اگر عمل جراحی برای گواتر چند گره ای سمی انتخاب شده باشد تیروئیدکتومی کامل یا نزدیک به کامل توصیه می شود. (۱/++۰)

توصیه ۴۱: انجام عمل جراحی تیروئیدکتومی باید توسط یک جراح مجرب صورت گیرد. (۱/++۰)
توصیه ۴۲: اگر عمل جراحی برای درمان گره سمی انتخاب شود انجام لوبکتومی توام با ایسمکتومی در صورت قرار گیری گره در ناحیه ایسم تیروئید توصیه می شود. (۱/++۰)

توصیه ۴۳: انجام عمل جراحی تیروئید توسط یک جراح مجرب توصیه می شود. (۲/++۰)
سوال ۲۸- مراقبت های بعد از عمل جراحی تیروئیدکتومی به چه صورت است؟

توصیه ۴۴: پس از تیروئیدکتومی برای گواتر چند گره ای سمی، اندازه گیری کلسیم و هورمون پاراتیروئید سرم توصیه می شود تا بر اساس نتایج آنها در صورت نیاز، اقدام به تجویز ویتامین D (فرم فعال آن یعنی کلسی تریول) و کلسیم نمود. (۲/++۰)
توصیه ۴۵: به هنگام عمل جراحی تیروئیدکتومی، متی مازول قطع می شود. بلوک کننده های گیرنده بتا آدرنرژیک به تدریج بعد از عمل جراحی قطع می شوند. (۱/++۰)

توصیه ۴۶: بعد از عمل تیروئیدکتومی کامل برای گواتر چند گره ای سمی، قرص لوتیروکسین با دوز $1.7 \mu\text{g/kg}$ باید تجویز شود. بیماران مسن به مقادیر کمتری از هورمون تیروئید، نیازمندند. اندازه گیری TSH سرم هر ۱ تا دو ماه تا طبیعی و پایدار شدن آن در محدوده طبیعی و پس از آن سالیانه ضروری است. (۱/++۰)



توصیه ۴۷: ۴ تا ۶ هفته بعد از عمل جراحی آدنوم سمی تیروئید، غلظت TSH و T4 آزاد اندازه گیری شود تا در صورت بالا بودن مداوم TSH بیش از حد طبیعی، دوز جایگزینی هورمون تیروئید تجویز شود. (۱/۰۰۰)

سوال ۲۹- درمان بیماری پایدار یا عود کننده بعد از جراحی گواتر چند گرهی سمی و یا گره منفرد سمی تیروئید به چه صورت می باشد؟

توصیه ۴۸: در بیماران مبتلا به گواتر چند گرهی سمی یا آدنوم سمی تیروئید، در صورت عود پرکاری تیروئید بعلت عدم کفایت جراحی، درمان با ید رادیو اکتیو توصیه می شود. (۱/۰۰۰)

سوال ۳۰- آیا داروهای ضد تیروئید در درمان گواتر چند گرهی یا آدنوم سمی تیروئید نقشی دارد؟

توصیه ۴۹: استفاده از متی مازول برای درمان طولانی مدت گواتر چند گره ای سمی یا گره منفرد سمی تیروئید توصیه نمی شود مگر در برخی از بیماران مسن و بیمارانی که ریسک بالایی برای عمل جراحی تیروئیدکتومی دارند. (۲/۰۰۰)

سوال ۳۱- نحوه درمان گریوز در کودکان و نوجوانان چگونه باید باشد؟

توصیه ۵۰: درمان های موجود و قابل استفاده در این گروه سنی عبارتند از متی مازول، ید رادیو اکتیو و جراحی، در کودکان کمتر از ۵ سال ید رادیو اکتیو نباید استفاده شود. در افراد بین ۵ تا ۱۰ سال در صورتی که دوز محاسبه شده ید کمتر از ۱۰ mcori باشد، تجویز آن قابل قبول است. در بیماران بالای ۱۰ سال اگر دریافت ید معادل و بالاتر از ۱۵۰ μCi برای هر گرم بافت تیروئید، معقول می باشد. در صورت نیاز به درمان قطعی جراحی باید انتخاب شود هم چنین در مواردی که سن پایین مانعی جهت تجویز ید رادیو اکتیو است نیز جراحی می تواند مد نظر باشد. انجام جراحی در این گروه سنی می بایست توسط تیم جراحی با تجربه مناسب برای این گروه سنی انجام شود. (۱/۰۰۰)

سوال ۳۲- در صورت انتخاب درمان دارویی نحوه درمان چگونه باید باشد؟

توصیه ۵۱: در کلیه افراد در این گروه سنی که کاندید دریافت درمان دارویی می باشند متی مازول باید تجویز شود. (۱/۰۰۰)

توصیه ۵۲: بیماران و والدینشان در مورد اثرات جانبی دارو باید اطلاع رسانی شوند و ضرورت قطع دارو و مراجعه سریع به پزشک در موارد بروز خارش، زردی، تغییر رنگ ادرار و مدفوع، آرترا لژی، درد شکم، تهوع، خستگی، تب و یا فارتزیت به آنان گوشزد شود. (۱/۰۰۰)

توصیه ۵۳: پیش از شروع درمان دارویی انجام CBC & diff، آزمونهای کبدی شامل بیلی روبین، ترانس آمینازها و آلکالین فسفاتاز توصیه می گردد. (۲/۰۰۰)

توصیه ۵۴: در کودکان و نوجوانانی که شکایت پرکاری تیروئیدی به خصوص ضربان قلب بالای ۱۰۰ ضربه در دقیقه را تجربه می کنند استفاده از بتا بلوکرها توصیه می گردد. (۱/۰۰۰)

سوال ۳۳- پایش بیماران تحت درمان با متی مازول به چه صورت است؟

توصیه ۵۵: در صورت بروز تب، آرترا لژی، گلودرد، فارتزیت و یا میالژی باید دارو بلافاصله قطع و CBC چک شود (۱/۰۰۰)

سوال ۳۴- پایش بیماران تحت درمان با پروپیل تیواوراسیل به چه صورت است؟



توصیه ۵۶: در صورت استفاده از پروپیل تیو اورا سیل در بچه ها با بروز بی اشتهایی، خارش، راش جلدی، زردی، تغییر رنگ ادرار و مدفوع، درد مفاصل، درد ناحیه فوقانی و راست شکم، نفخ شکم، تهوع و یا ناخوشی، دارو باید بلافاصله قطع و آزمونهای کبدی درخواست شود. (۱/++۰).

سوال ۳۵- در برخورد با واکنشهای آلرژیک در کودکان و نوجوانان تحت درمان با متی مازول چه باید کرد؟
توصیه ۵۷: در هنگام بروز واکنشهای پوستی خفیف الرژیک نسبت به متی مازول، تجویز آنتی هیستامین، و یا قطع درمان و تجویز ید رادیواکتیو یا جراحی توصیه می گردد. در هنگام بروز واکنشهای شدید الرژیک، تجویز سایر داروهای آنتی تیروئید توصیه نمی گردد. (۱/++۰)

سوال ۳۶- طول دوره درمان با متی مازول در کودکان و نوجوانان مبتلا به بیماری گریوز چقدر است؟
توصیه ۵۸: در صورت استفاده از متی مازول به عنوان خط اول درمان، دارو باید برای یک تا ۲ سال تجویز و سپس قطع شود. همچنین می توان دوز دارو را کاهش داد تا بروز رمیشن مورد ارزیابی قرار گیرد (۱/++۰)
توصیه ۵۹: در کودکان و نوجوانان که بدنال ۱ تا ۲ سال از درمان وارد رمیشن نمی شوند می بایست استفاده از ید رادیواکتیو و یا جراحی مد نظر باشد (۱/++۰).

سوال ۳۷- در صورت انتخاب ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت درمان اطفال مبتلا به بیماری گریوز، این رادیودارو چگونه باید تجویز شود؟

سوال ۳۸- اطفال مبتلا به بیماری گریوز، چگونه باید جهت درمان با ید رادیواکتیو (۱۳۱) آماده شوند؟
توصیه ۶۰: ما توصیه می کنیم اطفال مبتلا به بیماری گریوز که total-T4 بیش از 20 ug/dL و یا free-T4 بیش از 5 ng/dL دارند و قرار است با ید رادیواکتیو (۱۳۱) درمان شوند باید تا نرمال شدن سطوح سرمی total-T4 و یا free-T4 از متی مازول و بتابلوکر استفاده کنند. (۲/++۰)

سوال ۳۹- تجویز ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت درمان اطفال مبتلا به بیماری گریوز چگونه باید باشد؟
توصیه ۶۱: در صورت انتخاب ید رادیواکتیو (۱۳۱) جهت درمان اطفال مبتلا به بیماری گریوز، ید رادیواکتیو (۱۳۱) کافی باید با هدف هیپوتیروئیدی، در یک دوز تجویز شود. (۱/++۰)

سوال ۴۰- در صورت انتخاب تیروئید کتومی، نحوه اجرای آن چگونه باید باشد؟
توصیه ۶۲: کودکان و نوجوانان قبل از جراحی با استفاده از متی مازول باید یوتیروئید شوند. یدیدپتاسیم باید در فاز قبل از عمل تجویز شود. (۱/++۰)

توصیه ۶۳: در صورت انتخاب جراحی، جراحی توتال و یا Near-total باید انجام شود (۱/++۰)
توصیه ۶۴: انجام جراحی تیروئیدکتومی در کودکان و نوجوانان باید توسط جراحان با تجربه کافی در این گروه درمانی صورت گیرد. (۱/++۰).

سوال ۴۱- هیپرتیروئیدی تحت بالینی را چگونه باید درمان نمود؟



توصیه ۶۵: در صورت استمرار مقادیر $TSH < 0.1$ ، هیپرتیروئیدی تحت بالینی در کلیه افراد بالای ۶۵ سال، در خانمهای یائسه که تحت درمان با استروژن و بیسفسفونات نمی باشند، بیمارانی با عوامل خطر قلبی عروقی، بیماری قلبی یا استئوپوزیس، و افرادی با شکایتهای پرکاری تیروئید قویاً جهت درمان باید مد نظر قرار گیرند. (۲/+++)

توصیه ۶۶: در صورت استمرار TSH در حد پایین تر از حد نرمال، اما بالاتر از ۰/۱، درمان باید در افراد بالای ۶۵ سال و در بیماران قلبی و یا شکایتهای پرکاری تیروئید مدنظر باشد. (۲/+++)

توصیه ۶۷: انتخاب نوع درمان براساس علل ایجادکننده هیپرتیروئید بالینی استوار بوده و تابع همان اصولی است که در درمان موارد آشکار هیپرتیروئیدی بکار برده می شود. (۱/+++)

سوال ۴۲- هیپرتیروئیدی همراه با افتاکمپاتی گریوز چگونه باید درمان شود؟

توصیه ۶۸: در بیماران با افتالموپاتی و یا در معرض ریسک برای ایجاد افتالموپاتی، جهت حصول Euthyroidism سریعاً باید اقدام صورت گیرد (۱/+++)

توصیه ۶۹: در بیماران غیر سیگاری با پرکاری تیروئید ناشی از گریوز که هیچ گونه شواهد بالینی آشکاری از درگیری چشمی ندارند، استفاده از ید رادیواکتیو بدون استروئید همزمان، استفاده از متی مازول و یا جراحی هر سه بصورت یکسان و قابل قبولی باید مدنظر باشند. (۱/+++)

توصیه ۷۰: کلیه بیماران با درگیری چشمی باید جهت ترک سیگار تشویق و جهت برنامه های ساختارمند قطع سیگار ارجاع شوند. علاوه بر این، بیماران غیر سیگاری در معرض تماس با افراد سیگاری نیز می بایست شناسایی و آثار منفی آن برایشان گوشزد شود (۱/+++)

توصیه ۷۱: در بیماران با پرکاری ناشی از گریوز و درگیری چشمی خفیف با فعالیت التهابی که فاقد کلیه عوامل خطر برای تشدید درگیری چشمی می باشند، درمان با ید رادیواکتیو، متی مازول و جراحی می بایست بصورت یکسان مد نظر قرار گیرد. (۱/+++)

توصیه ۷۲: در بیماران با پرکاری ناشی از گریوز و درگیری چشمی خفیف با فعالیت التهابی که فاقد کلیه عوامل خطر برای تشدید درگیری چشمی می باشند، درصورت انتخاب ید رادیواکتیو باید کورتیکوئید همزمان دریافت نمایند. (۲/+++)

توصیه ۷۳: در بیماران با پرکاری ناشی از گریوز و درگیری چشمی خفیف با فعالیت التهابی که سیگاری بوده و یا عوامل خطر دیگر را دارا بوده، در صورت انتخاب ید رادیواکتیو جهت درمان باید گلوکوکورتیکوئید همزمان دریافت نمایند. (۱/+++)

توصیه ۷۴: در بیماران با پرکاری ناشی از گریوز و درگیری چشمی متوسط تا شدید و یا تهدید کننده بینایی با فعالیت التهابی، باید با متی مازول و جراحی درمان شوند (۱/+++)

توصیه ۷۵: در بیماران پرکاری تیروئید ناشی از گریوز و درگیری چشمی فاقد فعالیت التهابی توصیه به تجویز ید رادیواکتیو بدون گلوکوکورتیکوئید همزمان، متی مازول و یا جراحی بصورت یکسان می تواند مورد ملاحظه قرار گیرد. (۲/+++)

سوال ۴۳- چگونه باید تیروتوکسیکوزیس آشکار ناشی از ید را درمان نمود؟

توصیه ۷۶: درمان بتا بلوکر به تنهایی و یا در ترکیب با متی مازول جهت کنترل هیپرتیروئیدی آشکار باید استفاده شود. (۱/+++)



سوال ۴۴- تیروتوکسینوریز ناشی از سیتوکانیها را چگونه باید درمان کرد؟

توصیه ۷۷: بیمارانی که حین درمان با انترفرون α و یا اینترلوکین ۲ دچار تیروتوکسیکوزیس می گردند، می بایست جهت تعیین اتیولوژی مورد بررسی قرار گرفته (تیروئیدیت در مقابل گریوز) و درمان مناسب را بر حسب اتیولوژی دریافت نمایند. (۱/۰۰۰)

سوال ۴۵- تیروتوکسیکوزیس ناشی از دریافت آمیودارون را چگونه باید درمان کرد؟

توصیه ۷۸: پایش آزمونهای تیروئید قبل از شروع درمان با آمیودارون و هم چنین یک و سه ماه بعد توصیه می گردد. پس از آن در فواصل ۳ تا ۶ ماه نیز بررسی آزمونها توصیه می گردد. (۲/۰۰۰)

توصیه ۷۹: افتراق Type1 و Type2 تیروتوکسیکوزیس ناشی از دریافت آمیودارون الزامی می باشد. (۱/۰۰۰)

توصیه ۸۰: تصمیم جهت قطع آمیودارون بر اساس خصوصیات هر بیمار، در مشاوری با کاردیولوژیست، و براساس حضور یا عدم حضور درمانهای جایگزینی آنتی آریتمیک باید صورت گیرد (۱/۰۰۰)

توصیه ۸۱: متی مازول باید برای درمان Type1 و کورتیکواستروئید باید جهت درمان Type2 استفاده شود. (۱/۰۰۰)

توصیه ۸۲: در شرایطی که افتراق دقیق Type1 و Type2 میسر نبوده و یا بیمار به یک روش درمانی پاسخ مناسب ندهد، استفاده همزمان داروی آنتی تیروئید و کورتیکواستروئید توصیه می گردد. (۱/۰۰۰)

توصیه ۸۳: در بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوزیس ناشی از آمیودارون که با متی مازول و گلوکوکورتیکوئید کنترل نمی شود جراحی و انجام تیروئید کتومی توصیه می گردد. (۱/۰۰۰)

سوال ۴۶- درمان تیروتوکسیکوزیس ناشی از تیروئیدیت تحت حاد چگونه است؟

توصیه ۸۴: در بیماران با علائم خفیف استفاده از ترکیبات بتابلوکر و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی کفایت می نماید. در بیمارانی که به این مداخلات پاسخ نمی دهند و یا علائم متوسط تا شدید دارند درمان با کورتیکواستروئید توصیه می گردد. (۱/۰۰۰)

سوال ۴۷- تومورهای مترشح TSH از غده هیپوفیز را چگونه میتوان کنترل و درمان نمود؟

توصیه ۸۵: تشخیص تومورهای مترشح TSH هیپوفیزی در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید زمانی مطرح می شود که علیرغم افزایش T3 و T4 سرم، غلظت TSH بالا و یا به طور نامتناسب در محدوده طبیعی بوده و در MRI غده هیپوفیز نیز آدنوم هیپوفیزی وجود دارد و تست ژنتیکی برای سندرم مقاومت به هورمون تیروئید نیز منفی است (۱/۰۰۰).

توصیه ۸۶: بیماران مبتلا به آدنوم هیپوفیزی مترشح TSH باید توسط جراح هیپوفیز مجرب تحت عمل جراحی قرار گیرند. (۱/۰۰۰)

سوال ۴۸- درمان تیروتوکسیکوز ناشی از تومور تخمدان (StromaOvarii) چگونه است؟

توصیه ۸۷: درمان اولیه بیماران دچار StromaOvarii عمل جراحی است. (۱/۰۰۰)

سوال ۴۹- روش کنترل و درمان تیروتوکسیکوز ناشی از کوریوکارسینوم (Choriocarcinoma) چگونه است؟

توصیه ۸۸: درمان پرکاری تیروئید ناشی از کوریوکارسینوم شامل تجویز متی مازول و درمان تومور اولیه است (۱/۰۰۰).

