

## بررسی اثر لووتیروکسین بر عملکرد تنفسی بیماران مبتلا به کم کاری آشکار تیروئید

عذرا اخی<sup>۱</sup> زهرا کاشی<sup>۱</sup> علی شریف پور<sup>۲</sup> حمیدرضا ذاکری<sup>۳</sup> ژیلا ترابی زاده<sup>۴</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** کم کاری تیروئید یکی از شایعترین بیماریهای غدد داخلی است. کمبود هورمون های تیروئید ممکن است رشته های عصبی و عضلانی، سیستم ریوی و تهویه آلوئولی را تحت تاثیر قرار دهد. هدف از این مطالعه بررسی تاثیر لووتیروکسین، بر عملکرد سیستم تنفسی بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان امام خمینی بوده است.

**مواد و روش ها:** این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی روی ۵۰ نفر از بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی مراجعه کننده به درمانگاه غدد بیمارستان امام خمینی ساری درسال ۸۶-۱۳۸۵ انجام شد. پس از اخذ شرح حال و معاینه بالینی، آزمایش عملکرد تیروئید شامل T4 و TSH، آزمایش گاز های خون شریانی (ABG)، عکس قفسه سینه و اسپرومتری گرفته شد. اندکس های اسپرومتری شامل FEV1، FVC، FEV1/FVC، FEF 25-75 و PEF ثبت شد. سپس بیماران تحت درمان با قرص لووتیروکسین (۱/۶ μg/kg) قرار گرفتند. پس از اصلاح کم کاری تیروئید مجدداً معاینه بالینی، تستهای تیروئیدی و اسپرومتری انجام شد. نتایج با استفاده از آزمون آماری Paired t-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته ها:** ۵۰ بیمار زن مبتلا به هیپوتیروئیدی ۴۵-۱۵ ساله با میانگین سنی  $49.8 \pm 13.4$  بررسی شدند. اندکس های ABG اندازه گیری شده قبل و بعد از درمان در محدوده نرمال قرار داشتند و تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. میانگین FVC و FEV1 و FEV1/FVC و FEF 25-75 و PEF قبل و بعد از درمان به طور معنی داری متفاوت بود (به ترتیب  $P=0.005$  و  $P=0.007$  و  $P=0.002$  و  $P=0.001$ ).

**استنتاج:** نتایج نشان داد که درمان هیپوتیروئیدی با لووتیروکسین می تواند اثرات بسیار خوبی بر عملکرد ریوی و معیار های اندازه گیری شده در اسپرومتری داشته باشد.

**واژه های کلیدی:** هیپوتیروئیدی، لووتیروکسین، اسپرومتری، عملکرد ریوی

### مقدمه

هیپوتیروئیدی یکی از شایعترین اختلالات بالینی غده تیروئید است، که به علت کاهش ترشح هورمون های تیروئیدی بروز می کند (۱و۲). شیوع این بیماری به جمعیت مورد مطالعه بستگی دارد و در زنان و افراد مسن

این تحقیق طی شماره ۸۳-۸۵ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

Email: zr\_akha@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** دکتر عذرا اخی: ساری، بلوار امیرمازندرانی، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی - بخش داخلی

۱. فوق تخصص غدد و متابولیسم، استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. فوق تخصص ریه، استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. فوق تخصص غدد و متابولیسم، دانشیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴. متخصص پاتولوژی، دانشیار گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۷/۴/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۷/۵/۲۹ تاریخ تصویب: ۸۷/۸/۲۲

تخصصی غدد بیمارستان امام خمینی ساری در سال ۸۶-۱۳۸۵ انجام شده است.

## مواد و روش ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی بر روی ۵۰ نفر از بیماران مبتلا به کم کاری آشکار تیروئید مراجعه کننده به درمانگاه فوق تخصصی غدد بیمارستان امام خمینی ساری در سال ۸۶-۱۳۸۵ انجام شده است. تعداد نمونه با توجه به داده های آماری قبلی مبتنی بر شیوع هیپوتیروئیدی و علائم تنفسی بیماران مذکور (۱۳-۹) ۵۰ نفر محاسبه گردید که با احتساب ۲۰٪ ریزش ۶۰ بیمار در نظر گرفته شد. بیماران با شرایط زیر وارد مطالعه شدند: محدوده سنی بین ۴۵-۱۵ سال، TSH بیشتر از ۲۰ mIU/L و کمتر از ۱۰۰، T4 کل کمتر از ۴ μg/dl. تمام آزمایشات تیروئید در یک آزمایشگاه و توسط یک فرد و با کیت آزمایشگاهی شرکت Roche آلمان با دستگاه هیتاچی Elecis آمریکا انجام شد. معیارهای خروج بیماران از مطالعه شامل این موارد بود. هیپوتیروئیدی ثانویه، هیپوتیروئیدی پس از جراحی تیروئید، هیپوتیروئیدی پس از مصرف ید رادیو اکتیو، سابقه مصرف لووتیروکسین، سابقه مصرف سیگار یا مواد مخدر، سابقه بیماریهای قلبی - ریوی و سابقه تروما یا جراحی شکم و قفسه سینه. سپس تمامی بیماران توسط یک متخصص داخلی مورد معاینه قرار گرفتند. اطلاعات پایه شامل: سن، جنس، وزن، قد، اندکس توده بدنی (BMI)، علایم سرفه، تنگی نفس و نتایج معاینه قلب و ریه در فرم پرسش نامه جمع آوری شد. پس از توضیح مراحل تحقیق و اخذ رضایت نامه کتبی، افراد شرایط وارد مطالعه شدند. لازم به ذکر است هیچ گونه بار مالی اضافی به این بیماران تحمیل نشده است. روش نمونه گیری در این مطالعه آسان (نمونه های در دسترس) و با ورود تدریجی نمونه ها به مطالعه بوده است. آنالیز گاز های خون شریانی (ABG) و گرافی قفسه سینه (قدامی-خلفی) به عمل آمد و نتایج آن ثبت گردید.

بروز بیشتری دارد (۳). شیوع کم کاری تیروئید در جمعیت عادی تقریباً ۸-۴ درصد و در خانمهای بالای ۶۰ سال ۱۸-۱۵ درصد است (۴). شایعترین علت هیپوتیروئیدی در دنیا، کمبود ید می باشد. در مناطقی که ید کافی وجود دارد، تیروئیدیت هاشیموتو و علل ایاتروژنیک مانند درمان هیپر تیروئیدی، مهمترین علل را تشکیل می دهند (۵).

کم کاری تیروئید موجب اختلال و بروز علایم بالینی در تمام سیستم های بدن، از جمله سیستم تنفسی می شود. از این عوارض می توان به هیپونتیلیاسیون آلئولوی، هیپرکاپنی، میوپاتی عضلات اسکلتی، کاهش DLCO (Diffusion Lung Carbon Monoxide)، نارسایی تنفسی و آپنه انسدادی خواب اشاره کرد (۶-۱). اکثر مطالعات بر روی بیماران مبتلا به کم کاری شدید تیروئید ( $TSH > 100$ ) انجام شده است. در رابطه با مشکلات تنفسی بیماران مبتلا به کم کاری غیر شدید تیروئید، مطالعات چندانی صورت نگرفته، و در محدوده مطالعات انجام شده نیز، بعضی از عوامل مداخله گر مانند اندکس توده بدنی (BMI) بیماران، در نظر گرفته نشده است (۷).

بسیاری از بیماران مبتلا به کم کاری غیر شدید تیروئید، از خستگی و عدم تحمل فعالیت شکایت دارند که می تواند ناشی از ضعف عضلات تنفسی و اختلال در عملکرد ریوی باشد (۸). برخی از مطالعات گزارشاتی را مبنی بر ایجاد و یا تشدید علایم و نشانه های سیستم ریوی در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی ذکر کرده اند (۹-۱۴). اما در مطالعات دیگر، نتایجی خلاف این مدعا به اثبات رسیده است (۱۵، ۱۶). با توجه به عدم انجام تحقیقات کافی در زمینه کاهش عملکرد تنفسی در این بیماران و نقش لووتیروکسین در بهبود عملکرد تنفسی، این مطالعه با هدف بررسی اثر درمان کم کاری تیروئید بر بهبود وضعیت تنفسی بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی و بررسی تاثیر جایگزینی لووتیروکسین بر این اختلال درمراجعه کنندگان به درمانگاه فوق

در شروع مطالعه ۶۰ بیمار واجد شرایط انتخاب شدند که ۱۰ مورد از بیماران به علت عدم مراجعه و اختلال در پیگیری معاینات بالینی حذف شدند. در نهایت ۵۰ زن مبتلا به بیماری هیپوتیروئیدی ۴۵-۱۵ ساله مورد بررسی قرار گرفتند میانگین سنی بیماران  $34/98 \pm 13/4$  سال بود. از بیماران تحت مطالعه ۱۱ مورد (۲۲ درصد) تنگی نفس و ۳ مورد سرفه (۶ درصد) داشتند. یک مورد از بیماران (۲ درصد) ویز منتشر ریه داشت که بر اساس نتایج اسپرومتری بیماری آسم نداشت. دق قفسه سینه در تمامی موارد نرمال بود. در گرافی به عمل آمده از قفسه سینه بیماران در یک مورد (۲ درصد) کدورت انترستیشیال و در دو مورد (۴ درصد) کاردیومگالی گزارش شد. میانگین وزن و اندکس توده بدنی (BMI) بیماران تحت مطالعه قبل و بعد از درمان اختلاف آماری معنی داری نداشتند (جدول شماره ۱). میانگین سطح TSH قبل از درمان با لووتیروکسین  $25/3 \text{ mIU/l} \pm 51/44$  و بعد از درمان با لووتیروکسین  $3/64 \pm 2/4 \text{ mIU/l}$  بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ( $P=0/0001$ ). میانگین سطح T4 قبل از درمان  $2/8 \pm 0/9 \text{ } \mu\text{g/dl}$  و بعد از درمان  $9/80 \pm 4/9 \text{ } \mu\text{g/dl}$  بود و این اختلاف نیز از نظر آماری معنی دار بوده است ( $P=0/0001$ ) (جدول شماره ۱).

سپس از تمامی بیماران توسط یک کارشناس تست عملکرد تنفسی (با استفاده از دستگاه اسپرومتری Spiro lab II ساخت شرکت Medical International Research) به عمل آمد. از هر بیمار حداقل ۳ نوبت اسپرومتری گرفته شد و بهترین جواب بدست آمده ثبت شد. حجم های ثبت شده شامل Forced vital capacity (FVC) و Forced expiratory volume in one second (FEV1) ، FEV1/FVC ، FEF 25-75 % و Peak forced expiratory flow) بود.

سپس برای تمامی بیماران قرص لووتیروکسین ۰/۱ میلی گرمی (ساخت شرکت دارویی ایران هورمون) با دستور دارویی ۱/۶ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تجویز شد. پس از طبیعی شدن آزمایش تیروئید، (TSH بین ۵-۰/۵) از بیماران شرح حال مجدد گرفته شد و معاینه بالینی و اسپرومتری انجام شد. نتایج قبل و بعد از تجویز لووتیروکسین باهم مقایسه گردید. جهت تجزیه و تحلیل آماری نتایج از آمار توصیفی (میانگین و انحراف معیار) و آزمون های آماری Paired t-test برای متغیر های کمی قبل و بعد از درمان استفاده شد و  $P < 0/05$  معنی دار تلقی گردید.

## یافته ها

**جدول شماره ۱:** میانگین و انحراف معیار معاینه بالینی و تستهای تیروئیدی قبل و بعد از درمان با لووتیروکسین در بیماران تحت مطالعه.

| متغیر                   | قبل از درمان<br>(انحراف معیار $\pm$ میانگین) | بعد از درمان<br>(انحراف معیار $\pm$ میانگین) | P value |
|-------------------------|--|--|---------|
| وزن (kg)                | $76/32 \pm 15/1$                             | $76/44 \pm 13/8$                             | ۰/۷۴    |
| BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) | $24/55 \pm 7/9$                              | $24/87 \pm 5/2$                              | ۰/۱۸    |
| TSH (mIU/l)             | $51/44 \pm 25/3$                             | $3/02 \pm 1/5$                               | ۰/۰۰۰۱  |
| T4 ( $\mu\text{g/dl}$ ) | $2/77 \pm 0/8$                               | $9/80 \pm 4/9$                               | ۰/۰۰۰۱  |

TSH: Thyrotropin

T4: Thyroxin

BMI: Body Mass Index

خون شریانی ( $\text{PCO}_2$ ) و میانگین سطح بیکربنات خون ( $\text{HCO}_3$ ) قبل و بعد از درمان تفاوت آماری معنی داری باهم نداشت (جدول شماره ۲).

در آزمایش گازهای خونی شریانی (ABG) به عمل آمده از بیماران، میانگین PH خون شریانی، فشار اکسیژن خون شریانی ( $\text{PO}_2$ )، فشار دی اکسیدکربن

جدول شماره ۲: میانگین و انحراف معیار گازهای خون شریانی قبل و بعد از درمان با لووتیروکسین در بیماران تحت مطالعه.

| P value | متغیر                                    |  |
|---------|--|--|
|         | قبل از درمان<br>(انحراف معیار ± میانگین) | بعد از درمان<br>(انحراف معیار ± میانگین) |
| ۰/۱۲    | ۷/۳۷ ± ۰/۰۲                              | ۷/۳۸ ± ۰/۰۳                              |
| ۰/۱۴    | ۹۲/۲۵ ± ۴/۶                              | ۹۳/۲۳ ± ۳/۱                              |
| ۰/۲۹    | ۳۲/۴۶ ± ۳/۴                              | ۳۱/۷۷ ± ۳/۷                              |
| ۰/۵۶    | ۲۲/۱۱ ± ۲/۳                              | ۲۲/۳۳ ± ۱/۷                              |

شریفی و همکاران در پژوهش خود به بررسی عملکرد تنفسی بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید قبل و پس از درمان با لووتیروکسین پرداختند و همانند مطالعه ما نشان دادند که تجویز لووتیروکسین با بهبود کارکرد تنفسی بیماران همراه خواهد بود. تعداد بیماران این مطالعه ۳۰ نفر بود و گرافی قفسه سینه و بررسی گاز خون شریانی در این مطالعه صورت نگرفت و تنها معیارهای اسپرومتری بررسی شد (۱۳). در مطالعه شریفی و همکاران بهبود عملکرد تنفسی بیماران پس از تجویز لووتیروکسین همراه با کاهش وزن و کاهش اندکس توده بدنی بود که با توجه به این تغییرات نمی توان ادعا نمود که بهبود عملکرد تنفسی نتیجه تجویز لووتیروکسین بوده است، چرا که شاید، علت این تغییرات، بهبود اندکس توده بدنی باشد. در این مطالعه سعی بر آن بود که اکثر بیماران با اندکس توده بدنی نرمال را وارد مطالعه کنیم تا بدین ترتیب از تاثیر تغییرات وزن و اندکس توده بدنی بر عملکرد تنفسی بیماران کاسته شود.

در مطالعه Koral و همکاران در سال ۲۰۰۶ که به بررسی عملکرد تنفسی در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی پرداختند، علاوه بر بررسی عملکرد تنفسی، بررسی گاز خون شریانی نیز انجام شد. پارامترهای گازهای خون شریانی بیماران در محدوده نرمال بود و بعد از تجویز لووتیروکسین تغییری نداشت و درمان با لووتیروکسین هیچ گونه تاثیری بر اندکس های اندازه گیری شده در اسپرومتری نداشت و تغییری در سطح FVC و FEV1 و FEV1/FVC ایجاد نکرد. تعداد

میانگین FEV1 قبل از شروع درمان، ۱۰/۳ ± ۷/۲۸ درصد و بعد از درمان ۷/۱ ± ۸۱/۵۰ درصد بود و این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود (P=۰/۰۲). میانگین FVC قبل از شروع درمان، ۱۰ ± ۷۳/۶۲ درصد و بعد از درمان ۸/۸ ± ۷۵/۵۸ درصد بوده است و این اختلاف نیز از نظر آماری معنی دار بود (P=۰/۰۰۵). میانگین سطح FEV1/FVC، قبل از شروع درمان، ۱۰/۶ ± ۱۰۲/۶۶ درصد و بعد از آن ۷/۴ ± ۱۰۵/۷۶ درصد بود و این اختلاف نیز از نظر آماری معنی دار بود (P=۰/۰۰۷). میانگین FEF 25-75 % قبل از درمان ۱ ± ۸۴/۳۰ درصد و بعد از درمان ۴ ± ۸۷/۸۴ درصد بوده که اختلاف آماری معنی داری داشتند (P=۰/۰۰۲). میانگین سطح PEF قبل از درمان ۳ ± ۴/۵۹ لیتر بر ثانیه و بعد از درمان ۲ ± ۵/۲۱ لیتر بر ثانیه بوده است که آنالیز آماری این اختلاف را معنی دار نشان داد (P=۰/۰۰۰۱).

## بحث

نتایج مطالعه حاضر بیانگر آن است که تجویز لووتیروکسین در بیماران با کم کاری تیروئید منجر به افزایش سطح حجم های ریوی FVC، FEV1، FEV1/FVC، FEF 25-75 % و PEF می گردد و از آنجا که این بهبودی بدون تغییر قابل ملاحظه در وزن و اندکس توده بدنی بود چنین به نظر می رسد که بهبود کارکرد تنفسی بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید پس از تجویز لووتیروکسین، ارتباطی با تغییرات وزن ندارد.

بعضی از علائم بالینی بیمار کاملاً بهبود نیابد (۱۷)، به نظر می رسد که انجام مطالعات تکمیلی در ادامه همین مطالعه بعد از حدود یک سال و بررسی بیمارانی که نتایج اسپیرومتری در آنها به حد طبیعی برگشته است، برای حصول نتایج بهتر بسیار کمک کننده است. از آنجائی که پرکاری تیروئید (به عنوان زیرگروهی از بیماریهای تیروئید) در مردان با ضعف عضلانی و فلج دوره ای هیپوکالمیک همراه است (۱۸)، انجام مطالعاتی با بررسی مردان مبتلا به کم کاری تیروئید به همراه زنان توصیه می گردد. اگرچه با توجه به شیوع بالای کم کاری تیروئید در زنان چنین مطالعه ای بسیار زمانبر خواهد بود.

### سپاسگزاری

این تحقیق حاصل پایان نامه دکتر سینا مطلبی دستیار تخصصی داخلی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می باشد. محققین این مطالعه از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران و دیگر همکاران تقدیر و تشکر می نمایند.

### References

1. Kasper A, Braunwald J, Fauci F, Metabolic and Endocrine Disorders Hauser H, Longo AA, Jameson L. Harrison's principle of internal medicine, 16<sup>th</sup> ed. McGraw Hill: 2005 P. 2254-2276.
2. Braverman LE, Utiger DU. The thyroid. 9<sup>th</sup> ed: Lippincott Williams and Wilkins; 2005 P. 781-788.
3. Hollowell JG, Stehliry NW, Flander D, et al. Serum TSH, T4 and thyroid auto antibodies in the united states population. National Health and Nutrition Examination

بیماران بررسی شده در این مطالعه (۳۸ بیمار) کمتر از نمونه های مورد بررسی در مطالعه حاضر بود و گرافی قفسه سینه نیز انجام نشده بود (۸).

در بسیاری از مطالعات قبلی بیان شده که ظرفیت ریوی در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید می تواند از طریق کاهش تهویه آلوئولی و تضعیف عضلات تنفسی کاهش یابد (۲۱ و ۶)، در مطالعه حاضر نیز مشخص شد که تجویز لووتیروکسین در کم کاری تیروئید سبب افزایش حجم های ریوی از جمله FEV1، FVC، FEV1/FVC، % FEF 25-75 و PEF می شود. با توجه به تغییرات بارز در سطح % FEF 25-75 بعد از درمان، به نظر می رسد که این بیماران دچار مشکل راههای هوایی کوچک بودند و انجام تست تشخیصی متاکولین در آنها مفید خواهد بود.

با توجه به نتایج به دست آمده از تحقیق حاضر، درمان کم کاری تیروئید تأثیر خوبی بر عملکرد سیستم تنفسی بیماران دارد و می تواند از بسیاری از عوارض ریوی و مشکلات تنفسی این بیماران جلوگیری نماید، با این حال با توجه به اینکه به طور کلی پاسخ بالینی بیماران هیپوتیروئید به درمان با لووتیروکسین کند است و حتی ۳ تا ۶ ماه بعد از طبیعی شدن TSH ممکن است

- Survay. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489-499.
4. Villar H, Saconato H, Valente O, Atallah A. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. Cochrane Database Syst Rev 2007; 18 (3): CD003419.
5. Vanderpump MP, Tunbridge W. Epidemiology and prevention of clinical and sub clinical hypothyroidism. Thyroid 2002; 12 (10): 839-847.
6. Klein I, Danzi S. Evaluation of the therapeutic efficacy of different levothyroxine

- preparations in the treatment of human thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13(12): 1127-1132.
7. Gregory A, Brent P, Reed L, et al. Hypothyroidism and thyroiditis. Williams text book of endocrinology. First edition Sandros Elsevier 2008:P. 380.
  8. Koral L, Hekimosoy Z, Yildirim C, Ozmen B, Yorgancioglu A, Girgin A. Dose thyroid replacement therapy affect pulmonary function tests in patients with subclinical hypothyroidism? *SMJ* 2006; 27(3): 329-332.
  9. Birring SS, Patel RB, Parker D. Airway function and markers of airway inflammation in patients with treated hypothyroidism. *Thorax* 2005; 60(3): 249-53.
  10. Resta O, Pannacciulli N, Di Gioia G, Stefano A. High prevalence of previously unknown subclinical hypothyroidism in obes patients refered to a sleep clinic for sleep disordered breathing. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14(5): 284-353.
  11. Birring SS, Morgan AJ, Prudon B. Respiratory symptoms in patients with treated hypothyroidism and inflammatory bowel disease. *Thorax* 2003; 58(6): 533-6.
  12. Datta D, Scalisa P. hypothyroidism and failure to wean in patients receiving prolonged mechanical ventilation at a regional weaning center. *Chest* 2004; 126(4): 1307-1312.
  13. Sariffi F, Amari A. The effect off levotyroxine on pulmonary function test of hypothyroidism. *Int J Endocrinol Metab* 2005; 1: 48-51.
  14. Caraccio N, Natali A, Sironi A. Muscle metabolism and exercise tolerance in subclinical hypothyroidism: a controlled trial of levotyroxin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7): 4057-4062.
  15. Miller CM, Husain AM. Should women with obstructive sleep apnea syndrome be screened hypothyroidism? *Sleep Breath* 2003; 4(7): 185-188.
  16. Simsek G, Yelmen NK, Guner I. The role of peripheral chemoreceptor activity on the respiratory response to hypoxia and hypercapnea in anaesthetized rabbit with induced hypothyroidism. *Chin J Physiol* 2004, 47(3): 153-159.
  17. Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG, Gee L, White JR, Bubh JL, Greenspan FS. Bioequivalence of genetic and brand name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. *JAMA* 1998; 277: 1205- 1213.
  18. Zakeri HR, Akha O. A study on the prevalence of Hyperthyroidism with periodical paralysis among the patients referring to educational hospitals of Sari in years 1998-1999. *J Mazand Univ Med Sci* 2001; 31(11): 36-39 (Persian).