

بررسی اثرات ییدرمانی در خانم‌های مبتلا به کانسر تیروئید بر عوارض بارداری و مقایسه با خواهران سالم آن‌ها

چکیده

دریافت: ۱۳۹۸/۰۲/۳۰ ویرایش: ۱۳۹۸/۰۳/۰۶ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۷/۲۰ آنلاین: ۱۳۹۸/۰۷/۳۰

زمینه و هدف: سرطان تمایز یافته تیروئید به‌طور شایعی در زنان و در سنین بارداری رخ می‌دهد و یکی از مراحل اصلی درمان، ییدرمانی پس از جراحی است. در این مطالعه، اثرات ییدرمانی بر میزان باروری و عوارض بارداری در حاملگی‌های بعدی بررسی شده است.

روش بررسی: در این مطالعه گذشته‌نگر که از خرداد تا بهمن ۱۳۹۶ در بخش پزشکی هسته‌ای بیمارستان قائم (ع) مشهد، با حمایت دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد، ۴۱ زن مبتلا به سرطان تیروئید که تحت درمان کلاسیک قرار گرفته بودند و تجربه حاملگی پس از ییدرمانی را داشتند، بررسی شدند. داده‌های بیماران در زمینه سرطان تیروئید و مراحل درمان آن و نیز بارداری مادر و عوارض آن در پرسشنامه‌ای ثبت شد. پرسشنامه مشابهی نیز برای خواهران سالم با تجربه بارداری تکمیل گردید.

یافته‌ها: تفاوت سنی گروه بیمار با خواهران سالمشان معنادار نبود ($P=0/9$). از نظر تعداد بارداری ($P=0/05$) و تعداد فرزند زنده ($P=0/8$) نیز بین دو گروه تفاوت معناداری وجود نداشت. تنها مورد متفاوت بین دو گروه بیمار و سالم، تعداد سقط بود که به‌طور میانگین در گروه بیمار ۰/۷ و در گروه کنترل ۰/۲ محاسبه گردید ($P=0/003$). اما کمابیش این تفاوت آماری، تنها به‌دلیل ییدرمانی در این بیماران نمی‌باشد. چراکه در گروه بیمار، سقط پیش و پس از ییدرمانی، تفاوت معناداری وجود نداشت ($P=0/48$) و وزن نوزاد موقع تولد، پیش و پس از ییدرمانی ($P=0/66$) و همچنین وزن هنگام تولد نوزاد در دو گروه مورد و کنترل ($P=0/2$) تفاوت معناداری نداشت.

نتیجه‌گیری: ییدرمانی در زمینه سرطان تیروئید تاثیر آشکاری بر میزان باروری نداشته و سبب افزایش عوارض بارداری‌های بعدی نمی‌شود.

کلمات کلیدی: سقط، ید، بارداری، پژوهش‌های گذشته‌نگر، بدخیمی‌های تیروئید.

عطیه وطنچی^۱

نرجس آیتی^۲

سوسن شفیع^{۲*}

فرزانه آشورزاده^۳

لیلا پورعلی^۱

سید رسول زکوی^۲

۱- گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۲- گروه پزشکی هسته‌ای، مرکز تحقیقات پزشکی مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۳- پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

* نویسنده مسئول: مشهد، بلوار احمدآباد، بیمارستان قائم، مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای.

تلفن: ۰۵۱-۳۸۴۰۰۴۹۴

E-mail: susan.shafiei@gmail.com

مقدمه

درمان سرطان تمایز یافته تیروئید (Differentiated thyroid cancer, DTC) با استفاده از روش‌های جراحی و ییدرمانی انجام می‌شود.^۱ یکی از قسمت‌های اصلی در درمان این بیماری، ییدرمانی می‌باشد که با دوزهای مختلف براساس سن بیمار، مرحله بیماری، میزان تیروگلوبولین اولیه انجام می‌شود.^۲ تیروئید تنها غده‌ی بدن است که ید رادیواکتیو (Radioactive iodine, RAI) با نیمه‌عمر فیزیکی ۸ روز در آن تجمع می‌یابد.^۳ درمان با ید رادیواکتیو روشی قاطع، کم‌هزینه و جایگزینی

از شایع‌ترین بیماری‌های غده تیروئید می‌توان کم‌کاری، پرکاری و سرطان تیروئید را نام برد.^۱ سرطان تیروئید یک بیماری قابل درمان با بقای طولانی و یک سرطان شایع در زنانی سن باروری به‌شمار می‌آید.^۲ شیوع بالای این سرطان در زنان جوان سبب شده که دومین سرطان شایع پس از سرطان پستان در زنان سنین باروری باشد.^۳ از طرف دیگر،

ید رادیواکتیو وجود دارد، احتمال بالای ایجاد کم‌کاری تیروئید در بیمار می‌باشد.^{۲۸} بروز اثرات درمانی ید رادیواکتیو و کم‌کاری تیروئید، هر دو ناشی از اثرات مخرب پرتو بر روی بافت تیروئید می‌باشد و ممکن است بر روی سایر ارگان‌ها نیز اثرات مخرب خفیف، کوتاه‌مدت یا درازمدت داشته باشد.^{۲۹-۳۱} یکی از عوارض احتمالی مطرح‌شده در مطالعات، تاثیر ید رادیواکتیو بر عوارض بارداری‌های بعدی می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه، مقایسه میزان عوارض بارداری مانند سقط، مرده‌زایی، پره‌ترملیبر، وزن کم هنگام تولد و میزان ناهنجاری‌های جنینی در زنان سن باروری در دو گروه بیمار (مبتلا به سرطان تمایز یافته تیروئید که حداقل یک نوبت تحت یددرمانی قرار گرفته‌اند) و کنترل (خواهران سالم گروه بیمار) بوده است.

روش بررسی

برای انجام این مطالعه گذشته‌نگر که از خرداد تا بهمن ۱۳۹۶ انجام گرفت، پرونده‌های مربوط به ۱۷۰۰ بیمار که از سال ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۶ به بخش پزشکی هسته‌ای بیمارستان قائم (ع) مشهد مراجعه کرده بودند، بررسی شد. مراحل مختلف انجام مطالعه، توسط اعضای مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای و دپارتمان زنان بیمارستان قائم و با حمایت دانشگاه علوم پزشکی مشهد صورت گرفت.

متغیرهای مطالعه شامل سن، پاتولوژی سرطان (فولیکولار یا پاپیلری)، مرحله‌ی بیماری، دوز ید، تعداد دفعات یددرمانی، سطح هورمون محرک تیروئید در آخرین ویزیت، فاصله آخرین یددرمانی تا شروع بارداری، تعداد پاریده، تعداد گراویدیده، تعداد فرزندان زنده، فاصله آخرین یددرمانی تا حاملگی، سابقه سقط، سن جنین سقط‌شده، وزن نوزاد، ناهنجاری جنین، پره‌ترم لیبر در نظر گرفته شد. این متغیرها برای بیماران مبتلا به سرطان در دو ردیف جداگانه پیش و پس از یددرمانی و نیز برای خواهران سالم بیماران تعیین گردید.

تمامی پرونده‌های مربوط به زنان ۲۰ تا ۴۰ ساله با سابقه سرطان افتراق یافته تیروئید و یددرمانی به‌دنبال آن که پس از درمان با ید رادیواکتیو، بارداری را تجربه کرده‌اند وارد مطالعه گردید. برای همه بیماران پس از کسب رضایت آگاهانه پرسشنامه‌ای جهت بررسی داده‌های مربوط به سرطان تیروئید و یددرمانی و نیز بارداری و

مناسب برای تکمیل درمان سرطان تیروئید و از بین بردن بقایای سلول‌های سرطانی پس از جراحی می‌باشد.^۷ همچنین در بیماران با متاستازهای متعدد به غدد لنفاوی، ریه‌ها و استخوان که قادر به خارج کردن ضایعات به‌روش جراحی نیستیم، یددرمانی می‌تواند روش درمانی مناسبی باشد.^{۸-۱۰} در پیگیری بیمارانی که پیشتر جراحی تیروئید شده‌اند و نشانه‌هایی از عود سرطان در همان محل دیده می‌شود، در صورتی که ضایعه کوچک و غیرقابل جراحی باشد نیز یددرمانی روش مناسبی برای درمان است بدون آنکه عوارض عمل جراحی را داشته باشد.^{۱۱} از طرف دیگر در برخی از مطالعات بیان شده که این درمان به‌ویژه در دوزهای بالا با عوارض کوتاه‌مدت یا درازمدتی همراه است. از بین این عوارض احتمالی می‌توان به اختلالات قاعدگی و نیز کاهش موقت احتمال باروری اشاره کرد. البته برخلاف آنچه که پیشتر تصور می‌شد باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان و جهش ژنی نمی‌شود.^{۱۳،۱۲} اثر یددرمانی بر باروری و عوارض بارداری در مطالعات مختلفی مورد بررسی قرار گرفته است که در بیشتر موارد، یددرمانی سبب کاهش پایدار باروری و افزایش ناهنجاری‌های جنینی یا زایمان زودرس نشده است.^{۱۵،۱۴} در بعضی موارد بیان می‌شود که یددرمانی سبب افزایش سقط به‌ویژه در سال‌های اول پس از یددرمانی و درمان با دوزهای بالا می‌شود.^{۱۷،۱۶} میزان ید تجویزی در هر بیمار سرطان تیروئید با توجه به ریسک سرطان و میزان احتمال عود، با استفاده از فاکتورهای مانند سن بیمار در هنگام ابتلا به بیماری، Stage بیماری، میزان تیروگلوبولین اولیه و بقایای سرطان پس از جراحی تعیین می‌شود.^{۱۸} تصمیم‌گیری در مورد میزان ید تجویزی مانند یک شمشیر دولبه است. از یک سو لازم است دوز تجویز شده، برای از بین بردن تمامی سلول‌های سرطانی و پیشگیری از عود بیماری کافی باشد و از طرف دیگر، تجویز دوزهای اضافه می‌تواند با عوارضی برای خود بیمار و نیز جامعه همراه باشد. بنابراین امروزه تلاش پزشکان بر این است که دوز درمانی را برای هر بیمار به‌صورت جداگانه تعیین کنند و از کمترین دوز لازم برای درمان هر بیمار استفاده نمایند.^{۱۹-۲۳} در ایران نیز تعداد زیادی از زنان در سنین باروری به‌دلیل ابتلا به این بیماری تحت درمان با ید رادیواکتیو قرار می‌گیرند.^{۲۴} امروزه محدودیت سنی در استفاده از ید رادیواکتیو وجود ندارد ولی بیشتر پزشکان تمایلی به استفاده از آن در کودکان پیش از سن بلوغ ندارند.^{۲۵-۲۷} مهمترین مسأله‌ای که در امر استفاده از

معنادار نبودن تفاوت سن دو گروه بیمار و کنترل، بیماران با خواهران قابل مقایسه هستند. ابتدا، متغیرهای مربوط به سرطان تیروئید و درمان آن در گروه بیمار مورد آنالیز قرار گرفت. از مجموع ۴۱ بیمار، ۳۰ نفر (۷۳/۲٪) یک نوبت تحت ییدرمانی قرار گرفته بودند. ۷ بیمار (۱۷/۱٪) دو نوبت، ۳ بیمار (۷/۳٪) سه نوبت و ۱ بیمار (۲/۴٪) یک نوبت ییدرمانی شده بودند. مقدار ید تجویز شده برای هر بیمار در طول دوره پیگیری و درمان از ۳۰ تا ۷۲۵ میلی کوری (mCi) متفاوت بود. میانگین دوز دریافتی ید در بیماران 163.7 ± 178.3 mCi بوده است. سطح هورمون محرک تیروئید در آخرین نوبت مراجعه به طور متوسط 1.9 ± 3.3 mIU/L با حداقل 0.05 mIU/L و حداکثر 18.2 mIU/L بوده است. با توجه به گستره‌ی بالایی محدوده آزمایش (TSH) Thyroid stimulating hormone، پرونده بیماران در آخرین مراجعه بررسی شد که تنها ۳ نفر TSH بالاتر از نرمال داشتند و به دلیل مصرف نامرتب قرص لووتیروکسین بود. تنظیم دوز قرص برای این بیماران انجام گردید. در سایر موارد، میزان هورمون محرک تیروئید، در آخرین ویزیت در محدوده نرمال و مطلوب بود. فاصله آخرین ییدرمانی با بارداری به طور متوسط 28.6 ± 23.2 ماه بوده است. سپس آنالیز کمی بر روی داده‌های دو گروه بیمار (به تفکیک پیش و پس از انجام ییدرمانی) و کنترل انجام شد که نتایج آن در جدول ۱ آمده است.

پس از انجام آنالیز اولیه کمی، جهت مقایسه دو گروه بیمار و کنترل، داده‌های مربوط به گروه بیمار در زمان‌های پیش و پس از ییدرمانی با هم ترکیب شدند و داده‌های نهایی با عنوان "توتال در گروه بیمار یا Total Case" با گروه کنترل مقایسه گردید. متغیرهایی مانند تعداد فرزند زنده، تعداد بارداری و وزن هنگام تولد در دو گروه تفاوت معناداری نداشتند، اما تعداد سقط در گروه بیمار بیشتر از گروه کنترل بوده است. بنابراین، آنالیزهای آتی تنها بر روی متغیر سقط در دو گروه بیمار (پیش و پس از ییدرمانی) و کنترل انجام شد که نتایج آن در جدول ۲ قابل مشاهده می‌باشد. با بررسی این جداول مشخص شد که تعداد گراویته ($P=0.052$) و فرزند زنده ($P=0.008$) در دو گروه بیمار کنترل، تفاوت معناداری نداشته است، اما تعداد سقط در گروه بیمار بیشتر از گروه کنترل بوده است ($P=0.003$). با بررسی بیشتر داده‌ها، به نظر می‌رسد بیشتر بودن تعداد سقط در گروه بیمار ممکن است به دلیل بیشتر بودن تعداد کل گراویته باشد. بنابراین، در آنالیز بعدی داده‌ها، نسبت تعداد سقط به تعداد بارداری را در دو گروه بیمار و

عوارض دوران بارداری تهیه شد. سوالات پرسشنامه به صورت گذشته‌نگر از بیماران پرسیده شد و در پرسشنامه تکمیل گردید، همین پرسشنامه برای خواهران سالم (از نظر بیماری‌های تیروئید و بیماری‌های زنان و زایمان که ممکن است سبب افزایش احتمال عوارض بارداری و سقط شود) در زمینه بارداری و عوارض آن تکمیل شد. داده‌های گروه بیمار و کنترل به صورت محرمانه نگهداری شد. در مجموع ۱۷۰۰ پرونده بررسی شده تعداد ۳۵۲ پرونده مربوط به جنس مرد بود و از ۱۳۴۸ پرونده باقیمانده، ۱۱۲ پرونده معیارهای ورود به مطالعه کنونی زن ۲۰ تا ۴۰ ساله مبتلا به سرطان تیروئید که تجربه‌ی بارداری پس از جراحی) را داشتند. از این میان، ۱۲ نفر درمان کلاسیک (تیروئیدکتومی توتال یا ساب‌توتال و ییدرمانی پس از آن با فاصله کمتر از شش ماه) را دریافت نکرده بودند. تعداد دیگری از پرونده‌ها به دلیل نداشتن گروه کنترل مناسب (نداشتن خواهر، نبودن خواهر سالم از نظر بیماری‌های تیروئید، نداشتن سابقه بارداری و بچه‌دار شدن در خواهر سالم) از مطالعه حذف شدند. در چند مورد نیز امکان پیگیری بیمار و تکمیل پرسشنامه برای خود بیمار یا خواهرش امکان‌پذیر نبود. در نهایت ۴۱ نفر تمام معیارهای ورود به مطالعه کنونی را داشتند که وارد مطالعه شدند و پرسشنامه جهت آنان تکمیل گردید. زنانی که معیارهای ورود به مطالعه شامل سن ۲۰ تا ۴۰ سال، سابقه‌ی سرطان تمایز یافته تیروئید، سابقه‌ی دریافت درمان کلاسیک (جراحی و ییدرمانی) را داشتند، به شرط داشتن یک خواهر سالم از نظر بیماری‌های تیروئید و ژنیکولوژیک، وارد مطالعه شدند. در صورتی که سابقه‌ی پرتودرمانی یا درمان غیرکلاسیک داشتند و یا خواهر واجد شرایط را نداشتند یا امکان پیگیری مناسب آن‌ها وجود نداشت، از مطالعه خارج شدند. پس از تکمیل پرسشنامه‌ها، با استفاده از SPSS software, version 22 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) از گردآوری و آنالیز داده‌ها انجام شد. همچنین آنالیز رگرسیون بر روی متغیرهایی که تفاوت معنادار در دو گروه داشتند، انجام شد.

یافته‌ها

جهت انجام آنالیز آماری، ابتدا محدوده و میانگین سنی دو گروه بیمار و کنترل مقایسه گردید که میانگین سنی گروه بیمار در زمان مطالعه 34.3 ± 5.0 سال و در گروه کنترل 34.2 ± 7.0 سال بود با توجه به

جدول ۱: مقایسه متغیرهای مورد مطالعه در دو گروه بیمار (پیش و پس از یدرمانی) و کنترل

متغیر	گروه و زمان	محدوده (نفر)	متوسط ± انحراف معیار
تعداد بچه	پیش از یدرمانی	۰-۵	۱/۲ ± ۱/۲
	پس از یدرمانی	۰-۲	۰/۵ ± ۱
	گروه کنترل	۱-۷	۲ ± ۱/۲
تعداد بارداری	پیش از یدرمانی	۰-۶	۱/۶ ± ۱/۶
	پس از یدرمانی	۰-۳	۰/۶ ± ۱/۲
	گروه کنترل	۰-۷	۱/۲ ± ۲/۳
تعداد سقط جنین	پیش از یدرمانی	۰-۳	۰/۷ ± ۰/۴
	پس از یدرمانی	۰-۲	۰/۵ ± ۰/۳
	گروه کنترل	۰-۲	۰/۵ ± ۰/۲
سن جنین در زمان سقط	پیش از یدرمانی	۴-۲۷	۶/۵ ± ۱۱/۷
	پس از یدرمانی	۷-۲۹	۸/۴ ± ۱۴/۴
	گروه کنترل	۳-۱۳	۳/۳ ± ۸/۸
وزن هنگام تولد	پیش از یدرمانی	۱۲۵۰-۴۵۰۰	۷۲۳/۳ ± ۳۱۶۳
	پس از یدرمانی	۲۰۰۰-۴۳۰۰	۴۸۶/۹ ± ۳۲۱۹
	گروه کنترل	۱۷۰۰-۳۹۰۰	۴۰۹/۷ ± ۳۱۶۳

کنترل مقایسه کردیم که حاصل این نسبت هم در دو گروه تفاوت معنادار داشت (P=۰/۰۰۸). بنابراین ممکن است میزان سقط در بیماران مبتلا به سرطان که یدرمانی شده‌اند، بیشتر بوده باشد. جهت بررسی دقیق‌تر این موضوع و کنار گذاشتن عوامل مداخله‌گر، میزان سقط را در گروه بیمار پیش و پس از یدرمانی مقایسه کردیم و مشاهده شد که در خود بیماران دارای سرطان تیروئید تعداد بارداری (P=۰/۱۴) و تعداد سقط پیش و پس از یدرمانی نیز تفاوت معناداری نداشت (P=۰/۴۹). بنابراین نتایج آنالیز آماری نشان می‌دهد که میزان سقط در گروه بیمار بیشتر از گروه کنترل بوده است. اما در گروه بیمار، میزان سقط پیش از یدرمانی با پس از آن تفاوتی نداشته است. در ادامه، آنالیز رگرسیون بر روی متغیر سقط انجام شد. در آنالیز سقط به‌روش رگرسیون در یک تحلیل منطقی (Logistic regression) فاکتورهای سن بیمار، دوز ید دریافتی، دوز لووتیروکسین، تعداد بچه زنده و تعداد بارداری وارد مدل شدند که هیچ‌کدام معنادار نبودند (Pvalue برای تمامی موارد در محدوده‌ی ۰/۹۸۲ تا ۰/۹۹۳ به‌دست آمد). وزن نوزاد پس از یدرمانی نه با وزن بچه همان زن پیش از یدرمانی و نه با وزن نوزاد خواهر بیمار تفاوتی نداشت.

بحث

در این مطالعه در مقایسه نتایج بارداری در بیمار پیش و پس از یدرمانی و همچنین در مقایسه این فاکتورها در فرد یدرمانی شده و خواهر وی تفاوت معناداری دیده نشد. تنها میزان سقط در بیماران یدرمانی شده نسبت به گروه کنترل (خواهران سالم) بیشتر بود. نتایج مطالعه کنونی با مطالعه‌ای که به‌صورت گذشته‌نگر انجام شد، کمابیش مشابه (به‌جز تفاوت معنادار در میزان سقط) است. در آن مطالعه^{۱۴} ۱۰۴ زن با سابقه سرطان تمایز یافته تیروئید که تجربه حاملگی داشتند از نظر نتایج بارداری مورد مصاحبه قرار گرفتند. بیماران در سه گروه شامل عدم دریافت یدرمانی، یدرمانی با دوز تشخیصی و یدرمانی با دوز درمانی بررسی شدند. از ۲۶۳ حاملگی بررسی شده، نتایج بارداری شامل موفقیت زایمان و همچنین ویژگی‌های دموگرافیک (وزن موقع تولد و جنسیت) بین سه گروه تفاوتی مشاهده نشد. در تمام تولدهای زنده هیچ اختلال مادرزادی گزارش نشد. داده‌های فرزندان این گروه از ۱ ماه تا ۳۰/۸ سال (متوسط ۷/۹ سال) نشان

جدول ۲: مقایسه بارداری، سقط جنین، تعداد فرزند زنده و نسبت سقط به بارداری در دو گروه بیمار و کنترل

متغیر	گروه	متوسط (نفر) ± انحراف معیار	P*
تعداد بارداری	بیمار	۱/۵ ± ۲/۹	۰/۵۲
	کنترل	۱/۲ ± ۲/۳	
سقط جنین	بیمار	۰/۸ ± ۰/۷	۰/۰۰۳
	کنترل	۰/۵ ± ۰/۲	
فرزند زنده	بیمار	۱ ± ۲/۱	۰/۸
	کنترل	۱/۲ ± ۲/۱	
نسبت کل سقط به بارداری	بیمار	۰/۲۲ ± ۰/۲۰	۰/۰۰۸
	کنترل	۰/۱۷ ± ۰/۰۷	

* از Student's t-test استفاده شد. P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

Radioactive iodine (RAI) therapy، به‌ویژه در زنان مسن، در ۲۸-۲۷٪ از زنان رخ داده است. افزون‌براین، زنان درمان‌شده با ید رادیواکتیو در مقایسه با زنانی که RAI دریافت نکردند در سن پایین‌تری منوپوز شدند. در سال اول پس از درمان با ید رادیواکتیو، مطالعات متعددی افزایش میزان سقط خودبه‌خودی و سقط القا شده را نشان داد. باین‌حال، یودرمانی برای سرطان تمایز یافته تیروئید به‌طور کلی با افزایش خطر ناباروری، سقط جنین، سقط القا شده، مرده‌زایی، یا مرگ‌ومیر نوزاد یا نقص مادرزادی همراه نبود.^{۳۵}

در مطالعه‌ای که Franklin به‌روش کوهورت روی ۲۵۳۳۳ بیمار با سرطان تمایز یافته تیروئید انجام داد میزان تولد و متوسط زمان برای تولد فرزند زنده در سن باروری و در درجه دوم بیماری‌های غیرانکولوژیک که به‌صورت حاد پس از ریشه‌کشی سرطان تیروئید اتفاق می‌افتاد، مورد بررسی قرار گرفت.^{۳۶} بر اساس این مطالعه ید رادیواکتیو روی میزان تولد زنده اثری نداشته ولی میزان تولد فرزند در زنان ۳۵ تا ۳۹ سال که ید رادیواکتیو دریافت کرده بودند نسبت به گروهی که دریافت نکرده بودند به‌صورت چشمگیری کاهش یافته بود. متوسط زمان اولین تولد زنده پس از تشخیص سرطان تیروئید بین زنانی که ید دریافت کرده بودند نسبت به گروهی که دریافت نکرده بودند، طولانی شده بود. اولین تولد زنده در زنانی سن ۳۹-۲۰ سال همراه با تاخیر اندک بود.^{۳۶} نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه کنونی نشان می‌دهد که تعداد حاملگی و فرزند زنده در دو گروه بیمار و کنترل، تفاوت معناداری نداشته است، اما تعداد سقط در گروه بیمار بیشتر از گروه کنترل بوده است. در ادامه این گمانه مطرح شد که بیشتر بودن تعداد سقط در گروه بیمار ممکن است به‌دلیل بیشتر بودن تعداد کل بارداری باشد. بنابراین، در آنالیز بعدی داده‌ها، نسبت تعداد سقط به تعداد بارداری را در دو گروه بیمار و کنترل مقایسه کردیم که حاصل این نسبت هم در دو گروه تفاوت معنادار داشت. از این‌رو ممکن است میزان سقط در بیماران مبتلا به سرطان که یودرمانی شده‌اند، بیشتر باشد. این مساله می‌تواند ناشی از انجام سقط آگاهانه (عمدی) به سبب ترس از تاثیر یودرمانی پیشین و یا نگرانی از انتقال بیماری به فرزند باشد که در مطالعه‌ای دیگر هم به آن اشاره شده است.^{۳۵} جهت بررسی دقیق‌تر این موضوع و کنار گذاشتن عوامل مداخله‌گر، میزان سقط در گروه بیمار پیش و پس از یودرمانی مقایسه و مشاهده شد که در بیماران دارای سرطان تیروئید تعداد بارداری (P=۰/۱۴) و تعداد سقط پیش و پس از یودرمانی تفاوت

می‌دهد که نمودار رشد غیرطبیعی نداشتند. بروز سقط در گروه با سابقه یودرمانی متفاوت نبود. بروز زایمان زودرس در گروه یودرمانی افزایش یافته بود (P=۰/۰). در دوزهای بالاتر درمانی (بیشتر از ۸۰ میلی‌کوری) و بازه کوتاه بین ید رادیواکتیو و حاملگی (کمتر از یک‌سال) اثر آشکاری در نتایج حاملگی مشاهده نشد.^{۱۴} در مطالعه کنونی تنها دو مورد زایمان زودرس در بیماران مبتلا به سرطان در زمان پیش از یودرمانی، گزارش شد، اما پس از یودرمانی یا در گروه کنترل، موردی از زایمان زودرس نداشتیم. بنابراین، آنالیز این متغیر امکان‌پذیر نبود. مطالعه دیگری که به‌صورت کوهورت توسط Ko و همکاران انجام شد نیز نتایج پژوهش کنونی را در مورد عدم تاثیر نامطلوب یودرمانی بر نتایج بارداری تایید می‌کند. البته، براساس این مطالعه درمان با ید ۱۳۱ همراه با کاهش بارداری و میزان زایمان موفق است اما علت این کاهش بارداری، از پایه شامل توصیه پزشک، مسئله روانشناختی بیمار و تاثیر بالقوه درمان با ید ۱۳۱ در سلامت باروری است و پژوهش‌های بیشتری برای اثبات این موضوع لازم است.^{۳۲} در مطالعه دیگری نیز مانند پژوهش کنونی، باروری زنانی که تحت درمان با دوز بالای ید رادیواکتیو قرار می‌گیرند تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد و به‌نظر نمی‌رسد که درمان با هرگونه ریسک ژنتیکی فرزندآوری همراه باشد.^{۳۳} در یک آنالیز مقطعی که توسط Metallo و همکارانش انجام شد نیز کیفیت زندگی و نتایج حاملگی در طولانی‌مدت در زنانی جوان با سابقه سرطان تمایز یافته تیروئید و یودرمانی تفاوتی نداشت، اما میزان سقط در گروهی که با دوز بالاتر ید درمان شده بودند، بیشتر گزارش شده است (۱۷٪) در گروه درمان‌شده با دوز بیش از ۳/۸۵ GB و ۱۰٪ در گروه درمان‌شده با کمتر از ۳/۸۵ GB.^{۳۴} در یک مطالعه سیستمیک که توسط Sawka و همکارانش برای ارزیابی اثر ید رادیواکتیو روی عملکرد گنادها و باروری در زنانی با سابقه سرطان تیروئید و یودرمانی انجام شده و پایگاه داده الکترونیکی را به‌صورت جداگانه بررسی شده است. پس از بررسی ۶۱ مقاله کامل، ۱۶ مطالعه وارد آنالیز شدند. ۳۰۲۳ زن با سرطان تمایز یافته تیروئید وارد مطالعه شدند. تمام مطالعات با توجه به داده‌های آزمایشگاهی تصادفی کنترل‌شده در طولانی‌مدت انجام شد. سن اولین درمان با ید رادیواکتیو از ۸ تا ۵۰ سال متغیر بود و فعالیت‌های تجمعی ید رادیواکتیو که برای درمان اعمال می‌شد از ۳۰ تا ۱۰۹۹ mCi متفاوت بود. امثوره گذرا در سال‌های اول پس از

از طرفی براساس کرایتریای ورود، حجم نمونه محدود گردید و بنابراین تقسیم بیماران به زیرگروه‌ها بر اساس دوز یددرمانی و سطح سرمی هورمون محرک تیروئید مقدور نشد.

براساس این مطالعه عوارض حاملگی شامل سزارین، زایمان زودرس، سقط، سابقه بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان، کم‌وزنی هنگام تولد در بیماران با سابقه سرطان تیروئید پس از یددرمانی نسبت به پیش از یددرمانی و همچنین نسبت به خواهران سالم آن‌ها تفاوتی نداشته است. تنها عارضه‌ای که در گروه سرطان تیروئید نسبت به خواهران سالم آن‌ها افزایش یافته بود میزان سقط بود.

سپاسگزاری: این مقاله با استفاده از نتایج به‌دست‌آمده از پایان‌نامه دوره پزشکی عمومی تحت عنوان "بررسی اثر یددرمانی در خانم‌های مبتلا به کانسر تمایز یافته تیروئید بر روی باروری و عوارض بارداری و مقایسه با خواهران سالم آن‌ها" در مقطع دکترای عمومی در سال ۹۷-۱۳۹۶ و با کد تایید p8588 و حمایت دانشگاه علوم پزشکی مشهد نگارش شده است.

معناداری نداشت ($P=0/۴۹$). بر اساس این یافته‌ها، بیشتر شدن میزان سقط در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل ممکن است مرتبط با یددرمانی نباشد. جهت بررسی دقیق‌تر این مساله، بررسی حجم نمونه بیشتر و واکاوی جزییات سقط بیمار (آگاهانه یا غیرعمدی) پیشنهاد می‌گردد. نکته دیگر فرضیه افزایش احتمال سقط جنین یا زایمان زودرس و یا کمی وزن نوزاد در زمان تولد در زمینه مصرف لووتیروکسین در بیمار به دلیل افزایش متابولیسم بدن می‌باشد. نتایج نشان داد که متوسط میزان هورمون محرک تیروئید سرمی در بیماران در محدوده نرمال بود ($1/۹$ mIU/L) و نیز هیچ‌کدام از فاکتورهای بیان‌شده در زمان عدم مصرف لووتیروکسین (پیش از یددرمانی) با زمان مصرف لووتیروکسین متفاوت نبود. بر این اساس مصرف طولانی‌مدت لووتیروکسین در بیماران تاثیری بر بارداری نداشته و می‌توان به بیماران اطمینان خاطر داد. نقطه‌قوت این مطالعه مقایسه عوارض حاملگی بیماران با گروه کنترل خواهران آن‌ها می‌باشد. خواهران بیماران با توجه به زمینه ژنتیکی مشابه می‌توانند گروه کنترل مناسبی برای انجام مطالعه باشند ولی

References

1. Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, Marcocci C, Silverberg SJ, Potts JT, editors. The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts. 3rd ed. London: Elsevier; 2014.
2. Zakavi SR, Ayati N, Farahati J, Davachi B. Diffuse skeletal metastasis and low thyroglobulin level in a pediatric patient with papillary thyroid carcinoma. *Indian J Nucl Med* 2015;30(3):283-5.
3. Rad MP, Zakavi SR, Layegh P, Khooei A, Bahadori A. Incidental thyroid abnormalities on carotid color Doppler ultrasound: frequency and clinical significance. *J Med Ultrasound* 2015;23(1):25-8.
4. Zakavi SR, Zare Namdar S, Shafiei S, Sadeghi R, Fekri N, Mazloum Khorasani Z, et al. Which complaint has the most clinical effect on quality of life of thyroid cancer survivors in long term follow up? *Iran J Nucl Med* 2015;23(1):21-6.
5. Assadi M, Yarani M, Zakavi SR, Jangjoo A, Memar B, Treglia G, et al. Sentinel node mapping in papillary thyroid carcinoma using combined radiotracer and blue dye methods. *Endokrynol Pol* 2014;65(4):281-6.
6. Bakheet SM, Hammami MM, Hemidan A, Powe JE, Bajaafar F. Radioiodine secretion in tears. *J Nucl Med* 1998;39(8):1452-4.
7. Maxon HR 3rd, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19(3):685-718.
8. Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid* 1997;7(2):163-76.
9. Beierwaltes WH. Radioiodine therapy of thyroid disease. *Int J Rad Appl Instrum B* 1987;14(3):177-81.
10. Schlumberger M, De Vathaire F. 131 iodine: medical use. Carcinogenic and genetic effects. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996;57(3):166-76.
11. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989;321(20):1349-52.
12. Calegario JU, De Freitas Gomes E, Bae SH, Ulyseia R, Casulari LA. One-year follow-up of Graves' disease treatment by four different protocols of radioiodine administration. *Panminerva Med* 2000;42(4):241-5.
13. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998;338(11):712-8.
14. Chow SM, Yau S, Lee SH, Leung WM, Law SC. Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma: no deleterious effect after radioactive iodine treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(4):992-1000.
15. Makarewicz J, Adamczewski Z, Rutkowski A, Mikosiński S, Knapka-Kucharska M, Gonerska-Szadkowska A, et al. An evaluation of the value of first thyroglobulin determination in the diagnostics of metastases immediately following differentiated thyroid carcinoma surgery. *Endokrynol Pol* 2006;57(4):370-3.
16. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M, Betteridge J, Boyle P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet* 1999;353(9170):2111-5.
17. Singer RB. Long-term comparative mortality in hyperthyroid patients treated with radio-iodine, a cohort study in England. *J Insur Med* 2001;33(2):133-7.
18. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.

19. van Soestbergen MJ, van der Vijver JC, Graafland AD. Recurrence of hyperthyroidism in multinodular goiter after long-term drug therapy: a comparison with Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 1992;15(11):797-800.
20. Sun JH, Huang HS, Huang MJ, Huang BY, Lin JD, Hsu BR, et al. Comparison of the outcome between the calculated dosimetry and the estimated dosimetry of ¹³¹I in the treatment of hyperthyroidism. *Changgeng Yi Xue Za Zhi* 1995;18(4):322-8.
21. Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N, Fukazawa H, Kiso Y, Sayama N, et al. The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease: prevalence, mechanism and prognosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46(1):1-5.
22. Alexander EK, Larsen PR. High dose of (¹³¹)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):1073-7.
23. Dworkin HJ, Jacquez JA, Beierwaltes WH. Relationship of iodine ingestion to iodine excretion in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1966;26(12):1329-42.
24. Mousavi Z, Dourandish L, Rokni H, Sadeghi R, Rasoul Zakavi S. Effects of short-term metformin therapy associated with levothyroxine dose decrement on TSH and thyroid hormone levels in patients with thyroid cancer. *Minerva Endocrinol* 2014;39(1):59-65.
25. Lazarus JH, Clarke S. Use of radioiodine in the management of hyperthyroidism in the UK: development of guidelines. *Thyroid* 1997;7(2):229-31.
26. Ward L, Huot C, Lambert R, Deal C, Collu R, Van Vliet G. Outcome of pediatric Graves' disease after treatment with antithyroid medication and radioiodine. *Clin Invest Med* 1999;22(4):132-9.
27. Dobyns BM, Vickery AL, Maloof F, Chapman EM. Functional and histologic effects of therapeutic doses of radioactive iodine on the thyroid of man. *J Clin Endocrinol Metab* 1953;13(5):548-67.
28. Ferrari C, Reschini E, Paracchi A. Treatment of the autonomous thyroid nodule: a review. *Eur J Endocrinol* 1996;135(4):383-90.
29. Hermus AR, Huysmans DA. Treatment of benign nodular thyroid disease. *N Engl J Med* 1998;338(20):1438-47.
30. Bransom CJ, Talbot CH, Henry L, Elemenoglou J. Solitary toxic adenoma of the thyroid gland. *Br J Surg* 1979;66(8):592-5.
31. O'Brien T, Gharib H, Suman VJ, van Heerden JA. Treatment of toxic solitary thyroid nodules: surgery versus radioactive iodine. *Surgery* 1992;112(6):1166-70.
32. Ko KY, Kao CH, Lin CL, Yen RF. Pregnancy outcome after I-131 treatment for patients with thyroid cancer. *J Nucl Med* 2015;56(Suppl 3):253.
33. Bal C, Kumar A, Tripathi M, Chandrashekar N, Phom H, Murali NR, et al. High-dose radioiodine treatment for differentiated thyroid carcinoma is not associated with change in female fertility or any genetic risk to the offspring. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(2):449-55.
34. Metallo M, Groza L, Brunaud L, Klein M, Weryha G, Feigerlova E. Long-term quality of life and pregnancy outcomes of differentiated thyroid cancer survivors treated by total thyroidectomy and I131 during adolescence and young adulthood. *Int J Endocrinol* 2016;2016:7586482.
35. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(3):479-90.
36. Wu JX, Young S, Ro K, Li N, Leung AM, Chiu HK, et al. Reproductive outcomes and nononcologic complications after radioactive iodine ablation for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25(1):133-8.

Effects of radioiodine therapy on pregnancy and its complication in differentiated thyroid cancer comparing with their healthy sisters

Atiyeh Vatanchi M.D.¹
Narjess Ayati M.D.²
Susan Shafiei M.D.^{2*}
Farzane Ashourzade M.D.³
Leila Purali M.D.¹
Seyed Rasoul Zakavi M.D.²

1- Department of Gynecology,
Faculty of Medicine, Mashhad
University of Medical Sciences,
Mashhad, Iran.

2- Department of Nuclear Medicine,
Nuclear Medicine Research Center,
Mashhad University of Medical
Sciences, Mashhad, Iran.

3- General Practitioner, Faculty of
Medicine, Mashhad University of
Medical Sciences, Mashhad, Iran.

* Corresponding author: Nuclear
Medicine Research Center, Ghaem
Hospital, Ahmadabad Blvd., Mashhad,
Iran.
Tel: +98 51 38400494
E-mail: susan.shafiei1@gmail.com

Abstract

Received: 20 May 2019 Revised: 27 May 2019 Accepted: 12 Oct. 2019 Available online: 22 Oct. 2019

Background: Differentiated thyroid cancer (DTC) frequently occurs in women at fertility age. One of the cornerstones in treating this malignancy is Radioactive Iodine (RAI) therapy following thyroid resection. In this study, we evaluated the effect of RAI therapy on the fertility rate and pregnancy complications.

Methods: This is a retrospective study on 41 patients with differentiated thyroid cancer, with at least one experience of pregnancy after standard treatment (thyroid resection followed by radioiodine therapy). All patients have been signed a written consent form in initial admission to our department. Furthermore, we asked our patients to fill in a questionnaire about their thyroid cancer and its treatment as well as pregnancy and its complication. As a control group with no different mean age, the same checklist has also been filled in for the patient's healthy sister too, just related to gravidity and its complications. The complications of pregnancy were registered in these patients and compared with the control group consisted of their healthy sisters. Also, the association of abortion rate with other underlying factors has been assessed. All data has been included in SPSS software, version 22 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) and analyzed using logistic regression. This study conducted at the Nuclear Medicine Department of Ghaem Hospital in Mashhad, from May 2017 to February 2018 with the support of Mashhad University of Medical Sciences, Iran.

Results: No significant difference was noted in the mean age between case (differentiated thyroid cancer) and control groups ($P=0.9$). The two groups were also statistically similar in terms of pregnancy frequency ($P=0.05$) and number of alive children ($P=0.8$). Abortion seems to be the only item in DTC patients which was more than healthy sisters (0.2 versus 0.7) ($P=0.003$). However, this statistical difference showed no direct relationship with radioiodine treatment (RIT). As in DTC patients before and after RIT, no significant difference has been detected in DTC patients before and after RIT ($P=0.48$). Birth weight was not statistically different in DTC patients before and after RIT ($P=0.66$) and between DTC patients and their healthy sisters ($P=0.2$).

Conclusion: Radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma has no considerable negative impact on pregnancy, whether on fertility rate or on gravity complications.

Keywords: abortion, iodine, pregnancy, retrospective studies, thyroid neoplasms.