

# مقایسه اثر متی مازول و لووتیروکسین با متی مازول به تنهایی در عود پس از درمان گریوز

دکتر علی فانی<sup>(۱)</sup>

## چکیده

**مقدمه:** بیماری گریوز شایع‌ترین عامل تیروتوکسیکوز منتشر (۶۰-۸۰٪) است و علت آن یک واکنش خودایمنی است که با تولید IgG و اتصال به گیرنده‌های TSH سبب هیپرپلازی، هیپرتروفی و افزایش ترشح هورمون تیروئید می‌شود. ضمناً سلول‌های T نیز با ترشح اینترفرون گاما به طور موضعی، سبب افزایش گیرنده‌های TSH و در واقع افزایش آنتی‌ژن بافتی و تقویت واکنش خودایمنی می‌شود. درمان با داروهای ضد تیروئید، منجر به ایجاد خاموشی طولانی‌مدت در ۳۰-۴۰٪ موارد می‌شود. این مطالعه در صدد بررسی اثر اضافه کردن لووتیروکسین به رژیم درمانی معمول، در کاهش عود طولانی‌مدت تیروتوکسیکوز است. رژیم درمانی با ید رادیواکتیو و جراحی عمومی گرچه با درصد بالایی منجر به خاموشی می‌شود، اما به علت عوارض شدید و طولانی، کمتر از سوی متخصصین پذیرفته شده است.

**روش کار:** در این مطالعه که به صورت کارآزمایی بالینی انجام شده، اثر دو رژیم درمانی متی مازول، پروپرانولول و لووتیروکسین (گروه A) با متی مازول و پروپرانولول (گروه B) در کاهش میزان عود طولانی گردیده بیماری گریوز بررسی و مقایسه شده است و پس از کنترل تظاهرات سمپاتیک، پروپرانولول هر دو گروه درمانی قطع شده است.

**نتایج:** در طول مدت ۷ سال ۲۶۲ بیمار مطالعه را به پایان بردند که با استفاده از جدول اعداد تصادفی ۱۳۷ نفر در گروه A و ۱۲۵ نفر در گروه B قرار گرفتند. حداکثر سن شیوع در این مطالعه دهه ۴۰-۵۰ بود و ۵۲/۳٪ بیماران دارای گواتر درجه II بودند. میزان عود ۳ سال پس از قطع درمان در گروه A ۳۶/۴٪ و در گروه B ۶۱/۶٪ بود.

**نتیجه‌گیری:** اغلب بیماران از نظر سنی در دهه‌های ۳۰-۵۰ می‌باشد. سن بیماران در این تحقیق، جوان‌تر از گزارشات غربی (دهه پنجم و ششم) بوده ولی تظاهرات بالینی تفاوت چندانی با گزارش سایر مطالعات ندارد. نتایج حاصله از این مطالعه با دو روش درمانی فوق با استفاده از روش آنالیز Odds Ratio (OR) مورد مقایسه قرار گرفت. با محاسبه (OR) که در گواتر درجه I، ۰/۲۷، درجه II، ۰/۲۹ و درجه III، ۰/۳۲ در سطح خطای ۰.۰۵ معنی‌دار است که نشان از مؤثر بودن رژیم دارویی A در کاهش عود طولانی مدت بیماری پس از قطع درمان دارد. در گواتر درجه IV شانس عود تفاوت معنی‌داری ندارد.

**واژگان کلیدی:** تیروتوکسیکوز، گریوز، متی مازول، کارآزمایی بالینی، لووتیروکسین.

## مقدمه

مختلف مانند بیماری گریوز، آدنوم پرکار تیروئید، گواتر سمی چندگره‌ای، آدنوم هیپوفیز (پرکاری ثانویه) و... می‌باشد. شایع‌ترین فرم تیروتوکسیکوز همان

تیروتوکسیکوز یک سندرم کلینیکی است که از تأثیر مقادیر زیاد و غیرطبیعی هورمون تیروئید بر بافت‌های هدف حاصل می‌شود. این بیماری شامل فرم‌های

۱- متخصص داخلی و استادیار دانشگاه علوم پزشکی اراک.

ضدتیروئیدی به عنوان روش درمانی جانشین مهارتی (BRT)<sup>(۱)</sup>، تفاوتی از نظر کاهش عود نسبت داروهای ضدتیروئید تنها ندارد (۸). بالعکس Ihashizum و همکاران از ژاپن و Anthom Poweetmon در یک مقاله مروری افزودن لووتیروکسین به داروهای ضدتیروئید و کاهش تیروتروپین را به حداقل نرمال در کاهش عود بیماری کاملاً مؤثر دانسته‌اند (۱۷).

درمان با داروهای ضدتیروئیدی معمول، منجر به خاموشی ۳۰-۴۰٪ موارد بیماری در طولانی مدت می‌شود و چنانچه پس از قطع درمان بیماری عود نماید، شانس خاموشی در دوره درمانی بعد بسیار کم است (۳۶). روش دیگر درمانی که هدف این مطالعه نیز هست و به طور معمول به کار برده نمی‌شود، اضافه کردن لووتیروکسین به داروهای ضدتیروئید (BRT) است و در چنین روشی تیروئید به فاز هیپوتیروئید برده شده و برای جلوگیری از افزایش TSH و تظاهرات هیپوتیروئیدی از لووتیروکسین همزمان استفاده می‌شود. بنابراین بافت تیروئید در استراحت کامل قرار می‌گیرد و اندازه آن کوچک شده و ادعا بر این است که در این روش درمانی عود بیماری پس از قطع درمان کم می‌شود (۱۷).

در این مطالعه ما بر آن هستیم که مؤثر بودن روش درمانی همراهی لووتیروکسین با داروهای ضدتیروئید در مقایسه با استفاده از داروهای ضدتیروئید به تنهایی را در ایجاد خاموشی طولانی مدت و جلوگیری از عود بیماری به روش کارآزمایی بالینی بسنجیم.

تیروتوکسیکوز اتوایمیون (گریوز) است که مورد نظر این تحقیق بوده و حدود ۸۰-۶۰٪ علت تیروتوکسیکوز را تشکیل می‌دهد (۱).

اولین بار فرم کلینیکی این بیماری توسط Robert Graves در سال ۱۸۳۵ توضیح داده شد.

عامل محرکه تیروئید غیر از TSH به بافت تیروئید متصل شده و سبب هیپرپلازی، هیپرتروفی و افزایش ترشح هورمون تیروئید می‌شود (۲۳و۴). نتیجه این امر سبب ایجاد یک گواتر منتشر همراه با انفیلتراسیون لنفوسیتی در بافت تیروئید است. وجود این لنفوسیت‌ها مهمترین مخزن تولید آنتی‌بادی به عنوان محرک بافت تیروئید هستند. علاوه بر آن سلول‌های T موضعی با ترشح نوعی اینترفرون گاما سبب فعال شدن گروهی از آنتی‌ژن‌ها از HLA class II، در سلول‌های تیروئید شده که منجر به افزایش گیرنده‌های تیروتروپین به عنوان آنتی‌ژن در سطح سلول‌های تیروئید می‌گردد (۵).

تشخیص بیماری گریوز براساس تظاهرات کلینیکی و تغییرات بیوشیمیایی (کاهش TSH و افزایش  $T_3$ ,  $T_4$  کلی و آزاد) و همراه یا بدون درموپاتی و افتالموپاتی است (۱).

درمان ایده آل بیماری گریوز که اصلاح پاسخ سیستم ایمنی و در نتیجه از بین بردن پرکاری تیروئید و افتالموپاتی را در برداشته باشد، وجود ندارد و درمان‌های جاری شامل استفاده از داروهای ضد تیروئید، از بین بردن تیروئید با ید رادیواکتیو و جراحی است (۱).

البته در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۶ Bryn و همکاران مدعی شده‌اند که افزودن لووتیروکسین به داروهای

## روش کار

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی با پیگیری طولانی مدت از جهت پاسخ به درمان و خاموشی پس از درمان با دو روش متی مازول تنها و متی مازول همراه لووتیروکسین طراحی و اجرا شده است.

بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز منتشر (گریوز) همراه یا بدون افتالموپاتی پس از اثبات براساس شرح حال، معاینه بالینی و تست های بیوشیمیایی ( $FTI$ ,  $TSH$ ,  $T_3$ ,  $T_4$ ) با استفاده از اعداد زوج و فرد به طور تصادفی به دو گروه A, B تقسیم می شدند. گروه A روی درمان متی مازول، بتابلوک قرار گرفته و پس از کنترل تیروتوکسیکوز، لووتیروکسین به میزان یک تا یک و نیم قرص ( $1/0$  mg) بر حسب نیاز به درمان روزانه اضافه شد. به طوری که  $TSH$  بیماران نزدیک به حداقل نرمال و ( $FTI$ ,  $T_3$ ,  $T_4$ ) در سطح نرمال حفظ می شد.

در گروه B به روش درمان دارویی معمول از متی مازول و بتابلوک استفاده شد به میزانی که علائم تیروتوکسیکوز برطرف شده ( $FTI$ ,  $TSH$ ,  $T_3$ ,  $T_4$ ) در محدوده نرمال باقی ماند و بیماران هر سه ماه یکبار از نظر بالینی و پاراکلینیکی کنترل شدند و درمان بر حسب مورد ۱۸ تا ۲۴ ماه ادامه می یافت و پس از کنترل تظاهرات سمپاتیک، پروپرانولول در هردو گروه قطع شد.

برای درمان بیماران از داروها و روش های استاندارد استفاده می شد و هزینه اضافه نیز به بیماران تحمیل نشد. هدف مطالعه برای گروهی که لووتیروکسین را به عنوان داروی اضافه دریافت کردند، توضیح داده شد و رضایت آنها برای شرکت در مطالعه جلب شد. ضمناً بیماران از طریق تماس تلفنی برای مصرف دارو،

پیگیری و نتایج در فرم اطلاعاتی که از پیش تهیه شده بود ثبت و جمع آوری و نهایتاً با جداول آماری و روش آماری OR مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

از اردیبهشت سال ۷۳ لغایت خرداد ۸۰ در طول مدت ۷ سال، ۳۴۳ بیمار به طور متوالی وارد مطالعه شدند و به دو گروه تقسیم گردیدند. ۶۱ نفر از بیماران به علت جابجایی، تغییر پزشک و عدم پیگیری از هردو گروه مطالعه حذف و ۲۶۲ نفر مطالعه را به پایان بردند. از این تعداد ۱۳۷ نفر به عنوان گروه A روی درمان با متی مازول و لووتیروکسین و بلوکر و ۱۲۵ نفر به عنوان گروه شاهد از همان درمان کلاسیک متی مازول و پروپرانولول استفاده کردند.

میزان دز متی مازول بر حسب نیاز، روزانه  $40 \text{ mg} \pm 10$  روزانه و پروپرانولول  $40 \text{ mg} \pm 80$  در روز به طور یکسان به هردو گروه داده شد و در طول  $30 \pm 90$  روز آثار تیروتوکسیکوز کنترل گردید و  $TSH$  از کمتر از حداقل نرمال به محدود نرمال برگشت. سپس به گروه A،  $50 \text{ mg} \pm 100$  mg لووتیروکسین اضافه گردید و با کنترل  $TSH$  غلظت آن در محدوده حداقل نرمال تنظیم گردید و دز متی مازول با همان مقدار اولیه ادامه پیدا کرد. نتایج از نظر تغییر اندازه گواتر و کنترل آزمایشگاهی، ابتدا هر ۳ ماه تا دو نوبت و سپس هر ۶ ماه تا آخر مطالعه کنترل شدند.

## نتایج

در مجموع در طول مطالعه ۵۰ مورد گواتر منتشر درجه ۱، ۱۳۷ نفر درجه ۲، ۶۸ نفر گواتر درجه ۳، ۷ نفر گواتر درجه ۴ داشتند (جدول ۱).

جدول ۱: توزیع بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز برحسب درجه گواتر و جنس آنها

| درجه گواتر | زن  | مرد | جمع | درصد  |
|------------|-----|-----|-----|-------|
| درجه I     | ۳۸  | ۱۲  | ۵۰  | ۱۹/۱٪ |
| درجه II    | ۸۹  | ۴۸  | ۱۳۷ | ۵۲/۲٪ |
| درجه III   | ۴۶  | ۲۲  | ۶۸  | ۲۶٪   |
| درجه IV    | ۴   | ۳   | ۷   | ۲/۷٪  |
| جمع        | ۱۷۷ | ۸۵  | ۲۶۲ | ۱۰۰٪  |

در این بررسی مشخص شد شدت تظاهرات بالینی و بروز درموپاتی و اگزوفتالمی با درجه گواتر رابطه نسبتاً مستقیم دارد و در درجات ۳ و ۴ گواتر سمی بیشتر دیده می‌شود.

از مجموع افراد مورد مطالعه ۱۷۷ نفر زن و ۸۵ نفر مرد و بیشترین تراکم بیماران در گروه سنی سوم تا پنجم زندگی قرار داشتند (جدول ۲).

از نظر تظاهرات بالینی، تپش قلب ۹۶/۵٪، اضطراب و هیجان ۹۵/۸٪، لرزش دست ۸۸/۹٪ بیشترین فراوانی را داشتند و افتالموپاتی، فیبریلاسیون دهلیزی

و درموپاتی کمترین شیوع را داشتند (جدول ۴ و ۵) (۳). خصوصیات کلی هردو گروه قبل از درمان مشابه بود (جدول شماره ۱). ۶۱ نفر از بیماران هردو گروه به علت جابجایی، تغییر پزشک و عدم پیگیری و تحمل درمان مطالعه را ترک کردند.

جدول ۲: توزیع بیماران مبتلا به هیپرتیروئیدی تحت درمان براساس گروه سنی و جنس آنها

| گروه سنی      | زن  | مرد | فراوانی کلی | درصد فراوانی |
|---------------|-----|-----|-------------|--------------|
| ۱۰ سال و کمتر | ۲   | ۰   | ۲           | ۷۶٪          |
| ۱۱-۲۰         | ۱۱  | ۴   | ۱۵          | ۵/۷٪         |
| ۲۱-۳۰         | ۴۳  | ۲۰  | ۶۳          | ۲۴٪          |
| ۳۱-۴۰         | ۶۲  | ۲۴  | ۸۶          | ۳۲/۸٪        |
| ۴۱-۵۰         | ۴۲  | ۱۹  | ۶۱          | ۲۳/۳٪        |
| ۵۱-۶۰         | ۱۰  | ۱۰  | ۲۰          | ۷/۶٪         |
| ۶۱ و بالاتر   | ۷   | ۸   | ۱۵          | ۵/۷٪         |
| جمع           | ۱۷۷ | ۸۵  | ۲۶۲         | ۱۰۰٪         |

جدول ۳: مقایسه بیماران گروه A، B براساس میزان پاسخ به درمان و عود بیماری تا سه سال پس از قطع درمان در دو گروه

| درجه گواتر | فراوانی کلی | فراوانی در گروه |         | میزان عود یکسال پس از قطع درمان |        | میزان عود دوسال پس از قطع درمان |        | میزان عود سه‌سال پس از قطع درمان |        |
|------------|-------------|-----------------|---------|---------------------------------|--------|---------------------------------|--------|----------------------------------|--------|
|            |             | درمان B         | درمان A | گروه A                          | گروه B | گروه A                          | گروه B | گروه A                           | گروه B |
| درجه I     | ۵۰          | ۲۷              | ۲۳      | ۷                               | ۱۰     | ۷                               | ۱۲     | ۷                                | ۱۳     |
|            |             |                 |         | ۲۵/۶٪                           | ۴۳/۵٪  | ۲۵/۶٪                           | ۵۲/۲٪  | ۲۵/۶٪                            | ۵۶/۵٪  |
| درجه II    | ۱۳۷         | ۷۳              | ۶۴      | ۱۷                              | ۲۸     | ۱۹                              | ۳۳     | ۲۱                               | ۳۷     |
|            |             |                 |         | ۲۳/۳٪                           | ۴۳/۷٪  | ۲۶٪                             | ۵۱/۵٪  | ۲۸/۷٪                            | ۵۷/۸٪  |
| درجه III   | ۶۸          | ۳۳              | ۳۵      | ۱۳                              | ۲۰     | ۱۵                              | ۲۲     | ۱۸                               | ۲۵     |
|            |             |                 |         | ۵۰٪                             | ۶۶/۶٪  | ۷۵٪                             | ۱۰۰٪   | ۷۵٪                              | ۱۰۰٪   |
| درجه IV    | ۷           | ۴               | ۳       | ۲                               | ۲      | ۳                               | ۳      | ۳                                | ۳      |
|            |             |                 |         | ۲۹/۲٪                           | ۴۵/۶٪  | ۳۳/۸٪                           | ۵۲/۸٪  | ۳۶/۴٪                            | ۶۱/۶٪  |
| جمع        | ۲۶۲         | ۱۳۷             | ۱۲۵     | ۴۰                              | ۷۵     | ۴۵                              | ۶۶     | ۵۰                               | ۷۷     |
|            |             |                 |         | ۲۹/۲٪                           | ۴۵/۶٪  | ۳۳/۸٪                           | ۵۲/۸٪  | ۳۶/۴٪                            | ۶۱/۶٪  |

در مطالعاتی که از غرب گزارش گردیده حداکثر سن شیوع دهه پنجم تا ششم زندگی ذکر گردیده (۱۰۳) که به نظر می‌رسد بیماری در این منطقه در سنین جوان‌تری نسبت به غرب بروز می‌کند و شاید علت آن زمینه وجود و شیوع گواتر در مقاطع سنی پایین‌تری باشد (جدول ۲). شایع‌ترین تظاهرات بالینی عمومی در نزد بیماران تیروتوکسیکوز شامل اضطراب، تپش قلب، عدم تحمل گرما و لرزش دست بود که با گزارش‌های غربی تطابق دارد (۱).

افتالموپاتی در ۳۲٪ بیماران و درجاتی از درموپاتی در ۱۰/۳٪ بیماران ملاحظه شد که افتالموپاتی با شیوع کمتری نسبت به گزارش‌های غربی و درموپاتی با شیوع بیشتری نسبت به آنها ملاحظه شد (۱۱ و ۱۰).

از نظر اندازه گواتر درگروه A که روی درمان متی‌مازول و لووتیروکسین بوده‌اند، پس از پایان درمان پس رفت، کوچکتر شدن تیروئید در مقایسه با گروه B دیده شد که احتمالاً ناشی از اثر بلوک TSH و تحریک کمتر گیرنده‌های تیروتروپین در بافت تیروئید و تولید کمتر آنتی‌ژن بافتی تیروئید بوده است.

البته اثبات این نکته نیاز به اندازه‌گیری سطح آنتی‌بادی محرک گیرنده‌های تیروئید، بررسی هیستوکمیکال بافت تیروئید دارد که اثبات آن نیاز به طراحی و اجرای مطالعه دیگری دارد. در مطالعه‌ای در ژاپن که توسط Hashizum و همکاران انجام شده استفاده از درمان BRT منجر به کاهش آنتی‌بادی علیه گیرنده‌های TSH در بیماران گریوز گردیده است و در نتیجه این گروه در مقایسه با گروهی که متی‌مازول و پلاسبو دریافت کرده‌اند در طولانی‌مدت طی پیگیری

جدول ۴: توزیع فراوانی نسبی شکایات در ۲۶۲ بیمار تیروتوکسیکوز تحت بررسی

| نوع علامت      | فراوانی | درصد  |
|----------------|---------|-------|
| احساس تپش قلب  | ۲۵۳     | ۹۶/۵٪ |
| اضطراب و هیجان | ۲۵۱     | ۸۲٪   |
| خستگی و ضعف    | ۱۹۷     | ۷۵/۲٪ |
| عدم تحمل گرما  | ۱۸۳     | ۶۹/۸٪ |
| پرخوری         | ۱۸۳     | ۶۹/۸٪ |
| تعریق          | ۱۵۷     | ۵۹/۹٪ |
| کاهش وزن       | ۱۵۲     | ۵۸٪   |

جدول ۵: توزیع فراوانی نسبی علایم بالینی ۲۶۲ بیمار تیروتوکسیکوز تحت بررسی

| نوع علایم بالینی         | فراوانی | درصد  |
|--------------------------|---------|-------|
| لرزش دست                 | ۲۳۳     | ۸۸/۹٪ |
| افزایش فشار خون سیستولی  | ۱۳۸     | ۵۲/۷٪ |
| اگزوفتالمی و افتالموپاتی | ۸۴      | ۳۲٪   |
| فیبریلاسیون دهلیزی       | ۳۳      | ۱۲/۶٪ |
| درجاتی از درموپاتی       | ۲۷      | ۱۰/۳٪ |
| تعریق                    | ۱۵۷     | ۵۹/۹٪ |
| کاهش وزن                 | ۱۵۲     | ۵۸٪   |

## بحث

در این بررسی که طی ۷ سال بیماران ارجاعی به کلینیک مورد مطالعه قرار گرفته‌اند نسبت زن به مرد ۲/۱ به ۱ و حداکثر سن شیوع بیماری دهه‌های سوم تا پنجم زندگی بوده است و بیشتر بیماران از نظر درجه‌بندی گواتر متعلق به گروه II منتشر بوده‌اند (جدول ۱).

## سپاسگزاری

با تقدیر و تشکر از سرکار خانم بیات، منشی کلینیک که بدون پیگیری مستمر ایشان به پایان بردن این مطالعه مقدور نبود. و همچنین تقدیر و تشکر از آقای دکتر رفیعی متخصص آمار دانشگاه که راهنمایی ایشان در تجزیه و تحلیل آماری مقاله مؤثر بود.

## منابع

1. Athny P., weet man review article medical progress in graves, DISEASE Nengl J. med. Octo. 26, 2000 343 (17): 1236-1248.
2. Kriss JP., Pleshakov V., CHien JR., Isolation and identification of the long-acting thyroid stimulator and its relation to hypothyroidism and circumscribed pretibial myxedema. J. Clin. Endocrinol. 1964, 24: 1005-28.
3. Volp R., Karlsson A., Jonsson F., et al. Evidence that Antithyroid drug induce remissions in Graves disease by modulating thyroid cellular activity. Clin. Endocrinol. (oxf) 1986, 25: 453-62.
4. Paschke R., Ludgate M., The thyrotropin receptor in thyroid diseases. N. Engl. J. Med. 1997, (81): 3152-4.
5. Bottazzo GF., Pugol-Borrell R., Hanafusa T., et al. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. Lancet 1983, 2: 115-9.
6. Vurru P., Rago T., Chiovato L., et al. Clinical features of patients with Graves, disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. Thyroid 1997, 7: 369-75.
7. Hashizume K., Ichikawa K., Sakurai A., et al. Administration of thyroxine in treated Graves,

ده ساله منجر به خاموشی و عود کمتر گردیده است (۷). اما در مطالعه‌ای در انگلستان که توسط Melver و همکاران با استفاده از کاربی‌مازول و لووتیروکسین در مقایسه با کاربی‌مازول به تنهایی به کار برده شده در پیگیری طولانی مدت تفاوتی در دو گروه از نظر میزان خاموشی و عود دیده نشده است که احتمالاً تفاوت داروی آنتی‌تیروئید و عوامل جغرافیایی را از عوامل مؤثر در پاتوژنز بیماری و تفاوت نتیجه با گروه قبلی مطرح دانسته‌اند (۸). نتایج حاصله در مطالعه ما با استفاده از محاسبه و مقایسه OR و مقایسه آن در دو گروه درمانی قابل توجه بود به طوری که OR در گروه با گواتر درجه I، ۰/۲۷ و در گواتر درجه II، ۰/۲۹ و در گواتر درجه III، ۰/۳۲، در سطح خطای  $\alpha = 0.05$  کاملاً معنی دار بوده و نشان می‌دهد گروهی که لووتیروکسین نیز دریافت کرده‌اند و سطح TSH آنها پایین نگه داشته شده عود کمتری در طولانی مدت داشته‌اند و اندازه گواتر آنها نیز کوچکتر شده که احتمالاً ناشی از تحریک کمتر گیرنده‌های TSH در بافت تیروئید و در نتیجه خاموشی واکنش هیپرپلازی، هیپرتروفی و تولید آنتی‌ژن بافتی کمتر است که عامل عمده در پاتوژنز بیماری گریوز به حساب می‌آید.

در بیماران با گواتر درجه IV با  $OR = 0.5$  رژیم BRT درمان دارویی کارآمد برای ایجاد خاموشی طولانی در بیماری گریوز توأم با عوارض کمتر نسبت به درمان ید رادیواکتیو و جراحی می‌باشد ولی در گواترهای درجه IV شاید ید درمانی و جراحی ارجحیت بیشتری نسبت به درمان دارویی داشته باشد.

disease with the block-replace regiment of antithyroid drugs: the effect on the level of antibodies to thyroid stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. N. Engl. J. Med. 1991, 324 (14): 947-53.

8. McIver B., Rac P., Beckett G., et al. Lack of effect of thyroxine in patients with Graves, hyperthyroidism who are treatment with an antithyroid drugs. N. Engl. J. Med. 1996, 334 (4): 220-4.

9. Vanderpump MPJ., Tunbridge WMG., The epidemiology of autoimmune thyroid disease. In: Volpe, R, ed. Autoimmune endocrinopathies.

Contemporary endocrinology. Totowa N.J.: Humana Press, 1999, 15: 141-62.

10. Perros P., Crombie AL, Matthews JNS., et al. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. Clin. Endocrinol. (Oxf) 1993, 38: 366-72.

11. Mourits MP., Prummel MF., Wiersinga WM., et al. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves, ophthalmopathy. Clin. Endocrinol. (Oxf) 1997, 47, (14): 632-636.