

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای بالینی

راهنمای طبابت بالینی تشخیص و درمان کم کاری تیروئید

واحد مدیریت دانش بالینی - غدد و متابولیسم

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

بهمن ۱۳۹۵

مقدمه:

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

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

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

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

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

دکتر سید حسن قاضی زاده هاشمی

وزیر



تدوین کنندگان:

دکتر فریدون عزیزی، دکتر شهرام علمداری، دکتر مجید ولی زاده، دکتر هنگامه عبدی، دکتر مریم توحیدی

تحت نظارت فنی:

گروه استانداردسازی و تدوین راهنماهای بالینی

دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردسازی و تعرفه سلامت

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

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



فهرست مطالب

پیشگفتار	
شیوه جستجو و بازیابی منابع و تدوین راهنمای بالینی	
درجه بندی اهمیت توصیه ها	
مقدمه	
۱. آیا غربالگری کل جامعه برای کم کاری تیروئید لازم است؟	
۲. در چه مواردی، غربالگری برای کم کاری تیروئید توصیه می شود؟	
۳. آیا بیماران مبتلا به دیابت خطر بیشتری برای ابتلا به کم کاری تیروئید دارند؟	
۴. آیا شیوع کم کاری تیروئید در بیماران دچار چاقی بیشتر است؟	
۵. آیا شیوع کم کاری تیروئید در بیماران دچار افسردگی بیشتر است؟	
۶. در چه مواردی اندازه گیری TSH در بیماران بستری در بیمارستان باید درخواست شود؟	
۷. یافته های کم کاری تیروئید از نظر بالینی چیست؟	
۸. آیا سیستم نمره دهی تشخیصی برای تشخیص کم کاری تیروئید توصیه می شود؟	
۹. در چه مواردی باید به علل ثانویه یا مرکزی کم کاری تیروئید شک کرد؟	
۱۰. حساس ترین آزمایش برای تشخیص کم کاری تیروئید اولیه کدام است؟	
۱۱. برای تعریف کم کاری تیروئید، چه بازه ای (range) را باید برای محدوده طبیعی TSH در نظر گرفت؟	
۱۲. آیا با افزایش سن، حد بالایی TSH سرم تغییر می کند؟	
۱۳. اگر محدوده بالا و پایین برای یک روش سنجش TSH سرم نسل سوم براساس جمعیت در دسترس نبود، چه محدوده ای را برای TSH باید در نظر گرفت؟	
۱۴. آیا سطح TSH سرم طی شبانه روز تغییر (Diurnal variation) دارد؟	
۱۵. دامنه تغییرات قابل انتظار سطح TSH در زمان های یکسان در طی روزهای متفاوت در یک فرد سالم چگونه است؟	
۱۶. در چه مواردی، باید به افزایش کاذب سطح TSH در اثر آنتی بادی های مداخله گر شک کرد؟	
۱۷. در ارزیابی اولیه بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید علاوه بر TSH، اندازه گیری کدام هورمون تیروئیدی ارجح است؟	



۱۸.	روش اندازه گیری مناسب برای ارزیابی وضعیت تیروکسین آزاد (FT4) سرم چیست؟
۱۹.	برای تعریف کم کاری تیروئید، چه بازه‌ای را باید برای محدوده مرجع free T4 در نظر گرفت؟
۲۰.	برای بررسی کم کاری تیروئید در بیماران با سابقه مصرف داروهای ضد تیروئیدی یا سابقه مصرف ید یا جراحی تیروئید به علت پرکاری تیروئید و پایین بودن سطح TSH در حال حاضر برای هفته ها یا ماه ها، کدام آزمایش را باید به عنوان آزمایش اولیه (primary) انجام داد؟
۲۱.	مبنای تشخیص کم کاری مرکزی تیروئید چه تفاوتی با نوع اولیه دارد؟
۲۲.	(آنتی تیروئید پراکسیداز) در چه مواردی درخواست می شود؟
۲۳.	چه بازه ای را می توان برای محدوده مرجع TPO-Ab در نظر گرفت؟
۲۴.	آنتی تیروگلوبولین (Tg Ab) در چه مواردی درخواست می شود؟
۲۵.	درمان را برای چه گروهی از بیماران دارای TSH بالاتر از محدوده طبیعی باید مدنظر داشت؟
۲۶.	در چه مواردی باید با فوق تخصص غدد مشاوره کرد؟
۲۷.	کدام دارو، به عنوان درمان استاندارد کم کاری تیروئید محسوب می شود؟
۲۸.	آیا انواع مختلف لووتیروکسین دارای جذب متفاوت می باشند، به صورتی که تغییر دارو به یک نام تجاری یا ژنریک متفاوت، باعث تفاوت قابل توجه TSH سرم شود؟
۲۹.	آیا لیوتیرونین به تنهایی جایگاهی برای درمان کم کاری تیروئید دارد؟
۳۰.	آیا درمان توام لیوتیرونین و لووتیروکسین بر لووتیروکسین به تنهایی در بزرگسالان با کم کاری تیروئید اولیه ارجحیت دارد؟
۳۱.	اهداف بالینی و بیوشیمیایی برای جایگزینی لووتیروکسین در کم کاری تیروئید اولیه چیست؟
۳۲.	اهداف بیوشیمیایی و بالینی درمان با لووتیروکسین در بیماران مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید ثانویه چیست؟
۳۳.	زمان تجویز لووتیروکسین در کنار وعده های غذایی و نوشیدنی ها چگونه باید باشد تا حداکثر جذب مداوم آن صورت پذیرد؟
۳۴.	چه داروها و بیماری هایی باعث اختلال در تست های تیروئید می شوند؟
۳۵.	اگر دوز لووتیروکسین برای طبیعی نگهداشتن TSH بیشتر از حد انتظار باشد، کدام اختلالات گوارشی باید مدنظر قرار گیرد؟



۳۶.	چه عواملی تعیین کننده دوز مورد نیاز لووتیروکسین برای رسیدن به هدف مطلوب TSH سرم می باشند؟
۳۷.	به دنبال شروع درمان با لووتیروکسین و یا تغییر دوز آن، چه زمانی ارزیابی مجدد آزمایشات تیروئید باید انجام شود؟
۳۸.	آیا تجویز لووتیروکسین با مقدار مازاد بر نیاز (ایجاد پرکاری یا تروژنیک) اثرات نامطلوبی دارد؟
۳۹.	اثرات نامطلوب و بالقوه عدم مصرف کافی لووتیروکسین چیست؟
۴۰.	بیماری های همزمان جسمی (مثل بیماری آترواسکلروتیک عروق کرونری)، چه تاثیری بر نحوه درمان با لووتیروکسین می گذارند؟
۴۱.	درمان با لووتیروکسین در افراد مسن مبتلا به کم کاری تیروئید چگونه باید اداره شود؟
۴۲.	درمان با لووتیروکسین در افرادی که به علت عدم همکاری در مصرف دارو، مقادیر بالای TSH دارند چگونه باید اداره شود؟
۴۳.	آیا بیمارانی که علائم کم کاری تیروئید دارند ولی آزمون های تیروئید در آنها طبیعی است از تجویز لووتیروکسین سود می برند؟
۴۴.	آیا تجویز هورمونهای تیروئید در بیماران افسرده، چاق یا مبتلا به نازایی که آزمایش تیروئید آنها طبیعی است، باعث کاهش علائم و پیامدها می شود؟
۴۵.	چه رویکردی را باید در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید تحت درمان که علیرغم مقادیر طبیعی TSH سرمی هنوز علامت دارند، در پیش گرفت؟ چه رویکردی را باید در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید تحت درمان که علیرغم مقادیر طبیعی TSH سرمی هنوز علامت دارند، در پیش گرفت؟
۴۶.	آیا جایگاهی برای استفاده از لووتیروکسین در درمان بیمارانی که از نظر بیوشیمیایی تیروئید درستکار دارند ولی دارای علائم کم کاری تیروئید هستند، وجود دارد؟
۴۷.	رویکرد پیشنهادی برای درمان پرکاری تیروئید ساختگی (Factitious) چیست؟
۴۸.	آیا بیماری های مزمن روی سطح هورمون های تیروئید تاثیر می گذارند؟ در بیماری های حاد و در صورت نیاز چه زمانی آزمایش تیروئید باید درخواست می شود؟
۴۹.	آیا تغییر دوز لووتیروکسین تنها بر اساس TSH بالا در بیماران بستری که بد حال نیستند و کم کاری تیروئید شناخته شده از قبل دارند، باید مجدد ارزیابی شود؟



۵۰.	آیا هدف درمانی در بیماران بستری که بد حال نیستند و لووتیروکسین در آنها شروع شده یا افزایش یافته، طبیعی شدن TSH سرم است؟
۵۱.	در بیماران بستری غیر بد حال تحت درمان با لووتیروکسین، چه فرمول و روش تجویزی پیشنهاد می شود؟
۵۲.	آیا بررسی نارسایی آدرنال در بیماران بستری غیر بد حال مبتلا به کم کاری تیروئید قبل از شروع درمان لازم است؟
۵۳.	علاوه بر TSH، اندازه گیری کدام هورمون تیروئیدی در پایش بیماران تحت درمان با لووتیروکسین توصیه می شود؟
۵۴.	آیا برای اندازه گیری TSH سرم و سنجش FT4 یا FT4I، در پایش بیماران تحت درمان با لووتیروکسین، باید قبل از آزمایش مصرف لووتیروکسین را قطع نمود؟
۵۵.	تا چه زمانی درمان بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید باید ادامه یابد؟
۵۶.	بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید در زمان روزه داری، قرص لووتیروکسین خود را بهتر است چگونه مصرف نمایند؟
۵۷.	بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید باید چه اطلاعاتی از بیماری خود داشته باشند؟
۵۸.	در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید که قرار است جراحی شوند، چه توصیه هایی لازم است؟
۵۹.	منابع
۶۰.	سوالات و توصیه ها



پیشگفتار

اختلالات عملکرد تیروئید به ویژه کم کاری تیروئید از جمله شایعترین مواردی است که پزشکان در گروه های مختلف (عمومی، تخصص های مختلف) با آن مواجه می شوند. داشتن رویه نسبتا یکسان در مواجهه با این اختلالات و درخواست حداقل آزمایشات لازم علاوه بر افزایش اعتماد بیماران به جامعه پزشکی منجر به کاهش هزینه های تشخیص و پیگیری مبتلایان و در نتیجه صرفه جویی در هزینه های خانوارها و بودجه های بهداشتی درمانی می گردد.

راهنمای بالینی حاضر به سفارش دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی و با همت گروهی از متخصصین و پژوهشگران دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با استفاده از جدیدترین راهنماهای بالینی و مقالات این حوزه تدوین شده و در آن به مسائل خاص بومی ازجمله روزه داری نیز پرداخته شده است.

جهت سهولت کار پزشکان محترم موارد به صورت پرسش و پاسخ آمده است تا به فراخور نیاز خود به قسمت مربوطه مراجعه نمایند. این مجموعه مشتمل بر ۵۸ سؤال و ۶۵ توصیه است.

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



شیوه جستجو و بازیابی منابع و تدوین راهنمای بالینی:

در ابتدا یک کارگروه تخصصی شامل ۵ نفر از اعضای هیات علمی و محققین برجسته پژوهشکده علوم غدد (۴ فوق تخصص غدد، ۱ پاتولوژیست کلینیکال) دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تشکیل گردید و طی جلسه ای در مورد ضرورت تهیه راهنمای بالینی (ازجمله: شیوع بالای مشکلات تیروئید به ویژه موارد تحت بالینی و تحمیل هزینه های بی مورد به سیستم درمانی کشور و بیماران برای تشخیص و پیگیری با تستهای غیرموثر) و همچنین روش کار بحث و تبادل نظر انجام گرفت. در نهایت تصمیم بر این شد که این راهنما به بحث در حوزه های ۱- غربالگری، ۲- تشخیص و ۳- درمان و پیگیری کم کاری تیروئید بالغین پردازد. در مرحله بعد جستجوی منابع لازم برای به دست آوردن الگو جهت بومی سازی انجام شد. یکی از اعضای گروه با گرایش غدد به همراه یک کتابدار ماهر جستجوی منابع مربوط را بر عهده گرفتند. این جستجو با کلید واژه های:

“Thyroid dysfunction” OR “thyroid disorders” OR “hypothyroidism” AND
“guidelines” AND “adult”

در پایگاههای اطلاعاتی "Pubmed"، "Google scholar" و "Scopus" با محدودیت های زبان انگلیسی و تاریخ بالاتر از سال ۲۰۰۰ انجام گردید. همچنین جستجو در خانه پایگاه های اطلاعاتی آورده شده در جدول ۱ که راهنماهای بالینی معتبر در آنها ثبت و ارزیابی می شوند، انجام شد. بدون شک در دسترس بودن نسخه کامل راهنمای بالینی یکی از شروط استفاده از آن بود. در مجموع در حیطه تشخیص، دو راهنمای بالینی و در حیطه تشخیص و درمان، دو راهنمای بالینی به دست آمد که عبارت بودند از:

1. Thyroid function tests: diagnosis and monitoring of thyroid function disorders in adults. 2010 Jan, 1. NGC:009473. Medical Services Commission, British Columbia - State/Local Government Agency [Non-U.S.]
2. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. 1995 Mar 8 (revised 2012 Nov-Dec). NGC:009908. American Association of Clinical Endocrinologists - Medical Specialty Society; American Thyroid Association - Professional Association
3. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014 Dec;24(12):1670-751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
4. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid. 2003 Jan;13(1):3-126.

در وب سایت انجمن های تخصصی مرتبط نیز جستجو انجام شد که راهنمای بالینی جدیدتری بدست نیامد.



جستجوی راهنما		
منبع راهنما	نشانی اینترنتی	تعداد راهنماها
National Guidelines Clearinghouse (NGC)	http://www.guideline.gov/	3
Guidelines International Network (G-I-N)	http://www.g-i-n.net/	1
National Institute for Clinical Excellence (NICE)	http://www.nice.org.uk/	0
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	http://www.sign.ac.uk/	0
ATA	http://www.thyroid.org/thyroid-guidelines	2
AACE	https://www.aace.com/publications/guidelines	1

با توجه به اینکه حیطه توصیه های هر راهنمای بالینی تا حدود زیادی مجزا بود، به عنوان نمونه انجمن بیوشیمیست های بالینی در حیطه مسائل مرتبط با تشخیص وارد شده بود، لذا از تمام راهنماها برای نوشتن قسمت مربوطه نیز استفاده شد. در ابتدا تعداد ۵۷ سوال در تمام حوزه های مربوط به کم کاری تیروئید استخراج شد و تلاش گردید با توجه به اطلاعات و شرایط کشوری توصیه های مربوط به این سوالات مطابق شرایط بومی کشور ارائه گردد. برای پاسخ به هر سوال علاوه بر استفاده از راهنمای بالینی و منابع آن، مقالاتی که از سال ۲۰۱۱ به بعد در زمینه کم کاری تیروئید به چاپ رسیده بودند نیز جستجو و مطالعه گردیدند. به صورت اختصاصی جستجوی منابع در هر یک از حوزه های مورد نظر پس از تفکیک به یکی از اعضای گروه سپرده شد. همچنین هر یک از اعضای گروه موظف گردیدند که مقالات داخلی را با مقالات خارجی مقایسه کرده و با توجه به شرایط موجود به سوالات مطرح شده پاسخ دهند. سپس سئوالات به همراه پاسخ های داده شده در جلسات کارگروه مورد بحث قرار گرفتند. در فرایند اجماع از روش دلفی و جلسات بحث گروهی استفاده شد. با توجه به استفاده از یک دارو (لوتیروکسین) و فقدان وجود انتخاب های متعدد عملاً نیازی به ارزیابی هزینه اثربخشی در افرادی که بایستی درمان می شدند وجود نداشت. در ادامه پیش نویس اولیه راهنمای بالینی به دست آمد و طی جلسات متعدد با حضور اعضای کارگروه مورد بحث قرار گرفت و نهایتاً در مورد هر توصیه به روش اجماع و در نظر گرفتن آراء حاضرین تصمیم نهایی اتخاذ شد.



درجه بندی اهمیت توصیه ها:

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

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



مقدمه

بیماری های تیروئید از شایع ترین بیماری های غدد درون ریز می باشند که پزشکان در هر رشته بالینی با آن مواجه هستند. شیوع بیماری در تمام نقاط دنیا فارغ از وضعیت بد منطقه بالاست و تفاوت مشاهده شده در نوع بیماری تیروئید و اتیولوژی 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 و تفاوت های جنسیتی بارز نیز مشاهده می شود به طوری که آمار ابتلا در زنان ۴-۲ برابر مردان است (۱). مطالعات انجام شده در کشور نیز نشان دهنده بالا بودن میزان کم کاری تیروئیدی است. مطالعه تیروئید 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 (۲). مطالعه ای در شیراز نشان داد که ۸٪ افراد دچار کم کاری تیروئید هستند و ۱۷٪ نیز Anti-TPO مثبت دارند (۳). مطالعه اصفهان نیز نشان دهنده شیوع کم کاری تیروئید به ترتیب حدود ۱۳٪ و ۵٪ در خانم ها و آقایان می باشد (۴).



۱. آیا غربالگری کل جامعه برای کم کاری تیروئید لازم است؟

سه انجمن، غربالگری افراد بالای ۶۰ سال را از نظر کم کاری تیروئید توصیه می کنند (۵). سایر انجمن ها غربالگری برای کم کاری تیروئید را بر مبنای سن توصیه نمی کنند. انجمن غدد آمریکا غربالگری افراد مسن به خصوص خانم ها را توصیه کرده است (۶). آکادمی پزشکان خانواده آمریکا غربالگری افراد ۶۰ ساله و بالاتر را توصیه می کند (۷-۹). انجمن ها و آکادمی های علمی دیگر توصیه به غربالگری کم کاری تیروئید فقط در افراد با خطر بالا دارند (۱۰).

توصیه (۱): با توجه به شواهد موجود، غربالگری از نظر کم کاری تیروئید در کل جامعه توصیه نمی شود. لذا انجام آن فقط در افراد با خطر بالا توصیه می گردد. **STRONG /HIGH**

۲. در چه مواردی، غربالگری برای کم کاری تیروئید توصیه می شود؟

غربالگری کم کاری تیروئید در موارد زیر توصیه می گردد:

- بیماری های خودایمنی مانند دیابت نوع ۱ (۱۱-۱۲)، آنمی پرنسیپوز (۱۴-۱۳)، نارسایی آدرنال
- خویشاوندان درجه یک فرد مبتلا به بیماری خودایمنی تیروئید (۱۵)
- سابقه دریافت ید رادیواکتیو در پرکاری تیروئیدی یا گواترهای چندگانه ای
- رادیوتراپی سرطان های سر و گردن (۱۷-۱۵)
- سابقه جراحی تیروئید یا اختلالات کارکرد تیروئید
- افرادی که در معاینه، تیروئید غیرطبیعی دارند
- بیماران با اختلالات روانی، بیماران مصرف کننده آمیودارون یا لیتیوم (۲۱-۱۸)
- آلپسی، ویتیلیگو، تغییرات قوام پوست
- آنمی بدون دلیل مشخص، یبوست، خستگی و بی حالی
- 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 **mixed**

توصیه (۲): انجام غربالگری از نظر کم کاری تیروئید در موارد خاص از جمله سابقه بیماریهای خود ایمنی در خود فرد، سابقه بیماریهای خود ایمنی تیروئید در خویشاوندان درجه اول وی، سابقه دریافت ید رادیواکتیو، جراحی تیروئید، معاینه غیرطبیعی تیروئید، سابقه مصرف لیتیوم و آمیودارون توصیه می شود.



۳. آیا بیماران مبتلا به دیابت خطر بیشتری برای ابتلا به کم کاری تیروئید دارند؟

بله، خطر کم کاری تیروئید در دیابت نوع یک، ۱۰٪ است. بنابراین به ویژه در بیمارانی که دچار گواتر یا سایر بیماری های خود ایمنی به همراه دیابت نوع یک هستند باید در فواصل منظم، کم کاری تیروئید با اندازه گیری TSH بررسی شود (۲۲).

توصیه (۳): در افراد مبتلا به بیماری های خود ایمنی از جمله دیابت نوع ۱ لازم است ارزیابی عملکرد تیروئید با اندازه گیری TSH در فواصل مرتب (سالانه یک بار) انجام شود. WEAK/MODERATE

۴. آیا شیوع کم کاری تیروئید در بیماران دچار چاقی بیشتر است؟

خیر، در بین عوام این باور وجود دارد؛ شاید منشا این عقیده کم شدن وزن به دنبال درمان بیماران دچار میگزدم به علت دیورز ایجاد شده باشد. در حالی که کم کاری اثر چندانی روی وزن، سایز دور کمر و نسبت آن به دور باسن ندارد. استفاده از هورمون های تیروئید در کم کردن وزن نیز به علت اثر منفی روی تعادل نیتروژن، سیستم قلبی-عروقی، استخوان ها و خلق و خو توصیه نمی شود. چاقی مفرط ممکن است به علت اثر روی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز- تیروئید منجر به افزایش خفیف TSH شود (۲۳-۲۶).

توصیه (۴): غربالگری و پایش درمان کم کاری تیروئید در افراد چاق تفاوتی با افراد غیرچاق ندارد. از استفاده از مقادیر بیش از مقدار جایگزین با هدف کاهش وزن، به علت اثرات منفی روی سایر سیستمها باید اجتناب کرد. STRONG/MODERATE

۵. آیا شیوع کم کاری تیروئید در بیماران دچار افسردگی بیشتر است؟

در تمام بیماران دچار افسردگی، کم کاری تیروئید باید مورد بررسی قرار گیرد هرچند درصد کمی از این بیماران دچار کم کاری تیروئید هستند. از طرفی شیوع افسردگی در بیماران دچار تیروئیدیت خود ایمنی بیشتر است. یافته های متناقضی در مورد تجویز هورمون های تیروئید به همراه داروهای ضدافسردگی برای افزایش اثربخشی این داروها وجود دارد (۲۷-۲۸). مصرف لیتیوم میزان گواتر و کم کاری تیروئید را افزایش می دهد، لذا بیمارانی که از لیتیوم استفاده می کنند باید به صورت دوره ای از این نظر مورد بررسی قرار گیرند (۱۹-۲۱).

توصیه (۵): علیرغم شیوع پایین کم کاری تیروئید در مبتلایان به افسردگی، تمام بیماران دچار افسردگی باید از نظر کم کاری تیروئید مورد بررسی قرار گیرند. STRONG/MODERATE



توصیه (۶): بیمارانی که از لیتیوم استفاده می کنند باید بصورت دوره ای از نظر گواتر و کم کاری تیروئید مورد بررسی قرار گیرند.

STRONG/MODERATE

۶. در چه مواردی اندازه گیری TSH در بیماران بستری در بیمارستان باید درخواست شود؟

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 ۰/۱ mIU/ml همراه با شاخص تیروکسین آزاد (free T4 index- FT4I) پایین تراز طبیعی دیده شود (۳۰). همچنین ممکن است که در مرحله بهبودی از یک بیماری غیر تیروئیدی، سطوح TSH سرم به مقادیر بالاتر از محدوده مرجع برسد. هرچند در این شرایط، عموماً سطح TSH کمتر از ۲۰ mIU/mL می باشد (۳۱).

توصیه (۷): توصیه می گردد که در بیماران بستری در بیمارستان، اندازه گیری TSH سرم تنها در صورتی که شک به اختلال

عملکرد تیروئید وجود دارد، انجام گردد (۳۲). STRONG/MODERATE

۷. یافته های کم کاری تیروئید از نظر بالینی چیست؟

- ✓ علائم زیر جزء شایع ترین علائم کم کاری تیروئید محسوب می شوند:
- خشکی پوست، حساسیت به سرما، خستگی، کرامپ عضلانی، تغییرات صدا، یبوست
- ✓ علائم کمتر شایع کم کاری تیروئید عبارتند از:
- سندرم تونل کارپ، آپنه خواب، آمنوره، گالاکتوره در اثر هیپرپلازی هیپوفیز، هیپوناترمی



جدول ۱. شیوع علایم و نشانه‌های کم‌کاری تیروئید

ردیف	علامت یا نشانه	درصد شیوع
۱	ضعف (weakness)	۹۹
۲	لتارژی	۹۱
۳	خستگی (fatigue)	۸۴ تا ۹۰
۴	عدم تحمل سرما	۵۹ تا ۸۹
۵	اختلال حافظه	۶۶
۶	کاهش تعریق	۳۴ تا ۸۹
۷	اضافه وزن	۴۹ تا ۶۳
۸	مشکلات قاعدگی	۵۸
۹	پارستزی	۵۲
۱۰	یبوست	۴۰ تا ۶۱
۱۱	بی‌اشتهایی	۱۹ تا ۴۵
۱۲	ریزش مو	۴۴ تا ۴۵
۱۳	خواب‌آلودگی	۴۰
۱۴	اختلال یادگیری	۲۲
۱۵	اختلال عملکرد جنسی	۶۴
۱۶	خشکی پوست	۶۲ تا ۹۷
۱۷	خشونت پوست	۶۲ تا ۹۷
۱۸	پف‌کردگی دور چشم	۶۰ تا ۹۰
۱۹	برادیکاردی	۵۰ تا ۶۰
۲۰	سردی پوست	۵۰
۲۱	خشکی مو	۴۰ تا ۶۶
۲۲	کندی حرکات	۳۶ تا ۷۰
۲۳	کندی صحبت کردن	۴۸ تا ۶۵
۲۴	خشونت صدا	۳۴ تا ۶۶
۲۵	هیپرتانسیون دیاستولیک	۲۰ تا ۴۰
۲۶	گواتر	۱۵ تا ۴۰



۸. آیا سیستم نمره دهی تشخیصی برای تشخیص کم کاری تیروئید توصیه می شود؟

شکایات کم کاری تیروئید، غیراختصاصی و شبیه شکایاتی هستند که ممکن است تنها با تغییر در شیوه زندگی و بدون وجود بیماری همراه 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 ۴ مورد یا بیشتر از شکایات مرتبط با کم کاری تیروئید در بیماران دچار کم کاری آشکار تیروئید وجود داشت در حالیکه ۲۰٪ بیماران دچار کم کاری تحت بالینی تیروئید و ۱۷٪ افراد طبیعی نیز این شکایات را داشتند. این اختلافات از نظر آماری معنادار بوده است. لازم به ذکر است ۸۸٪ جمعیت مورد مطالعه تیروئید درستکار، ۹٪ کم کاری تیروئید تحت بالینی و ۴٪ کم کاری آشکار تیروئید داشتند. بنابراین مشخص است که تعداد بیشتری از افرادی که تیروئید درستکار دارند نسبت به افراد با کم کاری آشکار یا تحت بالینی، شکایات مطرح کننده کم کاری تیروئید دارند (29).

توصیه (۸): علایم کم کاری تیروئید غیر اختصاصی هستند و برخی از آنها در بسیاری از افراد سالم مشاهده می شوند، لذا از سیستم های نمره دهی برای تشخیص کم کاری تیروئید نباید استفاده کرد. STRONG/MODERATE

۹. در چه مواردی باید به علل ثانویه یا مرکزی کم کاری تیروئید شک کرد؟

در مواردی که بیمار با علایم دال بر کم کاری تیروئید مراجعه می کند و در آزمایشات اولیه علاوه بر T4 پائین، TSH پائین، طبیعی یا اندکی افزایش یافته (نامتناسب با میزان T4) است، باید به کم کاری مرکزی فکر کرد. بسیاری از این بیماران علایم دال بر درگیری هیپوفیز یا سابقه جراحی آن را دارند.

توصیه (۹): در مواردی که تغییرات TSH نامتناسب با کاهش T4 یا FT4 می باشد باید کم کاری ثانویه تیروئید مدنظر قرار گیرد. STRONG/MODERATE

۱۰. حساس ترین آزمایش برای تشخیص کم کاری تیروئید اولیه کدام است؟

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 (۲۹). 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 (۳۳).



توصیه (۱۰): در موارد مشکوک به کم کاری اولیه تیروئید با ارزش ترین آزمایش جهت اثبات یا رد آن، اندازه گیری سطح TSH می باشد. لذا این آزمایش به عنوان اولین قدم در ارزیابی عملکرد تیروئید توصیه می شود. STRONG/HIGH

۱۱. برای تعریف کم کاری تیروئید، چه بازه ای (range) را باید برای محدوده طبیعی TSH در نظر گرفت؟

در مطالعات مختلف انجام شده برای تعیین شیوع کم کاری تیروئید در مناطق مختلف جهان، سطوح مختلفی ($0.1-0.4 \text{ mIU/mL}$) از TSH، به عنوان حد بالای طبیعی یا نقاط برش (cut off) در نظر گرفته شده است (۱؛ ۲۹؛ ۳۴-۳۶). آزمایشگاه های کشور 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. در یک مطالعه مبتنی بر جمعیت که در تهران انجام شد، محدوده طبیعی TSH با روش الکتروکمی لومینسانس $0.06-0.3 \text{ mIU/L}$ ، تعیین گردید (۳۷).

توصیه (۱۱): توصیه می شود درحال حاضر برای ارزیابی نتیجه TSH سرم از محدوده های طبیعی ذکر شده در برگه آزمایش به عنوان محدوده مرجع استفاده شود. WEAK/LOW

۱۲. آیا با افزایش سن، حد بالایی TSH سرم تغییر می کند؟

محدوده مرجع TSH با افزایش سن تغییر پیدا می کند. پس از سن ۳۹-۳۰ 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 اداری، بر این محدوده ها تأثیری ندارد (۳۸). در مطالعات نشان داده شده که در افراد بالاتر از ۸۰ سال، حد بالای محدوده مرجع ممکن است به 0.7 mIU/L برسد. (۳۹)

توصیه (۱۲): پس از سن ۳۹-۳۰ سالگی، به ازای هر ۱۰ سال افزایش سن، سطح TSH سرم در صدک ۹۷/۵، به اندازه ۰/۳ میلی واحد در لیتر افزایش می یابد. لذا در افراد با سن بالا، مقادیر بالاتری از TSH سرم را می توان به عنوان مقدار طبیعی تلقی نمود. STRONG/MODERATE

۱۳. اگر محدوده بالا و پایین برای یک روش سنجش TSH سرم نسل سوم براساس جمعیت در دسترس نبود، چه

محدوده ای را برای TSH باید در نظر گرفت؟

بر اساس توصیه انجمن تیروئید و انجمن متخصصین غدد بالینی آمریکا، اگر محدوده مرجع تعیین شده برای یک روش نسل سوم + وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی جمهوری اسلامی ایران اندازه گیری TSH در یک منطقه با دریافت کافی ید در دسترس نبود، می توان حد بالای 4.12 mIU/L را در نظر گرفت



(STRONG/HIGH) (۳۴). در یک مطالعه مبتنی بر جمعیت در شهر تهران، محدوده طبیعی TSH با روش الکتروکمی لومنیسانس در جمعیت ایرانی miU/L ۵/۰۶-۰/۳ گزارش شد (۳۷).

توصیه (۱۳): محدوده طبیعی TSH در جمعیت های مختلف تفاوت مختصری دارد، لذا جز در موارد بارداری که از محدوده های تعریف شده خاص برای آستانه درمان استفاده می شود، براساس روند تغییرات در اندازه گیری های بعدی باید تصمیم مقتضی صورت گیرد. STRONG/MODERATE.

۱۴. آیا سطح TSH سرم طی شبانه روز تغییر (Diurnal variation) دارد؟

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 (۴۰). همچنین سطح TSH سرم می تواند در نمونه های مختلف اخذ شده در زمان های یکسان در روزهای مختلف، متفاوت باشد (۴۱). کمترین میزان TSH در ساعات پایانی بعدازظهر و بیشترین آن در حوالی زمان خواب می باشد (۳۳). 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 (۴۲).

توصیه (۱۴): علیرغم تغییرات شبانه روزی، TSH در فاصله زمانی ۸ صبح تا ۶ بعدازظهر کمترین تغییر را داشته، لذا نمونه اخذ شده در این فاصله قابل تفسیر است، همچنین اندازه گیری TSH سرم نیازی به ناشتایی ندارد. STRONG/MODERATE.

۱۵. دامنه تغییرات قابل انتظار سطح TSH در زمان های یکسان در طی روزهای متفاوت در یک فرد سالم چگونه

است؟

سطح TSH سرم می تواند در نمونه های مختلف اخذ شده در زمان های یکسان در روزهای مختلف تا ۴۰٪ تفاوت را نشان دهد (۴۱). لذا تغییرات سطح TSH سرم در محدوده مرجع به میزان ۴۰-۵۰٪، لزوماً نشان دهنده تغییر در وضعیت عملکرد تیروئید نیست (۳۳).

توصیه (۱۵): در زمان تفسیر آزمایش TSH سرم به تغییرات روزانه این آزمایش باید توجه داشت، که ممکن است تا ۵۰٪ نیز برسد. STRONG/MODERATE.



۱۶. در چه مواردی، باید به افزایش کاذب سطح TSH در اثر آنتی بادی های مداخله گر شک کرد؟

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 (۴۳).

توصیه (۱۶): در مواقع عدم همخوانی نتایج آزمون های تیروئید با هم یا با وضعیت بالینی بیمار به ویژه در بیماران دچار بیماری های خودایمنی تداخل در سنجش باید به عنوان یک احتمال مدنظر قرار گیرد. STRONG/MODERATE.

۱۷. در ارزیابی اولیه بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید علاوه بر TSH، اندازه گیری کدام هورمون تیروئیدی ارجح است؟

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 (۴۴، ۴۵). به علاوه بررسی وضعیت سطح تیروکسین آزاد سرم (FT4 status) برای پی بردن به وضعیت اتصال T4 به پروتئین های سرم و رد کردن تشخیص کم کاری آشکار تیروئید ضروری است (۴۶).

توصیه (۱۷): 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 T-uptake و محاسبه شاخص تیروکسین آزاد (FT4I) انجام گردد. STRONG/HIGH.

۱۸. روش اندازه گیری مناسب برای ارزیابی وضعیت تیروکسین آزاد (FT4) سرم چیست؟

تنها ۰/۰۳ درصد از تیروکسین تام (TT4)، به صورت غیرمتصل به پروتئین های سرم بوده و این میزان، همان هورمون آزادی است که اثرات هورمون های تیروئیدی را در بافت ها اعمال می کند. در سنجش FT4 با روش مرجع، جداسازی فیزیکی هورمون آزاد از هورمون متصل به پروتئین با استفاده از دیالیز تعادلی و اولتراسانتریفیوژ انجام می شود که روشی پر زحمت، وقت گیر و پرهزینه بوده و در آزمایشگاه های بالینی در دسترس نمی باشد. اندازه گیری FT4 به دنبال جداسازی با روش های فوق الذکر با استفاده از Liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) پیشرفت عمده ای است که در مقایسه با ایمونواسی ها دارای ویژگی بالاتری است اما به علت در دسترس نبودن این روش و هزینه بالا، کاربرد بالینی آن با محدودیت قابل توجهی مواجه است.

در شرایطی که تغییرات قابل توجهی در پروتئین های اتصال وجود ندارد، اندازه گیری مستقیم FT4 در موارد محدودی ارزش پزشکی و تشخیصی بالینی مورد استفاده قرار می گیرد. روش های ایمونواسی در دسترس، علیرغم محدودیت هایی موجود، در چنین



شرایطی به خوبی عمل کرده و در موارد کمبود هورمون تیروئید، سطوح پایین FT4 و در موارد فزونی هورمون تیروئید، سطوح بالای آن را گزارش می کنند (۴۷). استفاده از شاخص تیروکسن آزاد FT4I (Free T4 Index) که به صورت محاسباتی با استفاده از غلظت TT4 سرم و آزمایش T-uptake تعیین می گردد، می تواند نشانگر مناسبی از وضعیت FT4 سرم باشد. این شاخص در برخی محدودیت‌ها و مشکلات اندازه‌گیری FT4 (مانند تغییرات پروتئین‌های سرم در زمان بارداری) می‌تواند جایگزین اندازه‌گیری FT4 گردد.

توصیه (۱۸): در شرایطی که تغییرات قابل توجهی در غلظت پروتئین‌های متصل شونده به هورمون‌های تیروئیدی وجود ندارد، اندازه‌گیری مستقیم FT4 با روش‌های ایمنونواسی در دسترس در آزمایشگاه‌های معتبر قابل اعتماد است. WEAK/LOW

توصیه (۱۹): استفاده از شاخص تیروکسن آزاد FT4I (free T4 index) می‌تواند نشانگر مناسبی از وضعیت FT4 سرم باشد. STRONG/MODERATE

۱۹. برای تعریف کم کاری تیروئید، چه بازه‌ای را باید برای محدوده مرجع free T4 در نظر گرفت؟

راهنمای بالینی انجمن تیروئید بریتانیا، محدوده مرجع FT4 را در بالغین $0.7-1.9 \text{ ng/dl}$ گزارش نموده است (۴۷). همانطور که در مورد TSH ذکر گردید، به دلیل محدودیت در دسترسی به محدوده‌های مرجع در جمعیت ایرانی، معمولاً آنچه که در گزارشات آزمایشگاه‌های بالینی به عنوان محدوده مرجع ارائه می‌شود، محدوده‌های تعیین شده توسط سازندگان کیت‌ها می‌باشد. نتایج یک پژوهش مبتنی بر جمعیت در شهر تهران، محدوده مرجع FT4 را $0.91-1.55 \text{ ng/dl}$ گزارش نموده است (۳۷).

توصیه (۲۰): توصیه می‌شود در حال حاضر برای ارزیابی نتیجه FT4 سرم از محدوده‌های طبیعی ذکر شده در برگه آزمایش به عنوان محدوده مرجع استفاده شود. WEAK/LOW

۲۰. برای بررسی کم کاری تیروئید در بیماران با سابقه مصرف داروهای ضد تیروئیدی یا سابقه مصرف ید یا جراحی

تیروئید به علت پرکاری تیروئید و پایین بودن سطح برای هفته‌ها یا ماه‌ها، کدام آزمایش را باید به عنوان آزمایش

اولیه (primary) انجام داد؟

برای تشخیص کم کاری تیروئید در بیمارانی که پرکاری تیروئید قبلی آنها درمان شده (داروهای ضد تیروئید یا ید رادیوکتیو دریافت کرده‌اند یا تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند) و در حال حاضر نیز مدت‌هاست که TSH پایین دارند، ارزیابی وضعیت تیروکسن آزاد (FT4 status) به عنوان آزمایش اولیه انجام می‌شود. در صورتی که پرکاری تیروئید به مدت طولانی طول کشیده باشد،



باشد توجه به فیدبک منفی ناشی از هورمون های تیروئید بر محور هیپوفیز و هیپوتالاموس حائز اهمیت است و خارج شدن از این اثر مهاری ممکن است هفته ها و حتی ماه ها طول بکشد. لذا درخواست TSH برای ارزیابی وضعیت تیروئید در این موارد منطقی نمی باشد و باید بر مبنای T4 آزاد یا شاخص آن قضاوت انجام شود. به عنوان نمونه در پرکاری تیروئید طول کشیده ممکن است چند هفته پس از جراحی و خارج کردن کامل تیروئید و وقوع کم کاری تیروئید، علیرغم غلظت خیلی پایین هورمون های تیروئیدی، TSH هنوز از مهار خارج نشده و غلظت پایین تر از محدوده نرمال داشته باشد.

توصیه (۲۱): برای ارزیابی وضعیت تیروئید در بیماران با سابقه مصرف داروهای ضد تیروئیدی، مصرف ید یا جراحی تیروئید که قبلاً پرکاری تیروئید داشته و در حال حاضر هفته هاست که TSH پایین دارند، باید از ارزیابی وضعیت تیروکسین آزاد (FT4 status) استفاده شود. STRONG/MODERATE.

۲۱. مبنای تشخیص کم کاری مرکزی تیروئید چه تفاوتی با نوع اولیه دارد؟

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.

توصیه (۲۲): در موارد شک به کم کاری مرکزی تیروئید، برای تشخیص باید از FT4 یا FT4I استفاده کرد. در این موارد پایین بودن FT4 یا FT4I در کنار TSH معمولاً پایین یا طبیعی تشخیصی است. STRONG/MODERATE

۲۲. TPO-Ab (آنتی تیروئید پراکسیداز) در چه مواردی درخواست می شود؟

بر مبنای اکثر شواهد موجود، TPO-Ab صرفاً یک عامل پیش گویی کننده است. در افراد با یوتیروئید (تیروئید در دستکار) و یا مبتلا به کم کاری تیروئید تحت بالینی، اگر آنتی بادی های ضد تیروئید مثبت باشند میزان بروز کم کاری تیروئید ۴/۳٪ در سال است. در حالیکه در غیاب آنتی بادی ها میزان بروز کم کاری تیروئید ۲/۶٪ در سال می باشد. بنابراین ممکن است که مثبت بودن TPO-Ab تصمیم گیری در خصوص درمان کم کاری تحت بالینی تیروئید را تحت تأثیر قرار بدهد.

توصیه (۲۳): در ارزیابی بیماران با کم کاری تحت بالینی تیروئید، باید بررسی از نظر TPO-Ab را در نظر داشت.

WEAK/MODERATE

توصیه (۲۴): در بیماران دارای گواتر منتشر با قوام سفت، باید اندازه گیری TPO-Ab برای تشخیص تیروئیدیت خود ایمن انجام شود.

STRONG/MODERATE



توصیه (۲۵): وقتی که در بیمار مبتلا به بیماری های گره ای تیروئید، شک به اختلالات خودایمن وجود دارد، باید اندازه گیری TPO-Ab را در نظر داشت. WEAK/LOW

توصیه (۲۶): در بیماری که سابقه سقط مکرر (با یا بدون ناباروری) دارد باید اندازه گیری TPO-Ab انجام شود. STRONG/MODERATE

۲۳. چه بازه ای را می توان برای محدوده مرجع TPO-Ab در نظر گرفت؟

تعیین محدوده مرجع برای TPO-Ab باید در افراد فاقد سابقه فردی و خانوادگی بیماری های تیروئید، گواتر قابل مشاهده و بدون مصرف دارو و همچنین بدون سابقه بیماری سیستمیک و خودایمن تعیین گردد (۴۸-۴۹).

توصیه (۲۷): محدوده مرجع برای TPO-Ab باید با روش ایمونواسی مناسب در یک جمعیت مرجع تعیین گردد. در صورت در دسترس نبودن محدوده طبیعی اختصاصی منطقه ای، می توان از محدوده تعیین شده توسط سازنده کیت استفاده نمود. WEAK/LOW

۲۴. آنتی تیروگلوبولین (Tg Ab) در چه مواردی درخواست می شود؟

استفاده از این اتوانتی بادی در مقایسه با TPO-Ab به مراتب کمتر است. بیشترین کاربرد آن در پیگیری بیماران دچار سرطان های تمایز یافته تیروئید و ارزیابی اثرگذاری آن بر سنجش تیروگلوبولین است. در حضور TPO-Ab استفاده از Tg-Ab ارزش کمی دارد چون تنها ۵٪ از افراد مبتلا به بیماری های خودایمن تیروئید TPO-Ab منفی و Tg-Ab مثبت هستند، لذا استفاده از این اتوانتی بادی در غیر از موارد سرطانهای تمایز یافته تیروئید به ندرت صورت می گیرد.

توصیه (۲۸): استفاده از Tg-Ab در تشخیص و ارزیابی پیش آگهی کم کاری تیروئید جایگاهی ندارد. لذا اندازه گیری آن توصیه نمی شود. STRONG/LOW

۲۵. درمان را برای چه گروهی از بیماران دارای TSH بالاتر از محدوده طبیعی باید مدنظر داشت؟

بیماران دارای TSH بالای ۱۰ IU/mL در معرض خطر نارسایی قلبی و مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی عروقی بوده و درمان با لووتیروکسین را باید برای آنها مدنظر داشت. برای بیماران دارای سطوح TSH بین حد بالایی محدوده طبیعی آزمایشگاه و مرز وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی



و 10 mIU/L ، 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.

تمرکز مطالعات مختلف در مورد هیپوتیروئیدی تحت بالینی روی عوارض قلبی عروقی (به ویژه انواع آترواسکلروتیک و نارسایی قلبی) و مشکلات شناختی است. نتایج ضد و نقیضی از این مطالعات به دست آمده، به طوری که برخی افزایش عارضه وابسته به سن (افراد با سن کمتر از ۶۵ سال در معرض خطر قرار دارند) را نشان می دهند و دیگران این افزایش خطر را وابسته به سن گزارش نمی کنند. مهمتر از این موضوع، تاثیر مداخله بر کاهش این عوارض است و در حال حاضر شواهد موجود در این قسمت بسیار اندک هستند (۵۲-۵۰). متا آنالیز ۱۰ مطالعه، با کنار گذاشتن بیماران مبتلا به بیماری های قلبی عروقی از مطالعه، خطر نسبی بیماری های عروق کرونر در بیماران با کم کاری تیروئید تحت بالینی را $1/2$ برابر بیشتر نشان داده است. اما وقتی مطالعات با کیفیت بالاتر تجزیه و تحلیل شده اند خطر کاهش پیدا کرده بود.

توصیه (۲۹): بیشتر افرادی که TSH غیرطبیعی ولی زیر 10 mIU/L دارند نیاز به درمان با لو تیروکسین ندارند و درمان فقط در موارد خاص صورت می گیرد. **STRONG/HIGH.**

۲۶. در چه مواردی باید با فوق تخصص غدد مشاوه کرد؟

در موارد زیر مشاوه با فوق تخصص غدد توصیه می شود:

- کودکان و شیرخواران
- بیمارانی که ایجاد و حفظ وضعیت درستکاری تیروئید در آنها مشکل است
- بارداری
- زنانی که قصد بارداری دارند
- افراد مبتلا به بیماری های قلبی
- وجود گواتر، گره یا دیگر تغییرات ساختاری در غده تیروئید
- وجود دیگر بیماری های غدد مانند اختلالات آدرنال و هیپوفیز
- عدم همخوانی نتایج آزمون های عملکرد تیروئید با یکدیگر
- علل غیر معمول کم کاری تیروئید مانند موارد ناشی از داروهای مداخله گر با محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید و تولید یا ترشح هورمون های تیروئید



توصیه (۳۰): پزشکانی که با درمان کم کاری تیروئید سر و کار دارند بهتر است در موارد غیر معمول که در بالا لیست شده اند از جمله بارداری، دوره کودکی، وجود گره تیروئید و همزمانی با سایر اختلالات غدد درون ریز با پزشکان فوق تخصص غدد مشورت نمایند. WEAK/LOW

۲۷. کدام دارو، به عنوان درمان استاندارد کم کاری تیروئید محسوب می شود؟

لووتیروکسین به دلایل زیر به عنوان داروی انتخابی درمان کم کاری تیروئید توصیه می شود: موثر در رفع علائم کم کاری تیروئید، تجربه طولانی مدت استفاده از آن، قابل قبول بودن عوارض، تجویز آسان، جذب خوب روده ای، نیمه عمر سرمی طولانی و ارزان بودن (۵۴-۵۳).

توصیه (۳۱): در حال حاضر لووتیروکسین به تنهایی درمان استاندارد در افراد مبتلا به کم کاری تیروئید میباشد. STRONG/MODERATE

۲۸. آیا انواع مختلف لووتیروکسین دارای جذب متفاوت می باشند، به صورتی که تغییر دارو به یک نام تجاری یا

ژنریک متفاوت، باعث تفاوت قابل توجه TSH سرم شود؟

چون استفاده از انواع مختلف لووتیروکسین، ممکن است گاهی باعث تغییر مقادیر سرمی TSH شود، بعد از تغییر یک فرمول شناخته شده لووتیروکسین (نام تجاری یا ژنریک)، باید ارزیابی مجدد TSH سرم در وضعیت ثابت صورت گیرد. تغییر نوع لووتیروکسین، بالقوه می تواند باعث تغییر دوز تجویزی شود و به همین علت حتی المقدور باید از آن اجتناب کرد (۵۸-۶۰).

توصیه (۳۲): در صورتیکه با برند (فرمول شناخته شده) مورد استفاده لووتیروکسین تغییری در سطح TSH ایجاد نمی شود، نیازی به تغییر آن نیست. WEAK/LOW

۲۹. آیا لیوتیرونین به تنهایی جایگاهی برای درمان کم کاری تیروئید دارد؟

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 (۵۵-۵۷).

توصیه (۳۳): در حال حاضر استفاده از لیوتیرونین به تنهایی به علت نیمه عمر کوتاه و سطح سرمی متغیر در ساعات روز، برای درمان کم کاری تیروئید پیشنهاد نمی شود. STRONG/MODERATE



۳۰. آیا درمان توام لیوتیرونین و لووتیروکسین بر لووتیروکسین به تنهایی در بزرگسالان با کم کاری تیروئید اولیه

ارجحیت دارد؟

شواهد قوی پایدار در مورد ارجحیت درمان ترکیبی بر درمان با لووتیروکسین تنها وجود ندارد. بنابراین استفاده روتین از درمان ترکیبی با لیوتیرونین و لووتیروکسین به عنوان یک روش درمانی در کم کاری تیروئید اولیه رد می گردد.

توصیه (۳۴): درحال حاضر برای درمان کم کاری تیروئید، استفاده از درمان لووتیروکسین و لیوتیرونین به صورت همزمان ارجحیتی بر لووتیروکسین به تنهایی ندارد. WEAK/MODERATE

۳۱. اهداف بالینی و بیوشیمیایی برای جایگزینی لووتیروکسین در کم کاری تیروئید اولیه چیست؟

درمان جایگزینی با لووتیروکسین سه هدف اصلی دارد:

- رفع علائم و نشانه های کم کاری تیروئید (۶۱)
- طبیعی شدن TSH سرم همراه با بهبود غلظت هورمون تیروئید (29;34;62;62-64)
- اجتناب از درمان اضافی (پرکاری یا تروژنیک) به خصوص در افراد مسن

توصیه (۳۵): تنظیم مقدار لووتیروکسین تجویز شده باید براساس اهداف درمانی تعریف شده که در راس آنها رسیدن به محدوده طبیعی

TSH می باشد صورت گیرد. STRONG/MODERATE

۳۲. اهداف بیوشیمیایی و بالینی درمان با لووتیروکسین در بیماران مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید ثانویه چیست؟

در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید ثانویه، هدف درمانی اصلی بیوشیمیایی باید حفظ تیروکسین آزاد سرم (FT4) در نیمه بالایی محدوده مرجع باشد. توصیه می شود سطح هدف تیروکسین آزاد سرم در بیماران مسن یا مبتلا به بیماری های همراه که دارای خطر بالاتری برای عوارض هورمون تیروئید مازاد بر نیاز هستند، پایین تر نگه داشته شود. اگرچه پیگیری تغییرات علائم بالینی در بیماران تحت درمان کم کاری تیروئید ثانویه ممکن است کمک کننده باشد، ولی این علائم به تنهایی، حساس و اختصاصی نیستند

(۱۰۰،۱۰۱).



توصیه (۳۶): در کم کاری ثانویه تیروئید، تیروکسین آزاد سرم (FT4) یا FT4I، جز در موارد خاص، باید در نیمه بالایی محدوده مرجع حفظ شود. STRONG/MODERATE.

۳۳. زمان تجویز لووتیروکسین در کنار وعده های غذایی و نوشیدنی ها چگونه باید باشد تا حداکثر جذب مداوم آن صورت پذیرد؟

با توجه به اینکه مصرف همزمان لووتیروکسین با غذا ممکن است جذب آن را مختل نماید، برای جذب مداوم مناسب آن و در صورتی که مقدور است، همیشه یا ۶۰-۳۰ دقیقه قبل از صبحانه (ترجیحا یک ساعت) مصرف شود یا در صورت مصرف بعد از شام حداقل ۳ ساعت با آن فاصله داشته باشد (۶۵-۷۰).

توصیه (۳۷): برای جذب و تاثیر بهتر، لووتیروکسین باید با معده خالی مصرف شود. بهترین فاصله زمانی نیم تا یک ساعت قبل از صبحانه یا ۳ ساعت پس از شام است. WEAK/MODERATE.

۳۴. چه داروها و بیماری هایی باعث اختلال در تست های تیروئید می شوند؟

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، سیترات، استات)، سولفات آهن، هیدروکسید آلومینیم، انواع مولتی ویتامین ها (حاوی آهن و کربنات کلسیم)، مهار کننده های پمپ پروتون (PPI)، آنتاگونیست های گیرنده H2، سوکرافیت

○ سندرم های سوء جذب : سلیاک، آکلریدریا

○ تغذیه: مصرف همراه غذا، غذاهای پر فیبر

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

برداشت ید:

○ مصرف ید

○ آمبودارون

○ مواد حاجب حاوی ید



تولید هورمون:

- ید
- آمیودارون
- تیونامیدها (متی مازول، PTU)
- مواد حاجب حاوی ید

ترشح:

- لیتیوم
- ید
- آمیودارون
- مواد حاجب حاوی ید

القا تیروئیدیت:

- آمیودارون
- اینترفرون آلفا
- لیتیوم

بهبود تیروئیدیت:

- گلوکوکورتیکوئیدها

ایجاد بیماری گریوز:

- اینترفرون آلفا

تخفیف بیماری گریوز:

- گلوکوکورتیکوئیدها

ج) اثر مستقیم و غیرمستقیم بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز

- آگونیست های دوپامین (بروموکریپتین، کابرگولین)



- گلوکوکورتیکوئیدها
- متفورمین
- مخدرها (مانند هروئین)
- مهارکننده های گیرنده دوپامین
- کم کاری غده فوق کلیه
- آفتامین

د) افزایش کلیرانس

- فنوباربیتال
- فنی توئین
- کاربامازپین
- ریفامپین
- سرتالین

ه) متابولیسم محیطی

- گلوکوکورتیکوئیدها
- آمیودارون
- مهارکننده های گیرنده بتا
- کلومی پرامین

و) موثر بر پروتئین های حامل

در سرم مقدار اندکی از هورمون های تیروئید به صورت آزاد وجود دارند. در واقع فقط ۰.۳٪ 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 جزء آزاد از نظر بیولوژیک 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 (T4 و T3 تام) را بالا می برند، ولی 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.



در مواردی که تیروئید سالم است افزایش اتصال هورمون های تیروئیدی به پروتئین های متصل شونده سرمی منجر به کاهش گذرای مقادیر آزاد، فعال شدن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید و جبران کاهش این هورمون ها می شود، ولی در مواردی که محور بیمار است باید مقدار لووتیروکسین تجویز شده افزایش یابد.

جدول ۲. عواملی که اتصال تیروکسین و تری یدوتیرونین به پروتئین ها را در سرم تغییر می دهند:

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	گلوکو کورتیکوئیدها	فنی توئین
هپاتیت	بیماریهای شدید	کاربامازپین
پورفیری	نارسایی کبدی	NSAIDs (متغیر، گذرا)
هروئین	نفروز	هپارین
متادون	اسید نیکوتینیک	
میتوتان	ال- اسپاژیناز	
۵-فلورواوراسیل		
SERMS (مانند تاموکسیفن)		
پرفنازین		

توصیه (۳۸): داروهایی که با جذب لووتیروکسین تداخل دارند (مانند آهن و نمک های کلسیم و مولتی ویتامین های حاوی آنها) باید با فاصله زمانی ۶-۴ ساعته از آن مصرف شوند. WEAK/LOW

توصیه (۳۹): هنگام استفاده از داروهای دیگر هم زمان با لووتیروکسین باید تاثیر آنها روی جذب، پروتئین های متصل شونده به هورمون های تیروئیدی و متابولیسم لووتیروکسین مدنظر قرار گیرد. WEAK/LOW



۳۵. اگر دوز لووتیروکسین برای طبیعی نگهداشتن TSH بیشتر از حد انتظار باشد، کدام اختلالات گوارشی باید مدنظر

قرار گیرد؟

در بیمارانی که مقدار لووتیروکسین مورد نیاز بسیار بیشتر از حد انتظار است ارزیابی اختلالات گوارشی از قبیل گاستریت مرتبط با هلیکوباکتر پیلوری، گاستریت آتروفیک و سلیاک باید مدنظر قرار گیرند، به علاوه اگر این بیماری ها تشخیص داده شده و درمان شوند پس از آن ارزیابی مجدد آزمون های عملکرد تیروئید و مقدار لووتیروکسین توصیه می شود. باید توجه داشت در کسانی که اعمال جراحی Bypass روده ای داشته اند نیز دوزهای بالای لووتیروکسین مورد نیاز است (۷۵-۷۹).

توصیه (۴۰): در صورتی که دوز لووتیروکسین مورد نیاز بیمار بیشتر از حد مورد انتظار باشد، باید به فکر بیماری های گوارشی به ویژه

بیماری سلیاک بود. STRONG/MODERATE.

۳۶. چه عواملی تعیین کننده دوز مورد نیاز لووتیروکسین برای رسیدن به هدف مطلوب TSH سرم می باشند؟

مطالعات مربوط به این حوزه، علیرغم اینکه عمدتاً، گذشته نگر یا مقطعی بوده اند، نتایج یکسانی داشته اند. بر اساس وزن بدن، بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید بدون باقیمانده عملکرد تیروئید، نیاز به دوز $1/8 - 1/6 \mu\text{g/kg}$ لووتیروکسین دارند (۸۰-۸۳). بر اساس دو مطالعه، وزن ایده آل بدن، نسبت به وزن واقعی، پیش بینی کننده بهتری برای دوز لووتیروکسین بوده است (۸۳-۸۴). دوز مورد نیاز بیماران مبتلا به سرطان تیروئید که نیاز به مهار TSH دارند، بیشتر می باشد ($2/1 - 2/7 \mu\text{g/kg}$) (۸۵؛ ۸۲؛ ۸۰). علت کم کاری تیروئید نیز بر دوز لووتیروکسین موثر است. بیماران بدون تیروئید به دنبال تیروئیدکتومی، به دوز بیشتری نسبت به بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو نیاز دارند. سطح TSH قبل از درمان هم ممکن است تعیین کننده میزان نیاز باشد (۸۶). دوز لووتیروکسین در زنان تحت درمان کم کاری تیروئید، باید در اوایل سه ماهه اول بارداری افزایش یابد (۸۷). دوزهای جایگزینی لووتیروکسین بر اساس TSH سرم، با افزایش سن، کم می شود (۸۸) که این تغییر، علیرغم کاهش جذب لووتیروکسین در افراد مسن می باشد (۵۴) (۳۵) و نشان دهنده ارتباط پیچیده بین دوز لووتیروکسین و سن است.

نتایج مطالعات مربوط به اثرات جنسیت و یائسگی (۸۱؛ ۸۲؛ ۸۹) و وجود پلی مورفیسم ژن دیدیناز ۲، متناقض بوده است.

بنابراین، عوامل تعیین کننده دوز مورد نیاز لووتیروکسین عبارتند از:

- I. وزن بیمار
- II. توده بدنی بدون چربی
- III. وضعیت بارداری
- IV. علت کم کاری تیروئید



- V. میزان افزایش TSH
- VI. سن (جدول ۳)
- VII. وضعیت کلی بالینی از جمله وجود بیماری قلبی
- VIII. هدف مناسب TSH سرم مدنظر برای هر وضعیت بالینی

توصیه (۴۱): عوامل مختلفی از جمله وزن و سن در تعیین دوز مورد نیاز لووتیروکسین، نقش دارند. بیماران مبتلا به کم کاری آشکار تیروئید معمولاً نیاز به دوز $1/8 - 1/6 \mu\text{g/kg}$ لووتیروکسین دارند که می تواند براساس شرایط خاص بیمار کمتر یا بیشتر از این مقدار هم باشد. STRONG/MODERATE.

جدول ۳. مقادیر هدف TSH سرم طی درمان با لووتیروکسین بر اساس سن (۹۰)

سن	سطح هدف TSH
بیماران جوان	۲-۱/۵
بیماران میانسال	۱/۳-۵
۶۰-۷۰ سال	کمتر از ۶
۷۰-۸۰ سال	کمتر از ۷-۸

۳۷. به دنبال شروع درمان با لووتیروکسین و یا تغییر دوز آن، چه زمانی ارزیابی مجدد آزمایشات تیروئید باید انجام شود؟

به جز کم کاری تیروئید مرکزی، موارد نادر مقاومت محیطی به هورمون تیروئیدی و تداخلات مربوط به اندازه گیری، از TSH سرم برای تعدیل دوز لووتیروکسین استفاده می شود. ارزیابی TSH معمولاً ۴-۶ هفته بعد از شروع درمان انجام می شود. سطح هدف TSH ممکن است بر اساس سن بیمار و بیماری های همراه متفاوت باشد. در کل، تغییر دوز بر اساس بالا یا پایین بودن سطح TSH، در مقادیر $12/5 - 25 \mu\text{g}$ در روز می باشد. TSH سرم بعد از ۴-۶ هفته تکرار می شود تا به سطح هدف برسد. سپس ۴-۶ ماه بعد تکرار می شود و بعد از آن، جهت اطمینان از پایدار ماندن، سالانه چک می شود (۸۴؛۳۵). اندازه گیری FT4، TT4 و T3 ویژگی های لازم جهت ارزیابی درمان را ندارند. به علاوه وقتی TSH به محدوده طبیعی می رسد، FT4 هم در محدوده طبیعی خواهد بود. از طرف دیگر ممکن است سطح T3 در نواحی پایین محدوده مرجع و گاهی مختصر پایین تر از آن باشد.



توصیه (۴۲): ارزیابی مجدد TSH بعد از شروع درمان یا تغییر دوز لووتیروکسین نباید زودتر از ۶-۴ هفته صورت گیرد.

STRONG/MODERATE

۳۸. آیا تجویز لووتیروکسین با مقدار مازاد بر نیاز (ایجاد پرکاری یا تروژنیک) اثرات نامطلوبی دارد؟

اثرات نامناسب پرکاری یا تروژنیک شامل فیبریلایسیون دهلیزی و پوکی استخوان می باشد. به علت این اثرات، پیشنهاد می شود که از مصرف هورمون اضافی تیروئید و رسانیدن مقادیر سرمی TSH به کمتر از حد طبیعی (به خصوص کمتر از ۰/۱) به ویژه در افراد مسن و زنان یائسه اجتناب شود (۹۱-۹۲).

توصیه (۴۳): عوارض مقادیر بیش از حد لووتیروکسین شامل فیبریلایسیون دهلیزی و پوکی استخوان، به ویژه در افراد مسن و زنان یائسه می باشد؛ لذا از تجویز مقادیر مازاد بر نیاز به ویژه به مدت طولانی باید اجتناب شود. STRONG/MODERATE.

۳۹. اثرات نامطلوب و بالقوه عدم مصرف کافی لووتیروکسین چیست؟

عوارض کمبود هورمون تیروئیدی شامل اثرات مضر روی چربی های سرم و پیشرفت بیماری قلبی عروقی می باشد. پیشنهاد می شود که بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید آشکار، با دوزهایی از لووتیروکسین درمان شوند که برای طبیعی کردن سطوح سرمی TSH کافی باشد تا این اثرات ناخواسته کم یا حذف شوند (۹۵-۹۳).

توصیه (۴۴): عوارض کمبود هورمون تیروئیدی شامل اثرات مضر روی چربی های سرم و پیشرفت بیماری قلبی عروقی می باشد. لذا ضمن درمان کم کاری تیروئید مقدار TSH باید در دامنه طبیعی قرار گیرد تا از اثرات نامطلوب درمان ناکافی اجتناب شود.

STRONG/MODERATE

۴۰. بیماری های همزمان جسمی (مثل بیماری آترواسکلروتیک عروق کرونری)، چه تاثیری بر نحوه درمان با

لووتیروکسین می گذارند؟

درمان با لووتیروکسین در بیمارانی که درگیری شناخته شده عروق کرونر دارند باید با مقادیر کمتر (۵-۱۲/۲۵ میکروگرم) شروع و به تدریج با توجه به شکایات بیمار و سطح TSH افزایش یابد (۹۶؛ ۹۷). البته بیمارانی که به تازگی هیپوتیروئید شده اند (مثلا به دنبال درمان پرکاری تیروئید با ید یا قطع دارو برای انجام اسکن و سایر آزمایشات مربوطه در سرطان های تمایز یافته تیروئید) از این قاعده مستثنی هستند.



توصیه (۴۵): در موارد کم کاری تیروئید طول کشیده در افراد دچار بیماری عروق کرونر، شروع درمان با مقادیر کم لووتیروکسین (۲۵-۱۲/۵ میکروگرم) و افزودن ۲۵-۱۲/۵ میکروگرم هر ۳-۲ هفته به مقدار دارو توصیه می شود. WEAK/LOW

۴۱. درمان با لووتیروکسین در افراد مسن مبتلا به کم کاری تیروئید چگونه باید اداره شود؟

لووتیروکسین باید با دوزهای کم شروع شود و بر اساس اندازه گیری های TSH سرم، به آهستگی افزایش یابد. باید توجه شود که محدوده طبیعی TSH سرم در جمعیت مسن (بالای ۶۵ ساله ها) بالاتر است و هدف نهایی TSH سرم نیز در این بیماران باید بالاتر باشد.

توصیه (۴۶): در درمان افراد مسن مبتلا به کم کاری تیروئید طول کشیده به ویژه در صورت عدم مصرف بتا بلاکرها، بهتر است همانند بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر رفتار شود. STRONG/LOW

۴۲. درمان با لووتیروکسین در افرادی که به علت عدم همکاری در مصرف دارو، مقادیر بالای TSH دارند چگونه باید اداره شود؟

در افرادی که به هیچ روشی از تجویز روزانه لووتیروکسین تبعیت نمی کنند و نمی توان در حفظ TSH طبیعی سرم آنها موفق بود، تجویز هفتگی یکباره کل دوز لووتیروکسین باید مدنظر باشد (۹۸-۹۹).

توصیه (۴۷): در بیماران با عدم همکاری در مصرف روزانه لووتیروکسین می توان مقدار هفتگی دارو را به صورت یکجا مصرف کرد. WEAK/LOW

۴۳. آیا بیمارانی که علائم کم کاری تیروئید دارند ولی آزمون های تیروئید در آنها طبیعی است از تجویز لووتیروکسین سود می برند؟

خیر، با شروع درمان این افراد در معرض پرکاری تحت بالینی و بالینی قرار دارند، لذا بایستی از این کار اجتناب شود.

توصیه (۴۸): استفاده از داروهای تیروئید در افرادی که علائم کم کاری تیروئید و آزمایشات مبنی بر درستکاری تیروئید دارند، توصیه نمی شود. STRONG/HIGH



۴۴. آیا تجویز هورمونهای تیروئید در بیماران افسرده، چاق یا مبتلا به نازایی که آزمایش تیروئید آنها طبیعی است، باعث کاهش علائم و پیامدها می شود؟

توصیه (۴۹): تا کنون شواهد محکمی دال بر تاثیر تجویز هورمون های تیروئید در بیماران دچار چاقی، افسردگی و نازایی با WEAK/LOW تیروئید درستکار وجود ندارد.

۴۵. چه رویکردی را باید در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید تحت درمان که علیرغم مقادیر طبیعی TSH سرمی هنوز علامت دارند، در پیش گرفت؟

تعداد کمی از بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید با مقادیر طبیعی TSH سرمی ممکن است به دلیل نامعلوم، احساس ناسالمی کنند. در این موارد، پذیرفتن علائم بیمار و ارزیابی سایر علل پیشنهاد می شود (۱۰۲).

توصیه (۵۰): در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید که علیرغم تجویز لووتیروکسین و رسیدن به TSH مطلوب هنوز علائم مبهم دال بر کم کاری دارند، ارزیابی برای رد سایر بیماری ها و پذیرفتن علائم موجود در صورت رد بیماری های دیگر توصیه می شود. WEAK/LOW

۴۶. آیا جایگاهی برای استفاده از لووتیروکسین در درمان بیمارانی که از نظر بیوشیمیایی تیروئید درستکار دارند ولی دارای علائم کم کاری تیروئید هستند، وجود دارد؟

استفاده از لووتیروکسین در بیماران دارای علائم غیر اختصاصی و آزمایشات طبیعی عملکرد تیروئید توصیه نمی شود، زیرا لووتیروکسین در این شرایط هیچ نقشی ندارد. ضمناً در حال حاضر شواهدی برای تایید استفاده روتین از درمان ترکیبی لیوتیرونین و لووتیروکسین در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید اولیه که در حال مصرف لووتیروکسین به تنهایی هستند و احساس بازبایی سلامتی کامل خود را ندارند (در غیاب حساسیت به اجزای لووتیروکسین یا TSH سرمی غیرطبیعی)، وجود ندارد (۹۰).

توصیه (۵۱): استفاده از لووتیروکسین در بیماران دارای علائم غیر اختصاصی و آزمایشات طبیعی عملکرد تیروئید توصیه نمی شود. STRONG/HIGH

توصیه (۵۲): در حال حاضر استفاده از درمان توأم لووتیروکسین و لیوتیرونین در بیماران دارای علائم غیر اختصاصی و آزمایشات طبیعی عملکرد تیروئید توصیه نمی شود. STRONG/HIGH



۴۷. رویکرد پیشنهادی برای درمان پرکاری تیروئید ساختگی (Factitious) چیست؟

پرکاری تیروئید ساختگی باید با قطع هورمون تیروئیدی اگزوزن، آموزش و مشاوره روانپزشکی درمان شود (۱۰۳).

توصیه (۵۳): در بیمارانی که پرکاری تیروئید ساختگی دارند قطع داروهای تیروئیدی و انجام مداخلات روانپزشکی توصیه می شود.

STRONG/LOW

۴۸. آیا بیماری های مزمن روی سطح هورمون های تیروئید تاثیر می گذارند؟ در بیماری های حاد و در صورت نیاز چه

زمانی آزمایش تیروئید باید درخواست می شود؟

بیماری های مزمن و بیماری های حاد شدید، اثرات گیج کننده ای روی تست های تیروئیدی دارند، لذا بهتر است در غیر از مواردی که تشخیص و درمان کم کاری روند بیماری را تغییر می دهند، از درخواست آزمایشات تیروئیدی تا چند هفته پس از بهبود بیماری های حاد اجتناب شود. گلوکوکورتیکوئیدها و دوپامین روی سطوح هورمون های تیروئید تاثیر می گذارند؛ آمیودارون ممکن است روی عملکرد تیروئید تاثیر چشمگیری داشته باشد (۷۳-۷۴).

توصیه (۵۴): بیماری های حاد شدید اثرات گیج کننده ای روی آزمایشات تیروئیدی دارند، لذا بهتر است در غیر از مواردی که تشخیص و درمان کم کاری روند بیماری را تغییر می دهند، از درخواست آزمایشات تیروئیدی تا چند هفته پس از بهبود بیماری های حاد اجتناب شود. STRONG/LOW

۴۹. آیا تغییر دوز لووتیروکسین تنها بر اساس TSH بالا در بیماران بستری که بد حال نیستند و کم کاری تیروئید

شناخته شده از قبل دارند، باید مجدد ارزیابی شود؟

در بیماران بستری با تشخیص کم کاری تیروئید از قبل که TSH بالا دارند، باید شروع یا تغییر دوز لووتیروکسین را مد نظر داشته باشید. در این شرایط، به مسائلی مثل میزان کم کاری بالینی و بیوشیمیایی، بیماری های فعال همراه و جزئیات تجویز لووتیروکسین (مانند دوز، زمان، و دیگر عوامل موثر بر جذب) توجه نمود (۱۰۴).

توصیه (۵۵): در بیمارانی که بد حال نیستند ولی سابقه کم کاری تیروئید و TSH غیرطبیعی دارند، باید همانند بیماران غیر بستری ارزیابی های لازم از قبیل کفایت مقدار دارو، زمان مصرف و دیگر عوامل موثر بر جذب انجام شود. STRONG/LOW



۵۰. آیا هدف درمانی در بیماران بستری که بد حال نیستند و لووتیروکسین در آنها شروع شده یا افزایش یافته، طبیعی

شدن TSH سرم است؟

هدف درمانی از جایگزینی لووتیروکسین در بیماران غیر بد حال، طبیعی شدن TSH سرم در زمان طولانی به دنبال رسیدن سطوح هورمون های تیروئیدی به وضعیت ثابت است. تغییر دوز لووتیروکسین بر اساس سطوح سرمی FT4 پیشنهاد نمی شود مگر زمانی که نتوان به TSH سرم اعتماد کرد (مثلا به دنبال جراحی هیپوفیز) (۱۰۵-۱۰۶).

توصیه (۵۶): هدف درمانی از جایگزینی لووتیروکسین در بیماران بستری غیر بد حال تفاوتی با بیماران سرپایی ندارد.

STRONG/LOW

۵۱. در بیماران بستری غیر بد حال تحت درمان با لووتیروکسین، چه فرمول و روش تجویزی پیشنهاد می شود؟

توصیه (۵۷): شیوه جایگزینی لووتیروکسین در بیماران بستری غیر بد حال تفاوتی با بیماران سرپایی ندارد. STRONG/LOW

۵۲. آیا بررسی نارسایی آدرنال در بیماران بستری غیر بد حال مبتلا به کم کاری تیروئید قبل از شروع درمان لازم است؟

توصیه (۵۸): در بیماران بستری غیر بد حال که قرار است با لووتیروکسین درمان شوند، در صورتی که شواهد بالینی یا بیوشیمیایی کافی به نفع نارسایی آدرنال وجود ندارد، انجام تست های آدرنال ضرورتی ندارد. STRONG/LOW

۵۳. علاوه بر TSH، اندازه گیری کدام هورمون تیروئیدی در پایش بیماران تحت درمان با لووتیروکسین توصیه می

شود؟

در پایش بیماران تحت درمان با لووتیروکسین در صورت لزوم، علاوه بر اندازه گیری TSH، وضعیت سطح FT4 هم ارزیابی می شود (۱۰۹). این ارزیابی می تواند به صورت اندازه گیری مستقیم FT4 به روش سنجش ایمنی (ایمونواسی) یا از طریق اندازه گیری تیروکسین تام (Total T4- TT4)، آزمایش T-uptake و محاسبه FT4 باشد. عمدتا در صورت شک به مصرف صحیح دارو توسط بیمار این آزمایش درخواست می شود و در صورتی که درکنار TSH بالا، FT4 یا FT4I بالاتر از میانه طبیعی باشد نتایج به نفع عدم مصرف مرتب دارو توسط بیمار می باشد. درحالی که پایین بودن FT4 یا FT4I درکنار TSH بالا نشانگر مقدار ناکافی دارو است.

توصیه (۵۹): در اکثر بیماران تحت درمان با لووتیروکسین پایش کفایت درمان با سنجش TSH به تنهایی کفایت می کند و در صورت

لزوم و در موارد خاص می توان از اندازه گیری FT4 یا FT4I بهره گرفت. STRONG/MODERATE



۵۴. آیا برای اندازه گیری TSH سرم و سنجش FT4 یا FT4I، در پایش بیماران تحت درمان با لووتیروکسین، باید قبل از آزمایش مصرف لووتیروکسین را قطع نمود؟

با توجه به نیمه عمر ۷ روزه لووتیروکسین، غلظت های سرمی T4 در یک روز آن چنان تغییر نمی کند که بتواند به صورت قابل توجهی ترشح TSH را تغییر دهد، لذا قطع درمان لووتیروکسین در روز نمونه گیری برای سنجش TSH توصیه نمی شود (۱۱۰).

در صورتی که همزمان مقدار TT4 یا FT4 مد نظر باشد، نمونه گیری باید قبل از مصرف دارو انجام شود، زیرا مصرف لووتیروکسین به طور گذرا می تواند تا ۲۰٪ در غلظت اندازه گیری شده FT4 افزایش ایجاد کند. در مطالعه ای بر روی بیماران فاقد تیروئید (athyreotic) نشان داده شد که غلظت TT4 یک ساعت پس از مصرف دارو در مقایسه با غلظت پایه بالاتر بوده و این غلظت پس از ۲/۵ ساعت به حداکثر می رسد و در مورد FT4 حداکثر غلظت پس از ۳/۵ ساعت بوده و تا ۹ ساعت بالاتر از غلظت پایه باقی می ماند (۱۰۹).

توصیه (۶۰): در پایش بیمارانی که لووتیروکسین مصرف می کنند، برای اندازه گیری TSH نیازی به قطع دارو نمی باشد.

STRONG/MODERATE

توصیه (۶۱): در پایش بیمارانی که لووتیروکسین مصرف می کنند، در صورت نیاز به اندازه گیری FT4 یا TT4 و محاسبه FT4I، باید نمونه گیری خون پیش از مصرف دارو انجام شود. STRONG/MODERATE

۵۵. تا چه زمانی درمان بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید باید ادامه یابد؟

توصیه (۶۲): در بیش از ۹۰٪ موارد، درمان کم کاری تیروئید در بالغین مادام العمر می باشد. در موارد کم کاری تیروئید گذرا مانند فاز کم کاری تیروئیدیت، در صورت اقدام به درمان پس از چند ماه دارو قطع می شود.

۵۶. بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید در زمان روزه داری، قرص لووتیروکسین خود را بهتر است چگونه مصرف نمایند؟

به نظر نمی رسد که روزه داری در ماه رمضان به تنهایی بر میزان دوز لووتیروکسین تاثیر بگذارد. مهمترین مسئله در ماه رمضان رعایت مصرف لووتیروکسین با معده خالی و نخوردن غذا تا یک ساعت پس از مصرف دارو است. به علاوه همه شرایط مواد غذایی و دارویی که در میزان دوز لووتیروکسین در شرایط غیرروژه داری تاثیر می گذارند، نیز باید مدنظر قرار گیرد (۱۱۱).
بیماران و پزشکان خود را از این موضوع آگاه سازید.

توصیه (۶۳): بیماران دچار کم کاری تیروئید بهتر است لووتیروکسین خود را ۶۰-۳۰ دقیقه قبل از خوردن سحری یا با معده خالی (حداقل ۲ ساعت قبل، غذایی مصرف نکرده باشند) و یا شب، قبل از خواب مصرف نمایند. STRONG/MODERATE

۵۷. بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید باید چه اطلاعاتی از بیماری خود داشته باشند؟

به بیماران دچار کم کاری تیروئید در موارد زیر باید اطلاعات لازم داده شود:

۱. بیمار باید درباره غده تیروئید و نقش هورمون های تیروئید در بدن اطلاعات کافی داشته باشد.
۲. بیمار باید در مورد بیماری کم کاری تیروئید، علائم و علل آن و نحوه تشخیص بیماری اطلاعات کافی داشته باشد.
۳. بیمار باید بداند که کم کاری تیروئید یک بیماری مزمن است و نیاز به درمان تا آخر عمر دارد.
۴. بیمار باید همه اطلاعات لازم در مورد نحوه مصرف داروی لووتیروکسین را داشته باشد و بداند که هیچ روشی در آن جایگزین درمان با داروهای تیروئیدی نخواهد شد.
۵. به بیمار تذکر داده شود که تغییر دوز داروها فقط باید توسط پزشک و براساس علائم بالینی و آزمایشات خونی انجام شود.
۶. بیمار باید با همه انواع عوارض داروی لووتیروکسین و علائم ناشی از کم بودن میزان دوز دارو آشنا باشد.
۷. بیمار باید تداخل داروی خود با غذا ها و داروهای دیگر را به طور کامل بداند.
۸. بیمار باید در مورد زمان مصرف دارو اطلاعات کاملی داشته باشد.
۹. به بیمار توصیه شود که داروی خود را در حدود ساعت مشابهی هر روز مصرف نماید.
۱۰. بیمار باید بداند که حداقل چهار تا شش ساعت بین مصرف داروهایی مانند ترکیبات آهن، کلسیم، آنتی اسیدها، سویا و فیبرها و زمان مصرف لووتیروکسین فاصله دهد.
۱۱. در زنان جوان توصیه شود که در صورتی که قصد بارداری دارند، ضمن انجام آزمایش های تیروئید با پزشک مشورت نمایند.

توصیه (۶۴): بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید بایستی اطلاعات لازم درمورد بیماری خود از جمله زمان مصرف دارو، عوارض دارو، طول درمان، نحوه پایش و درمان استاندارد بیماری را داشته باشند. STRONG/MODERATE

۵۸. در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید که قرار است جراحی شوند، چه توصیه هایی لازم است؟

با توجه به تاثیرات هورمونهای تیروئید بر عملکرد ارگانهای مختلف بدن از جمله سیستم قلبی عروقی، سیستم تنفسی، سیستم عصبی، سیستم ایمنی و متابولیسم، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و هموستاز و وجود شواهدی دال بر مضرات مربوط به عوارض حول جراحی در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید درمان



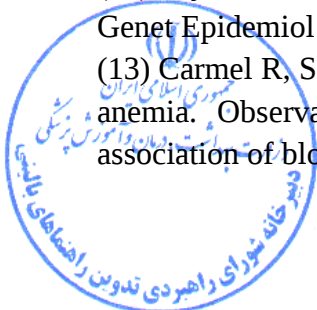
نشده در مقایسه با افراد دارای تیروئید درستکار، ایجاد وضعیت طبیعی برای هورمونهای تیروئید قبل از جراحی، می تواند منجر به پیامدهای بهتری گردد. بنابراین، پیشنهاد می شود که قبل از انجام هرگونه جراحی غیرورژانس، کم کاری تیروئید بیمار درمان شده و وضعیت هورمونهای تیروئید، طبیعی گردد. در صورت الزام به انجام جراحی در اولین فرصت ممکن، توصیه هایی برای کاهش عوارض احتمالی، باید رعایت شود که شامل موارد زیر می باشد:

۱. از داروهای بیهوشی مناسب با وضعیت بیمار (طبق نظر متخصص بیهوشی) استفاده شود.
 ۲. وضعیت همودینامیک و دمای بدن بیمار، به دقت، پایش شود.
 ۳. در اتاق recovery، همودینامیک و وضعیت گازهای خون بیمار، با دقت بیشتری پایش شود.
 ۴. مشاوره قلب برای بررسی وضعیت قلبی عروقی انجام شود.
 ۵. برون ده ادراری، وضعیت الکترولیتها به خصوص سدیم پلاسما و وضعیت انعقادی، قبل و بعد از جراحی، پایش شود.
- توصیه (۶۵):** پیشنهاد می شود که قبل از انجام هرگونه جراحی غیرورژانس، کم کاری تیروئید بیمار درمان شده و وضعیت هورمونهای تیروئید، طبیعی گردد. در صورت الزام به انجام جراحی در اولین فرصت ممکن، توصیه هایی در ارتباط با پایش دقیق بیمار برای کاهش عوارض احتمالی، باید رعایت شود. STRONG/MODERATE

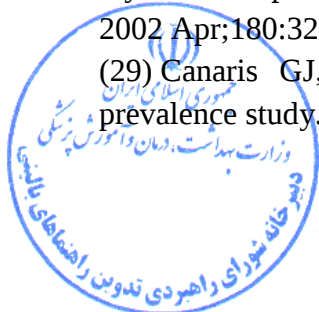


References:

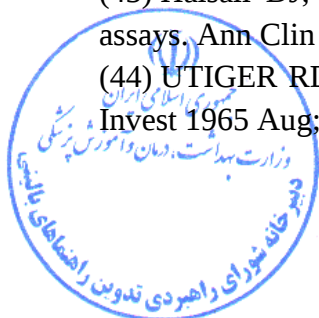
- (1) Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull 2011;99:39-51.
- (2) Delshad H, Mehran L, Tohidi M, Assadi M, Azizi F. The incidence of thyroid function abnormalities and natural course of subclinical thyroid disorders, Tehran, I.R. Iran. J Endocrinol Invest 2012 May;35(5):516-21.
- (3) 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.
- (4) 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.
- (5) Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. Arch Intern Med 2000 Jun 12;160(11):1573-5.
- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) 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.
- (9) 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.
- (10) 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.
- (11) 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.
- (12) Payami H, Joe S, Thomson G. Autoimmune thyroid disease in type I diabetic families. Genet Epidemiol 1989;6(1):137-41.
- (13) 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.



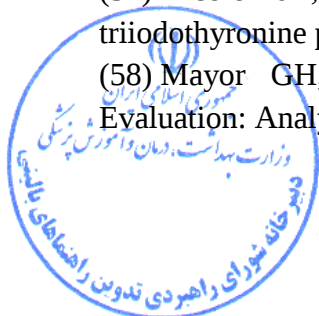
- (14) TUDHOPE GR, WILSON GM. Deficiency of vitamin B12 in hypothyroidism. *Lancet* 1962 Apr 7;1(7232):703-6.
- (15) Heward J, Gough SC. Genetic susceptibility to the development of autoimmune disease. *Clin Sci (Lond)* 1997 Dec;93(6):479-91.
- (16) Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR, Cox RS, Link MP, Kaplan HS. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1984 Feb 15;53(4):878-83.
- (17) 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.
- (18) Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001 Apr;22(2):240-54.
- (19) 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.
- (20) Bennie EH, Lazarus JH. Lithium-induced thyroid dysfunction. *Lancet* 1972 Jul 1;2(7766):44-5.
- (21) Burrow GN, Burke WR, Himmelhoch JM, Spencer RP, Hershman JM. Effect of lithium on thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1971 May;32(5):647-52.
- (22) Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev* 2008 Oct;29(6):697-725.
- (23) Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Weight loss after therapy of hypothyroidism is mainly caused by excretion of excess body water associated with myxoedema. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Jan;96(1):E99-103.
- (24) Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bulow I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Jul;90(7):4019-24.
- (25) Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, Argentou MN, Habeos IG, Makri MG, et al. Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid* 2006 Jan;16(1):73-8.
- (26) Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 May;92(5):1715-23.
- (27) Pop VJ, Maartens LH, Leusink G, van Son MJ, Knottnerus AA, Ward AM, et al. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Sep;83(9):3194-7.
- (28) Harris B, Oretti R, Lazarus J, Parkes A, John R, Richards C, et al. Randomised trial of thyroxine to prevent postnatal depression in thyroid-antibody-positive women. *Br J Psychiatry* 2002 Apr;180:327-30.
- (29) Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000 Feb 28;160(4):526-34.



- (30) 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.
- (31) Wong ET, Bradley SG, Schultz AL. Elevations of thyroid-stimulating hormone during acute nonthyroidal illness. Arch Intern Med 1981 Jun;141(7):873-5.
- (32) Kaplan MM, Larsen PR, Crantz FR, Dzau VJ, Rossing TH, Haddow JE. Prevalence of abnormal thyroid function test results in patients with acute medical illnesses. Am J Med 1982 Jan;72(1):9-16.
- (33) 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.
- (34) 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.
- (35) 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.
- (36) Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. Thyroid 2002 Oct;12(10):839-47.
- (37) 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.
- (38) 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.
- (39) 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.
- (40) 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.
- (41) 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.
- (42) 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.
- (43) Halsall DJ, English E, Chatterjee VK. Interference from heterophilic antibodies in TSH assays. Ann Clin Biochem 2009 Jul;46(Pt 4):345-6.
- (44) UTIGER RD. RADIOIMMUNOASSAY OF HUMAN PLASMA THYROTROPIN. J Clin Invest 1965 Aug;44:1277-86.

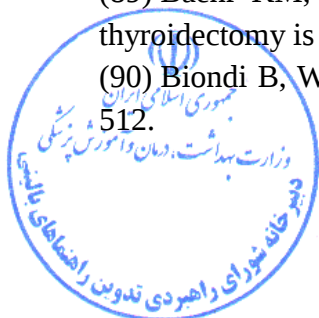


- (45) Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, Faglia G, Weintraub BD. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism. Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1985 Apr 25;312(17):1085-90.
- (46) Bremner AP, Feddema P, Leedman 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.
- (47) 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.
- (48) de los Santos ET, Mazzaferri EL. Thyroid function tests. Guidelines for interpretation in common clinical disorders. *Postgrad Med* 1989 Apr;85(5):333-52.
- (49) Silva JE, Dick TE, Larsen PR. The contribution of local tissue thyroxine monodeiodination to the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine in pituitary, liver, and kidney of euthyroid rats. *Endocrinology* 1978 Oct;103(4):1196-207.
- (50) McQuade C, Skugor M, Brennan DM, Hoar B, Stevenson C, Hoogwerf BJ. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid* 2011 Aug;21(8):837-43.
- (51) Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Aug;93(8):2998-3007.
- (52) Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med* 2012 May 28;172(10):811-7.
- (53) Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2001 Jul;81(3):1097-142.
- (54) Hays MT, Nielsen KR. Human thyroxine absorption: age effects and methodological analyses. *Thyroid* 1994;4(1):55-64.
- (55) 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.
- (56) 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.
- (57) 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.
- (58) Mayor GH, Orlando T, Kurtz NM. Limitations of Levothyroxine Bioequivalence Evaluation: Analysis of An Attempted Study. *Am J Ther* 1995 Jun;2(6):417-32.



- (59) Carswell JM, Gordon JH, Popovsky E, Hale A, Brown RS. Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Feb;98(2):610-7.
- (60) Copeland PM. Two cases of therapeutic failure associated with levothyroxine brand interchange. *Ann Pharmacother* 1995 May;29(5):482-5.
- (61) al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Apr;82(4):1118-25.
- (62) Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010 Sep 22;304(12):1365-74.
- (63) Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Sep;90(9):5483-8.
- (64) Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Sep;90(9):5489-96.
- (65) Wenzel KW, Kirschsieper HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism* 1977 Jan;26(1):1-8.
- (66) Benvenga S, Bartolone L, Squadrito S, Lo GF, Trimarchi F. Delayed intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid* 1995 Aug;5(4):249-53.
- (67) Benvenga S, Bartolone L, Pappalardo MA, Russo A, Lapa D, Giorgianni G, et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid* 2008 Mar;18(3):293-301.
- (68) Liel Y, Harman-Boehm I, Shany S. Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Feb;81(2):857-9.
- (69) Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. *Endocr Pract* 2001 May;7(3):193-4.
- (70) Perez CL, Araki FS, Graf H, de Carvalho GA. Serum thyrotropin levels following levothyroxine administration at breakfast. *Thyroid* 2013 Jul;23(7):779-84.
- (71) Campbell JA, Schmidt BA, Bantle JP. Sucralfate and the absorption of L-thyroxine. *Ann Intern Med* 1994 Jul 15;121(2):152.
- (72) Sperber AD, Liel Y. Evidence for interference with the intestinal absorption of levothyroxine sodium by aluminum hydroxide. *Arch Intern Med* 1992 Jan;152(1):183-4.
- (73) Mebis L, Van den BG. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011 Oct;25(5):745-57.
- (74) Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocr Rev* 2011 Oct;32(5):670-93.
- (75) Bugdaci MS, Zuhur SS, Sokmen M, Toksoy B, Bayraktar B, Altuntas Y. The role of *Helicobacter pylori* in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine. *Helicobacter* 2011 Apr;16(2):124-30.

- (76) Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle FG, et al. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. N Engl J Med 2006 Apr 27;354(17):1787-95.
- (77) Checchi S, Montanaro A, Pasqui L, Ciuoli C, De P, V, Chiappetta MC, et al. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. J Clin Endocrinol Metab 2008 Feb;93(2):465-9.
- (78) Centanni M, Marignani M, Gargano L, Corleto VD, Casini A, Delle FG, et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. Arch Intern Med 1999 Aug 9;159(15):1726-30.
- (79) Collins D, Wilcox R, Nathan M, Zubarik R. Celiac disease and hypothyroidism. Am J Med 2012 Mar;125(3):278-82.
- (80) Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. N Engl J Med 1987 Mar 26;316(13):764-70.
- (81) Devdhar M, Drooger R, Pehlivanova M, Singh G, Jonklaas J. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age. Thyroid 2011 Aug;21(8):821-7.
- (82) Jonklaas J. Sex and age differences in levothyroxine dosage requirement. Endocr Pract 2010 Jan;16(1):71-9.
- (83) Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. Arch Intern Med 2005 Aug 8;165(15):1714-20.
- (84) Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, Valeriano R, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab 2005 Jan;90(1):124-7.
- (85) Burmeister LA, Goumaz MO, Mariash CN, Oppenheimer JH. Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 1992 Aug;75(2):344-50.
- (86) Kabadi UM, Kabadi MM. Serum thyrotropin in primary hypothyroidism: a reliable and accurate predictor of optimal daily levothyroxine dose. Endocr Pract 2001 Jan;7(1):16-8.
- (87) Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. N Engl J Med 2004 Jul 15;351(3):241-9.
- (88) Cunningham JJ, Barzel US. Lean body mass is a predictor of the daily requirement for thyroid hormone in older men and women. J Am Geriatr Soc 1984 Mar;32(3):204-7.
- (89) Baehr KM, Lyden E, Treude K, Erickson J, Goldner W. Levothyroxine dose following thyroidectomy is affected by more than just body weight. Laryngoscope 2012 Apr;122(4):834-8.
- (90) Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. Endocr Rev 2014 Jun;35(3):433-512.



- (91) Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994 Nov 10;331(19):1249-52.
- (92) Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001 Apr 3;134(7):561-8.
- (93) Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Jun;88(6):2438-44.
- (94) Ladenson PW, Sherman SI, Baughman KL, Ray PE, Feldman AM. Reversible alterations in myocardial gene expression in a young man with dilated cardiomyopathy and hypothyroidism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992 Jun 15;89(12):5251-5.
- (95) Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Sep;85(9):2993-3001.
- (96) KEATING FR, Jr., PARKIN TW, SELBY JB, DICKINSON LS. Treatment of heart disease associated with myxedema. *Prog Cardiovasc Dis* 1961 Jan;3:364-81.
- (97) Hay I, Duick DS, Vlietstra RE, Maloney JD, Pluth JR. Thyroxine therapy in hypothyroid patients undergoing coronary revascularization: A retrospective analysis. *Ann Intern Med* 1981 Oct;95(4):456-7.
- (98) Rangan S, Tahrani AA, Macleod AF, Moulik PK. Once weekly thyroxine treatment as a strategy to treat non-compliance. *Postgrad Med J* 2007 Oct;83(984):e3.
- (99) Grebe SK, Cooke RR, Ford HC, Fagerstrom JN, Cordwell DP, Lever NA, et al. Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Mar;82(3):870-5.
- (100) Slawik M, Klawitter B, Meiser E, Schories M, Zwermann O, Borm K, et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Nov;92(11):4115-22.
- (101) Alexopoulou O, Beguin C, De NP, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur J Endocrinol* 2004 Jan;150(1):1-8.
- (102) Walsh JP, Ward LC, Burke V, Bhagat CI, Shiels L, Henley D, et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Jul;91(7):2624-30.
- (103) Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011 May;17(3):456-520.
- (104) Borst GC, Osburne RC, O'Brian JT, Georges LP, Burman KD. Fasting decreases thyrotropin responsiveness to thyrotropin-releasing hormone: a potential cause of misinterpretation of thyroid function tests in the critically ill. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 Aug;57(2):380-3.

- (105) Imberti R, Ferrari M, Albertini R, Rizzo V, Tinelli C. Increased levothyroxine requirements in critically ill patients with hypothyroidism. *Minerva Anesthesiol* 2010 Jul;76(7):500-3.
- (106) Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 Jul;63(1):1-8.
- (107) PAULL AM, PHILLIPS RW. Primary myxedema with secondary adrenocortical failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1954 May;14(5):554-60.
- (108) PETERSON RE. The influence of the thyroid on adrenal cortical function. *J Clin Invest* 1958 May;37(5):736-43.
- (109) Ain KB, Pucino F, Shiver TM, Banks SM. Thyroid hormone levels affected by time of blood sampling in thyroxine-treated patients. *Thyroid* 1993;3(2):81-5.
- (110) Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003 Jan;13(1):3-126.
- (111) Azizi F. Islamic fasting and thyroid hormones. *Int J Endocrinol Metab* 2015 Apr;13(2):e29248.



۱. آیا غربالگری کل جامعه برای کم کاری تیروئید لازم است؟

توصیه (۱): با توجه به شواهد موجود، غربالگری از نظر کم کاری تیروئید در کل جامعه توصیه نمی شود. لذا غربالگری کم کاری تیروئید فقط در افراد با خطر بالا توصیه می گردد. STRONG /HIGH

۲. در چه مواردی غربالگری برای کم کاری تیروئید توصیه می شود؟

توصیه (۲): انجام غربالگری از نظر کم کاری تیروئید در موارد خاص از جمله سابقه بیماریهای خود ایمنی در خود فرد، سابقه بیماریهای خود ایمنی تیروئید در خویشاوندان درجه اول وی، سابقه دریافت ید رادیواکتیو، جراحی تیروئید، معاینه غیرطبیعی تیروئید، سابقه مصرف لیتیوم و آمیودارون توصیه می شود.

۳. آیا بیماران مبتلا به دیابت خطر بیشتری برای ابتلا به کم کاری تیروئید دارند؟

توصیه (۳): در افراد مبتلا به بیماری های خود ایمن از جمله دیابت نوع ۱ لازم است ارزیابی عملکرد تیروئید با اندازه گیری TSH در فواصل مرتب (سالانه یک بار) انجام شود. WEAK/MODERATE

۴. آیا شیوع کم کاری تیروئید در بیماران دچار چاقی بیشتر است؟

توصیه (۴): غربالگری و پایش درمان کم کاری تیروئید در افراد چاق تفاوتی با افراد غیرچاق ندارد. از استفاده از مقادیر بیش از مقدار جایگزین با هدف کاهش وزن، به علت اثرات منفی روی سایر سیستم ها باید اجتناب کرد. STRONG/MODERATE

۵. آیا شیوع کم کاری در بیماران دچار افسردگی بیشتر است؟

توصیه (۵): علیرغم شیوع پایین کم کاری تیروئید در مبتلایان به افسردگی، تمام بیماران دچار افسردگی باید از نظر کم کاری تیروئید مورد بررسی قرار گیرند. STRONG/MODERATE

توصیه (۶): بیمارانی که از لیتیوم استفاده می کنند باید بصورت دوره ای از نظر گواتر و کم کاری تیروئید مورد بررسی قرار گیرند. STRONG/MODERATE

۶. در چه مواردی اندازه گیری TSH در بیماران بستری در بیمارستان باید درخواست شود؟

توصیه (۷): توصیه می گردد که در بیماران بستری در بیمارستان، اندازه گیری TSH سرم تنها در صورتی که شک به اختلال عملکرد تیروئید وجود دارد، انجام گردد (۳۰). STRONG/MODERATE

۷. یافته های کم کاری تیروئید از نظر بالینی چیست؟

یافته های بالینی کم کاری تیروئید در جدول (۱) آمده است.

۸. آیا سیستم نمره دهی تشخیصی برای تشخیص کم کاری تیروئید توصیه می شود؟



توصیه (۸): علایم کم کاری تیروئید غیر اختصاصی هستند و برخی از آنها در بسیاری از افراد سالم مشاهده می شوند، لذا از سیستم های نمره دهی برای تشخیص کم کاری تیروئید نباید استفاده کرد. STRONG/MODERATE

۹. در چه مواردی باید به علل ثانویه یا مرکزی کم کاری تیروئید شک کرد؟

توصیه (۹): در مواردی که تغییرات TSH نامتناسب با کاهش T4 یا FT4 می باشد باید کم کاری ثانویه تیروئید مدنظر قرار گیرد. STRONG/MODERATE

۱۰. حساس ترین آزمایش برای تشخیص کم کاری تیروئید اولیه کدام است؟

توصیه (۱۰): در موارد مشکوک به کم کاری اولیه تیروئید با ارزش ترین آزمایش جهت اثبات یا رد آن، اندازه گیری سطح TSH می باشد لذا این آزمایش به عنوان اولین قدم در ارزیابی عملکرد تیروئید توصیه می شود. STRONG/HIGH

۱۱. برای تعریف کم کاری تیروئید، چه بازه ای (range) را باید برای محدوده طبیعی TSH در نظر گرفت؟

توصیه (۱۱): توصیه می شود درحال حاضر برای ارزیابی نتیجه TSH سرم از محدوده های طبیعی ذکر شده در برگه آزمایش به عنوان محدوده مرجع استفاده شود. WEAK/LOW

۱۲. آیا با افزایش سن حد بالایی TSH سرم تغییر می کند؟

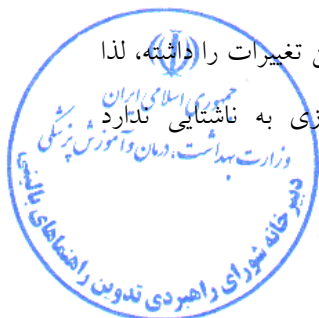
توصیه (۱۲): پس از سن ۳۹ سالگی به ازای هردهه افزایش سن حد بالای TSH، ۳ میلی واحد در میلی لیتر افزایش می یابد لذا در افراد با سن بالا، مقادیر بالاتری از TSH سرم را می توان به عنوان مقدار طبیعی تلقی نمود. STRONG/MODERATE

۱۳. اگر محدوده بالا و پایین برای یک روش سنجش TSH سرم نسل سوم براساس جمعیت در دسترس نبود، چه محدوده ای را برای TSH باید در نظر گرفت؟

توصیه (۱۳): محدوده طبیعی TSH در جمعیت های مختلف تفاوت مختصری دارد، لذا جز در موارد بارداری که از محدوده های تعریف شده خاص برای آستانه درمان استفاده می شود، براساس روند تغییرات در اندازه گیری های بعدی باید تصمیم مقتضی صورت گیرد. STRONG/MODERATE

۱۴. آیا سطح TSH سرم در طی شبانه روز تغییر (Diurnal variation) دارد؟

توصیه (۱۴): علیرغم تغییرات شبانه روزی TSH، در فاصله زمانی ۸ صبح تا ۶ بعدازظهر کمترین تغییرات را داشته، لذا نمونه اخذ شده در این فاصله قابل تفسیر است، همچنین اندازه گیری TSH سرم نیازی به ناشتایی ندارد. STRONG/MODERATE.



۱۵. دامنه تغییرات قابل انتظار سطح TSH در زمان های یکسان در طی روزهای متفاوت در یک فرد سالم چگونه است؟

توصیه (۱۵): در زمان تفسیر آزمایش TSH سرم به تغییرات روزانه این آزمایش باید توجه داشت، که ممکن است تا ۵۰٪ نیز برسد. STRONG/MODERATE.

۱۶. در چه مواردی باید به افزایش کاذب سطح TSH در اثر آنتی بادی های مداخله گر شک کرد؟

توصیه (۱۶): در مواقع عدم همخوانی نتایج آزمون های تیروئید با هم یا با وضعیت بالینی بیمار به ویژه در بیماران دچار بیماری های خودایمنی تداخل در سنجش باید بعنوان یک احتمال مدنظر قرار گیرد. STRONG/MODERATE.

۱۷. در ارزیابی اولیه بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید علاوه بر TSH، اندازه گیری کدام هورمون تیروئیدی ارجح است؟

توصیه (۱۷): 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 (ایمیونواسی) بوده یا از طریق اندازه گیری تیروکسین تام (TT4) و آزمایش T-uptake و محاسبه FT4I انجام گردد. STRONG/HIGH.

۱۸. روش اندازه گیری مناسب برای ارزیابی وضعیت تیروکسین آزاد (FT4) سرم چیست؟

توصیه (۱۸): در شرایطی که تغییرات قابل توجهی در غلظت پروتئین های متصل شونده به هورمونهای تیروئیدی وجود ندارد، اندازه گیری مستقیم FT4 با روشهای ایمونواسی در دسترس در آزمایشگاه های معتبر قابل اعتماد است. WEAK/LOW.

توصیه (۱۹): استفاده از شاخص تیروکسین آزاد FT4I (free T4 index) می تواند نشانگر مناسبی از وضعیت FT4 سرم باشد. STRONG/MODERATE.

۱۹. برای تعریف کم کاری تیروئید، چه بازه ای را باید برای محدوده مرجع T4 free در نظر گرفت؟

توصیه (۲۰): توصیه می شود درحال حاضر برای ارزیابی نتیجه FT4 سرم از محدوده های طبیعی ذکر شده در برگه آزمایش به عنوان محدوده مرجع استفاده شود. WEAK/LOW.

۲۰. برای بررسی کم کاری تیروئید در بیماران با سابقه مصرف داروهای ضد تیروئیدی یا سابقه مصرف ید یا جراحی

تیروئید به علت پرکاری تیروئید و پایین بودن سطح TSH برای هفته ها یا ماه ها، کدام آزمایش را باید به عنوان آزمایش اولیه (primary) انجام داد؟



توصیه (۲۱): برای ارزیابی وضعیت تیروئید در بیماران با سابقه مصرف داروهای ضد تیروئیدی، مصرف ید یا جراحی تیروئید که قبلاً پرکاری تیروئید داشته و در حال حاضر هفته هاست که TSH پایین دارند، باید از ارزیابی وضعیت تیروکسین آزاد (FT4 status) استفاده شود. STRONG/MODERATE

۲۱. مبنای تشخیص هیپوتیروئیدی مرکزی چه تفاوتی با نوع اولیه دارد؟

توصیه (۲۲): در موارد شک به کم کاری مرکزی تیروئید، برای تشخیص باید از FT4 یا FT4I استفاده کرد. در این موارد پایین بودن FT4 یا FT4I در کنار TSH معمولاً پایین یا طبیعی تشخیصی است. STRONG/MODERATE

۲۲. TPO-Ab (آنتی تیروئید پراکسیداز) در چه مواردی درخواست می شود؟

توصیه (۲۳): در ارزیابی بیماران با کم کاری تحت بالینی تیروئید، باید بررسی از نظر TPO-Ab را در نظر داشت. WEAK/MODERATE

توصیه (۲۴): در بیماران دارای گواتر منتشر با قوام سفت، باید اندازه گیری TPO-Ab برای تشخیص تیروئیدیت خود ایمن انجام شود. STRONG/MODERATE

توصیه (۲۵): وقتی که در بیمار مبتلا به بیماری های گره ای تیروئید، شک به اختلالات خودایمن وجود دارد، باید اندازه گیری TPO-Ab را در نظر داشت. WEAK/LOW

توصیه (۲۶): در بیماری که سابقه سقط مکرر (با یا بدون ناباروری) دارد باید اندازه گیری TPO-Ab انجام شود. STRONG/MODERATE

۲۳. چه بازه ای را می توان برای محدوده مرجع TPO-Ab در نظر گرفت؟

توصیه (۲۷): محدوده مرجع برای TPO-Ab باید با روش ایمنونواسی مناسب در یک جمعیت مرجع تعیین گردد. در صورت در دسترس نبودن محدوده طبیعی اختصاصی منطقه ای، می توان از محدوده تعیین شده توسط سازنده کیت استفاده نمود. WEAK/LOW

۲۴. آنتی تیروگلوبولین (Tg Ab) در چه مواردی درخواست می شود؟

توصیه (۲۸): استفاده از Tg-Ab در تشخیص و ارزیابی پیش آگهی کم کاری تیروئید جایگاهی ندارد. لذا اندازه گیری آن توصیه نمی شود. STRONG/LOW

۲۵. درمان را برای چه گروهی از بیماران دارای TSH بالاتر از محدوده طبیعی باید مدنظر داشت؟



توصیه (۲۹): بیشتر افرادی که TSH غیرطبیعی ولی زیر ۱۰ mIU/L دارند نیاز به درمان با لووتیروکسین ندارند و درمان فقط در موارد خاص صورت می گیرد. STRONG/HIGH

۲۶. در چه مواردی باید با فوق تخصص غدد مشاوری کرد؟

توصیه (۳۰): پزشکیانی که با درمان کم کاری تیروئید سر و کار دارند بهتر است در موارد غیرمعمول که در بالا لیست شده اند از جمله بارداری، دوره کودکی، وجود گره تیروئید و همزمانی با سایر اختلالات غدد درون ریز با پزشکان فوق تخصص غدد مشورت نمایند. WEAK/LOW

۲۷. کدام دارو بعنوان درمان استاندارد کم کاری تیروئید محسوب می شود؟

توصیه (۳۱): درحال حاضر لووتیروکسین به تنهایی درمان استاندارد در افراد مبتلا به کم کاری تیروئید می باشد. STRONG/MODERATE

۲۸. آیا انواع مختلف لووتیروکسین دارای جذب متفاوت می باشند، به صورتی که تغییر دارو به یک نام

تجاری یا ژنریک متفاوت، باعث تفاوت قابل توجه TSH سرم شود؟

توصیه (۳۲): در صورتیکه با برند (فرمول شناخته شده) مورد استفاده لووتیروکسین تغییری در سطح TSH ایجاد نمی شود، نیازی به تغییر آن نیست. WEAK/LOW

۲۹. آیا لیوتیرونین به تنهایی جایگاهی برای درمان کم کاری تیروئید دارد؟

توصیه (۳۳): درحال حاضر استفاده از لیوتیرونین به تنهایی به علت نیمه عمر کوتاه و سطح سرمی متغیر در ساعات روز، برای درمان کم کاری تیروئید پیشنهاد نمی شود. STRONG/MODERATE

۳۰. آیا درمان توام لیوتیرونین و لووتیروکسین بر لووتیروکسین به تنهایی در بزرگسالان با کم کاری تیروئید اولیه

ارجحیت دارد؟

توصیه (۳۴): درحال حاضر برای درمان کم کاری تیروئید، استفاده روتین از درمان لووتیروکسین و لیوتیرونین بصورت همزمان ارجحیتی بر لووتیروکسین به تنهایی ندارد. WEAK/MODERATE

۳۱. اهداف بالینی و بیوشیمیایی برای جایگزینی لووتیروکسین در کم کاری تیروئید اولیه چیست؟

توصیه (۳۵): تنظیم مقدار لووتیروکسین تجویز شده باید براساس اهداف درمانی تعریف شده که در راس آنها رسیدن به محدوده طبیعی TSH می باشد صورت گیرد. STRONG/MODERATE



۳۲. اهداف بیوشیمیایی و بالینی درمان با لوتیروکسین در بیماران مبتلا به بیماری کم کاری تیروئید ثانویه

چیست؟

توصیه (۳۶): در کم کاری ثانویه تیروئید تیروکسین آزاد سرم (FT4) یا FT4i، جز در موارد خاص، باید در نیمه بالایی محدوده مرجع حفظ شود. STRONG/MODERATE

۳۳. زمان تجویز لوتیروکسین در کنار وعده های غذایی و نوشیدنیها چگونه باید باشد تا حداکثر جذب

مداوم آن صورت پذیرد؟

توصیه (۳۷): برای جذب و تاثیر بهتر لوتیروکسین باید با معده خالی مصرف شود، بهترین فاصله زمانی نیم تا یک ساعت قبل از صبحانه یا ۳ ساعت پس از شام است. WEAK/MODERATE

۳۴. چه داروهایی باعث اختلال در جذب و اثربخشی لوتیروکسین می شوند؟

توصیه (۳۸): داروهایی که با جذب لوتیروکسین تداخل دارند (مانند آهن و نمک های کلسیم و مولتی ویتامین های حاوی آنها) باید با فاصله زمانی ۴-۶ ساعته از آن مصرف شوند. WEAK/LOW

توصیه (۳۹): هنگام استفاده از داروهای دیگر هم زمان با لوتیروکسین باید تاثیر آنها روی جذب، پروتئین های متصل شونده به هورمون های تیروئیدی و متابولیسم لوتیروکسین مدنظر قرار گیرد. WEAK/LOW

۳۵. اگر دوز لوتیروکسین برای طبیعی نگه داشتن TSH بیشتر از حد انتظار باشد، کدام اختلالات گوارشی

باید مدنظر قرار گیرد؟

توصیه (۴۰): در صورتی که دوز لوتیروکسین مورد نیاز بیمار بیشتر از حد مورد انتظار باشد، باید به فکر بیماری های گوارشی به ویژه بیماری سلیاک بود. STRONG/MODERATE

۳۶. چه عواملی تعیین کننده دوز مورد نیاز لوتیروکسین برای رسیدن به هدف مطلوب TSH سرم می

باشند؟

توصیه (۴۱): عوامل مختلفی از جمله وزن و سن در تعیین دوز مورد نیاز لوتیروکسین نقش دارند. بیماران مبتلا به کم کاری آشکار تیروئید معمولاً نیاز به دوز $1/8 - 1/6 \mu\text{g/kg}$ لوتیروکسین دارند که می تواند براساس شرایط خاص بیمار کمتر یا بیشتر از این مقدار هم باشد. STRONG/MODERATE

۳۷. به دنبال شروع درمان با لوتیروکسین و یا تغییر دوز آن، چه زمانی ارزیابی مجدد آزمایشات تیروئید باید

انجام شود؟



توصیه (۴۲): ارزیابی مجدد TSH بعد از شروع درمان یا تغییر دوز لووتیروکسین نباید زودتر از ۶-۴ هفته صورت گیرد.

STRONG/MODERATE

۳۸. آیا تجویز لووتیروکسین با مقدار مازاد بر نیاز (ایجاد پرکاری یا تروژنیک) اثرات نامطلوبی دارد؟

توصیه (۴۳): عوارض مقادیر بیش از حد لووتیروکسین شامل فیبریلاسیون دهلیزی و پوکی استخوان به ویژه در افراد مسن و زنان یائسه می باشد، لذا از تجویز مقادیر مازاد بر نیاز به ویژه به مدت طولانی باید اجتناب شود.

STRONG/MODERATE

۳۹. اثرات نامطلوب و بالقوه عدم مصرف کافی لووتیروکسین چیست؟

توصیه (۴۳) عوارض نامطلوب کمبود هورمونهای تیروئید شامل: اثرات مضر روی چربیهای سرم و پیشرفت بیماریهای قلبی-عروقی می باشد لذا ضمن درمان کم کاری تیروئید مقدار TSH باید در دامنه طبیعی قرار گیرد تا از اثرات نامطلوب درمان ناکافی اجتناب شود. STRONG/MODERATE

۴۰. بیماریهای همزمان جسمی (مثل بیماری آترواسکلروتیک عروق کرونری)، چه تاثیری بر نحوه درمان با لووتیروکسین می گذارند؟

توصیه (۴۵): در موارد کم کاری تیروئید طول کشیده در افراد دچار بیماری عروق کرونر، شروع درمان با مقادیر کم لووتیروکسین (۵-۱۲/۲۵ میکروگرم) و افزودن ۱۲/۵-۲۵ میکروگرم هر ۳-۲ هفته به مقدار دارو توصیه می شود.

WEAK/LOW

۴۱. درمان با لووتیروکسین در افراد مسن مبتلا به کم کاری تیروئید چگونه باید اداره شود؟

توصیه (۴۶): در افراد مسن مبتلا به کم کاری تیروئید طول کشیده به ویژه در صورت عدم مصرف بتابلاکرها، بهتر است همانند بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر رفتار شود. STRONG/LOW

۴۲. درمان با لووتیروکسین در افرادی که به علت عدم همکاری در مصرف دارو، مقادیر بالای TSH دارند چگونه باید اداره شود؟

توصیه (۴۷): در بیماران با عدم همکاری در مصرف لووتیروکسین روزانه می توان مقدار هفتگی دارو را به صورت یکجا مصرف کرد. WEAK/LOW

۴۳. آیا بیمارانی که علائم کم کاری تیروئید دارند ولی آزمون های تیروئید در آنها طبیعی است از تجویز لووتیروکسین سود می برند؟



توصیه (۴۸): استفاده از داروهای تیروئید در افرادی که علائم کم کاری تیروئید و آزمایشات مبنی بر درستکاری تیروئید دارند، توصیه نمی شود. STRONG/HIGH

۴۴. آیا تجویز هورمون های تیروئید در بیماران افسرده، چاق یا مبتلا به نازایی که آزمایش تیروئید آنها طبیعی است باعث کاهش علائم و پیامدها می شود؟

توصیه (۴۹): تا کنون شواهد محکمی دال بر تاثیر تجویز هورمون های تیروئید در بیماران دچار چاقی، افسردگی و نازایی با تیروئید درستکار وجود ندارد. WEAK/LOW

۴۵. چه رویکردی را باید در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید تحت درمان که علیرغم مقادیر طبیعی TSH سرمی هنوز علامت دارند، در پیش گرفت؟

توصیه (۵۰): در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید که علیرغم تجویز لووتیروکسین و رسیدن به TSH مطلوب هنوز علائم مبهم دال بر کم کاری دارند، ارزیابی برای رد سایر بیماری ها و پذیرفتن علائم موجود در صورت رد بیماری های دیگر توصیه می شود. WEAK/LOW

۴۶. آیا جایگاهی برای استفاده از لووتیروکسین در درمان بیمارانی که از نظر بیوشیمیایی تیروئید درستکار دارند ولی دارای علائم کم کاری تیروئید هستند، وجود دارد؟

توصیه (۵۱): استفاده از لووتیروکسین در بیماران دارای علائم غیر اختصاصی و آزمایشات طبیعی عملکرد تیروئید توصیه نمی شود. STRONG/HIGH

توصیه (۵۲): در حال حاضر استفاده از درمان توام لووتیروکسین و لیوتیرونین در بیماران دارای علائم غیر اختصاصی و آزمایشات طبیعی عملکرد تیروئید توصیه نمی شود. STRONG/HIGH

۴۷. رویکرد پیشنهادی برای درمان پرکاری ساختگی تیروئید (Factitious) چیست؟

توصیه (۵۳): در بیمارانی که پرکاری تیروئید ساختگی دارند قطع داروهای تیروئیدی و انجام مداخلات روانپزشکی توصیه می شود. STRONG/LOW

۴۸. آیا بیماری های مزمن روی سطح هورمون های تیروئید تاثیر می گذارند؟ در بیماری های حاد و در صورت نیاز چه زمانی آزمایش تیروئید باید درخواست می شود؟



توصیه (۵۴): بیماری های حاد شدید اثرات گیج کننده ای روی تست های تیروئیدی دارند، لذا بهتر است در غیر از مواردی که تشخیص و درمان کم کاری روند بیماری را تغییر می دهند، از درخواست آزمایشات تیروئیدی تا چند هفته پس از بهبود بیماری های حاد اجتناب شود. STRONG/LOW

۴۹. آیا تغییر دوز لووتیروکسین تنها بر اساس TSH بالا در بیماران بستری که بد حال نیستند و کم کاری تیروئید شناخته شده از قبل دارند، باید مجدد ارزیابی شود؟

توصیه (۵۵): در بیمارانی که بد حال نیستند ولی سابقه کم کاری تیروئید و TSH غیرطبیعی دارند، باید همانند بیماران غیر بستری ارزیابی های لازم از قبیل کفایت مقدار دارو، زمان مصرف و دیگر عوامل موثر بر جذب انجام شود. STRONG/LOW

۵۰. آیا هدف درمانی در بیماران بستری که بد حال نیستند و لووتیروکسین در آنها شروع شده یا افزایش یافته، طبیعی شدن TSH سرم است؟

توصیه (۵۶): هدف درمانی از جایگزینی لووتیروکسین در بیماران بستری غیر بد حال تفاوتی با بیماران سرپایی ندارد. STRONG/LOW

۵۱. در بیماران بستری غیر بد حال تحت درمان با لووتیروکسین، چه فرمول و روش تجویزی پیشنهاد می شود؟

توصیه (۵۷): شیوه جایگزینی لووتیروکسین در بیماران بستری غیر بد حال تفاوتی با بیماران سرپایی ندارد. STRONG/LOW

۵۲. آیا بررسی نارسایی آدرنال در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید قبل از شروع درمان لازم است؟

توصیه (۵۸): در بیماران بستری غیر بد حال که قرار است با لووتیروکسین درمان شوند، در صورتی که شواهد بالینی یا بیوشیمیایی کافی به نفع نارسایی آدرنال وجود ندارد، انجام تست های آدرنال ضرورتی ندارد. STRONG/LOW

۵۳. علاوه بر TSH، اندازه گیری کدام هورمون تیروئیدی در پایش بیماران تحت درمان با لووتیروکسین توصیه می شود؟

توصیه (۵۹): در اکثر بیماران تحت درمان با لووتیروکسین پایش کفایت درمان با سنجش TSH به تنهایی کفایت می کند و در صورت لزوم و در موارد خاص می توان از اندازه گیری FT4 یا FT4I بهره گرفت. STRONG/MODERATE

۵۴. آیا برای اندازه گیری TSH سرم و سنجش FT4 یا FT4I، در پایش بیماران تحت درمان با لووتیروکسین، باید قبل از آزمایش مصرف لووتیروکسین را قطع نمود؟



توصیه (۶۰): در پایش بیمارانی که لووتیروکسین مصرف می کنند، برای اندازه گیری TSH نیازی به قطع دارو نمی باشد.

STRONG/MODERATE

توصیه (۶۱): در پایش بیمارانی که لووتیروکسین مصرف می کنند، در صورت نیاز به اندازه گیری FT4 یا TT4 و محاسبه

FT4، باید نمونه گیری خون پیش از مصرف دارو انجام شود. STRONG/MODERATE

۵۵. تا چه زمانی درمان بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید باید ادامه یابد؟

توصیه (۶۲): در بیش از ۹۰٪ موارد درمان کم کاری تیروئید در بالغین مادام العمر می باشد. در موارد کم کاری تیروئید

گذرا مانند فاز کم کاری تیروئیدیت، در صورت اقدام به درمان پس از چند ماه دارو قطع می شود.

STRONG/MODERATE

۵۶. بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید در زمان روزه داری، قرص لووتیروکسین خود را بهتر است چگونه مصرف

نمایند؟

توصیه (۶۳): بیماران دچار کم کاری تیروئید بهتر است لووتیروکسین خود را ۶۰ دقیقه قبل از خوردن سحری یا با معده خالی

(حداقل ۲ ساعت قبل از خواب غذایی مصرف نکرده باشند) و یا شب، قبل از خواب مصرف نمایند.

STRONG/MODERATE

۵۷. بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید باید چه اطلاعاتی از بیماری خود داشته باشند؟

توصیه (۶۴): بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید بایستی اطلاعات لازم درمورد بیماری خود از جمله زمان مصرف دارو،

عوارض دارو، طول درمان، نحوه پایش و درمان استاندارد بیماری را داشته باشند. STRONG/MODERATE

