

بررسی اثرات طولانی مدت درمان با ید رادیواکتیو بر عملکرد غدد اشکی در بیماران مبتلا به کانسر تیروئید

دکتر ارمان فرد اصفهانی، دکتر فریبا اختری، دکتر حسین میرشکارپور، دکتر محسن ساغری،
دکتر محمد افتخاری، دکتر سینا ایزدیار، دکتر جواد اسماعیلی، دکتر بابک فلاحی،
دکتر داود بیکی، دکتر عباس تکاور

موسسه تحقیقات پزشکی هسته ای، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران
(تاریخ دریافت: ۸۴/۳/۲۰، تاریخ اصلاح: ۸۴/۵/۲، تاریخ پذیرش: ۸۴/۶/۲۰)

چکیده

مقدمه: در طی چند سال گذشته گزارشات معدودی منتشر شده که وجود ید رادیواکتیو در اشک بیماران ید درمانی شده را نشان میدهد. این مسئله و نیز وجود گزارشهای اولیه منفردی از ایجاد اختلال عملکرد غدد اشکی و بزاقی بدنبال درمان با ید-۱۳۱ سبب طرح این سوال شده است که آیا ید درمانی میتواند سبب ایجاد خشکی چشم شود؟ در این راستا مطالعه ای از نوع هیستوریکال کوهورت طراحی گردید.

روش بررسی: از فروردین ۸۳ تا اردیبهشت ۸۴ در بیمارستان دکتر شریعتی ۱۰۰ چشم از ۵۰ بیمار با سابقه ید درمانی (گروه در معرض) به علت کانسرهای تمایز یافته تیروئید، با دوزهای بالا (۴۵۰ - ۱۰۰ میلی کوری طی یک یا چند بار بستری) که حداقل ۳ ماه از آخرین بستری آنها می گذشت مورد بررسی قرار گرفت و با یک گروه مشابه (در معرض قرار نگرفته) ۵۰ نفری (۱۰۰ چشم) که از نظر سن و جنس جور شده بودند از نظر وجود علائم خشکی چشم (با استفاده از پرسشنامه استاندارد) و نیز از نظر نتایج تست شیرمر مقایسه گردید. افرادی که سایر علل خشکی چشم را داشتند، وارد مطالعه نمی شدند.

یافته ها: ۵۱٪ از چشمهای گروه ید درمانی شده و ۵۰٪ از چشمهای گروه در معرض قرار نگرفته دارای حداقل یکی از شکایات خشکی چشم بودند. آنالیز آماری از نظر تعداد شکایات بین دو گروه اختلاف معنی داری را نشان نداد، اما دو علامت شامل سوزش چشم (بدون ارتباط با نور) و قرمزی چشم در چشمهای افراد ید درمانی شده بطور معنی داری بیشتر از گروه دیگر بود. از ۹ چشم در معرض قرار گرفته با شکایت قرمزی، تنها در دو چشم (یک نفر) نتایج تست شیرمر نیز غیر طبیعی بود. همینطور از ده چشم با شکایت سوزش (بدون ارتباط با نور) در گروه در معرض، تنها دو چشم (یک نفر) تست شیرمر غیر طبیعی داشت. مقایسه نتایج تست شیرمر نشان داد که مقدار خیس شدن نوار شیرمر در طی پنج دقیقه در گروه ید درمانی شده بطور معنی داری کمتر از گروه دیگر است. نتایج تست شیرمر در ۲۱٪ چشمهای در معرض، بین صفر تا ۴، در ۲۰٪ بین ۵ تا ۹ و در ۵۹٪، ۱۰ یا بالای ۱۰ بود. این ارقام در گروه ید درمانی نشده به ترتیب ۶٪، ۱۷٪ و ۷۷٪ بدست آمد. بررسی مجدد پرونده ۲۱ چشم با نتیجه تست شیرمر صفر تا ۴ میلیمتر نشان داد ۵ تا از آنها متعلق به ۴ خانم با سابقه میگرن و ۲ تا مربوط به خانمی با متاستازهای جاذب ید در جمجمه است.

نتیجه گیری: کاهش ترشح اشک از غدد اشکی اصلی یا فرعی یا هر دو بصورت طولانی مدت پس از تجویز دوزهای بالای ید ۱۳۱ دیده میشود که به نظر میرسد در تعداد زیادی از موارد درگیر از نوع نسبتاً شدید باشد. با این حال افراد ید درمانی شده شکایات خشکی چشم را بیشتر از افراد در معرض قرار نگرفته ذکر نمی کنند. مواردی مثل میگرن ممکن است از جمله عوامل ناشناخته کاهش دهنده ترشح اشک باشند که بررسی بیشتری لازم دارد.

واژه های کلیدی: غدد اشکی، ید رادیواکتیو، ید درمانی، اثرات طولانی مدت، کانسر تیروئید

مقدمه

Basedow's disease) و دوز دریافتی آنها بین ۲۵ تا ۵۰۰ میلی کوری ید ۱۳۱ بود طی حدود ۵ سال بررسی کردند (۹). نتایج نشان داد که ۲۵/۳٪ افراد مورد مطالعه در سال اول مطالعه دارای خشکی چشم (Xerophthalmia) بصورت subjective بوده‌اند که تا سال دوم پیگیری در ۱۷/۷٪ نمونه‌ها و در سال سوم در ۱۳/۹٪ موارد گزارش شد. خشکی چشم objective (کراتوکنژنکتیویت سیکا) در ۱۱ بیمار (۱۳/۹٪) تا سال دوم پیگیری دیده شد و در ۷/۶٪ موارد تا بیش از ۳ سال پس از یددرمانی باقی مانده است. وابستگی به درمان‌های تجمعی که معنی دار باشد یافت نشده بود. آنها نتیجه گرفتند که اختلال عملکرد غدد اشکی و بزاقی (سندرم سیکا) پس از یددرمانی نسبتاً شایع است. این عارضه در اکثر موارد یک عارضه جانبی گذرا بوده، اما در بعضی بیماران ممکن است برای مدت طولانی تری باقی بماند یا بعداً ظاهر شود و بالاخره اخیراً Zetting G و همکارانش اثرات طولانی مدت درمان با ید رادیواکتیو بر روی ترشح اشک را مورد مطالعه قرار دادند (۱۰). آنها ۱۷۵ چشم از ۸۸ بیمار (۶۸ زن، ۲۰ مرد، متوسط سن 55 ± 16 ، محدوده سنی ۱۷-۸۱ سال) دارای سابقه یددرمانی به علت کارسینوم تیروئید را بررسی نمودند و آنها را با یک گروه کنترل ($n=39$) که از نظر سن و جنس match شده بودند مقایسه کردند. همه بیماران مذکور حداقل $2/96 \text{ GBq}$ (80 mCi) ید 131 (و حداکثر 600 mCi) دریافت کرده بودند. این مؤلفین گزارش کردند که در ۹۲٪ بیماران حداقل یکی از تست‌های عملکرد غدد اشکی مختل بود ($P < 0/005$). نتیجه تست شیرمر در ۴۷ نفر از ۸۸ بیمار کمتر از ۱۰ میلی متر در ۵ دقیقه بود و در ۳۵ بیمار بطور قطع غیرطبیعی بود (کمتر از ۵ mm / ۵). علائم subjective خشکی چشم بطور معنی داری در گروه مطالعه شایع تر بوده است ($0/01 < P$). آنها نتیجه گرفتند که در تعداد زیادی از بیماران عملکرد غدد اشکی ممکن است بطور پایداری پس از یددرمانی با دوزهای بالا مختل باشد. هر ۳ لایه فیلم اشکی درگیر هستند و تأثیر بارز طولانی مدتی بر پایداری فیلم اشکی وجود دارد. جالب توجه است که در یک مطالعه (۱۱) نشان داده شده که ارتباط ضعیفی بین علائم subjective خشکی چشم و دهان با یافته‌های objective آنها وجود دارد. علاوه بر مطالعات موجود در زمینه اثرات جانبی درمان با ید رادیواکتیو،

بیش از ۵۰ سال است که از یدرادیواکتیو (131-I) به عنوان یک درمان معتبر در بیماری‌های تیروئید استفاده می‌شود (۱). این نقش درمانی بویژه در مورد هیپرتیروئیدیسم (بیماری گریوز و گواتر توکسیک ندولار) و کانسره‌های تمایز یافته این غده بسیار چشمگیر می‌باشد (۲). غدد بزاقی یکی از محل‌های جذب و ترشح فیزیولوژیک ید رادیواکتیو است و برای اولین بار در سال ۱۹۶۰، Kreutzing و Albrecht صدمه ناشی از رادیاسیون به این غدد را به عنوان یکی از عوارض یددرمانی با دوزهای بالا ذکر کردند (۳) و از آن زمان به بعد پژوهش‌های متعددی این یافته را تأیید کرده است (۴، ۳-۶). علاوه بر غدد بزاقی و تیروئید، ید رادیواکتیو توسط غددی نظیر غدد عرق و پستان نیز ترشح می‌شود اما در حالت نرمال غدد اشکی، فیلم اشکی (tear film) و سیستم درناژ آن در اسکن تمام بدن با ید رادیواکتیو مشاهده نمی‌شود و ترشح ید در اشک غیرقابل انتظار است (۷). اما در سال ۱۹۹۴ Bakheet و همکارانش جذب ید رادیواکتیو را در کیسه اشکی (lacrimal sac) یک بیمار دچار داکروسیستیت و همچنین در محل پروتز چشمی یک بیمار که به علت ملانوم کورویئیدال، چشم راستش تخلیه شده بود و تحت پیگیری از نظر کارسینوم پاپیلری تیروئید بود گزارش کردند (۷). همین گروه که از وضعیت این بیمار مطلع بودند، وی را مدتی بعد مورد مطالعه قرار دادند و پس از تجویز خوراکی 15 mCi (بدون قطع مهار با لووتیروکسین)، وی را که باز بودن سیستم اشکی‌اش با پروبینگ تأیید شده بود، از نظر وجود رادیو دارو در اشک بررسی کردند و نمونه‌های اشک گرفته شده در طی ۲۴ ساعت وجود مقادیر قابل تشخیصی از ید را در اشک نشان داد (۷). موردی هم از تجمع ید رادیواکتیو در لنزهای تماسی یکبار مصرف یک بیمار پس از دریافت ید رادیواکتیو در سال ۲۰۰۰ گزارش شد (۸). مطالعات مذکور این نظریه را مطرح می‌کند که آیا ترشح ید رادیواکتیو در اشک می‌تواند سبب اختلال در عملکرد این غدد شود؟ تاکنون مطالعات انگشت شمار و ضد و نقیضی در این زمینه انجام شده است.

Solans S و همکارانش، ۷۹ بیمار بین ۸۰-۲۲ سال را که تحت یددرمانی قرار گرفته بودند (۶۵ نفر کارسینوم پاپیلری، ۱۱ نفر کارسینوم فولیکولار و ۲ نفر

سابقه رادیوتراپی سر و گردن، عدم استفاده از داروهای مؤثر بر عملکرد غدد اشکی (که لیست بسیار گسترده ای دارد)، عدم سابقه تروما به غدد اشکی و نبود بیماری درگیر کننده اعصاب این غدد مثل تومورها، عدم وجود دیابت و عدم مصرف آندروژن یا درمان جایگزینی هورمونی (HRT)، عدم وجود ناخنک در چشم، عدم وجود سابقه گریوز با یا بدون افتالموپاتی و سایر اختلالات نادر شناخته شده‌ای که سبب کاهش تولید اشک یا تبخیر سریع اشک شوند.

یافته‌ها

این مطالعه یک گروه ۵۰ تایی از بیماران (۱۰۰ چشم) را که یک یا چند بار تحت دریافت ید رادیواکتیو قرار گرفته بودند از نظر وجود علائم خشکی چشم (علائم subjective) و یافته‌های objective (نتایج تست شیرمر) با یک گروه ۵۰ تایی (۱۰۰ چشم) از افراد عادی بدون سابقه دریافت ید رادیواکتیو مقایسه می‌نماید. از ۵۰ فرد موجود در گروه دارای سابقه ید درمانی (گروه در معرض) ۱۰ نفر (۲۰٪) مرد و بقیه زن بودند. این اعداد در مورد گروه مواجهه نیافته نیز به همین ترتیب است. محدوده سنی افراد در گروه ید درمانی شده ۷۲-۱۴ با میانگین ۱۴/۰ ± ۴۴ و در گروه ید درمانی نشده ۷۲-۱۳ سال با میانگین ۱۳/۲ ± ۴۴/۳ بود ($p = ۰/۸۶۸$). در گروه در معرض (exposed) ۱۲٪ از نمونه‌ها زیر ۳۰ سال، ۴۰٪ بین ۳۰ تا ۴۴ سال، ۳۰٪ بین ۴۵ تا ۵۹ سال و ۱۸٪ بین ۶۰-۷۵ سال سن داشتند. در گروه unexposed این ارقام به ترتیب ۱۰٪، ۴۶٪، ۲۶٪ و ۱۸٪ بود ($p = ۰/۸۲۹$). حداقل دوز تجمعی (accumulative) ید رادیواکتیو دریافت شده (در گروه exposed) ۱۰۰ و حداکثر آن ۴۵۰ میلی کوری بود (دوزهای اندک حدود ۵-۲ mCi که بیماران برای هر نوبت اسکن جهت انجام اسکن تمام بدن دریافت می‌کنند در این دوز کلی لحاظ نشده است). بیش از نیمی از نمونه‌های این گروه (۵۶٪) دوز تجمعی ۱۰۰ تا ۱۵۰ میلی کوری دریافت کرده بودند در حالی که ۳۴٪ (۳۴ نفر) دوز ۳۰۰-۱۵۱ و ۱۰٪ (۱۰ نفر) آنها ۴۵۰-۳۰۰ میلی کوری مصرف کرده بودند. دو گروه از نظر وجود یک سری شکایات چشمی بررسی شده‌اند که شامل این موارد است: احساس وجود شن یا سنگریزه در چشم، سوزش چشم بواسطه نور (در بیرون از منزل در هوای آفتابی)، خارش چشم، استفاده

مطالعات متعددی به چشم می‌خورند که به بررسی فاکتورهای احتمالی دیگری که می‌توانند بر غدد اشکی تأثیر داشته باشند پرداخته‌اند و در قسمت بحث به آنها اشاره خواهد شد. مؤلفی هم پیشنهاد کرده بود که تغییرات متابولیک و هورمونی، مسئول این یافته هستند، نه اثر مستقیم ید ۱۳۱ بر غدد مذکور (۸). در این راستا مطالعه ای طراحی شد تا مشخص شود آیا دوز بالای ید رادیواکتیو (I-۱۳۱) سبب کاهش عملکرد غدد اشکی و شکایات مربوط به آن می‌شود یا نه؟ و با فرض پاسخ مثبت آیا فاکتورهایی مثل دوز تجمعی دارو، سن بیمار، جنسیت و ... هم در میزان بروز این عارضه احتمالی مؤثرند؟

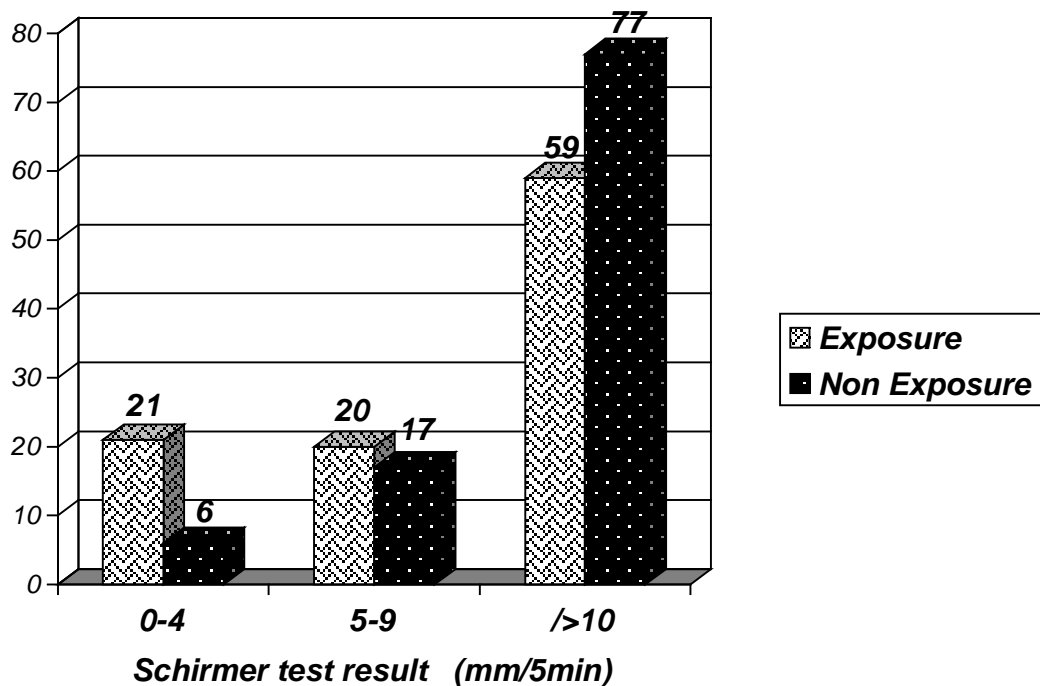
روش بررسی

مطالعه انجام شده از نوع Historical cohort (مقایسه دو گروه در معرض ید رادیواکتیو قرار گرفته و در معرض ید رادیواکتیو قرار نگرفته) بوده و نمونه گیری آن از فروردین ۱۳۸۳ تا اردیبهشت ۱۳۸۴ انجام شده است. گروه Exposed (در معرض ید رادیواکتیو) شامل ۱۰۰ چشم (۱۵۰ نفر) از بین افرادی انتخاب شد که به علت کانسره‌های تمایز یافته تیروئید پس از تیروئیدکتومی، جهت از بین بردن سلول‌های باقیمانده پس از جراحی یا جهت درمان متاستازهای آن، قبلاً یک یا چند بار در بخش پزشکی هسته‌ای بیمارستان دکتر شریعتی بستری و تحت نظارت پزشک، ید رادیواکتیو (I-۱۳۱) دریافت کرده بودند و در زمان انجام مطالعه حداقل ۳ ماه از آخرین ید درمانی آنها گذشته بود و از نظر سطح هورمون‌های تیروئیدی در خون وضعیت قابل قبولی داشتند (TSH سرم در محدوده نرمال یا کمی کمتر از آن - حداقل مقدار قابل قبول ۰/۱ - چک شده در یک آزمایشگاه معتبر). گروه unexposed (در معرض ید قرار نگرفته) نیز شامل ۱۰۰ چشم از افرادی بود که سابقه درمان با ید رادیواکتیو نداشته و از نظر جنس و سن با گروه مطالعه match بودند و از نظر سطح TSH سرم در محدوده نرمال قرار داشتند. هر موردی (چشمی) که برای ورود به هر یک از دو گروه مذکور انتخاب می‌شد، علاوه بر موارد ذکر شده دارای شرایط ذیل بود: عدم وجود سابقه بیماری اتوایمیون شناخته شده مؤثر بر غدد اشکی، عدم استفاده از لنزهای تماسی، عدم سابقه درمان با مواد رادیواکتیو برای بیماری‌های دیگری غیر از کانسر تیروئید، عدم

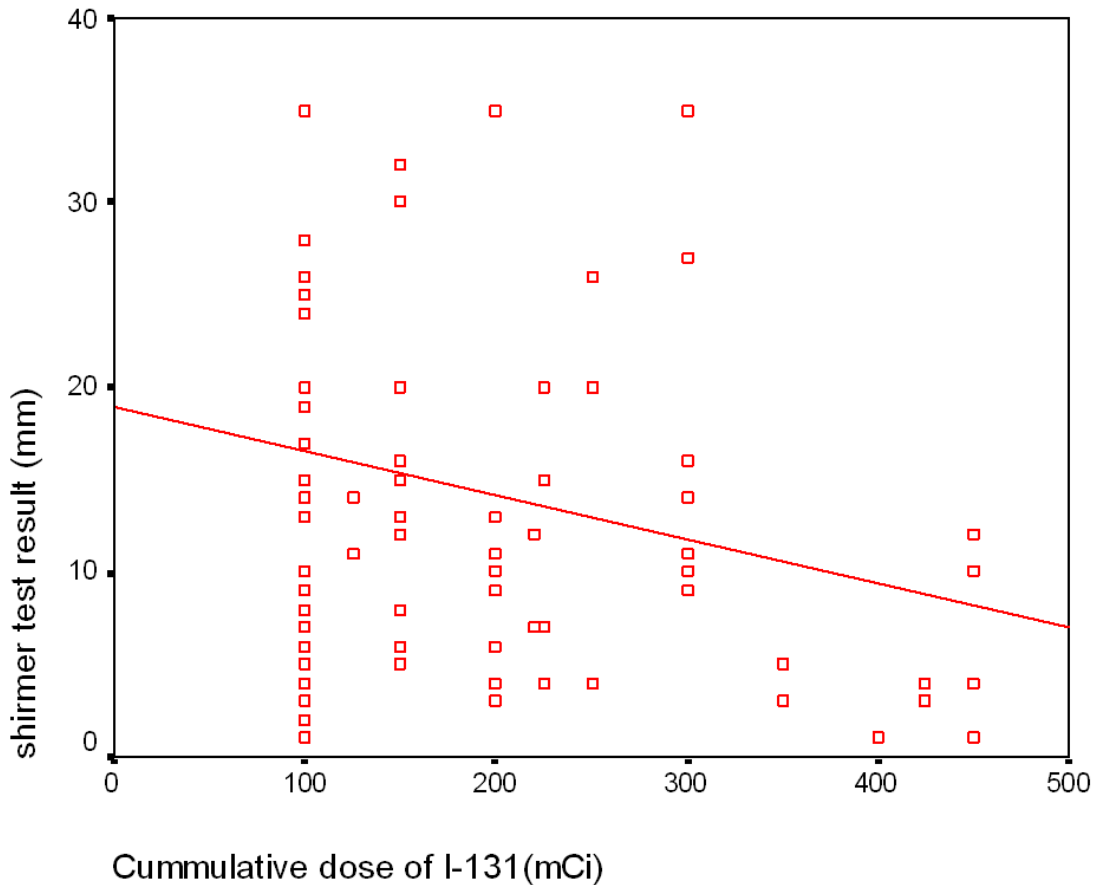
(۱۸٪ در گروه ید درمانی شده و ۲۲٪ در گروه دیگر) قرار داشت.

نتایج تست شیرمر به سه روش آنالیز شد: در آنالیز کمی با استفاده از Independent T-test میانگین نتایج تست شیرمر در گروه ید درمانی شده $14/5 \pm 10/8$ و در گروه دیگر $18/2 \pm 11/0$ بود و اختلاف آماری معنی‌دار بود ($p=0/016$). از آنجا که در متون (۱۴) خیس شدن نوار شیرمر در تست نوع I به میزان کمتر از ۵ mm غیرطبیعی و ۵ میلی‌متر یا بالاتر از آن طبیعی در نظر گرفته شده است، آنالیز با روش کیفی (chi-square) نیز صورت گرفت و نشان داد که ۴۱٪ از چشم‌های گروه مواجهه یافته تست غیرطبیعی داشتند، اما این رقم در مورد نمونه‌های ید درمانی نشده ۲۳٪ بود (ارتباط معنی‌دار با $p=0/006$ و $RR=1/78 \pm 62$ با فرض $CI=95\%$). همچنین طی آنالیز دیگری نتایج تست شیرمر را بصورت کیفی بر حسب شدت کاهش به ۳ صورت در نظر گرفتیم: ۴-، ۵-۹ و ۱۰ و بالای ۱۰ میلی‌متر در ۵ دقیقه. در این آنالیز نیز مشخص شد باز هم اختلاف آماری بین دو گروه معنی‌دار است ($p=0/004$) (نمودار ۱).

از قطره اشک مصنوعی، به هم چسبیده بودن پلک‌ها هنگام بیدار شدن از خواب، قرمزی چشم‌ها (تکرار شونده یا مداوم و بدون ارتباط با عامل شناخته شده خاصی مثل شرایط جوی)، احساس سوزش در چشم‌ها (بدون ارتباط با نور)، تحریک شدن چشم هنگام سیگار کشیدن توسط خود فرد یا فرد دیگری در یک محیط سر بسته مشترک و سابقه اشک‌ریزش (بدون تحریک عصبی یا علت مشخص دیگر مثل جسم خارجی). از آنجا که ممکن است هر یک از علائم مذکور تنها در یک چشم بیمار وجود داشته باشد، هر کدام از چشم‌ها در مطالعه به صورت جداگانه، به عنوان یک واحد پژوهش در نظر گرفته شده است. تعداد علائم خشکی چشم در نمونه‌های ید درمانی شده بطور معنی‌داری بیش از گروه دیگر نبود ($p=0/407$). در گروه مواجهه یافته در ۵۱٪ از چشم‌ها یک یا بیشتر از یک علامت وجود داشت و این رقم در گروه ید درمانی نشده نیز تقریباً در همین حد بود ($p=0/888$) (۵۰٪). در کل شایع‌ترین علامت در هر دو گروه، خارش چشم‌ها بود (۲۷٪ در گروه ید گرفته و ۳۳٪ در گروه دیگر) و پس از آن سوزش چشم (در هوای آفتابی بیرون از منزل)



نمودار ۱- توزیع فراوانی و امدهای پژوهش (چشم افراد) بر حسب رده‌بندی نتایج تست شیرمر به تفکیک گروه قرار گرفته و گروه قرار نگرفته در معرض ید رادیواکتیو.



نمودار ۲- رابطه همبستگی بین دوز کلی دریافت شده ید رادیواکتیو و نتایج تست شیرمر (min /5 mm)

و جنس کاملاً match هستند و بنابراین اثر مخدوش کننده بر یافته های مطالعه نداشته اند. تعداد علائم چشمی موجود در گروه exposed و unexposed با هم اختلاف معنی داری ندارد، یعنی تعداد علائم خشکی چشم در نمونه های ید درمانی شده بطور معنی داری بیش از گروه دیگر نبود ($p=0/407$). وقتی هر یک از شکایات چشمی مذکور بطور تک تک بین گروه ها مقایسه شد، مشاهده گردید که تنها دو تا از علائم مذکور بین دو گروه، دارای اختلاف معنی داری بودند: شکایت از قرمزی چشم (مکرر یا مداوم، بدون ارتباط با عامل شناخته شده خاصی) و احساس سوزش در چشم ها بدون ارتباط با نور (p به ترتیب $0/003$ و $0/01$). هیچکدام از چشم های مواجهه نیافته این علائم را ذکر نکرده بودند. از ۹ عدد (۹٪) چشم در گروه exposure با شکایت قرمزی، بررسی objective با تست شیرمر فقط در ۲ چشم (از یک بیمار) غیرطبیعی

آزمون آنالیز واریانس دو طرفه ANOVA مشخص کرد که در کنار ید درمانی که بر نتایج تست شیرمر اثرات معنی دار داشته، جنسیت اثری معنی دار بر این نتایج نداشته (p در اثر کلی، اثر گروه، اثر جنس و اثر متقابل به ترتیب $0/037$ ، $0/015$ ، $0/151$ و $0/408$ بود). همچنین آنالیز با آزمون واریانس دو طرفه ANOVA نشان داد که در کنار اثرات ید درمانی، سن تأثیری در نتایج تست شیرمر نداشته است (p در اثر کلی، اثر گروه، اثر سن و اثر متقابل به ترتیب: $0/041$ ، $0/001$ ، $0/113$ و $0/486$). آزمون ضریب همبستگی پیرسون نشان داد که بین نتیجه تست شیرمر (mm /5 min) با دوز مصرفی رابطه خطی معکوس معنی دار وجود دارد (نمودار ۲).

بحث و نتیجه گیری

نتایج نشان میدهد دو گروه مورد مطالعه از نظر سن

همچنین طی آنالیز کیفی بر حسب شدت کاهش (۴-۰، ۵-۹ و ۱۰ و بالای ۱۰ میلی‌متر در ۵ دقیقه) ($p=0/004$). در آنالیز اخیر مشاهده گردید که بیشترین اختلاف دو گروه در رده ۴-۰ بود بطوری که ۲۱٪ (۲۱ چشم) از گروه exposure در این رده قرار می‌گرفتند در حالی که ۶٪ افراد unexposed در این رده بودند اختلاف بین دو گروه در رده‌های ۵-۹ و ۱۰ تا بالای ۱۰ میلی‌متر در ۵ دقیقه کمتر بارز بود. پس می‌توان نتیجه‌گیری نمود که ید درمانی در بسیاری از مواردی که سبب کاهش ترشح غده اشکی است اثرات خود را بصورت نسبتاً شدید اعمال نموده است.

مطالعات معدود قبلی (۳،۱۰) نیز عمدتاً ایجاد خشکی چشم را بعنوان عارضه‌ای از ید درمانی نتیجه‌گیری کرده‌اند و بعضی از این مطالعات علاوه بر تست شیرمر از روش‌های objective دیگری نیز استفاده نموده‌اند مثل (tear film break up) اما اگر چه مطالعه حاضر فقط از تست شیرمر نوع I استفاده گردید، این تست در واقع یک روش نسبتاً دقیق و تکرار پذیر برای اندازه‌گیری جریان اشک حتی در موارد کاهش زیاد ترشح اشک است (۱۲). براساس نتایج تست شیرمر I در مطالعه حاضر نمی‌توان نتیجه گرفت که ید رادیواکتیو غدد اشکی فرعی، اصلی یا هر دو با هم را بیشتر متأثر می‌کند. البته با توجه به این که گفته می‌شود غدد فرعی مسئول ترشح پایه اشک هستند و به همین خاطر برداشتن غدد اصلی اشکی سبب خشکی چشم در اکثر افراد نمی‌شود (۱۳)، شاید بتوان مطرح کرد که چون بین علائم خشکی چشم در دو گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد، ید رادیواکتیو ممکن است بیشتر غدد اشکی اصلی را متأثر کند، اما از طرف دیگر با در نظر گرفتن مطالعه Elaine M Hay که رابطه ضعیفی را بین علائم subjective و یافته‌های objective گزارش می‌کند، اینگونه نتیجه‌گیری غیرقابل اعتماد خواهد بود.

نتایج تست شیرمر در هر دو گروه همخوانی خوبی بین دو چشم هر فرد داشت. بطوری که اگر نتایج تست را به سه رده الف (۴-۰، ب) (۵-۹، ج) (۱۰ و بالای ۱۰ تقسیم کنیم هیچ فردی در گروه‌ها وجود نداشت که نتایج در یک چشمش در رده "الف" و در چشمی دیگر در رده "ج" قرار گیرد بلکه هر دو چشم در همه افراد در یک رده یکسان یا در دوره متوالی قرار می‌گرفتند. مسئله بسیار مهمی که قبل از ربط دادن کاهش

بود (۵ min / ۴ mm در هر دو طرف). ۱۰٪ از چشم‌های گروه exposed (۱۰ نفر) احساس سوزش چشم را (بدون ارتباط با نور) ذکر کرده بودند که تست شیرمر فقط در یک نفر آنها (۲ چشم) غیرطبیعی بود (۵ min / ۱ mm در هر دو طرف). بنابراین از آنجا که در مجموع بین تعداد علائم چشمی در دو گروه، ارتباط معنی‌داری وجود نداشت و با در نظرگیری ارتباط بین دو علامت مطرح شده فوق با نتایج تست شیرمر می‌توان گفت که چشم‌های در معرض قرار گرفته با ید رادیواکتیو بطور معنی‌داری نسبت به گروه ید درمانی نشده، علائم خشکی بیشتری نداشتند. متون چشم‌پزشکی ذکر می‌کنند که بیماران دچار خشکی چشم اغلب دچار احساس جسم خارجی در چشم هستند (۱۲) که این شکایت در بیماران ید گرفته مطالعه حاضر ۶٪ و در گروه دیگر ۲٪ بود ($p=0/279$) این یافته نیز تأیید دیگری بر نتیجه بالا می‌تواند باشد. Elaine M Hay و همکارانش نیز طی مطالعه‌ای گزارش نمودند که بین علائم subjective (شکایات چشمی) و تست‌های تشخیصی در خشکی چشم و دهان ارتباط ضعیفی وجود دارد (۱۱) (مطالعه بطور کلی صورت گرفته و اثرات ید رادیواکتیو مد نظر نبوده است). بهرحال باید توجه داشت که نحوه تأیید وجود یا عدم وجود یک علامت در یک بیمار کار مشکلی بوده و می‌تواند تحت تأثیر فاکتورهای مختلفی از جمله سطح سواد فرد مورد نظر، انکار یا تظاهر وجود مشکل دیگری در اعضا بدن همزمان با سرطان تیروئید باشد و علاوه بر این، شکایات غیر اختصاصی اند.

شاید مهم‌ترین متغیر مورد بررسی قرار گرفته در این مطالعه نتایج تست شیرمر (schirmer) باشد. از آنجا که تست شیرمر انجام شده در این مطالعه از نوع I بوده و در حالت بسته بودن چشم‌ها انجام شده عملکرد توتال غدد اشکی (غدد اشکی اصلی و فرعی) را ارزیابی می‌کند و نکته قابل یادآوری این است که حداکثر طول این نوار ۳۵ mm است که کل این فاصله در تعدادی از چشم‌های exposed یا unexposed و حتی در کمتر از مدت ۵ دقیقه خیس شده است، بنابراین حداکثر مقداری که برای آن در طی آنالیز اطلاعات در نظر گرفته شده ۳۵ mm / ۵ min است. نتایج تست شیرمر با هر سه روش آنالیز معنی‌دار بود: در آنالیز کمی $p=0/016$ ، در آنالیز با روش کیفی $p=0/006$ و $RR=1/78 \pm 62$ با فرض $CI=95\%$

ترشح غدد اشکی به درمان با ید رادیواکتیو باید مد نظر قرار گیرد، وجود سایر فاکتورهای کاهش دهنده ترشح است که طیف بسیار وسیعی از آنها شامل انواع داروها (حتی مصرف آسپیرین) تا رادیوتراپی اکسترنال و ... در مطالعات مختلف دارای اثر تأیید شده هستند و در مورد عده‌ای هم نظیر تأثیرات هورمونی و دیابت اختلاف نظر یا مطالعات ناکافی وجود دارد. همینطور کاهش ترشح اشک مرتبط با aging در بسیاری از مطالعات ذکر شده است، در حالی که عده‌ای هم این خشکی چشم در سنین بالا را پاتولوژیک و نیازمند درمان دانسته‌اند (۲۰-۱۴). در مطالعه حاضر نمونه‌ها با توجه به معیارهای خروج بالا (حتی آنهایی که مورد اختلاف نظر هستند) جمع‌آوری شده‌اند، اما بهر حال ممکن است فاکتورهای ناشناخته دیگری در این میان وجود داشته باشد که سبب کاهش ترشح غدد اشکی شود. بویژه در مورد بیماری گریوز ما بیشتر دچار سردرگمی شدیم زیرا تعدادی از بیماران دچار کانسر تیروئید که ید درمانی شده‌اند ممکن است قبلاً در زمینه این بیماری هم دچار بدخیمی شده باشند. هر چند ما در ۱۰۰ فرد مورد مطالعه خود (هر دو گروه) اگزوفتالمی و یافته‌های gross مربوطه را نداشتیم (اگزوفتالمی با تغییر آناتومی چشم سبب خشکی چشم می‌شود و اینگونه افراد وارد مطالعه نمی‌شدند) و یک مورد بدون وجود اگزوفتالمی واضح در حین مراجعه را که قبل از ید درمانی برای ablation، ۲۹ میلی‌کوری I-۱۳۱ جهت درمان گریوز دریافت کرده بود از مطالعه خارج کردیم اما کاهش ترشح اشک ناشی از افتالموپاتی تیروئید را نمی‌توانیم رد کنیم. بعضی مطالعات (۲۱) نشان داده‌اند که در افتالموپاتی مرتبط با تیروئید (TAO) گیرنده‌های TSH بر روی غدد اشکی وجود دارند که می‌توانند سبب ارسال سیگنال‌های غیرعادی و بطور فریبکارانه‌ای ایجاد خشکی چشم شوند. به نظر می‌رسد این مطلب حداقل در بعضی از مطالعات قبلی در زمینه اثرات چشمی ید درمانی چندان مورد توجه قرار نگرفته است، مثلاً ۲ نفر از بیماران مورد مطالعه Solans S و همکارانش (۱۸) به علت هیپرتیروئیدی تحت ید درمانی قرار گرفته بودند.

در مطالعه حاضر Anti-TPO Ab بررسی نگردید زیرا مشخص نیست در بیماران تیروئیدکتومی شده جهت مقایسه با افراد دیگر ارزش آن چقدر است. پس

از آنالیز نتایج مطالعه مجدداً اطلاعات مربوط به ۲۱ چشم از افراد گروه exposed که نتیجه تست شیرمر آنها ۴-۰ mm بود بررسی گردید و بطور جالب توجهی مشاهده شد ۴ نفر از بیماران مذکور خانم‌هایی بودند که سابقه میگرن را ذکر می‌کردند (در ۵ چشم از این ۸ چشم نتیجه تست ۴-۰ میلی‌متر بود). هیچکدام در زمان مطالعه دچار علائم میگرن نبودند و طی چند هفته قبل هم هیچ دارویی مصرف نکرده بودند. قابل توجه است که در گروه unexposed هم خانمی با سابقه میگرن وجود داشت که نتیجه تست شیرمر وی در هر دو چشم بالای ۱۰ mm در ۵ دقیقه بود. این که یافته‌های فوق یافته‌هایی اتفاقی‌اند یا نه نمی‌دانیم. همچنین یکی از ۲۱ چشم مذکور، چشم بیماری با کارسینوم متاستاتیک فولیکولار به جمجمه بود که در اسکن تمام بدن قبلی خود ناحیه مشخص افزایش جذب I-۱۳۱ در تمپورال راست داشت و نتایج تست شیرمر در این خانم به ترتیب ۳ و ۵ میلی‌متر در سمت راست و چپ بود. آیا کاهش ترشح اشک در این بیمار می‌تواند ناشی از اثرات اشعه‌های گامای ضایعه مجاور باشد و اگر چنین فرض کنیم آیا می‌توان نتیجه گرفت که بیمارانی که دارای جذب بیشتر ید رادیواکتیو I-۱۳۱ در نازوفارنکس یا غدد بزاقی خود هستند بیشتر در معرض کاهش ترشح هستند یا نه؟ بهر حال بررسی بیشتر این موضوع را به علت در دسترس نبودن نتایج Quantitative در اسکن‌های تمام بدن بیمارانمقدور نبود. به نظر می‌رسد مطالعات قبلی در مواردی مثل مورد متاستاز جمجمه مذکور و اصولاً محل متاستازها سخنی نگفته‌اند. و بالاخره در کنار اهداف اصلی مطالعه سعی گردید یافته‌های جانبی دیگری هم ارائه گردد که طبیعتاً نتایج حاصله در این مورد ممکن است به علت حجم نمونه قطعیت کمتری داشته باشد.

آزمون آنالیز واریانس دو طرفه ANOVA مشخص کرد که در کنار ید درمانی که بر نتایج تست شیرمر اثرات معنی‌دار داشته، مرد یا زن بودن فاکتوری برای ایجاد یا تشدید اثرات ید نبوده است (p در اثر کلی، اثر گروه، اثر جنس و اثر متقابل به ترتیب ۰/۰۳۷، ۰/۰۱۵، ۰/۱۵۱ و ۰/۴۰۸). همچنین نتایج نشان داد که در کنار اثرات ید درمانی، سن تأثیری در نتایج تست شیرمر نداشته است یعنی نمی‌توان گفت که در سنین بالا یا پایین ید درمانی اثرات شدیدتری بر ترشح اشک دارد (p در اثر کلی، اثر گروه، اثر سن و اثر متقابل به

با توجه به اینکه تعداد مطالعات انجام شده در این مورد اندک است ما مطالعات بیشتری را در این زمینه توصیه می‌کنیم، به نحوی که در این مطالعات در نظر گرفته شود بسیاری فاکتورهای احتمالی ناشناخته وجود دارند که می‌توانند ترشح اشک را متأثر سازند. مثلاً ما نمی‌دانیم آیا بین میگرن و کاهش ترشح اشک رابطه وجود دارد یا نه؟ و آیا ممکن است منطقه آب و هوایی که فرد در آن رشد یافته و زندگی می‌کند تأثیرگذار باشد؟

تشکر و قدردانی

از کلیه همکارانیکه ما را در این پژوهش یاری نمودند بویژه از سرکارخانم سیده خدیجه سمرقندی سپاسگزاری میشود.

ترتیب: ۰/۰۰۱، ۰/۰۴۱، ۰/۱۱۳ و ۰/۴۸۶).

رابطه خطی معکوس معنی‌دار یافت شده بین نتیجه تست شیرمر (mm / ۵ min) با دوز مصرفی، بدان معنی است که با افزایش مقدار دوز تجمعی دریافتی ید رادیواکتیو کاهش ترشح اشک بیشتر بوده است. بطور خلاصه یافته‌های این مطالعه مطرح می‌کنند که درمان با ید رادیواکتیو ۱۳۱ سبب کاهش ترشح اشک از غدد اشکی اصلی یا فرعی یا هر دو می‌شوند و احتمالاً در اکثر مواردی که بر غدد اشکی اثر می‌گذارند اثر آنها شدید است و در عین حال افراد ید درمانی شده شکایات چشمی بیشتری را نسبت به گروه ید درمانی نشده ذکر نمی‌کنند. با این حال باید وجود فاکتورهای ناشناخته دیگری که ممکن است بر میزان ترشح اشک مؤثر باشند مد نظر بوده و بیشتر بررسی شود.

منابع

- Cavalieri RR. Iodine metabolism and thyroid physiology: Current concepts. *Thyroid*. 1999; 7:177-181.
- Carpenter C.C.J, Robert.C M.A.C.P, Gzinggs RC. *Cecil Essential of Medicine*, Fifth edition, W.B Saunders, 2001;1604.
- Bohuslaviziki KH, Brenner W, Issmann S, Tinnemeyer S. Quantitative salivary gland scintigraphy in the diagnosis of parenchymal damage after treatment with radioiodine. *Nucl Med Commun* 1996; 17: 681-686.
- Zetting G, Karanikas G, Hanselmayer G, Havlik E. Radioactive contamination of contact lenses during radioiodine therapy. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 955-957.
- Markitziu A, Lustmann J, Uzieli B, Krausz Y. Salivary and lacrimal gland involvement in a patient who had undergone a thyroidectomy and was treated with radioiodine for thyroid cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75:318-322.
- Miller NR, Newman NJ, *Clinical neuro-ophthalmology the essentials*, 5th edition, Lippincott Williams and wilkins, 1994;429-430.
- Bakheet SM, Hammami MM, Hemidan A. Radioiodine secretion in tears. *J Nucl Med* 1998; 39: 1452-1454.
- Zetting G, Karanikas G, Hanselmayer G, Havlik E. Radioactive contamination of contact lenses during radioiodine therapy. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 955-957.
- Solans R, Bosch JA, Golfre P. Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrom) after radioiodine therapy. *J Nucl Med* 2001; 42:738-743.
- Zetting G, Hanselmayer G, Fueger BJ, Long-term impairment of the lacrimal glands after radioiodine therapy: A cross-sectional study. *J Nucl med* 2002; 29: 1429-1432.
- Hay ME, Thomas E, Pal B. Weak association between subjective symptoms of and objective testing for dry eyes and dry mouth: results from a population based study. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:20-24.
- Miller NR, Newman NJ, *Clinical neuro-*

- ophthalmology the essentials, 5th edition, Lippincott Williams and Wilkins, 1994;429-430.
13. Miller NR, Newman NJ. Clinical Neuro-ophthalmology The Essentials. 5th edition. Lippincott Williams and Wilkins. 1999;429-430.
14. Miller PE, Panciera DL. Effects of experimentally induced hypothyroidism on the eye and ocular adnexa of dogs. Am J Vet Res. 1994 May; 55(5):692-7.
15. Secondo G, Eva G, Andrea S. Visual function in menopause: the role of hormone replacement therapy. Menopause. 2003; 10(1):53-57.
16. Nuho A, Subekti I, Ismail D, Sitompul R. Correlation of neuropathy with corneal sensitivity and lacrimal gland secretion in type 2 diabetes mellitus patient. Acta Med Indones. 2004; 36(3):130-5.
17. Johannes N, Claudette A, Ilona P. Is There a Correlation Between the Severity of Diabetic Retinopathy and Keratoconjunctivitis Sicca? Cornea; 2000; 19(4):487-491.
18. Schirmer O. Studien zur Physiologie und Pathologie der Tränenabsonderung und Tränenabfuhr. Graefes Arch Ophthalmol 1903; 56:197-291 (German).
19. Henderson JW, Prough WA. Influence of age and sex on flow of tears. Arch Ophthalmol 1950; 43:224-231.
20. Mizukawa T, Kamada K, Hama H. On the physiological standard of the tear volume. Acta Med Shikoku 1951; 2:307.
21. Eckstein AK, Finkenrath A, Arnd F. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. Acta Ophthalmologica Scandinavica, 2004; 3:291-297.