



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان مرکزی

دانشکده پزشکی

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکترای تخصصی در رشته داخلی

عنوان

بررسی اثر آهن بر عملکرد تیروئید در زنان مبتلا به هایپوتیروئیدی

استاد راهنما

دکتر افسانه طلایی

استاد مشاور

فاطمه رفیعی

نگارش و پژوهش

دکتر زهرا شیراوند

سال تحصیلی

۱۳۹۷-۹۸



باسپاس و قدر دانی فراوان از استاد ارجمند **سرکار خانم دکتر افسانه ظلایی** که بدون ایشان این راه نه تنها به سر انجام نمی رسید ، که آغاز نمی شد و سرکار خانم فاطمه رفیعی که در انجام مراحل مختلف این تحقیق صمیمانه وقت گرانبهای خود را در اختیارم گذاشتند.

ماحصل آموخته هایم را تقدیم میکنم به آنان که مهر آسمانیشان آرامبخش آلام زمینی ماست :

به استوارترین تکیه گاهم،دستان پرمهر پدرم

به سبزترین نگاه زند گیم،چشمان مادرم

به همراه همیشگیم، همسرم

به پشتوانه زند گیم، برادرم و

به اساتید گرانقدر و دوستان مهربانم.

علايم و اختصارات

Hb: هموگلوبين

SI: آهن سرم

Ferritin: فريتين

TSH: تيروتروپين

T4: تيروكسين

T3: تري يڊو تيروئين

TPO: تيرويڊ پراكسيڊاز

چکیده

زمینه هدف:

بیماری‌های تیروئید از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز می‌باشند. تجربیات حیوانی و انسانی بیانگر این هستند که کمبود آهن سبب اختلال در متابولیسم تیروئید می‌شود. از طرفی شواهدی وجود دارند مبنی بر اینکه درمان با آهن می‌تواند موجب بهبود عملکرد تیروئید و حتی کاهش دوز لووتیروکسین گردد.

روش:

در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، تعداد ۹۴ نفر از زنان مبتلا به هایپوتیروئیدی انتخاب و بطور تصادفی با روش نمونه‌گیری بلوکی ساده به دو گروه مساوی تقسیم شدند. در شروع مطالعه از همه بیماران سطح T4-TSH-T3 و پروفایل آهن، اندازه‌گیری و ثبت شد. سپس بیماران گروه مداخله تحت درمان با لووتیروکسین به همراه روزانه صد میلی گرم آهن خوراکی قرار گرفتند و گروه دوم نیز تحت درمان با لووتیروکسین به همراه پلاسیبو قرار گرفتند و درمان به مدت ۲ ماه ادامه یافت. بعد از گذشت دو ماه مجدداً سطح T4-TSH-T3 و پروفایل آهن در هر دو گروه اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها:

پس از گذشت ۲ ماه، سطح سرمی TSH در گروه مداخله و گروه پلاسیبو بترتیب واحد ($1/08 \pm 2/2$) $\mu\text{u/l}$ در برابر $1/1 \pm 2/9$) $\mu\text{u/l}$ ولی سطح سرمی T4 ($1/48 \pm 9/3$) mcg/dl در برابر $0/9 \pm 8/2$) mcg/dl و سطح سرمی T3 ($0/3 \pm 1/6$) ng/cc در برابر $0/3 \pm 1/1$) ng/cc افزایش یافت.

نتیجه‌گیری:

تجویز همزمان مکمل آهن با دوز ۱۰۰ میلی گرم به مدت ۲ ماه، همراه با دوز معمول لووتیروکسین در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید، منجر به کاهش TSH و بهبود شاخص‌های آزمایشگاهی و پاسخ به درمان می‌گردد.

کلید واژگان: تیروئید پروکسیداز، فرس سولفات، هایپوتیروئیدی آهن لووتیروکسین

فهرست مطالب

فصل اول - مقدمه و کلیات	۱
۱-۱- بیان مسأله.....	۲
۲-۱- کلیات.....	۳
۳-۱- اهداف تحقیق.....	۱۴
۴-۱- سوالات پژوهش.....	۱۵
فصل دوم- بررسی متون.....	۱۸
۱-۲- مروری بر مطالعات انجام شده.....	۱۹
فصل سوم- مواد و روش انجام طرح	۲۴
۱-۳- جامعه مورد آزمون و نوع مطالعه.....	۲۵
۲-۳- حجم نمونه.....	۲۵
۳-۳- روش کار.....	۲۶
۴-۳- روش نمونه گیری.....	۲۷
۱-۴-۳- معیارهای ورود به مطالعه.....	۲۷
۲-۴-۳- معیارهای خروج از مطالعه.....	۲۷
۵-۳- تعریف متغیرها.....	۲۸
۶-۳- روش آماری تجزیه و تحلیل اطلاعات.....	۲۸
فصل چهارم- نتایج آماری.....	۳۱
۱-۴- نتایج.....	۳۲
فصل پنجم- بحث و نتیجه گیری.....	۴۰
۱-۵- بحث.....	۴۱
منابع و مآخذ.....	۴۶
چکیده انگلیسی.....	۵۳
فرم رضایت آگاهانه.....	۵۵

فصل اول

مقدمه و کلیات

۱-۱- بیان مساله

کم کاری تیروئید یک بیماری سیستمیک می باشد که بر همه ارگانها تاثیر می گذارد، از جمله آنمی در کم کاری تیروئید به طور شایعی دیده می شود و در بررسی های مختلف نقش هورمون های تیروئید به طور مستقیم و غیر مستقیم در ایجاد آن نشان داده شده است . در مطالعه ای که توسط برنر و همکاران در سال ۱۹۹۴ انجام شد، کاهش هورمونهای تیروئیدی در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی به عنوان عامل کم خونی در این بیماران شناخته شد [۱]. از طرفی فقر آهن نیز می تواند منجر به نقص در سنتز هورمون های تیروئیدی از طریق کاهش فعالیت آنزیم تیروئید پراکسیداز شود. تیروئید پر اکسیداز یک پروتئین همو گلیکوزیله متصل به غشای سلولهای تیروئیدی است که دارای نقش کلیدی در بیوسنتز هورمونهای تیروئیدی می باشد . این آنزیم مسئول اکسیداسیون ید و اتصال آن به ریشه های تیروزین موجود در تیرو گلوبولین می باشد . فقر آهن شدید می تواند باعث کاهش فعالیت تیروپراکسیداز و در نتیجه مانع ساخت هورمون تیروئید شود و باید این مسئله مهم را در نظر داشت که در صورت وجود آنمی فقر آهن پاسخ درمانی هیپوتیروئیدی نیز کاهش می یابد یعنی اثر ید و مکمل های ید خوراکی را کاهش می دهد. کم خونی فقر آهن باعث کاهش محتوای هورمون های تیروئیدی پلاسما (T4، T3)، کاهش متابولیسم آنها، کمبود هورمون ها در بافت ها، کاهش آنزیم هپاتیک دیدیناز ، کاهش تخریب محیطی T4 به T3 و کند کردن پاسخ TSH به هورمون آزادکننده اش می شود . همچنین دو مرحله از ساخت هورمون های تیروئیدی به وسیله آنزیم تیرو پراکسیداز کاتالیز می شوند که هر دو وابسته به آهن می باشند [۲-۴].

فقر آهن می تواند روی کنترل هیپوفیز نیز تأثیر گذاشته و در نتیجه آن باعث تغییر اتصال TSH هسته ای شود که به نوبه منجر به تغییر در متابولیسم تیروئید و نهایتاً کاهش ترشح (T4) و (T3)، می شود که آن نیز بطور فیدبکی منجر به افزایش سطح در گردش TSH می شود [۵].

با توجه به این که هم هیپو تیروئیدی و همچنین فقر آهن در زنان شایع هستند و فقر آهن می تواند در بسیاری از فرایندهای هورمونی موثر باشد و در صورت عدم درمان آنمی پاسخ درمانی هیپوتیروئیدی کاهش می یابد. عدم درمان آنمی عوارض جبران ناپذیری خواهد داشت و در بررسی هایی که انجام شده مشخص شده است که در صورت عدم درمان آنمی پاسخ درمانی هیپوتیروئیدی نیز کاهش می یابد و از طرفی درمان با آهن می تواند موجب بهبود عملکرد تیروئید و حتی کاهش دوز لووتیروکسین گردد، بر همین اساس ما بر آن شدیم تا تاثیر افزودن آهن بر عملکرد تیروئید را در مطالعه حاضر بررسی کنیم.

۱-۲- کلیات

بیماری های تیروئید از شایع ترین بیماری های غدد درون ریز می باشند که پزشکان در هر رشته بالینی با آن مواجه هستند. تفاوت های جنسیتی بارزی در شیوع بیماری های تیروئید مشاهده می شود به طوری که آمار ابتلا در زنان ۲ تا ۴ برابر مردان است. شیوع بیماری های تیروئید در تمام نقاط دنیا در هر وضعیت اقتصادی و اجتماعی بالا می باشد و تفاوت مشاهده شده در مناطق مختلف در نوع بیماری تیروئید علت آن است. در جوامع بدون مشکل کمبود ید، شیوع کم کاری تیروئید حدود ۱ تا ۲ درصد است که با افزایش سن به ویژه در زنان این شیوع افزایش می یابد [۶].

مطالعات انجام شده در کشور ایران نیز نشان دهنده بالا بودن میزان کم کاری تیروئیدی است. یک مطالعه در تهران نشان داد که حدود ۱۲٪ خانم ها و حدود ۵٪ آقایان دچار کم کاری تیروئید هستند که بیشتر این موارد کم کاری تحت بالینی می باشند [۷]. مطالعه ای در شیراز نشان داد که ۸٪ افراد دچار کم کاری تیروئید هستند و ۱۷٪ نیز Anti-TPO مثبت دارند [۸]. مطالعه اصفهان نیز نشان دهنده شیوع کم کاری تیروئید به ترتیب حدود ۱۳٪ و ۵٪ در خانم ها و آقایان می باشد [۹].

غربالگری کم کاری تیروئید

در خصوص غربالگری کم کاری تیروئید، هنوز نظر واحدی وجود ندارد. انجمن غدد آمریکا غربالگری افراد مسن به خصوص خانم‌ها را توصیه کرده است [۱۰]. آکادمی پزشکان خانواده آمریکا نیز غربالگری افراد ۶۰ ساله و بالاتر را توصیه می‌کند [۱۱-۱۳]. انجمن‌ها و آکادمی‌های علمی دیگر توصیه به غربالگری کم کاری تیروئید فقط در افراد با خطر بالا دارند [۱۴].

اما در اکثر منابع غربالگری کم کاری تیروئید در موارد زیر توصیه می‌گردد:

- بیماری‌های خودایمنی مانند دیابت نوع ۱ [۱۵ و ۱۶]، آنمی پرئیشیوز [۱۷ و ۱۸]، نارسایی آدرنال
- خویشاوندان درجه یک فرد مبتلا به بیماری خودایمنی تیروئید [۱۹]
- سابقه دریافت ید رادیواکتیو در پرکاری تیروئیدی یا گواترهای چندگانه ای
- رادیوتراپی سرطان‌های سر و گردن [۱۹-۲۱]
- سابقه جراحی تیروئید یا اختلالات کارکرد تیروئید
- افرادی که در معاینه، تیروئید غیرطبیعی دارند
- بیماران با اختلالات روانی، بیماران مصرف‌کننده آمیودارون یا لیتیوم [۲۲-۲۳]
- آلوپسی، ویتیلیگو، تغییرات قوام پوست
- آنمی بدون دلیل مشخص، یبوست، خستگی و بی‌حالی
- فشار خون بالا، دیس ریتمی قلب بدون دلیل مشخص، QT طولانی، نارسایی احتقانی قلب، میوپاتی بدون

دلیل مشخص

- دمانس، قاعدگی دردناک، اضافه وزن، هیپرکلسترولمی، هیپرلیپیدمی

اتیولوژی کم کاری تیروئید

شایع ترین علت کم کاری تیروئید (در کشورهای پیشرفته) بیماری «تیروئیدیت هاشیموتو» است که در آن غده تیروئید دچار التهاب می شود. تیروئیدیت هاشیموتو یک بیماری خودایمنی است که در دستگاه ایمنی بدن پادتن هایی تولید می کنند که به جای عوامل خارجی، به غده تیروئید حمله و آن را تخریب می کنند. تیروئیدیت همچنین ممکن است به علت عفونت ویروسی ایجاد شود (شکل ۱-۱).

TABLE 1
Causes of Hypothyroidism
Chronic autoimmune thyroiditis
Treated Graves' disease
Radioactive iodine therapy
Subtotal thyroidectomy
Antithyroid drugs
Head and neck surgery
Radiation therapy to the head, neck or chest area
Iodine deficiency
Medications: lithium, iodine, amiodarone (Cordarone)
Secondary hypothyroidism (hypopituitarism)
Idiopathic
Congenital

شکل ۱-۱: علل شایع کم کاری تیروئید [۲۴]

یافته های بالینی کم کاری تیروئید

شکایات کم کاری تیروئید، غیراختصاصی و شبیه شکایاتی هستند که ممکن است تنها با تغییر در شیوه زندگی و بدون وجود بیماری همراه بروز یابند یا به علت سایر بیماری ها ایجاد شده باشند. در مطالعه شیوع بیماری های تیروئید کلرادو این موضوع به خوبی مشاهده شده است. یافته های این مطالعه نشان داد که شکایات مرتبط با کم کاری تیروئید در ۱۷/۹٪ بیماران مبتلا به کم کاری آشکار تیروئید وجود داشت در حالی که ۱۵/۴٪ بیماران

دچار کم کاری تحت بالینی تیروئید و ۱۳/۴٪ افراد طبیعی نیز این شکایات را داشتند. علائم کم کاری تیروئید غیر اختصاصی هستند و برخی از آنها در بسیاری از افراد سالم نیز مشاهده می شوند، لذا از سیستم های نمره دهی برای تشخیص کم کاری تیروئید نمی توان استفاده کرد. برخی علائم و نشانه های بیماری کم کاری تیروئید بر اساس حساسیت و ویژگی تشخیصی در جدول (۱-۱) نشان داده شده است [۲۵].

جدول ۱-۱: علائم و نشانه های کم کاری تیروئید بر حسب حساسیت و ویژگی تشخیصی [۲۵]

ردیف	علامت یا نشانه	درصد حساسیت	درصد ویژگی
۱	خشونت صدا	۵/۵	۹۵
۲	یبوست	۶/۱	۹۵
۳	پف کردگی دور چشم	۱۱/۳	۹۰/۲
۴	احساس سرما	۱۴/۶	۸۸/۲
۵	خستگی زیاد	۱۸/۳	۸۴
۶	ضعف عضلانی	۲۲/۲	۸۱/۵
۷	اختلال تفکر	۲۲/۳	۸۱/۵
۸	اختلال حافظه	۲۴/۵	۷۹/۱
۹	خشکی پوست	۲۳/۸	۷۴/۷

انواع کم کاری تیروئید

در یک تقسیم بندی می توان کم کاری تیروئید را به کم کاری اولیه و کم کاری ثانویه تقسیم بندی نمود:

• کم کاری اولیه:

در کم کاری اولیه به هر علتی غده تیروئید قادر نیست که هورمون های تیروئیدی را تولید نماید. بیش از ۹۵ درصد از موارد مبتلایان به کم کاری تیروئید از نوع اولیه می باشند.

• کم کاری ثانویه:

در کم کاری ثانویه غده تیروئید سالم است، اما به علت وجود نقص در غده هیپوفیز یا غده هیپوتالاموس دستور تولید هورمون ها به غده تیروئید صادر نمی شود، در نتیجه غده تیروئید کم کار می شود.

تشخیص کم کاری تیروئید

افزایش سطح تیروتروپین (TSH) سرم، اولین نشانه کم کاری خفیف تیروئید می باشد. در مراحل ابتدایی کم کاری اولیه تیروئید، افزایش TSH سرم، غالباً تنها اختلال آزمایشگاهی قابل مشاهده است [۲۵]. بنابراین، اولین آزمایش در غربالگری اختلالات عملکرد تیروئید و همچنین ارزیابی کفایت درمان جایگزینی، در بیماران مبتلا به کم کاری اولیه تیروئید، اندازه گیری غلظت سرمی TSH می باشد [۲۶].

در بیماری های غیر تیروئیدی، سطح TSH سرم می تواند تغییر کرده و تفسیر نتیجه آزمایش را با چالش روبه رو نماید. در بیمارانی که با یک بیماری حاد در بیمارستان بستری شده اند، ممکن است که سطح TSH سرم سرکوب شده باشد. در بیماران به شدت بدحال، به خصوص افرادی که دوپامین با دوزهای فارماکولوژیک یا گلوکوکورتیکوئید دریافت می کنند، ممکن است سطوح سرمی TSH در مقادیر کمتر از $0.1 \mu\text{U/l}$ همراه با شاخص تیروکسین آزاد^۱ پایین تراز طبیعی دیده شود [۲۷]. همچنین ممکن است که در مرحله بهبودی از یک بیماری غیر تیروئیدی مثل سپسیس، سطوح TSH سرم به مقادیر بالاتر از محدوده مرجع برسد، هر چند در این شرایط، عموماً سطح TSH بالاتر از $20 \mu\text{U/l}$ نمی باشد [۲۸].

در مطالعات مختلف انجام شده برای تعیین شیوع کم کاری تیروئید در مناطق مختلف جهان، سطوح مختلفی از TSH ($4/4$ تا $10 \mu\text{U/l}$)، به عنوان حد بالای طبیعی یا نقاط برش^۲ در نظر گرفته شده اند [۲۹-۳۱]. آزمایشگاه های کشور ما نیز به دلیل عدم دسترسی به محدوده های مرجع متناسب با جنس و سن که در جمعیت ایرانی تعیین شده باشد، معمولاً محدوده های تعیین شده توسط سازندگان کیت ها را در گزارش نتایج بیماران لحاظ می نمایند. بنابر این در حال حاضر برای ارزیابی نتیجه TSH سرم از محدوده های طبیعی ذکر شده در برگه آزمایش به عنوان محدوده مرجع استفاده می شود.

¹ free T4 index- FT4I

² Cut off

محدوده مرجع TSH با افزایش سن تغییر پیدا می کند. پس از سن ۳۰ تا ۳۹ سالگی، به ازای هر ۱۰ سال افزایش سن، سطح TSH سرم در صدک ۹۷/۵، به اندازه ۰/۳ میلی واحد در میلی لیتر، افزایش می یابد. وزن بدن، وضعیت آنتی بادی های تیروئیدی و میزان ید ادراری، بر این محدوده ها تأثیری ندارند [۳۲]. در مطالعات نشان داده شده که در افراد بالاتر از ۸۰ سال، حد بالای محدوده مرجع ممکن است به mu/l ۷/۵ برسد [۳۳].

بر اساس توصیه انجمن تیروئید و انجمن متخصصین غدد بالینی آمریکا، اگر محدوده مرجع تعیین شده برای یک روش نسل سوم اندازه گیری TSH، در یک منطقه با دریافت کافی ید در دسترس نبود، می توان حد بالای ۱۰ mu/l را در نظر گرفت [۲۹]. کما این که در یک مطالعه مبتنی بر جمعیت در شهر تهران، محدوده طبیعی TSH با روش الکتروکمی لومنیسانس در جمعیت ایرانی ۰/۳ تا mu/l ۵ گزارش شد [۳۴].

علاوه بر موارد فوق، سطح TSH سرم به طور طبیعی تغییرات مختصری را طی شبانه روز نشان می دهد. به همین دلیل ممکن است سطح TSH سرم در زمان های مختلف طی شبانه روز تا ۵۰٪ مقادیر میانگین تغییر کند [۳۵]. همچنین سطح TSH سرم می تواند در نمونه های مختلف اخذ شده در زمان های یکسان در روزهای مختلف، متفاوت باشد [۳۶ و ۳۷]. کمتر بودن میزان TSH در ساعات پایانی بعدازظهر و بالاتر رفتن آن در حوالی زمان خواب می باشد [۲۶]. از آنجا که اکثر موارد اندازه گیری TSH در کار بالینی و بیماران غیر بستری، در فاصله زمان ۸ صبح تا ۶ بعد از ظهر انجام می شود و به طور معمول محدوده های مرجع TSH در نمونه های اخذ شده در همین بازه زمانی تعیین می گردند، این تغییرات شبانه روزی تأثیری در تفسیر نتایج آزمایش و تشخیص نخواهد داشت [۳۶]. سطح TSH سرم می تواند در نمونه های مختلف اخذ شده در زمان های یکسان در روزهای مختلف تا ۴۰٪ تفاوت را نشان دهد [۳۷]. لذا تغییرات سطح TSH سرم در محدوده مرجع به میزان ۴۰ تا ۵۰ درصد، لزوماً نشان دهنده تغییر در وضعیت عملکرد تیروئید نیست [۲۶].

آنتی بادی های مداخله گر از جمله آنتی بادی های ضد حیوانی که در انسان ایجاد می گردند (آنتی بادی های هتروفیل)، فاکتور روماتوئید و اتوآنتی بادی های ضد TSH می توانند به صورت کاذب موجب افزایش TSH گردند [۳۸]. بنابراین در چنین مواردی باید افزایش کاذب سطح TSH در اثر آنتی بادی های مداخله گر را در نظر گرفت.

غلظت تیروکسین آزاد (FT4) در مقادیر پایین تر از محدوده مرجع، چه در کم کاری اولیه تیروئید که TSH سرم بالا است و چه در کم کاری مرکزی که TSH سرم طبیعی یا پایین است، تشخیص کم کاری تیروئید را قطعی می نماید [۳۹ و ۴۰]. به علاوه بررسی وضعیت سطح تیروکسین آزاد سرم (FT4) برای پی بردن به وضعیت اتصال T4 به پروتئین های سرم و افتراق تشخیص کم کاری آشکار تیروئید از کم کاری تحت بالینی آن ضروری است [۴۱]. بنابراین در بررسی اولیه کم کاری تیروئید، باید وضعیت FT4 نیز ارزیابی گردد. این ارزیابی می تواند به صورت اندازه گیری مستقیم FT4 به روش سنجش ایمنی (ایمونواسی) بوده یا از طریق اندازه گیری تیروکسین تام (TT4) و آزمایش T3-Resin-uptake محاسبه و شاخص تیروکسین آزاد (FT4 I) انجام گردد.

راهنمای بالینی انجمن تیروئید بریتانیا، محدوده مرجع FT4 را در بالغین 0.7 تا 1.9 ng/dl گزارش نموده است [۴۲]. همانطور که در مورد TSH ذکر گردید، به دلیل محدودیت در دسترسی به محدوده های مرجع در جمعیت ایرانی، معمولاً آنچه که در گزارشات آزمایشگاه های بالینی به عنوان محدوده مرجع ارائه می شود، محدوده های تعیین شده توسط سازندگان کیت ها می باشد. نتایج یک پژوهش مبتنی بر جمعیت در شهر تهران، محدوده مرجع FT4 را 0.9 تا 1.5 ng/dl گزارش نموده است [۳۴].

برای تشخیص کم کاری مرکزی تیروئید استفاده از TSH به تنهایی جایگاه چندانی ندارد چون غلظت این هورمون ممکن است پایین، طبیعی یا حتی اندکی افزایش یافته باشد. در موارد شک به کم کاری مرکزی تیروئید تشخیص براساس FT4 یا FT4I می باشد.

درمان هیپو تیروئیدی

بیماران دارای TSH بالای $10 \mu\text{u/l}$ در معرض خطر نارسایی قلبی و مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی بوده و درمان با لووتیروکسین را باید برای آن‌ها مدنظر داشت. برای بیماران دارای سطوح TSH کمتر از 10 (محدوده بالایی طبیعی آزمایشگاه)، درمان باید بر اساس عوامل منحصر به فرد به خصوص در بیماران دارای علائم کم کاری تیروئید، یا شواهد بیماری آترواسکلروتیک قلبی عروقی، نارسایی قلبی، TPO Ab مثبت، یا عوامل خطر این بیماری ها مد نظر قرار گیرد. لووتیروکسین به عنوان داروی انتخابی درمان کم کاری تیروئید توصیه می شود [۴۳ و ۴۴].

اگرچه یافته های کوتاه مدت در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید نشان داده که لیوتیرونین سه بار در روز ممکن است اثرات مفیدی بر پارامترهایی مثل وزن و چربی ها داشته باشد، ولی در حال حاضر با توجه به نیمه عمر کوتاه و سطح سرمی متغیر در ساعات روز، استفاده از آن به تنهایی برای درمان کم کاری تیروئید پیشنهاد نمی شود. شواهد قوی پایدار در مورد ارجحیت درمان ترکیبی (لووتیروکسین + لیوتیرونین) بر درمان با لووتیروکسین تنها وجود ندارد. بنابراین استفاده روتین از درمان ترکیبی به عنوان یک روش درمانی در کم کاری تیروئید اولیه توصیه نمی گردد [۴۵-۴۷].

داروها و بیماری های مختلفی می توانند بر تیروئید اثر گذاشته یا باعث اختلال در تست های تیروئید بدون اختلال واقعی در عملکرد آن شوند. از این منظر می توان این موارد را به صورت زیر دسته بندی کرد:

الف) تداخل با جذب لووتیروکسین

- از این گروه شایعترین داروها عبارتند از انواع نمک های کلسیم (کربنات، سیرات، استات)، هیدروکسید آلومینیم، انواع مولتی ویتامین ها، مهار کننده های پمپ پروتون (PPI)، آنتاگونیست های گیرنده H₂،

سوکرالفیت

- سندرم های سو جذب: سلیاک، آکلریدریا

- تغذیه: صرف همراه غذا، غذاهای پر فیبر

ب) تولید و ترشح هورمون غده تیروئید (اثر مستقیم و غیرمستقیم بر غده تیروئید)

- مصرف ید

- آمیودارون

- مواد حاجب حاوی ید

- لیتیوم

پ) القای تیروئیدیت:

- آمیودارون

- اینترفرون آلفا

- لیتیوم

ت) اثر مستقیم و غیرمستقیم بر محور هیپوتالاموس هیپوفیز

- آگونیست های دوپامین بروموکریپتین

- گلوکوکورتیکوئیدها

- متفورمین
- مخدرها مانند هروئین
- مهارکننده های گیرنده دوپامین
- ث) افزایش کلیرانس
- فنوباریتال
- فنی توئین
- کاربامازپین
- ریفامپین
- سرتالین

عوامل موثر بر پروتئین های حامل

در سرم مقدار اندکی از هورمون های تیروئید به صورت آزاد وجود دارند. در واقع فقط ۰/۰۳٪ از T4 و ۰/۳٪ از T3 بصورت آزاد در سرم می باشند و مابقی به صورت متصل به پروتئین ها (گلوبولین متصل شونده به تیروکسین، آلبومین و پره آلبومین) می باشند. فقط جز آزاد از نظر بیولوژی فعال بوده و در مکانیسم فیدبک اثرگذار است. لذا تمام مواردی که غلظت پروتئین های متصل شونده را افزایش می دهند (مانند بارداری و استفاده از داروهای حاوی استروژن)، غلظت تام هورمون ها (T3 و T4) را بالا می برند، و نیز بر مقادیر آزاد و در نتیجه غلظت TSH اثری ندارند. عکس این موضوع نیز صادق است یعنی مواردی که منجر به کاهش پروتئین های متصل شونده می شوند مقدار تام سرمی هورمون های تیروئید را کاهش می دهند (جدول ۱-۲) [۴۸].

جدول ۱-۲. عواملی که اتصال تیروکسین و تری یدوتیرونین به پروتئین ها را در سرم تغییر می دهند [۴۸]

افزایش دهنده TBG	کاهنده TBG	مهار کننده های اتصال
ارثی	ارثی	سالیسیلات ها
بارداری	آندروژن ها	فوروزماید
زمان نوزادی	استروئیدهای آنابولیک	اسیدهای چرب آزاد
استروژن ها	گلوکوکورتیکوئیدها	فنی توئین
هپاتیت	بیماریهای شدید	کاربامازین
پورفیری	نارسایی کبدی	NSAIDs (متغیر، گذرا)
هروئین	نفروز	هیپارین
متادون	اسید نیکوتینیک	
میتوتان	ال- اسپازیناز	
۵- فلورواوراسیل		
SERMS (مانند تاموکسيفن)		
پرفنازین		

اثر آهن

یکی از عناصری که در سالهای اخیر در درمان کم کاری تیروئید مورد توجه جدی قرار گرفته است، آهن می باشد.

تجربیات حیوانی و انسانی بیانگر این هستند که کمبود آهن سبب اختلال در متابولیسم تیروئید می شود. در موش، کمبود آهن غلظت هورمون های تیروئیدی سرم را کاهش می دهد. کمبود آهن از طریق کاهش فعالیت ۵ دیدیناز کبدی، تبدیل T4 به T3 را در سلول های محیطی کاهش داده و پاسخ TSH به TRH را مختل می نماید [۴۹ و ۵۰]. در مطالعات انسانی نیز در بزرگسالانی که دچار کمبود آهن هستند، غلظت سرمی T3 و T4 نسبت به گروه شاهد کاهش یافته [۵۱ و ۵۲] و غلظت سرمی TSH افزایش یافته است [۵۳].

مکانیسم دقیق این مدعا، هنوز به درستی مشخص نیست. اما مشخص شده است که، فقر آهن می تواند منجر به نقص در سنتز هورمون های تیروئیدی از طریق کاهش فعالیت آنزیم تیروئید پراکسیداز (تیروپراکسیداز) شود همچنین در صورت وجود آنمی فقر آهن پاسخ درمانی هیپوتیروئیدی نیز کاهش می یابد. کم خونی فقر آهن

باعث کاهش محتوای هورمون‌های تیروئیدی پلاسما، کاهش متابولیسم آن‌ها، کاهش تری‌یدوتیرونین (T3)، کمبود هورمون‌ها در بافت‌ها، کاهش آنزیم هپاتیک تیروکسین‌دیناز، کاهش تخریب محیطی تیروکسین به تری‌یدوتیرونین و کند کردن پاسخ TSH به هورمون آزادکننده اش می‌شود. همچنین دو مرحله از ساخت هورمون‌های تیروئیدی به وسیله آنزیم تیرو پراکسیداز کاتالیز می‌شوند که هر دو وابسته به آهن می‌باشند [۲-۴]. علاوه بر اعمال متابولیکی، هورمون‌های تیروئیدی روی خونسازی نیز مؤثر هستند. در میان بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدیسم آئمی نروسیتیک نورموکرومیک نسبتاً شایع است که بیشتر به علت کاهش در توده گلوبول‌های قرمز به علت کاهش تکثیر رده اریتروئیدی است. هورمون‌های تیروئیدی ممکن است از طریق افزایش تولید اریتروپوئیتین یا فاکتورهای خون‌ساز روی خونسازی مؤثر باشد. در برخی مطالعات ذکر شده است که بین هیپوتیروئیدیسم و میزان پایین آهن سرم، ویتامین B12، فولات ارتباط وجود دارد [۵۴].

۱-۳- اهداف تحقیق

هدف اصلی

اثر آهن بر بهبود عملکرد تیروئید در زنان مبتلا به هایپوتیروئیدی تعیین می‌گردد

اهداف ویژه

۱. تعیین میانگین TSH قبل از درمان در دو گروه
۲. تعیین میانگین TSH بعد از درمان در دو گروه
۳. مقایسه میانگین TSH قبل و بعد از درمان در دو گروه
۴. تعیین میانگین T3 قبل از درمان در دو گروه
۵. تعیین میانگین T3 بعد از درمان در دو گروه
۶. مقایسه میانگین T3 قبل و بعد از درمان در دو گروه

۷. تعیین میانگین T4 قبل از درمان در دو گروه
۸. تعیین میانگین T4 بعد از درمان در دو گروه
۹. مقایسه میانگین T4 قبل و بعد از درمان در دو گروه
۱۰. تعیین میانگین هموگلوبین قبل از درمان در دو گروه
۱۱. تعیین میانگین هموگلوبین بعد از درمان در دو گروه
۱۲. مقایسه میانگین هموگلوبین قبل و بعد از درمان در دو گروه
۱۳. تعیین میانگین فریتین قبل از درمان در دو گروه
۱۴. تعیین میانگین فریتین بعد از درمان در دو گروه
۱۵. مقایسه میانگین فریتین قبل و بعد از درمان در دو گروه
۱۶. تعیین میانگین آهن سرم قبل از درمان در دو گروه
۱۷. تعیین میانگین آهن سرم بعد از درمان در دو گروه
۱۸. مقایسه میانگین آهن سرم قبل و بعد از درمان در دو گروه
۱۹. تعیین میانگین TIBC قبل از درمان در دو گروه
۲۰. تعیین میانگین TIBC بعد از درمان در دو گروه
۲۱. مقایسه میانگین TIBC قبل و بعد از درمان در دو گروه

۱-۴- سوالات پژوهش

۱. میانگین TSH قبل از درمان در دو گروه چقدر است؟
۲. میانگین TSH بعد از درمان در دو گروه چقدر است؟
۳. میانگین T3 قبل از درمان در دو گروه چقدر است؟

۴. میانگین T3 بعد از درمان در دو گروه چقدر است؟
۵. میانگین T4 قبل از درمان در دو گروه چقدر است؟
۶. میانگین T4 بعد از درمان در دو گروه چقدر است؟
۷. میانگین هموگلوبین قبل از درمان در دو گروه چقدر است؟
۸. میانگین هموگلوبین بعد از درمان در دو گروه چقدر است؟
۹. میانگین فریتین قبل از درمان در دو گروه چقدر است؟
۱۰. میانگین فریتین بعد از درمان در دو گروه چقدر است؟
۱۱. میانگین آهن سرم قبل از درمان در دو گروه چقدر است؟
۱۲. میانگین آهن سرم بعد از درمان در دو گروه چقدر است؟
۱۳. میانگین TIBC قبل از درمان در دو گروه چقدر است؟
۱۴. میانگین TIBC بعد از درمان در دو گروه چقدر است؟

فرضیات پژوهش

- میانگین TSH قبل و بعد از درمان در دو گروه تفاوت ندارد.
۱. میانگین T3 قبل و بعد از درمان در دو گروه تفاوت ندارد.
 ۲. میانگین هموگلوبین قبل و بعد از درمان در دو گروه تفاوت ندارد.
 ۳. میانگین T4 قبل و بعد از درمان در دو گروه تفاوت ندارد.
 ۴. میانگین فریتین قبل و بعد از درمان در دو گروه تفاوت ندارد.
 ۵. میانگین TIBC قبل و بعد از درمان در دو گروه تفاوت ندارد.
 ۶. میانگین آهن سرم قبل و بعد از درمان در دو گروه تفاوت ندارد.

هدف کاربردی

با توجه به اینکه کم کاری تیروئید و فقر آهن در زنان هر دو مشکل شایعی است و آهن می تواند در بسیاری از فرایندهای هورمونی موثر باشد و در صورت عدم درمان آنمی پاسخ درمانی هیپوتیروئیدی کاهش می یابد. در صورت مشخص شدن تاثیر مثبت مکمل آهن بر سیر بالینی و نتایج درمان در بیماران هیپوتیروئید، می توان با اقدامی ساده و کم هزینه به بهبود درمان این دسته از بیماران کمک نمود.

فصل دوم

بررسی متون

۲-۱- مروری بر مطالعات انجام شده

کلاتر و همکاران [۵۵] در سال ۲۰۱۰ در مطالعه ای به بررسی اثر آهن و لووتیروکسین در بیماران هایپوتیروئید ساب کلینیکال مبتلا به آنمی فقر آهن مراجعه کننده به کلینیک غدد طی سال ۱۳۸۸ پرداختند. این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی روی ۶۰ بیمار انجام گرفت. بیماران در سه گروه قرار گرفتند. گروه اول یک قرص آهن (صد میلی در روز) و گروه دوم قرص لووتیروکسین و گروه سوم قرص آهن و لووتیروکسین دریافت کردند. متغیرهای TSH، هموگلوبین و فریتین در این بیماران ابتدا و سه ماه بعد از مداخله اندازه گیری شد. بیماران شامل ۳۰ مرد با میانگین سنی ۳۳ سال و ۳۰ زن با میانگین سنی ۳۲ سال بودند. میانگین هموگلوبین در گروه اول ۰/۰۵ گرم در دسی لیتر افزایش داشت ($P=0/9$)، میانگین هموگلوبین در گروه دوم ۰/۲۶ گرم در دسی لیتر افزایش داشت ($P=0/1$) و در گروه سوم میانگین هموگلوبین ۱/۸ گرم در دسی لیتر افزایش داشت ($P=0/01$). افزایش معناداری در سطح فریتین در گروه اول و دوم مشاهده نشد، در گروه سوم سطح فریتین افزایش معناداری داشت ($P=0/001$). یعنی با درمان همزمان آهن و لووتیروکسین بهبود قابل ملاحظه ای در هموگلوبین مشاهده شد.

دانتاس^۱ و همکاران [۵۶] اثر جایگزینی آهن در زنان با هیپو تیروئیدی ساب کلینیکال را بررسی کردند در این مطالعه ۵۷ خانم با هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال و ۶۱ نفر به عنوان گروه کنترل بررسی شدند و مشخص شد که درمان به وسیله آهن باعث افزایش میزان T4 سرم و کاهش TSH می شود. گرچه معنادار نبوده اند و نتیجه گیری شد که مبتلایان به کم کاری تیروئید ساب کلینیکال باید از نظر آنمی ارزیابی شوند تا بدین وسیله پاسخ دهی عملکرد تیروئید در سطح بهتری انجام گیرد.

¹ Duntas

در مطالعه کار آزمایشی بالینی سینمرا^۱ و همکاران [۵۷] در سال ۲۰۰۹ با عنوان (تغییرات هماتولوژیک لوتیروکسین در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال و آنمی فقر آهن) بیماران به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. گروه اول تحت درمان با آهن به تنهایی به میزان ۲۴۰ میلی گرم در روز قرار گرفتند و گروه دوم علاوه بر آهن، ۷۵ میکروگرم لوتیروکسین نیز دریافت نمودند. سطح سرمی هموگلوبین، هماتوکریت، گلبول های قرمز، آهن سرم، TIBC و قبل و بعد از مداخله اندازه گیری شد و نتایج حاکی از آن بود که میانگین هموگلوبین در گروه اول افزایش یافت. همچنین میانگین افزایش آهن سرم در گروه دوم ۶/۴۷ $\mu\text{g/dl}$ بیشتر از گروه اول بود ($p < 0,001$). همچنین میانگین سطح سرمی هموگلوبین، گلبول های قرمز، هماتوکریت و سطح فریتین در گروه دوم به مراتب بالاتر بود.

افتخاری و همکاران [۵۸] در یک مطالعه کار آزمایشی بالینی دو سو کور در فاصله سالهای ۱۳۸۱ الی ۱۳۸۲ در ناحیه ای از جنوب ایران تعداد ۱۰۳ نوجوان دختر مبتلا به فقر آهن را انتخاب کردند که از این تعداد ۹۴ تای آنها مطالعه را تا انتها ادامه دادند. شرکت کنندگان به صورت تصادفی به دو گروه، یکی گروهی که ۵ روز در هفته ۳۰۰ میلی گرم سولفات فرو و گروهی دیگر که ۵ روز در هفته دارو نما دریافت می کردند. مدت مطالعه ۱۲ هفته بوده است. در ابتدا و انتهای مطالعه نمونه خون جهت تعیین هموگلوبین، هماتوکریت، فریتین سرم، آهن سرم، T3RU, T3, T4 و کاهش معنی داری در RT3 در مقایسه با ابتدای مطالعه صورت گرفت (به ترتیب ۱۲ درصد با $p < 0,001$ و ۵/۳ درصد با $p < 0,001$ و ۱۶ درصد با $P < 0,05$ و ۴۷ درصد با $P < 0,001$) همچنین این تغییرات در مقایسه با گروه دارو نما معنی دار بوده است. تغییر در مقدار FT3 و TSH معنی دار نبوده است اما

^۱Cinemre

FT4 در ابتدا و انتها در گروه درمان تفاوت معنی داری داشته است (۳/۱۰ در مقایسه با ۴/۱۱ با $P < ۰/۰۰۱$) این مطالعه نشان می دهد که بهبود وضعیت آهن افراد، با بهبودی تعدادی از هورمون‌های تیروئید همراه است.

رضوانی و همکاران [۵۹] در سال ۲۰۱۶ مطالعه ای بر روی ۵۰ بیمار با هدف بررسی ارتباط کم خونی فقر آهن و هیپوتیروئیدی انجام دادند. بیماران به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول بیمارانی که دچار کم خونی فقر آهن بوده و از لحاظ هیپوتیروئیدی مورد بررسی قرار گرفتند و گروه دوم بیمارانی مبتلا به هیپوتیروئیدی بوده و از لحاظ کم خونی مورد بررسی قرار گرفتند. از تمامی بیماران مذکور آزمایشهای لازم جهت تشخیص هیپوتیروئیدی و کم خونی فقر آهن به عمل آمد. از کل ۲۴ بیمار منتخب مبتلا به هیپوتیروئیدی ۱۲ مورد (۵۰ درصد) مبتلا به آنمی فقر آهن بودند که بیشتر از نرمال جامعه (۱۵ درصد) می باشد و از کل ۲۶ بیمار منتخب مبتلا به آنمی فقر آهن ۸ مورد (۳۰/۸ درصد) مبتلا به هیپوتیروئیدی بودند که در افراد نرمال جامعه ۵ درصد می باشد و نشان می دهد که ابتلای همزمان این دو بیماری بیش از افراد نرمال جامعه بدون ابتلا به هیچ یک از این بیماری‌ها، می باشد. با توجه به نتایج به دست آمده در این مطالعه و شیوع بالای هیپوتیروئیدی در بیماران مبتلا به فقر آهن و همچنین شیوع بالای فقر آهن در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی به نظر میرسد که بین ابتلا به هیپوتیروئیدی و فقر آهن همراهی وجود دارد.

کاظمی و همکاران [۶۰] در سال ۲۰۱۰ مطالعه ای با هدف ارتباط بین هایپوتیروئیدیسم و آنمی انجام دادند. آنها ۷۰ نفر را که تحت درمان با لووتیروکسین بودند از نظر بهبود آنمی در مدت سه ماه بررسی کردند و در ۴۳ نفر در پایان ماه سوم آنمی با دریافت لووتیروکسین اصلاح گردید که نشان می دهد در جمعیت ایرانی نیز بین هایپوتیروئیدی و کم خونی همراهی وجود دارد.

کوگدنیز^۱ و همکاران [۶۱] در سال ۲۰۱۰ مطالعه ای با تاثیر کم خونی فقر آهن در عملکرد تیروئید انجام دادند. ۴۲ بیمار مبتلا به آنمی و ۳۸ نفر فرد سالم بدون آنمی وارد مطالعه شدند. قبل از درمان با آهن سطح TSH در گروه بیمار بالاتر از گروه کنترل بود ($P=0/001$) FT3 بین دو گروه کنترل و بیمار تفاوتی نداشت. همچنین قبل از درمان FT4 در گروه بیمار به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود ($P<0/001$) و بعد از درمان FT4 افزایش معنی داری پیدا کرد ($P=0/001$) نتایج نشان داد که هایپوتیروئیدیسم در کمبود آهن بیشتر دیده می شود. دریافت مکمل های آهن منجر به تغییرات آزمون های تیروئیدی می شود.

داهیا^۲ و همکاران [۶۲] در سال ۲۰۱۶ مطالعه ای با هدف بررسی ارتباط آهن با هایپوتیروئیدی انجام دادند. ۵۰ بیمار ۲۰-۴۰ سال با هایپوتیروئیدی و ۵۰ بیمار سالم از هر دو جنس وارد مطالعه شدند. هر دو گروه از نظر عملکرد تیروئید و کم خونی بررسی شدند. در گروه مبتلا به کم کاری تیروئید در مقایسه با گروه سالم، سطح فریتین و آهن کاهش یافته و TIBC افزایش یافته بود. نتایج نشان داد که سطح پایین هورمون تیروئیدی با سطح پایین آهن همراهی دارد.

اختر و همکاران [۳] مطالعه ای با هدف تغییرات هورمون های تیروئید در زمان کم خونی فقر آهن انجام دادند. ۷۲ نفر بیمار مبتلا به کم خونی فقر آهن وارد مطالعه شدند. گروه آنمی ۳۶ نفر با سطح فریتین کمتر از ۱۲ میکروگرم در لیتر و گروه سالم ۳۶ نفر با سطح فریتین طبیعی بودند. میزان TSH در گروه آنمی $3/32 \pm 1/5$ میلی واحد در لیتر و گروه کنترل $0/8 \pm 1/89$ میلی واحد در لیتر بود. T4 آزاد در گروه مورد $11/77 \pm 1/6$ پیکو مول در لیتر و در گروه کنترل $13/1 \pm 1/36$ و T3 آزاد در گروه مورد $3 \pm 0/6$ پیکو مول در لیتر و گروه کنترل $0/6 \pm 3/31$ پیکو مول در لیتر بود. همه موارد در بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری داشت. نتایج نشان داد

¹ Gökdeniz

² Dahiya

که ارتباط معناداری بین هورمون تیروئید و کم خونی فقر آهن در هر دو گروه مورد و کنترل دیده می‌شود .
بنابراین درمان کم خونی فقر آهن می‌تواند سبب تغییرات هورمونهای تیروئید شود.

فصل سوم

مواد و روش انجام طرح

۳-۱- جامعه مورد آزمون و نوع مطالعه

جامعه هدف

بیماران زن مبتلا به هایپوتیروئیدی

جمعیت مورد مطالعه

بیماران زن مبتلا به هایپوتیروئیدی مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان امیرالمومنین (ع)

نوع مطالعه

کارآزمایی بالینی تصادفی

۳-۲- حجم نمونه

با توجه به فرمول برای هر گروه کنترل (لووتیروکسین) و گروه مورد (لووتیروکسین و فرسولفات) ۴۷ نفر برآورد می گردد.

$$n = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 (S_1^2 + S_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

$$\alpha = 0.05$$

$$\beta = 0.2$$

$$S_1 = 0.52$$

$$S_2 = 0.51$$

$$d = 0.3$$

$$n_1 = n_2 = 47$$

۳-۳- روش کار

در این پژوهش کارآزمایی بالینی تصادفی، تعداد ۹۴ نفر از زنان ۲۰-۷۰ سال مبتلا به هایپوتیروئیدی (بیماران الزاماً مبتلا به آنمی نمی باشند) که با مصرف لووتیروکسین، TSH آنان برای حد اقل ۶ ماه در محدوده ۰/۵ تا ۵ mu/l بود با نمونه گیری آسان، انتخاب و با روش نمونه گیری بلوکی ساده به دو گروه مساوی تقسیم شدند. هر دو گروه از نظر اطلاعات دموگرافیک نظیر سن، مدت ابتلا به هایپوتیروئیدی، نوع درمان و مدت درمان دریافتی و بیماری های همراه همسان شدند و ضمن اخذ رضایت آگاهانه و تکمیل فرم اطلاعات، از همه بیماران سطح T4-TSH-T3 و پروفایل آهن (SI-TIBC-Ferritin)، در زمان ورود به مطالعه اندازه گیری و ثبت شد. سپس بیماران گروه مداخله لووتیروکسین به همراه روزانه صد میلی گرم آهن خوراکی (فروسولفات شرکت روز دارو) قرار گرفتند و گروه دوم یا گروه کنترل درمان با لووتیروکسین را ادامه دادند. و درمان به مدت ۲ ماه ادامه یافت. آنالیزور نتایج از گروه بندی بیماران اطلاعی نداشت. بعد از گذشت دو ماه مجدداً سطح T4-TSH-T3 و پروفایل آهن (SI-TIBC-Ferritin-Hb) در هر دو گروه اندازه گیری شد، کلیه آزمایشها در یک آزمایشگاه انجام شد. نتایج قبل و بعد در بیماران پس از پایان درمان تحت آنالیز قرار گرفت. دوز لووتیروکسین بر اساس TSH هدف تعدیل شد.

برای تصادفی سازی^۱ از پاکت های بسته شماره دار استفاده شد و داروها در پاکت های بسته به بیماران داده شد. بیماران دو گروه از نوع داروی دریافتی و گروهی که در آن قرار دارند مطلع نبودند، پزشک معالج هم از نوع دارویی که به بیمار داده می شد اطلاع نداشت.

1 Randomization

۳-۴- روش نمونه گیری

همه بیماران جهت آزمایش نمونه خون به آزمایشگاه مرجع دانشگاه علوم پزشکی اراک ارجاع داده شدند . در آزمایشگاه فوق از کیت شرکت سازنده وایداس استفاده شد. قبل از درمان و دو ماه بعد از اتمام درمان مقدار T3 -TSH -T4 و سطح SI-TIBC-Ferritin-Hb در تمامی بیماران اندازه گیری شد.

۳-۴-۱- معیارهای ورود به مطالعه

• زنان هایپوتیروئیدی با TSH ۰/۵ تا ۵ $\mu\text{u/l}$ که حداقل برای ۶ ماه نیازی به تغییر دوز لووتیروکسین نداشتند.

• سن ۲۰ تا ۷۰ سال

۳-۴-۲- معیارهای خروج از مطالعه

• بارداری

• شیردهی

• هر بیماری مزمن از قبیل بیماری های بیماری کبدی و کلیوی

• عدم تحمل گوارشی قرص آهن

• بیماران مبتلا به کانسرتیروئید

• عدم رضایت بیماران

۳-۵- تعریف متغیرها

متغیرها در جدول ۳-۱ نشان داده شده است

جدول ۳-۱: تعریف متغیرها

واحد اندازه گیری متغیر	مقیاس متغیر				نوع متغیر							نام متغیر
	کمی		کیفی		بر اساس نوع متغیر			بر اساس اهداف تحقیق				
	نسبتی	فاصله ای	رتبه ای	اسمی	کیفی	کمی پیوسته	کمی گسسته	مداخله گر	زمینه ای	وابسته	مستقل	
سال	*						*		*			سن
mu/l		*					*			*		TSH
mcg/dl		*					*			*		T4
ng/dl		*					*			*		T3
g/dl		*					*				*	هموگلوبین
mg		*					*				*	آهن سرم
mcg/l		*					*				*	فریتین
mg/dl		*					*				*	TIBC
mg				*							*	قرص آهن

۳-۶- روش آماری تجزیه و تحلیل اطلاعات

در این مطالعه از نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ برای آنالیز داده‌ها استفاده شد. در آنالیز توصیفی برای داده‌های کمی

از میانگین و انحراف معیار استفاده کردیم. جهت مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه از آزمون تی-استیودنت^۱

^۱ Student's T-test

و من-ویتنی^۱ به ترتیب بر حسب توزیع نرمال یا غیر نرمال و جهت مقایسه متغیرهای درون گروهی به صورت قبل و بعد از آزمون تی- نمونه های زوجی^۲ یا معادل غیر پارامتریک آن ویلکاکسون^۳ استفاده شد.

خطاهای تصادفی و سیستماتیک و روش حل آن ها

Selection Bias که نمونه ها بطور تصادفی در دو گروه توزیع می شوند.

Measurement Bias که تمام نمونه ها در یک آزمایشگاه انجام می شوند.

۳-۷- ملاحظات اخلاقی

- عدم انتشار نتایج خام
- عدم ذکر نام و نام خانوادگی
- حذف نمونه ها بر اساس معیارهای خروج در هر مرحله از تحقیق و ارجاع جهت سایر درمان های ضروری

این طرح پس از تصویب در شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام شد و بیماران به اختیار وارد مطالعه شدند و در هر زمان می توانستند از مطالعه خارج شوند. کلیه اطلاعات بیماران محرمانه می باشد.

محدودیت های اجرایی طرح و روش کاهش آن ها

محدودیت ها:

۱- عدم ادامه مشارکت در طرح

۲- واکنش احتمالی دارویی

۳- عدم مصرف کامل دارو در بیماران

¹Mann-Whitney
² Paired sample T-test
³ Wilcoxon

راه حل‌ها:

۱- جایگزین کردن نمونه‌های دیگر به جای بیمارانی که مایل به ادامه همکاری نیستند

۲- قطع درمان و مراجعه جهت رفع مشکلات احتمالی

۳- پیگیری تلفنی و تشویق بیماران به مصرف کامل دارو

فصل چهارم

نتایج آماری

۴-۱- نتایج

این پژوهش یک مطالعه کارآزمایی بالینی می باشد که بر روی ۹۵ بیمار با هدف بررسی اثر آهن بر عملکرد تیروئید در زنان مبتلا به هایپوتیروئیدی انجام گرفت. در تجزیه و تحلیل اطلاعات، ابتدا توزیع نرمال بودن داده ها از آزمون K-S مورد بررسی قرار گرفت و در صورتی که توزیع متغیرها نرمال بود از آزمون های پارامتریک (تی-استیودنت^۱ برای مقایسه متغیرها بین دو گروه وتی- نمونه های زوجی^۲ برای مقایسه درون گروهی) و در صورتی که غیر نرمال بود از آزمون های غیرپارامتریک (من-ویتنی^۳ برای مقایسه متغیرها بین دو گروه و ویلکاکسون^۴ ای مقایسه درون گروهی) استفاده شد (جدول ۴-۱).

جدول ۴-۱: آزمون توزیع نرمال بودن داده های متغیرهای کمی مورد مطالعه

Asymp . Sig . (2-tailed)	Kolmogorov-Smirnov Z	N		
۰/۱۱۵	۱/۱۹۵	۹۵	قبل از مداخله	<u>TSH (mu /l)</u>
۰/۰۶۷	۱/۳۰۳	۹۵	بعد از مداخله	
۰/۳۳۸	۰/۹۴۲	۹۵	قبل از مداخله	<u>T4(mg/dl)</u>
۰/۲۶۶	۱/۰۰۴	۹۵	بعد از مداخله	
۰/۰۰۱	۱/۹۱۲	۹۵	قبل از مداخله	<u>T3(ng/cc)</u>
۰/۰۲۵	۱/۴۷۹	۹۵	بعد از مداخله	
۰/۴۹۳	۰/۸۳۲	۹۵	قبل از مداخله	<u>HB(g/dl)</u>
۰/۳۶۸	۰/۹۱۹	۹۵	بعد از مداخله	
۰/۲۵۵	۱/۰۱۵	۹۵	قبل از مداخله	<u>Serum Iron</u>
۰/۲۸۸	۰/۹۹۰	۹۵	بعد از مداخله	<u>(mg/dl)</u>
۰/۰۰۰	۲/۱۴۶	۹۵	قبل از مداخله	<u>TLBC(mg/dl)</u>
۰/۰۰۰	۲/۲۴۷	۹۵	بعد از مداخله	
۰/۰۰۲	۱/۸۹۶	۹۵	قبل از مداخله	<u>Ferrtin(mg/dl)</u>

¹ Student's t-test

² Paired sample t-test

³ Mann-Whitney U

⁴ Wilcoxon

با توجه به آزمون فوق در می یابیم که داده های متغیرهای TSH, T4, Hb, Serum Iron دارای توزیع نرمال و بقیه متغیرها توزیع نرمال ندارند.

TSH

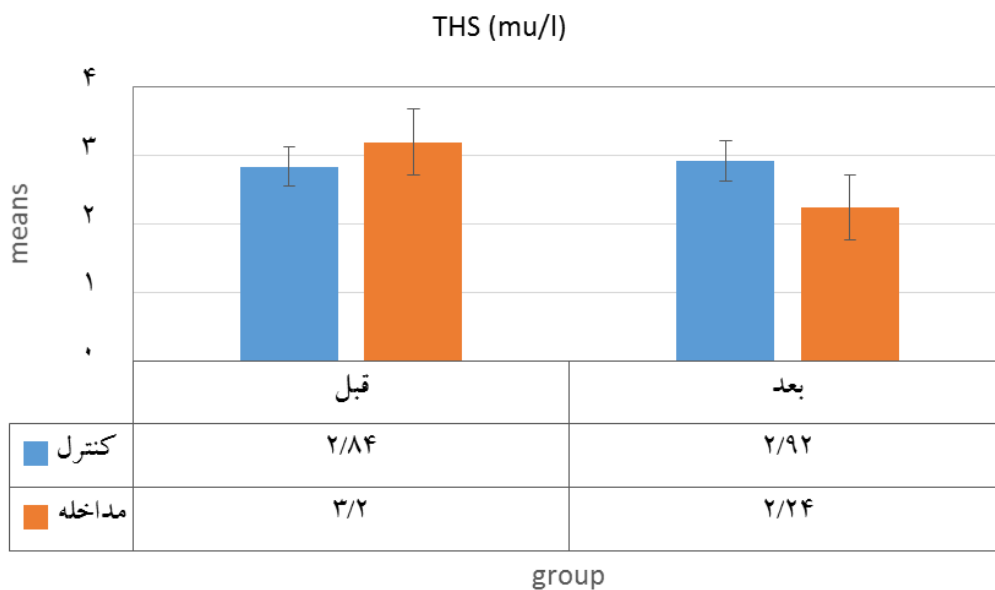
نتایج آزمون تی- استیودنت نشان می دهد میانگین TSH قبل از مداخله در دو گروه اختلاف معنادار آماری ندارد، اما بعد از مداخله میانگین TSH در گروه کنترل و مداخله با یکدیگر اختلاف معنادار آماری دارد. همچنین نتایج آزمون تی- نمونه های زوجی نشان می دهد تغییرات میانگین TSH در گروه مداخله کاهش می معنادار دارد اما در گروه کنترل افزایش داشته که البته معنادار نبوده است (جدول ۴-۲).

جدول ۴-۲: بررسی مقایسه میانگین TSH (mu/l) در زمان های قبل و بعد از مداخله در دو گروه (کنترل و مداخله) (بر حسب میانگین \pm انحراف معیار)

P**	مداخله			کنترل		
	P*	بعد	قبل	P*	بعد	قبل
۰/۰۰۴	۰/۰۰۱	۲/۲ \pm ۱/۰۸	۳/۲ \pm ۱/۲	۰/۲	۲/۹ \pm ۱/۱	۲/۸ \pm ۱/۱

*Paired sample T-test

**Student T-test



T4

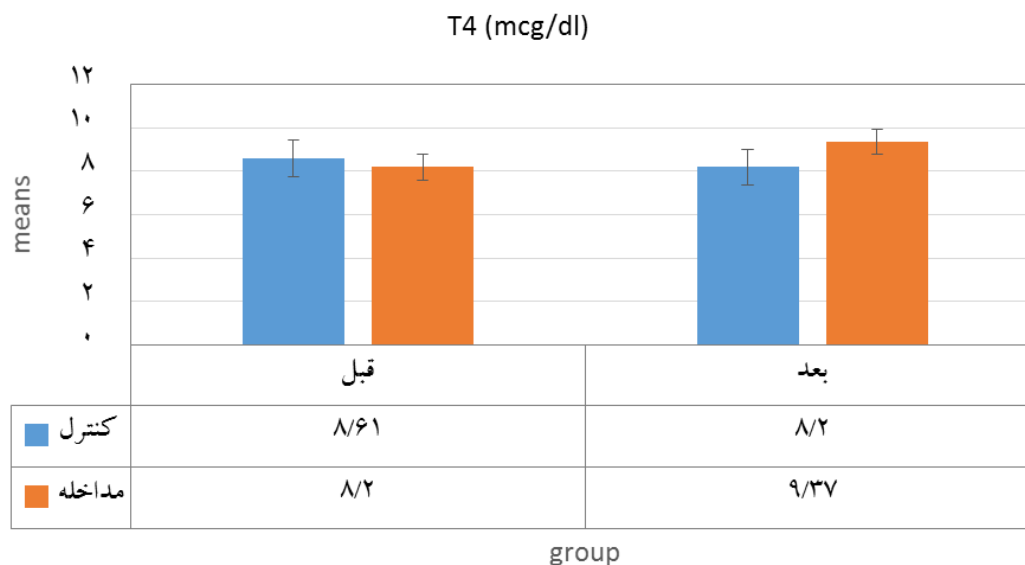
نتایج آزمون تی-استیودنت نشان می دهد میانگین T4 قبل از مداخله در دو گروه اختلاف معنادار آماری ندارد. همچنین نتایج آزمون تی- نمونه های زوجی نشان می دهد تغییرات میانگین T4 در گروه مداخله افزایش معنادار آماری دارد ولی در گروه کنترل کاهش غیر معنادار دارد (جدول ۳-۴).

جدول ۳-۴: بررسی مقایسه میانگین T4 (mcg/dl) در زمان های قبل و بعد از مداخله در گروه کنترل و مداخله (بر حسب میانگین \pm انحراف معیار)

P**	مداخله			کنترل		
	P*	بعد	قبل	P*	بعد	قبل
۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۹/۳ \pm ۱/۴۸	۸/۲ \pm ۱/۲	۰/۰۱۴	۸/۲ \pm ۰/۹	۸/۶ \pm ۰/۷۵

*Paired sample T-test

**Student T-test



T3

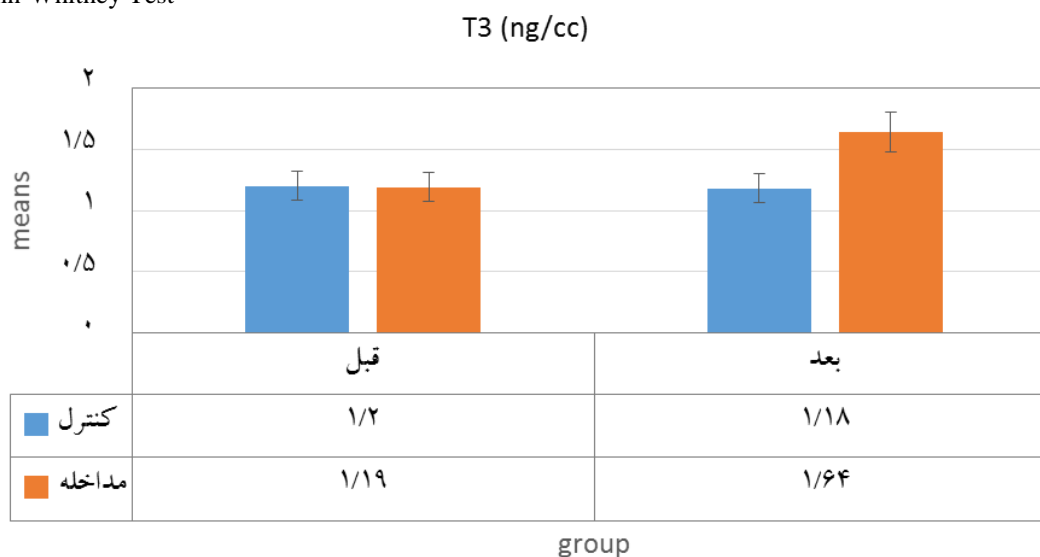
نتایج آزمون من-ویتنی نشان می دهد میانگین T3 قبل از مداخله بین دو گروه اختلاف معنادار آماری ندارد، اما نتایج آزمون ویلکاکسون نشان دارد که در گروه مداخله میانگین تغییرات T3 بعد از مداخله افزایش معنادار آماری دارد ولی در گروه کنترل افزایش معنادار آماری ندارد (جدول ۴-۴).

جدول (۴-۴) بررسی مقایسه میانگین T3 (ng/cc) در زمان‌های قبل و بعد از مداخله در گروه (کنترل و مداخله)
(بر حسب میانگین \pm انحراف معیار)

P**	مداخله			کنترل		
	P*	بعد	قبل	P*	بعد	قبل
۰/۰۰۱	۰/۰۰۰۱	۱/۶ \pm ۰/۳	۱/۲ \pm ۰/۳	۰/۳	۱/۱۸ \pm ۰/۳	۱/۲ \pm ۰/۳

* Wilcoxon Test

** Mann-Whitney Test



Hb

نتایج آزمون تی-استیودنت نشان می‌دهد میانگین Hb قبل از مداخله بین دو گروه اختلاف معنادار آماری ندارد،

اما طبق نتایج آزمون تی- نمونه‌های زوجی بعد از مداخله تغییرات میانگین Hb در گروه مداخله افزایش معنا

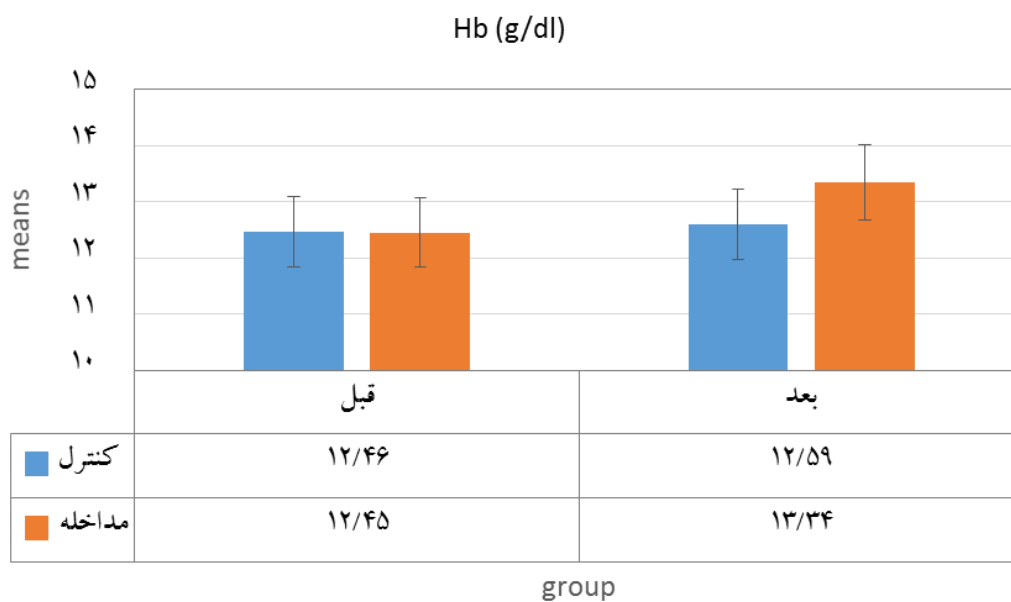
دار آماری دارد ولی در گروه کنترل افزایش معنادار آماری ندارد.

جدول ۴-۵: بررسی مقایسه میانگین Hb(g/dl) در زمان‌های قبل و بعد از مداخله در گروه (کنترل و مداخله)
(بر حسب میانگین \pm انحراف معیار)

P**	مداخله			کنترل		
	P*	بعد	قبل	P*	بعد	قبل
۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۱۳/۴ \pm ۱/۳	۱۲/۴۵ \pm ۱/۶	۰/۳	۱۲/۶ \pm ۱/۱	۱۲/۵ \pm ۱/۲

**Paired sample T-test

**Student T-test



Serum Iron (SI)

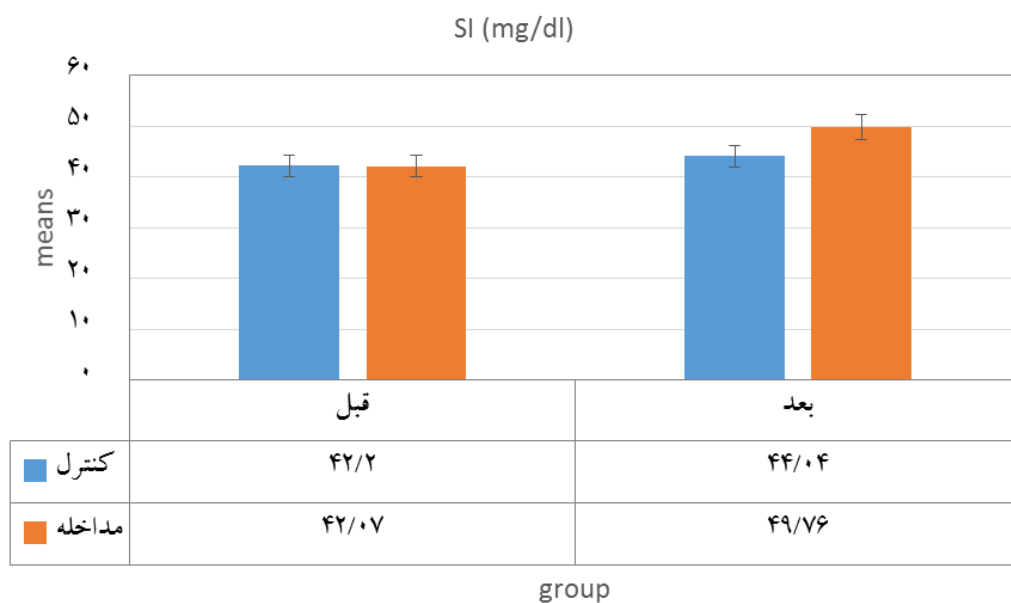
نتایج آزمون تی-استیودنت نشان می دهد میانگین آهن سرم قبل از مداخله بین دو گروه اختلاف معنادار آماری ندارد. نتایج آزمون تی-نمونه های زوجی نشان می دهد که در گروه مداخله تغییرات میانگین آهن سرم بعد از مداخله افزایش معنادار دارد (جدول ۴-۶).

جدول ۴-۶: بررسی مقایسه میانگین آهن سرم (mg/dl) در زمان های قبل و بعد از مداخله در گروه (کنترل و مداخله) (بر حسب میانگین \pm انحراف معیار)

P**	مداخله			کنترل		
	P*	بعد	قبل	P*	بعد	قبل
۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۱	۴۹/۸ \pm ۱۲/۲	۴۲/۰۷ \pm ۷/۰۷	۰/۰۸	۴۴/۰۴ \pm ۱۲/۶	۴۲/۲ \pm ۷/۹

* Paired sample T-test

**Student T-test



TIBC

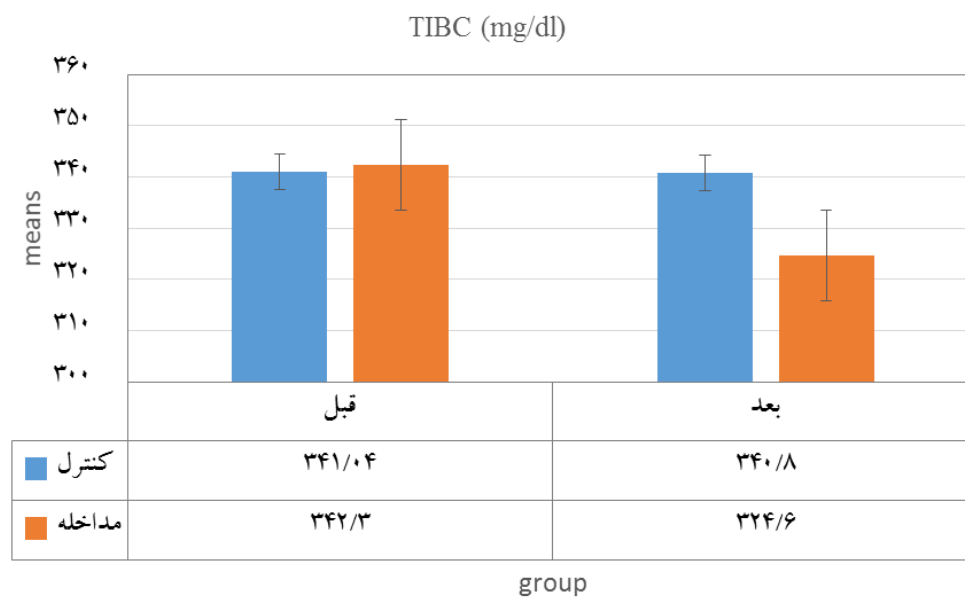
نتایج آزمون من-ویتنی نشان می دهد میانگین TIBC قبل از مداخله بین دو گروه اختلاف معنادار آماری ندارد. همچنین نتایج آزمون ویلکاکسون نشان می دهد در گروه مداخله تغییرات میانگین TIBC کاهش معنادار آماری دارد (جدول ۴-۷).

جدول ۴-۷: بررسی مقایسه میانگین TIBC (mg/dl) در زمان های قبل و بعد از مداخله در گروه درمانی (کنترل و مداخله) (بر حسب میانگین \pm انحراف معیار)

P**	مداخله			کنترل		
	P*	بعد	قبل	P*	بعد	قبل
۰/۰۰۱	۰/۰۲۵	۳۲۴/۶ \pm ۴۳/۳	۳۴۲/۳ \pm ۶۳/۲	۰/۳	۳۴۰/۸ \pm ۴۸/۸	۳۴۱/۰۴ \pm ۶۱/۹

* Wilcoxon Test

** Mann-Whitney Test



Ferritin

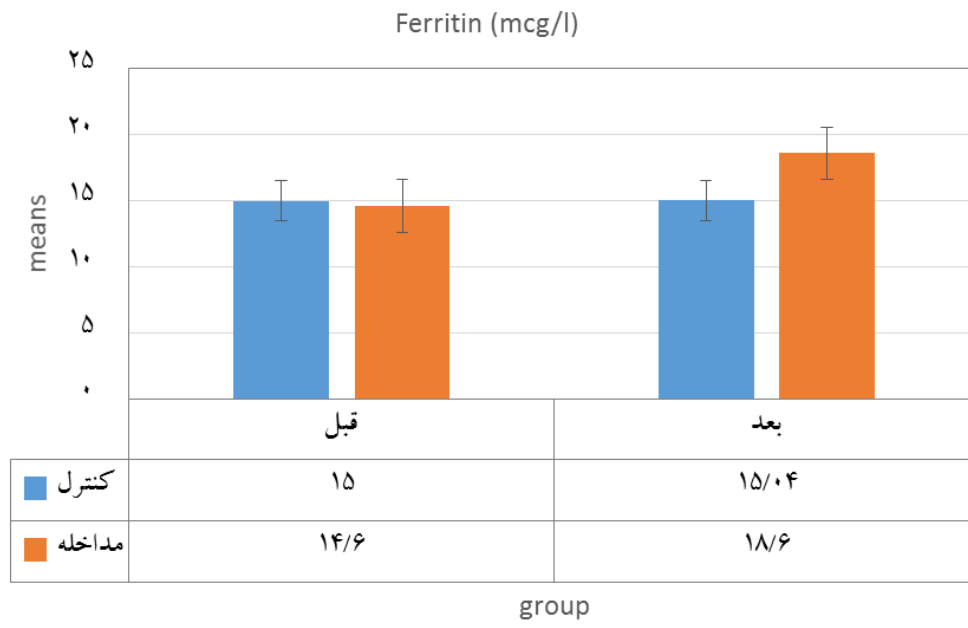
نتایج آزمون من-ویتنی نشان می دهد میانگین Ferritin قبل از مداخله بین دو گروه اختلاف معنادار آماری ندارد اما بعد از مداخله میانگین Ferritin بین دو گروه کنترل و مداخله با یکدیگر اختلاف معنادار آماری دارد همچنین نتایج آزمون ویلکاکسون نشان می دهد تغییرات میانگین Ferritin در گروه مداخله افزایش آماری معنادار دارد.

جدول ۴-۸: بررسی مقایسه میانگین Ferritin (mcg/l) در زمانهای قبل و بعد از مداخله در گروه درمانی (کنترل و مداخله) (بر حسب میانگین \pm انحراف معیار)

p**	مداخله			کنترل		
	p*	بعد	قبل	p*	بعد	قبل
۰/۰۰۱	۰/۰۰۰۱	۱۸/۶ \pm ۸/۶	۱۴/۶ \pm ۸/۲	۰/۱۵	۱۵/۰۴ \pm ۷/۰۵	۱۵/۰ \pm ۷/۰۹

* Wilcoxon Test

** Mann-Whitney Test



فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری

۵-۱- بحث

در این مطالعه کار آزمایشی بالینی تصادفی که با هدف بررسی اثر آهن بر عملکرد تیروئید در زنان مبتلا به هایپوتیروئیدی انجام شد، نتایج نشان داد که افزودن روزانه صد میلی گرم آهن خوراکی (فروسولفات) به مدت ۲ ماه منجر به کاهش سطح سرمی TSH و افزایش T₃، T₄ یا به عبارت دیگر، بهبود در پارامترهای سرمی تیروئید زنان مبتلا به کم کاری تیروئید می گردد. از طرفی افزایش معنی دار سطح سرمی آهن، هموگلوبین و فریتین و کاهش TIBC نیز حکایت از اثر بخشی این مقدار آهن در بهبود شاخص های سرمی آهن دارد.

رضوانی و همکاران [۵۹] در سال ۲۰۱۶ در مطالعه خود پس از بررسی شیوع هیپو تیروئیدی در بیماران مبتلا به فقر آهن و همچنین بررسی شیوع فقر آهن در بیماران مبتلا به هیپو تیروئیدی در دو گروه ۵۰ نفری اعلام کردند که بین ابتلا به هیپوتیروئیدی و فقر آهن همراهی وجود دارد.

داهیا^۱ و همکاران [۶۲] در سال ۲۰۱۶ مطالعه ای با هدف بررسی ارتباط آهن با هایپوتیروئیدی انجام دادند. ۵۰ بیمار ۲۰-۴۰ سال با هایپوتیروئیدی و ۵۰ بیمار سالم از هر دو جنس وارد مطالعه شدند. هر دو گروه از نظر عملکرد تیروئید و کم خونی بررسی شدند. در گروه مبتلا به کم کاری تیروئید در مقایسه با گروه سالم، سطح فریتین و آهن کاهش یافته و TIBC افزایش یافته بود. نتایج نشان داد که سطح پایین هورمون تیروئیدی با سطح پایین آهن همراهی دارد.

در مطالعه مشابهی در یزد در سال ۲۰۱۶ توسط روستایی و همکاران [۶۳] پس از بررسی وضعیت Hb-SI-Ferritin در دو گروه ۴۵ نفری سالم و مبتلا به هایپوتیروئیدی نشان داد که سطح شاخص های سرمی آهن در بیماران مبتلا به هایپوتیروئیدی در مقایسه با گروه کنترل پایینتر است.

¹ Dahiya

اختر و همکاران [۳] مطالعه ای با هدف تغییرات هورمون‌های تیروئید در زمان کم خونی فقر آهن انجام دادند. ۷۲ نفر بیمار مبتلا به کم خونی فقر آهن را مورد مطالعه قرار دادند و نتایج آنان نشان داد که ارتباط معناداری بین هورمون‌های تیروئید و کم خونی فقر آهن دیده می‌شود به طوری که درمان کم خونی فقر آهن سبب تغییرات هورمون‌های تیروئید می‌شود.

در کار آزمایشی بالینی افتخاری و همکاران [۵۸] که در ۱۲ هفته بر ۹۴ دختر نوجوان مبتلا به کمبود آهن انجام شد نیز ۳۰۰ میلی گرم فرسولفات ۵ بار در هفته به صورت خوراکی سبب افزایش معنی داری در T3RU, T3, T4 و کاهش معنی داری در RT3 در مقایسه با ابتدای مطالعه شد.

در مطالعه کاظمی و همکاران [۶۰] نیز در سال ۲۰۱۰ که با هدف ارتباط بین هایپوتیروئیدیسم و آنمی انجام شد ۷۰ نفر را که تحت درمان با لووتیروکسین بودند از نظر بهبود آنمی در مدت سه ماه بررسی کردند و در ۴۳ نفر در پایان ماه سوم آنمی با دریافت لووتیروکسین اصلاح گردید که نشان می‌دهد در جمعیت ایرانی نیز بین هایپوتیروئیدی و کم خونی همراهی وجود دارد.

گوکدنیز^۱ و همکاران [۶۱] در سال ۲۰۱۰ مطالعه ای با هدف تاثیر کم خونی فقر آهن در عملکرد تیروئید انجام دادند که نتایج مطالعه آنها نیز نشان داد که دریافت مکمل‌های آهن منجر به تغییرات آزمون‌های تیروئیدی (افزایش FT4) می‌شود.

همچنین در مطالعه دانتاس^۲ و همکاران [۵۶] که اثر جایگزینی آهن در زنان با هایپوتیروئیدی ساب کلینیکال را بررسی کردند مشخص شد که درمان به وسیله آهن باعث افزایش میزان T4 سرم و کاهش TSH می‌شود. نتایج گرچه معنادار نبوده اند ولی نتیجه گیری شد که مبتلایان به کم کاری تیروئید ساب کلینیکال باید از نظر آنمی ارزیابی شوند تا بدین وسیله پاسخ دهی عملکرد تیروئید در سطح بهتری انجام گیرد.

¹ Gökdeniz

² Duntas

نتایج مطالعه سینمر^۱ و همکاران [۵۷] در سال ۲۰۰۹ مشخص شد که در صورت وجود آنمی فقر آهن در بیماران هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال درمان همزمان آهن و لووتیروکسین منجر به کنترل بهتر آنمی در مقایسه با آهن خوراکی به تنهایی می شود که نشان دهنده ارتباط بین هیپوتیروئیدی و آنمی می باشد و به صورت غیر مستقیم هم راستا با نتایج تحقیق ما می باشد.

بسیاری از مطالعات انجام شده بر مدل های حیوانی نیز این فرضیه را تقویت نموده است که کمبود آهن منجر به افزایش متابولیسم هورمون های تیروئیدی و کاهش میزان فعالیت آن ها می شود [۶۴-۶۶]

در مطالعه المسری^۲ و همکاران [۶۷] نیز در ۶۰ کودک ، تجویز لو تیروکسین به همراه آهن منجر به افزایش سطح هورمون های تیروئیدی و کاهش TSH شد.

نتایج مطالعه رضایی [۶۸] نیز مشخص کرد که سطح SI، Ferritin، Hb، Hct در مبتلایان به کم کاری تیروئید ، به مراتب پایینتر از جمعیت سالم می باشد که به شکل غیر مستقیم در راستای نتایج مطالعه ما می باشد.

مطالعات متعددی ارتباط آهن با عملکرد تیروئیدی را نشان داده اند. مثلا در زنان باردار نشان داده شده است که کم خونی فقر آهن باعث بدتر شدن گواتر ناشی از کمبود ید می شود و کمبود مزمن ید بنوبه خود در زنانی که دچار کم خونی فقر آهن هستند ، بیشتر باعث کم کاری تحت بالینی تیروئید می شود . همچنین زنان باردار سالمی که در نواحی که گواتر بومی می باشد، زندگی می کنند، به عنوان یک گروه در معرض خطر کم خونی فقر آهن در سه ماهه سوم بارداری محسوب می شوند [۶۹].

1 Cinemre

2 El Masry

در یک بررسی انجام شده بر روی ۲۹۴ کودک ، مشخص گردید کودکانی که به گواتر مبتلا بودند، غلظت هموگلوبین کمتری داشتند . در این کودکان غلظت تیروکسین پایینتر، ولی غلظت تیروتروپین بیشتر از کودکان سالم بود [۷۰].

البته گزارش‌هایی نیز وجود دارند که نشان می‌دهند تفاوت آماری معنی‌داری در شیوع کم‌خونی بین افراد مبتلا و غیرمبتلا به گواتر وجود ندارد و همچنین شیوع گواتر بین افراد مبتلا و غیرمبتلا به کم‌خونی اختلاف نداشته است [۷۱]. با این حال مکمل آهن می‌تواند در کودکان مبتلا به گواتر که در عین حال دچار کم‌خونی ناشی از فقر آهن می‌باشند ، کارایی محلول‌های خوراکی ید را افزایش دهد [۷۲].

بر خلاف نتایج مطالعه حاضر، در مطالعات معدودی نظیر مطالعه ایپک^۱ [۷۳] در ترکیه در سال ۲۰۱۱ در ۹۰ بیمار مبتلا به هیپوتیروئیدی و ۳۸ کودک سالم ۱۴-۱ سال ، عدم ارتباط فقر آهن با سطح آزاد هورمون‌های تیروئیدی مطرح شده است که دلیل این اختلاف شاید مربوط به تفاوت سنی بیماران که عمدتاً گروه کودکان بوده است و نیز شرایط جغرافیایی و معیارهای ورود متفاوت باشد.

همچنین در مطالعه کمپل^۲ و همکاران [۷۴] که به صورت کار آزمایشی بالینی بر ۴۰ بیمار مبتلا به هیپوتیروئیدی اولیه انجام شد، تجویز ۳۰۰ میلی گرم فروسولفات به مدت ۱۲ هفته به همراه دوز معمول لووتیروکسین ، منجر به افزایش TSH شد و تاثیری بر سطح هورمون‌های تیروئید و پاسخ درمانی نداشت، که این نتایج با نتایج مطالعه ما مغایرت دارد که در خود مطالعه ذکر شده که به دلیل اینکه بیماران فروسولفات و لووتیروکسین را در یک زمان و بدون فاصله مصرف می‌کردند احتمالاً به دلیل باند شدن آهن به لووتیروکسین و عدم جذب آن می‌باشد.

¹ Ipek

² Campbell

فرایند سنتز هورمون‌های تیروئید بواسطه ژنهای متعددی صورت می‌گیرد که نقص در این ژن‌ها که عمدتاً به صورت ارثی با توارث اتوزوم مغلوب می‌باشند، می‌تواند منجر به اختلال در سنتز هورمون‌ها شود [۷۵]. در بین ژن‌های مختلف مؤثر در اختلال سنتز هورمونی، اختلال در ژن تیروئیدپراکسیداز (TPO) واقع در کروموزوم 2p25 به عنوان شایعترین و مهم‌ترین عامل شناخته شده است [۷۶]. این ژن دارای ۱۷ اگزون و اندازه‌ی تقریبی ۱۵۰ kbp است و گلیکوپروتئینی را که محتوای آهن دارد را کد می‌کند که به غشای داخلی سلول‌های فولیکولی غده‌ی تیروئید متصل می‌شود و نقش اصلی را در سنتز هورمون‌های تیروئیدی ایفا می‌نماید [۷۷]. این آنزیم دارای سه نقش کلیدی در فرایند سنتز هورمون‌های تیروئیدی است (اکسید کردن ید، انتقال ید به اسید آمینه‌ی تیروزین در پروتئین تیروگلوبین و اتصال تیروزین‌های یددار شده مجاور به منظور شکل‌گیری هورمون‌های تیروئید) که در هر سه مورد، وجود آهن در ساختمان این گلیکو پروتئین لازم است [۷۸]. همچنین ممکن است عملکرد آنزیم‌های دیگر دارای محتوای آهن مانند سیتوکروم اکسیداز و میلوپراکسیداز نیز دچار اختلال شود [۸۰ و ۸۱].

فعالیت آنزیم تیروکسین دیدیناز نیز وابسته به آهن است و این آنزیم در تبدیل T4 به T3 نقش اساسی دارد [۷۸]. بنابراین مکانیسم احتمالی دیگر، در بهبود شاخص‌های هورمون‌های تیروئیدی و به ویژه افزایش سطح سرمی T3 در مطالعه حاضر، ممکن است مربوط به تاثیر آهن تجویز شده بر فعالیت آنزیم تیروکسین دی دیدیناز باشد.

منابع و مأخذ

References

1. Brenner B, Fandrey J, Jelkmann W . Serum immunoreactive erythropoietin in hyper- and hypothyroidism: clinical observations related to cell culture studies . *Eur J Haematol* 1994;53:6-10 .
2. Metwalley K, Farghaly H, Hassan A . Thyroid status in Egyptian primary school children with iron deficiency anemia: Relationship to intellectual function . *J Thyroid Res* 2013;10(3):91 .
3. Akhter S, Nahar Z, Parvin S, Alam A, Sharmin S, Arslan M . Thyroid status in patients with low serum ferritin level . *Bangladesh J Biochemistry* . 2013;5(1):5-11.
4. Beard J, Brigham D, Kelley S, Green M . Plasma thyroid hormone kinetics are altered in irondeficient rats . *J Nutr* . 1998;128(8):1401-8 .
5. Ravanbod M, Asadipooya K, Kalantarhormozi M, Nabipour I, Omrani G . Treatment of irondeficiency anemia in patients with subclinical hypothyroidism . . *Am J Med* 2013;126(5):420-4 .
6. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull* 2011; 99:39-51.
7. Delshad H, Mehran L, Tohidi M, Assadi M, Azizi F. The incidence of thyroid function abnormalities and natural course of subclinical thyroid disorders, Tehran, I .R. Iran. *J Endocrinol Invest* 2012 May; 35(5):516-21.
8. Karimi F, Kalantarhormozi MR, Dabbaghmanesh MH, Ranjbar OG. Thyroid disorders and the prevalence of antithyroid antibodies in Shiraz population. *Arch Iran Med* 2014 May; 17(5):347-51.
9. Aminorroaya A, Janghorbani M, Amini M, Hovsepian S, Tabatabaei A, Fallah Z . The prevalence of thyroid dysfunction in an iodine-sufficient area in Iran . *Arch Iran Med* 2009 May;12(3):262-70 .
10. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al . American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism . *Endocr Pract* 2002 Nov;8(6):457-69 .
11. Helfand M, Redfern CC . Clinical guideline, part 2 . Screening for thyroid disease: an update . *American College of Physicians* . *Ann Intern Med* 1998 Jul 15;129(2):144-58 .
12. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al . Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management . *JAMA* 2004 Jan 14;291(2):228-38 .
13. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, Clayton RN . Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism . The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology . *BMJ* 1996 Aug 31;313(7056):539-44 .
14. Helfand M . Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U .S . Preventive Services Task Force . *Ann Intern Med* 2004 Jan 20;140(2):128-41 .

15. Torfs CP, King MC, Huey B, Malmgren J, Grumet FC . Genetic interrelationship between insulin-dependent diabetes mellitus, the autoimmune thyroid diseases, and rheumatoid arthritis . *Am J Hum Genet* 1986 Feb;38(2):170-87 .
16. Payami H, Joe S, Thomson G . Autoimmune thyroid disease in type I diabetic families *Genet Epidemiol* 1989;6(1):137-41 .
17. Carmel R, Spencer CA . Clinical and subclinical thyroid disorders associated with pernicious anemia . Observations on abnormal thyroid-stimulating hormone levels and on a possible association of blood group O with hyperthyroidism . *Arch Intern Med* 1982 Aug;142(8):1465-9 .
18. (14) TUDHOPE GR, WILSON GM . Deficiency of vitamin B12 in hypothyroidism . *Lancet* 1962 Apr 7;1(7232):703-6.
19. Heward J, Gough SC . Genetic susceptibility to the development of autoimmune disease . *Clin Sci (Lond)* 1997 Dec;93(6):479-91.
20. Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR, Cox RS, Link MP, Kaplan HS . Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease . *Cancer* 1984 Feb 15;53(4):878-83.
21. Liening DA, Duncan NO, Blakeslee DB, Smith DB . Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer . *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990 Jul;103(1):10-3.
22. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE . The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001 Apr;22(2):240-54 .
23. Emerson CH, Dysno WL, UTIGER RD . Serum thyrotropin and thyroxine concentrations in patients receiving lithium carbonate . *J Clin Endocrinol Metab* 1973 Feb;36(2):338-46 .
24. Bennie EH, Lazarus JH . Lithium-induced thyroid dysfunction . *Lancet* 1972 Jul 1;2(7766):44-5 .
25. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC . The Colorado thyroid disease prevalence study . *Arch Intern Med* 2000 Feb 28;160(4):526-34 .
26. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al . Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association . *Endocr Pract* 2012 Nov;18(6):988-1028 .
27. Sowers JR, Carlson HE, Brautbar N, Hershman JM . Effect of dexamethasone on prolactin and TSH responses to TRH and metoclopramide in man . *J Clin Endocrinol Metab* 1977 Feb;44(2):237-41.
28. Wong ET, Bradley SG, Schultz AL . Elevations of thyroid-stimulating hormone during acute nonthyroidal illness . *Arch Intern Med* 1981 Jun;141(7):873-5 .
29. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) . *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Feb;87(2):489-99 .

30. Sawin CT, Herman T, Molitch ME, London MH, Kramer SM . Aging and the thyroid . Decreased requirement for thyroid hormone in older hypothyroid patients . *Am J Med* 1983 Aug;75(2):206-9 .
31. Vanderpump MP, Tunbridge WM . Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism . *Thyroid* 2002 Oct;12(10):839-47.
32. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI . An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits . *Thyroid* 2011 Jan;21(1):5-11.
33. Surks MI, Hollowell JG . Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism . *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Dec;92(12):4575-82 .
34. Amouzegar A, Delshad H, Mehran L, Tohidi M, Khafaji F, Azizi F . Reference limit of thyrotropin (TSH) and free thyroxine (FT4) in thyroperoxidase positive and negative subjects: a population based study . *J Endocrinol Invest* 2013 Dec;36(11):950-4.
35. Caron PJ, Nieman LK, Rose SR, Nisula BC . Deficient nocturnal surge of thyrotropin in central hypothyroidism . *J Clin Endocrinol Metab* 1986 May;62(5):960-4.
36. Soldin OP, Chung SH, Colie C . The Use of TSH in Determining Thyroid Disease: How Does It Impact the Practice of Medicine in Pregnancy? *J Thyroid Res* 2013;2013:148157.
37. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P . Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism . *Thyroid* 2008 Mar;18(3):303-8 .
38. Halsall DJ, English E, Chatterjee VK . Interference from heterophilic antibodies in TSH assays . *Ann Clin Biochem* 2009 Jul;46(Pt 4):345-6.
39. UTIGER RD . RADIOIMMUNOASSAY OF HUMAN PLASMA THYROTROPIN . *J Clin Invest* 1965 Aug;44:1277-86.
40. (Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, Faglia G, Weintraub BD . Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism . Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1985 Apr 25;312(17):1085-90 .
41. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, Beilby JP, Lim EM, et al . Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort . *J Clin Endocrinol Metab* 2012 May;97(5):1554-62 .
42. Anckaert E, Poppe K, Van UK, Schiettecatte J, Foulon W, Thienpont LM . FT4 immunoassays may display a pattern during pregnancy similar to the equilibrium dialysis ID-LC/tandem MS candidate reference measurement procedure in spite of susceptibility towards binding protein alterations . *Clin Chim Acta* 2010 Sep 6;411(17-18):1348-53.
43. Yen PM . Physiological and molecular basis of thyroid hormone action . *Physiol Rev* 2001 Jul;81(3):1097-142 .
44. Hays MT, Nielsen KR . Human thyroxine absorption: age effects and methodological analyses . *Thyroid* 1994;4(1):55-64 .
45. Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Smith S, Drinkard B, Sachdev V, et al . Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover

- trial of liothyronine versus levothyroxine . J Clin Endocrinol Metab 2011 Nov;96(11):3466-74 .
46. Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Babar NI, Skarulis MC, Csako G, et al . The pharmacodynamic equivalence of levothyroxine and liothyronine: a randomized, double blind, cross-over study in thyroidectomized patients . Clin Endocrinol (Oxf) 2010 May;72(5):709-15 .
 47. Nicoloff JT, Low JC, Dussault JH, Fisher DA . Simultaneous measurement of thyroxine and triiodothyronine peripheral turnover kinetics in man . J Clin Invest 1972 Mar;51(3):473-83 .
 48. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. J Clin Endocrinol Metab 2005 Sep;90(9):5489-96 .
 49. Beard JL, Brigham DE, Kelley SK, Green MH . Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats . J N 1998; 128: 1401-8 .
 50. Tang F, Wong TM, Loh TT . Effects of cold exposure or TRH on the serum TSH levels in the iron-deficient rat Horm and Metab Res 1988; 20: 616-9.
 51. Beard JL, Borel MJ, Derr J . Impaired thermoregulation and thyroid function in iron-deficiency anemia . Am J C N1990; 52: 813-9.
 52. Beard JL, Brigham DE, Kelley SK, Green MH . Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats . J Nutr 1998; 128: 1401-8.
 53. Martinez-Torres C, Cubeddu L, Dillmann E . Brengelmann GL, Leets I, Layrisse M et al . Effect of exposure to low temperature on normal and iron-deficient subjects . Am J Physiol 1984; 246: 380-83.
 54. Azizi F, Mirmiran P, Sheikholeslam R, Hedayati M, Rastmanesh R . The relation between serum ferritin and goiter, urinary iodine and thyroid hormone concentration . International journal for vitamin and nutrition research Int J Vitam Nutr Res . 2002;72(5):296-9 .
 55. Kalantari M, Ghaedi M . Comparision Iron and Levotiroxin in hypothyroid with anemia . Bushehr Bushehr University of Medical Sciences; 2010
 56. Duntas L, Papanastasiou L, Mantzou E, Koutras D . Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism . Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1999;107(06):356-60 .
 57. Cinemre H, Bilir C, Gokosmanoglu F, Bahcebasi T . Hematologic effects of levothyroxine in iron-deficient subclinical hypothyroid patients: a randomized, double-blind, controlled study . The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism . 2009 Jan 1;94(1):151-6.
 58. Eftekhari M, Eshraghian M, Mozafari khosravi H, Saadat N . The effect of iron deficiency compensation on thyroid gland in Iranian adolescent girls suffering from iron deficiency. Tabtiz university of medical sciences .2006
 59. Rezvani M, Malek F, Ghotaslou A, Kamali M. Investigation of relation between iron deficiency anemia and hypothyroidism. Razi Journal of Medical Sciences 2016; 23(149):89-97.

60. Kazemi M, Shahriari A, Samedanifard S, Abdolapoor E, Allameh F . The Association between Hypothyroidism and Anemia: a Clinical Study. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research* 2010; 4(3):6-9.
61. Gökdeniz E, Demin C, Dilek I. The effects of iron deficiency anemia on the thyroid functions. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2010; 1(3):156-60 .
62. Dahiya K, Verma M, Dhankhar R, Ghalaut V, Ghalaut P. Thyroid profile and iron metabolism: mutual relationship in hypothyroidism. *Biomedical Research* 2016; 27(4):1212-5.
63. Rostaei N, Vakili M., Zavar-reza J, Rezaie S, Shirvani AR, The Relationship between Thyroid Hormone Levels and Body Iron Status in Iranian Hypothyroidism Patients *Biochemistry, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran, Oct, 2016.*
64. Dillman ER, Gale CH, Green WI, Johnson DG, Mackler BR, Finch CL . Hypothermia in iron deficiency due to altered triiodothyronine metabolism . *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* . 1980 Nov 1;239(5):R377-81.
65. Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M, Langhans W, Hurrell RF . Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats . *The Journal of nutrition* . 2002 Jul 1;132(7):1951-5.
66. Tang F, Wong TM, Loh TT . Effects of cold exposure or TRH on the serum TSH levels in the iron-deficient rat *Horm and Metab Res* 1988; 20: 616-9.
67. El-Masry H, Hamed AM, Hassan MH, FAYEd HM, Abdelzaher MH . Thyroid Function among Children with Iron Deficiency Anaemia: Pre and Post Iron Replacement Therapy . *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. 2018 Jan 1;12(1. (
68. Rezaie S, Shirvani AR. The Relationship between Thyroid Hormone Levels and Body Iron Status in Iranian Hypothyroidism Patients. *International Journal of Medical Laboratory* 2016;3(3):176-184.
69. Zel'tser ME, Mezinova NN, Kobzar' NN, Bazarbekova RB, Nazyrov AT, Kim GG, Nurbekova AA, Nugmanova MI. [Thyroid status in anemic pregnant women under conditions of endemic goiter] . *Probl endokrinol (Mosk)* 1994; 40: 20-2.
70. Brzostek J . [Concentration of thyroxine, triiodothyronine and thyrotropin in blood serum of children with goiter living in the region of debica] . *Przegl Lek* 1996; 53: 150-4.
71. Florentino RF, Tanchoco CC, Rodriguez MP, Cruz AJ, Molano WL . Interactions among micronutrient deficiencies and undernutrition in the Philippines . *Biomed Environ Sci* 1996; 9: 348-57.
72. Zimmermann M, Adou P, Torresani T, Zeder C, Hurrell R . Iron supplementation in goitrous, iron-deficient children improves their response to oral iodized oil . *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 217-23.
73. Ipek I, Kaçmaz E, Bozaykut A, Sezer RJ, Seren L, Paketçi C . The effect of iron deficiency anaemia on plasma thyroid hormone levels in childhood. *Turk Arch Ped*. 2011;46:122-125

74. Campbell NR, Hasinoff BB, Stalts H, Rao B, Wong NC. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism . *Annals of Internal Medicine*. 1992 Dec 15;117(12):1010-3 .
75. Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Medi Genet* 2005; 42: 379-8.
76. Nascimento AC, Guedes DR, Santos CS, Knobel M, Rubio IG, Medeiros-Neto G . Thyroperoxidase genemutations in congenital goitrous hypothyroidism with total and partial iodide organification defect . *Thyroid* 2003; 13: 1145-51 .
77. Kimura S, Hong YS, Kotani T, Ohtaki S, Kikkawa F . Structure of the human thyroid peroxidase gene: comparison and relationship to the human myeloperoxidase gene . *Biochemistry* 1989; 28: 4481- 9 .
78. Holtorf K, Peripheral thyroid hormone conversion and its impact on TSH and metabolic activity . *Journal of Restorative Medicine*. 2014;3:30-52 .
79. Rostaei N, Vakili M., Zavar-reza J, Rezaie S, Shirvani AR, The Relationship between Thyroid Hormone Levels and Body Iron Status in Iranian Hypothyroidism Patients *Biochemistry, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran, Oct, 2016.*
80. Murakawa H, Bland CE, Willis WT, Dallman PR . Iron deficiency and neutrophil function: different rates of correction of the depressions in oxidative burst and myeloperoxidase activity after iron treatment 1987; 69:1464-8 .
81. Ackrell BA, Maguire J, Dallman PR, Kearney EB . Effect of iron deficiency on succinate and NADH-ubiquinone oxidoreductases in skeletal muscle mitochondria . *J Biol Chem* 1984; 259: 10053-9.

چکیده انگلیسی

Abstract

Background: Thyroid diseases are the most common endocrine disorder. Animal and human experiences indicate that iron deficiency disrupts thyroid metabolism. On the other hand, iron therapy can improve thyroid function and even decrease the dose of levothyroxine.

Material and method: In this randomized clinical trial, 95 women with hypothyroidism were selected by simple sampling and were divided into two equal groups by simple block sampling. At the beginning of the study, T4-TSH-T3 and iron profiles (SI-TIBC-Ferritin-Hb) were measured and recorded in all patients. Then Patients in the intervention group were treated with levothyroxine plus 100 mg oral iron daily for 8 weeks and Patients in the control group were treated with levothyroxine. After two months, T4-TSH-T3 and iron profiles were re-measured in both groups.

Results: After 2 months, serum TSH levels decreased in the intervention group (2.2 ± 1.0 $\mu\text{u/l}$ vs 2.9 ± 1.1 $\mu\text{u/l}$). But increased, the serum levels of T4 (9.3 ± 1.48 mcg/dl vs 8.2 ± 0.9 mcg/dl) and serum level of T3 (1.6 ± 0.3 ng/cc vs 1.1 ± 0.3 ng/cc).

Conclusion: Concurrent administration of iron supplementation of 100 mg for 2 months with the usual dose of levothyroxin in patients with hypothyroidism leads to improved laboratory parameters and response to treatment.

Key words: ferrous sulfate, hypothyroidism, Thyroid peroxidase, iron.

فرم رضایت آگاهانه



دانشگاه علوم پزشکی و

خدمات بهداشتی و درمانی

نام واحد :

بسمه تعالی

فرم رضایت آگاهانه شرکت در طرح تحقیقاتی

نام مجری (مجربان) طرح: دکتر زهرا شیراوند	عنوان طرح پژوهشی: بررسی اثر آهن بر عملکرد تیروئید در زنان مبتلا به هایپوتیروئیدی
<p>آقای/ خانم محترم</p> <p>با سلام و آرزوی صحت و سلامتی برای شما</p> <p>شرح پژوهش: در این پژوهش تعداد ۹۴ خانم ۲۰-۷۰ سال مبتلا به کم کاری تیروئید که با مصرف لو تیروکسین ، عملکرد تیروئیدشان تحت کنترل است وارد مطالعه می شوند . بیمارانی که بر اساس معیارهای ورود وارد مطالعه می شوند به دو گروه تقسیم می شوند ، تستهای تیروئیدی و هموگلوبین و آهن بیماران در زمان ورود به مطالعه اندازه گیری و ثبت می شود ، در گروه اول همراه لو تیروکسین دارونما تجویز می شود و در گروه دوم همراه لو تیروکسین روزانه صد میلی گرم آهن خوراکی تجویز می شود . بعد از گذشت دو ماه مجدداً تستهای تیروئیدی و هموگلوبین و آهن خون در هر دو گروه اندازه گیری می شود ، نتایج قبل و بعد در بیماران پس از پایان درمان تحت بررسی قرار خواهد گرفت . لازم به ذکر است که هیچکدام از افراد شرکت کننده در مطالعه و مجربان طرح از گروه بندی اطلاعی نداشته و کاملاً تصادفی انتخاب خواهند شد .</p> <p>معرفی پژوهش: در این قسمت روش اجرا، اهداف، مدت زمان انجام طرح، نحوه و میزان مشارکت آزمودنی به طور مختصر و با کلمات ساده نوشته شود و از کلمات تخصصی و اصطلاحات انگلیسی استفاده نگردد .</p>	

<p>با توجه به این که آهن در مسیر تولید هورمونهای تیرویدی موثر است به نظر می رسد که با دادن قرص آهن به بیماران مبتلا به کم کاری تیروید ، عملکرد غده تیرویدشان بهتر شده و با کاهش علائم مربوط به کم کاری تیروید ، کیفیت زندگی بیماران بهتر و طول دوره درمان کوتاهتر می شود .</p>	مزایا و فوائد
<p>به جز عارضه عدم تحمل داروی آهن یا عوارض گوارشی که ممکن است در برخی افراد ایجاد شود عارضه دیگری ندارد .</p>	<p>خسارات و عوارض احتمالی (اعم از خسارات روحی، جسمی، اجتماعی، ..)</p>
<p>هزینه اضافی به بیماران تحمیل نخواهد شد .</p> <p>بیمه مسیولیت حرفه ای پزشکان (بیمه کار آفرین) در صورت بروز خسارت احتمالی وارد عمل خواهد شد .</p>	<p>جبران خسارات و هزینه ها (عدم تحمیل هزینه اضافی، نوع بیمه مسیولیت قید شود؛ وجود بیمه مسیولیت برای مطالعات دارویی و تجهیزاتی الزامی است)</p>
<p>تستهای تیرویدی و هموگلوبین و آهن خون در زمان ورود و پس از دو ماه از شروع درمان ، اندازه گیری و ثبت می شود . در این مطالعه به گروه مورد همراه قرص لووتیروکسین ، قرص آهن و به گروه دوم یا گروه شاهد همراه داروی لووتیروکسین ، دارونما که فاقد هر گونه عارضه دارویی می باشد ، داده می شود .</p>	<p>نمونه گیری، دارو درمانی یا سایر خدمات (ذکر شود)</p>
<p>مطالعه کاملا محرمانه و اصرار بیماران حفظ خواهد شد .</p>	محرمانه بودن
<p>در صورت هر گونه سوال یا مشکل با خانم دکتر شیراوند مجری اصلی طرح تماس حاصل فرمایید .</p>	<p>پاسخگویی به پرسش ها و تعیین فرد مسئول پاسخگویی</p>

شماره تلفن مجری اصلی: ۰۹۱۲۳۷۶۵۷۲۶ آدرس: اراک-بیمارستان امیرالمومنین(ع)	
شرکت من در مطالعه کاملاً اختیاری است و آزاد خواهم بود که از شرکت در مطالعه امتناع نموده و هر زمان مایل بودم بدون آنکه تغییری در نحوه رفتار پزشک/درمانگر یا نحوه درمان اینجانب ایجاد شود از پژوهش مذکور خارج شوم .	حق انصراف از مطالعه
<p>اینجانب /موکل/قیم یا سرپرست قانونی با آگاهی کامل از موارد فوق رضایت می دهم که به عنوان یک فرد مورد مطالعه در پژوهش به سرپرستی (نام مجری اصلی) شرکت نمایم . کلیه اطلاعاتی که از من گرفته می شود و نیز نام من محرمانه باقی خواهد ماند و نتایج تحقیقات به صورت کلی و در قالب اطلاعات گروه مورد مطالعه منتشر می گردد و نتایج فردی در صورت نیاز بدون ذکر نام و مشخصات فردی عرضه خواهد گردید و همچنین برانت پزشک، پزشکان و پژوهشگران این طرح را از کلیه اقدامات مذکور در بر گه اطلاعاتی در صورت عدم تقصیر در ارائه اقدامات اعلام می دارم . این موافقت مانع از اقدامات قانونی اینجانب در مقابل مجریان طرح در صورتی که عملی خلاف و غیر انسانی انجام شود نخواهد بود .</p> <p>امضاء و اثر انگشت فرد مورد پژوهش/ولی/وکیل فرد نام و امضاء مجری اصلی طرح تحقیقاتی</p>	

اینجانب مجری طرح تحقیقاتی مذکور با آگاهی کامل از کلیه مفاد کدهای حفاظت آزمودنی انسانی در پژوهش های علوم پزشکی که ۲۶ بند می باشد و الزام به رعایت کامل کدهای مذکور اقدام به انجام طرح تحقیقاتی فوق الذکر نموده و تاکید می نمایم که تضمین کننده رعایت این اصول همانا تقوا، احساس مسئولیت و تعهد اخلاقی اینجانب و همکاران خواهد بود .

توضیحات: ۱ - این فرم باید در سه نسخه تهیه شود . ۲- نسخه اول در محلی مطمئن بایگانی شود تا دستیابی به آن برای کنترل پایشگران یا کمیته اخلاق پزشکی آسان شود . ۳- نسخه دوم آن در اختیار شرکت کننده قرار گیرد . ۴- نسخه سوم به پرونده بالینی بیمار ضمیمه گردد . ۵- اثر انگشت سبابه دست راست و در صورت عدم امکان اخذ آن، زیر اثر انگشت توضیح داده شود . ۶- سن قانونی بالای ۱۸ سال می باشد . ۷- عقب ماندگان ذهنی افرادی هستند که نیاز به قیم و سرپرست دارند .

(کلیه قسمت های این فرم باید قیل از ارائه به کمیته اخلاق، تکمیل و توسط پژوهشگر امضا گردد . در مطالعات مداخله ای، در زمان تسویه حساب باید ۵ مورد از فرم های تکمیل شده و امضاء شده رضایت آگاهانه توسط آزمودنی انسانی، ضمیمه پرونده طرح بوده و به واحد پژوهش تحویل گردد .)

پیوست‌ها

گروه: A □ B □

شماره بیمار:

نام و نام خانوادگی:

داروهای مصرفی:

بیماریهای همراه:

جنسیت: مرد □ زن □

سن:

تاریخ مراجعه دوم:

تاریخ مراجعه اول:

قبل از مداخله		بعد از مداخله	
TSH ₁		TSH ₂	
T4 ₁		T4 ₂	
T3 ₁		T3 ₂	
Hb ₁		Hb ₂	
SI ₁		SI ₂	
TIBC ₁		TIBC ₂	
Ferritin ₁		Ferritin ₂	