

تأثیر مکمل‌یاری با سین‌بیوتیک بر مدیریت خستگی و وضعیت سلامت روان در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور

سپیده طالبی^۱، مژگان کریمی‌فر^۲، زهراحیدری^۳، حامد محمدی^۴، غلامرضا عسکری^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: تا زمان اجرای این مطالعه، هیچ گزارشی در مورد اثر پروبیوتیک‌ها به ویژه سین‌بیوتیک در کنترل و بهبود علائم بیماری کم‌کاری تیروئید ارایه نشده بود. مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر مکمل‌یاری سین‌بیوتیک بر مدیریت خستگی و وضعیت سلامت روان در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین انجام شد.

روش‌ها: این پژوهش، به شیوه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور انجام شد. ۶۰ بیمار مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت درمان با داروی لووتیروکسین به طور تصادفی به دو گروه ۳۰ نفره‌ی دریافت‌کننده‌ی ۵۰۰ میلی‌گرم مکمل سین‌بیوتیک (گروه مورد) و دارونما (گروه شاهد) به مدت ۸ هفته دسته‌بندی شدند.

یافته‌ها: مکمل‌یاری با سین‌بیوتیک در گروه مورد باعث کاهش قابل ملاحظه در خستگی عمومی گردید ($P = 0.02$). اگرچه سایر ابعاد خستگی در گروه سین‌بیوتیک روند کاهشی نشان داد، اما هیچ یک از تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود. علاوه بر این، مکمل سین‌بیوتیک میانگین امتیاز اضطراب را در گروه سین‌بیوتیک به طور معنی‌داری در پایان مطالعه کاهش داد ($P = 0.028$)؛ در حالی که تأثیر معنی‌داری بر روی میزان علائم افسردگی، اضطراب و استرس افراد گروه مورد نسبت به گروه شاهد نداشت.

نتیجه‌گیری: مکمل سین‌بیوتیک در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید به مدت ۸ هفته اثرات مفیدی بر خستگی عمومی و اضطراب داشت، اگرچه این اثر معنی‌دار در مقایسه‌ی بین دو گروه، مشاهده نشد. مکمل سین‌بیوتیک، می‌تواند به عنوان یک راهکار درمانی برای بهبود علائم بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید در نظر گرفته شود. مطالعات بیشتری با حجم نمونه‌ی بزرگ‌تر و مدت زمان طولانی‌تر برای تأیید این یافته‌ها پیشنهاد می‌شود.

واژگان کلیدی: سین‌بیوتیک؛ کم‌کاری تیروئید؛ خستگی؛ سلامت روان

ارجاع: طالبی سپیده، کریمی‌فر مژگان، حیدری زهرا، محمدی حامد، عسکری غلامرضا. تأثیر مکمل‌یاری با سین‌بیوتیک بر مدیریت خستگی و وضعیت سلامت روان در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۶۴): ۸۴-۷۴

می‌باشد و در زنان و افراد مسن، شایع‌تر است (۳-۲). در این بیماری، غده‌ی تیروئید قادر به تولید مقدار کافی هورمون‌های تیروئید برای تأمین نیازهای بافت‌های محیطی نیست و می‌تواند نشانه‌هایی از جمله احساس خستگی، ریزش مو، یبوست، افزایش وزن، ناباروری و افسردگی داشته باشد (۴، ۱). بسیاری از بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید، حتی بعد از درمان با لووتیروکسین و جایگزین شدن هورمون‌های تیروئید، هنوز هم از اختلالات روان‌شناختی نظیر علائم

مقدمه

کم‌کاری تیروئید بعد از دیابت، یکی از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز است که با کاهش سطح هورمون‌های تیروئید مشخص می‌شود (۱). شیوع بیماری کم‌کاری تیروئید در جهان ۱-۲ درصد در مناطق با میزان ید کافی است (۲). همچنین، در ایران شیوع کم‌کاری تیروئید در زنان ۳/۳ و در مردان ۲/۱ به ازای هر ۱۰۰۰ نفر است (۳). شواهد نشان می‌دهند که میزان بروز این بیماری در ایران و جهان بالا

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۲- فوق تخصص غدد و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۳- استادیار، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۴- دکتری علوم تغذیه، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۵- دانشیار، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- نویسنده‌ی مسؤؤل: غلامرضا عسکری؛ دانشیار، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: askari@mui.ac.ir

بررسی تأثیر مکمل‌یاری سین‌بیوتیک بر مدیریت خستگی و وضعیت سلامت روان در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید تحت درمان با لووتیروکسین طراحی و انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه، به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور و کنترل شده با دارونما، در گروه بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید که از آبان تا اسفند ۱۳۹۷ به درمانگاه الزهرا (س) و مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم اصفهان مراجعه کرده بودند، انجام شد. این پژوهش، توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد IR.MUI.RESEARCH.REC.1398.716 مورد تأیید قرار گرفته و در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران با شناسه‌ی IRCT20121216011763N35 ثبت گردیده است. حجم نمونه بر اساس فرمول پیشنهاد شده برای مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی، با در نظر گرفتن خطای نوع اول به میزان ۵ درصد و خطای نوع دوم ۲۰ درصد (۸۰ درصد = Power) و حداقل اندازه‌ی اثر استاندارد قابل ردیابی برای دز داروی لووتیروکسین ۰/۸، تعیین شد. بر این اساس، حداقل ۲۶ نفر در هر گروه مطالعه پیشنهاد می‌کند که بر اساس ۱۵ درصد میزان ریزش احتمالی، در هر گروه ۳۰ نفر قرار گرفت. بنابراین، ۶۰ نفر از مردان و زنان با تشخیص مبتلا به کم‌کاری تیروئید (بر اساس معیار انجمن تیروئید آمریکا) (۱۵) که شرایط لازم را مطابق معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، بعد از تکمیل فرم رضایت‌نامه‌ی کتبی، در مطالعه شرکت کردند.

معیارهای ورود به مطالعه، عبارت از سن ۶۵-۱۸ سال، بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید اولیه با سابقه‌ی درمان بیشتر از یک سال مصرف قرص لووتیروکسین، سطح هورمون تحریک‌کننده تیروئید (Thyroid-stimulating hormone یا TSH) حداقل یک سال با دز ثابت لووتیروکسین در محدوده‌ی دامنه‌ی طبیعی، عدم ابتلا به سرطان تیروئید و بیماری عفونی حاد و مزمن، عدم ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای نظیر دیابت، هایپرلیپیدمی و فشار خون بالا، عدم مصرف داروهای مؤثر بر جذب و متابولیسم لووتیروکسین (مانند سولفات آهن، سولفات منیزیم، وارفارین، لواستاتین، آمیودارون، کربنات کلسیم، هیدروکسید آلومینیوم، سرتالین، جداکننده‌ی اسیدهای صفراوی، مهارکننده‌ی پمپ پروتون و اتصال دهنده‌های فسفات)، عدم مصرف سیگار و الکل، غیر باردار و شیرده و عدم مصرف آنتی‌بیوتیک حداقل ۳ ماه قبل از مداخله بودند. شرکت‌کنندگان در صورت مصرف آنتی‌بیوتیک یا تغییر در دز لووتیروکسین در طول مداخله، از مطالعه خارج شدند.

بیماران به طور تصادفی از طریق روش تصادفی‌سازی طبقه‌ای با

مرتبط با خستگی و افسردگی شکایت می‌کنند (۶-۵). بنابراین، با توجه به شیوع به نسبت زیاد این بیماری و افزایش سریع تعداد بیماران آن، یافتن روش‌های جدید برای بهبود و کنترل پیامدهای بیماری از اهمیت قابل توجهی برخوردار است.

عوامل مختلفی نظیر عفونت، مصرف آنتی‌بیوتیک، رژیم غذایی نامناسب و استرس، می‌توانند بر روی میکروبیوتای روده و فعالیت آن اثر بگذارند و منجر به افزایش نفوذپذیری سلول‌های اپی‌تلیال روده گردند. علت آن ممکن است مربوط به عدم رونویسی عوامل اتصال دهنده‌ی بین سلولی نظیر آکلودین و کلودین می‌باشد که با کاهش بیان این پروتئین‌ها، نفوذپذیری اپی‌تلیوم روده افزایش می‌یابد. در نتیجه، باکتری‌های روده به خارج از محل خود رفته و منجر به آبخاری از فعالیت‌های التهابی و فعال‌سازی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و ترشح کورتیزول می‌شوند اثر بازخوردی بر سیستم عصبی دارند. از این رو، تعدیل ترکیب میکروبی روده بر نفوذپذیری روده اثر می‌گذارد و منجر به ترشح لیپوپلی ساکارید به داخل خون می‌شود. همچنین، از طریق افزایش فعالیت مناطقی که در کنترل عاطفی نقش دارند مانند آمیگدال، سیستم عصبی مرکزی را تعدیل می‌کند (۷).

پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که منجر به تقویت تعادل روده می‌شوند. *Lactobacillus* و *Bifidobacterium* مؤلفه‌های اصلی سویه‌های پروبیوتیکی هستند. پیشنهاد شده است که پروبیوتیک‌ها، مزایای سودمندی در زمینه‌های سندرم روده‌ی تحریک‌پذیر، بیماری التهابی روده و جلوگیری از تجمع بیش از حد باکتری‌های بیماری‌زا دارند (۸). باکتری‌های مفید روده، علاوه بر تأثیر بر عملکرد دستگاه گوارش می‌توانند بر سلامت عمومی بدن و سیستم عصبی اثرگذار باشند (۹). به طوری که گونه‌های *Lactobacillus*، *Bifidobacterium* و *Streptococci* از طریق تولید انتقال دهنده‌های عصبی مانند استیل‌کولین، گاما آمینوبوتیرات و سروتونین می‌توانند در واکنش‌های ایمنی شرکت کنند و منجر به بهبود علائم شناختی شوند (۱۰-۱۱). علاوه بر این، استفاده از پروبیوتیک‌ها می‌تواند بر سطوح سروتونین و کورتیزول از طریق محور مغز-گوارش-میکروبیوتا اثر بگذارد و در بهبود خلق و خو، علائم افسردگی، اضطراب و استرس مؤثر واقع شود (۱۲).

تا کنون هیچ گزارش قابل دسترسی که نشانگر درمان و بهبود علائم خستگی و سلامت روان در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید باشد، وجود ندارد. اگر چه مطالعات قبلی پیشنهاد کرده اند که تجویز خوراکی پروبیوتیک‌ها می‌تواند بر عملکرد شناختی و بهبود خلق و خو مؤثر باشند (۱۳-۱۴)؛ با این حال، هیچ شواهدی در مورد اثر پروبیوتیک‌ها به خصوص سین‌بیوتیک در کنترل و بهبود علائم بیماری کم‌کاری تیروئید وجود ندارد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف

اندازه‌ی بلوک ۴ بر اساس متغیر جنس به یکی از دو گروه ۳۰ نفره‌ی مکمل سین‌بیوتیک (گروه مورد) و دارونما (گروه شاهد) تقسیم شدند. تخصیص تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی انجام گرفت. شرکت کنندگان ۵۰۰ میلی‌گرم مکمل سین‌بیوتیک یا دارونما را هر روز، ۲ ساعت بعد از مصرف قرص لووتیروکسین به مدت ۸ هفته دریافت کردند. میزان تبعیت افراد، از طریق شمارش کپسول‌های باقی مانده در هر بسته (مصرف حداقل ۹۰ درصد کپسول‌های تحویل داده شده در طول مطالعه) و تماس تلفنی کنترل شد. از تمامی شرکت کنندگان تقاضا شد که رژیم غذایی و فعالیت بدنی خود را تغییر ندهند. همچنین، از مصرف مواد غذایی حاوی پروبیوتیک، محصولات تخمیری و داروی جدید خودداری کنند. پژوهشگر، کارکنان آزمایشگاه، ارزیابی‌کننده‌ی نتایج و بیماران، تا زمان پایان واکاوی داده‌ها، از محتوای بسته‌ها مطلع نبودند.

در ابتدا و بعد از ۸ هفته مداخله، ۱۰ میلی‌لیتر خون وریدی پس از ۸ ساعت ناشتایی در هنگام صبح، قبل از دریافت قرص لووتیروکسین گرفته شد. سطح هورمون تحریک‌کننده‌ی تیروئید، با استفاده از کیت تجاری Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Monobind, California, USA) ارزیابی شد. دز داروی لووتیروکسین بر اساس تغییرات TSH بعد از مداخله توسط متخصص غدد محاسبه شد. طبق رهنمودهای بالینی (۱۶-۱۵)، هورمون تحریک‌کننده‌ی تیروئید در زنان جوان (در سنین باروری) در نیمه‌ی تحتانی مرجع قرار گرفت؛ در حالی که در زنان یائسه، هورمون تحریک‌کننده‌ی تیروئید بالاتر از ۱ میکروگرم/لیتر حفظ شد. ابتدا، از کلیه‌ی شرکت‌کنندگان خواسته شد تا اطلاعات کلی نظیر سن، مدت ابتلا به بیماری، دز دارو و تاریخچه‌ی بیماری را ارائه دهند. اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی نظیر قد، وزن، شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) و دور کمر در ابتدا و انتهای مداخله توسط یک متخصص تغذیه برای کاهش خطاهای احتمالی اندازه‌گیری شد. وزن بدن در وضعیت ناشتا، بدون کفش با حداقل لباس به وسیله‌ی دستگاه ترکیب بدنی (Body composition Analyzer, ioi 353, Jawon Medical, Korea) و همچنین، قد به وسیله‌ی متر نواری غیر قابل ارتجاع (Seca, Hamburg, Germany) با دقت ۰/۱ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. BMI از تقسیم وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر محاسبه شد. دور کمر نیز به وسیله‌ی متر نواری در حالت ایستاده با حداقل لباس از نقطه‌ی میانی بین پایین‌ترین دنده و تاج ایلیاک اندازه‌گیری گردید.

اطلاعات دریافت غذایی شرکت‌کنندگان از طریق ثبت غذایی ۳ روز غیر متوالی (دو روز عادی و یک روز تعطیل) و با استفاده از

نرم‌افزار Nutritionist4 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. فعالیت فیزیکی با استفاده از پرسش‌نامه‌ی International physical activity questionnaire (IPAQ) (۱۷) و وضعیت سلامت روان نیز با به کارگیری پرسش‌نامه‌ی افسردگی، اضطراب و استرس (Depression, anxiety and stress scale-21) یا (DASS-21) (۱۸) در هر دو گروه در ابتدا و انتهای مطالعه ثبت گردید. همچنین، از پرسش‌نامه‌ی خستگی چند بعدی (Multidimensional fatigue inventory یا MFI) که شدت خستگی را در ۵ بعد شامل خستگی عمومی، خستگی جسمی، کاهش فعالیت، کاهش انگیزه و خستگی ذهنی بررسی می‌نماید، استفاده شد (۱۹).

مکمل سین‌بیوتیک و دارونما، از شرکت زیست‌تخمیر، تهران، ایران تهیه شد؛ به طوری که مکمل سین‌بیوتیک حاوی مقادیر بالایی از *Lactobacillus acidophilus* (Colony-forming unit یا $10^9 \times 2$ CFU)، *Lactobacillus casei* ($10^9 \times 1/5$ CFU)، *Lactobacillus rhamnosus* ($10^9 \times 7$ CFU)، *Lactobacillus bulgaricus* ($10^9 \times 2$ CFU)، *Streptococcus thermophilus* ($10^{11} \times 1/5$ CFU)، *Bifidobacterium longum* ($10^9 \times 72$ CFU) و *Bifidobacterium breve* ($10^{11} \times 2$ CFU) به همراه پری‌بیوتیک فروکتو الیگوساکارید و مقادیر جزئی لاکتوز، منیزیم استنارات و تالک می‌باشد. دارونما نیز حاوی ۳۷۵ میلی‌گرم نشاسته و مقادیر جزئی لاکتوز، منیزیم استنارات و تالک بود و به منظور کورسازی، به صورت کدگذاری و بسته‌بندی شده بودند.

تمام واکاوی‌ها مطابق روش Per-Protocol (PP) انجام شد. بنابراین، تنها شرکت‌کنندگانی که دوره‌ی مطالعه ۸ هفته را به اتمام رساندند، وارد تجزیه و تحلیل شدند. برای اطمینان از توزیع نرمال متغیرها، از آزمون Skewness و Q-Q plot استفاده شد. برای مقایسه‌ی متغیرهای کیفی بیان شده به صورت تعداد (درصد)، از آزمون χ^2 استفاده شد. همچنین، کلیه‌ی متغیرهای کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شد و از آزمون Independent sample t برای مقایسه‌ی شاخص‌های جمعیت‌شناختی بین دو گروه به طور مستقل از آزمون Independent t استفاده شد. برای شناسایی مقایسه‌ی نتایج در داخل گروه‌ها، از آزمون Paired t استفاده شد. از آزمون ANCOVA برای تشخیص اثر مداخله بین دو گروه، تعدیل شده برای مقادیر پایه، نوع کم‌کاری تیروئید و BMI استفاده شد. $P < 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

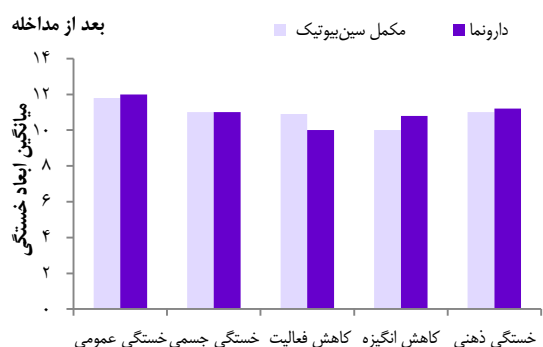
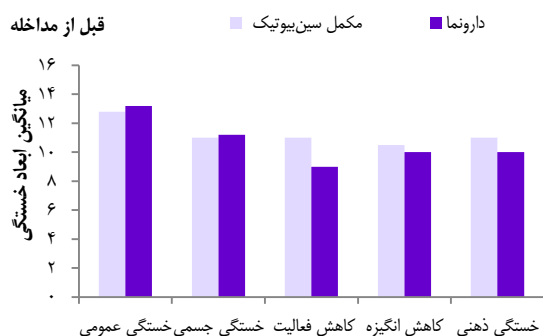
تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام شد.

جدول ۱. مشخصات عمومی شرکت کنندگان در مطالعه

نام متغیر	گروه	مورد (n = ۲۹) تعداد (درصد)	شاهد (n = ۲۷) تعداد (درصد)	مقدار P
جنس	زن	۲۷ (۹۳/۱)	۲۵ (۹۲/۶)	۰/۹۹۹ <
نوع کم کاری تیروئید	خود ایمنی	۲۰ (۶۹/۱۰)	۱۱ (۴۰/۷)	۰/۰۳۴
	غیر از خود ایمنی	۹ (۳۱/۰)	۱۶ (۵۹/۳)	
		میانگین ± انحراف معیار		
سن (سال)		۴۲/۳۷ ± ۲/۲۲	۴۳/۹۶ ± ۱/۷۸	۰/۵۸۵
وزن (کیلوگرم)		۶۷/۵۷ ± ۲/۲۲	۶۸/۱۱ ± ۱/۴۰	۰/۸۳۷
قد (متر)		۱/۵۸ ± ۰/۰۱	۱/۵۸ ± ۰/۰۱	۰/۹۳۱
شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم/مترمربع)		۲۶/۸۸ ± ۰/۹۰	۲۷/۱۰ ± ۰/۶۲	۰/۸۴۲
مدت بیماری (سال)		۹/۳۷ ± ۱/۴۶	۱۰/۸۴ ± ۱/۳۱	۰/۴۶۳
لوتیروکسین (میکروگرم/روز)		۸۳/۴۹ ± ۴/۸۰	۹۱/۷۹ ± ۳/۸۴	۰/۱۸۶

مقدار P برای مقادیر کمی با استفاده از آزمون Independent sample t و برای مقادیر کیفی با استفاده از آزمون χ^2 به دست آمد.

معنی داری در پایان مطالعه کاهش داد؛ در حالی که تأثیر معنی داری بر میزان علائم افسردگی، اضطراب و استرس گروه مورد نسبت به گروه شاهد نداشت (شکل ۲ و جدول ۲). علاوه بر این، با کنترل سایر متغیرهای مخدوشگر، هیچ تفاوتی در یافته‌ها مشاهده نشد. در جدول ۲، داده‌ها بر اساس مقادیر پایه، نوع کم کاری تیروئید و BMI تعدیل شده‌اند.



شکل ۱. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار ابعاد خستگی افراد مبتلا به کم کاری تیروئید در ابتدا و انتهای مطالعه در دو گروه مکمل سنین بیوتیک (مورد) و دارونما (شاهد)

یافته‌ها

در این مطالعه، ۳۱۰ نفر مبتلا به کم کاری تیروئید مورد بررسی قرار گرفتند که ۲۲۹ نفر شرایط ورود به تحقیق را نداشتند و ۲۱ نفر هم تمایل به همکاری نداشتند. در نهایت، ۶۰ نفر مبتلا به کم کاری تیروئید به یکی از دو گروه سنین بیوتیک (مورد) و دارونما (شاهد) تقسیم شدند. در طول مداخله، ۱ نفر در گروه مورد به دلیل درمان با آنتی بیوتیک و ۳ نفر در گروه شاهد (یک نفر درمان آنتی بیوتیک و دو نفر به دلیل طبیعی نبودن سطح TSH) از مطالعه خارج شدند. در پایان، ۲۹ نفر در گروه مورد و ۲۷ نفر در گروه شاهد کارآزمایی را کامل کردند و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. در طی مصرف مکمل‌های سنین بیوتیک یا دارونما، هیچ عوارض جانبی در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید گزارش نشده است. اطلاعات تن‌سنجی، سن، جنس، مدت ابتلا بیماری و دز مصرفی لوتیروکسین بین دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت؛ در حالی که نوع بیماری کم کاری تیروئید بین دو گروه تفاوت معنی داری داشت ($P = ۰/۰۳۴$) (جدول ۱). همچنین، دریافت انرژی، مواد مغذی، عناصر کمیاب و فعالیت بدنی در دو گروه تفاوت قابل توجه آماری نداشت.

غلظت TSH و دز لوتیروکسین بعد از ۸ هفته مکمل یاری با سنین بیوتیک، در گروه مورد کاهش معنی داری داشت؛ در حالی که این کاهش معنی دار در مقایسه با گروه شاهد دیده نشد. همچنین، نمرات حاصل از پرسش‌نامه‌ی چند بعدی خستگی نشان داد که تنها خستگی عمومی در گروه مکمل سنین بیوتیک در مقایسه با ابتدای مطالعه کاهش معنی دار داشت ($P = ۰/۰۰۲$). سایر بعدهای خستگی در گروه مورد، روند کاهشی نشان داد، اما هیچ یک از تغییرات از نظر آماری معنی دار نبود. در مجموع، بعد از ۸ هفته مکمل یاری با سنین بیوتیک، نمره‌ی خستگی بین دو گروه تفاوت معنی داری نشان نداد (شکل ۱). مکمل سنین بیوتیک میانگین امتیاز اضطراب را در گروه مورد به طور

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار عملکرد تیروئید، خستگی و وضعیت سلامت روان افراد در ابتدا و انتهای مطالعه در دو گروه مورد و شاهد

نام متغیر	گروه	مورد (n = ۲۹)			شاهد (n = ۲۷)			مقدار P**	مقدار P***
		قبل از مداخله	بعد از مداخله	میانگین تغییرات	قبل از مداخله	بعد از مداخله	میانگین تغییرات		
هورمون تحریک‌کننده تیروئید (μIU/ml)		۲/۰۰ ± ۰/۲۶	۱/۳۹ ± ۰/۲۴	-۰/۲۸ ± ۰/۰۹	۱/۵۰ ± ۰/۲۳	۱/۳۰ ± ۰/۲۰	۰/۰۰۷	۰/۳۷۴	
دز دارو لووتیروکسین (μg/kg/day)		۱/۲۷ ± ۰/۰۸	۱/۲۱ ± ۰/۰۷	-۰/۰۵ ± ۰/۰۲	۱/۳۵ ± ۰/۰۵	۱/۳۲ ± ۰/۰۵	۰/۰۱۷	۰/۱۴۶	
ابعاد خستگی	خستگی عمومی	۱۲/۷۴ ± ۰/۵۳	۱۱/۵۱ ± ۰/۵۲	-۱/۲۲ ± ۰/۳۵	۱۳/۱۴ ± ۰/۴۹	۱۲/۰۳ ± ۰/۵۹	۰/۰۰۲	۰/۶۹۹	
	خستگی جسمی	۱۱/۳۲ ± ۰/۵۹	۱۱/۱۷ ± ۰/۴۷	-۰/۱۴ ± ۰/۶۰	۱۱/۰۳ ± ۰/۵۹	۱۱/۰۷ ± ۰/۵۴	۰/۸۱۴	۰/۹۶۲	
	کاهش فعالیت	۱۱/۱۱ ± ۰/۷۷	۱۰/۶۹ ± ۰/۷۹	-۰/۴۸ ± ۰/۷۲	۹/۰۷ ± ۰/۶۱	۹/۶۶ ± ۰/۶۰	۰/۵۱۳	۰/۸۴۵	
	کاهش انگیزه	۱۰/۳۹ ± ۰/۶۲	۹/۶۷ ± ۰/۶۷	-۰/۷۱ ± ۰/۵۲	۱۰/۰۸ ± ۰/۵۴	۹/۷۲ ± ۰/۵۹	۰/۱۸۲	۰/۷۳۵	
	خستگی ذهنی	۱۱/۰۷ ± ۰/۷۳	۱۰/۶۰ ± ۰/۷۲	-۰/۴۶ ± ۰/۴۵	۱۰/۱۴ ± ۰/۵۵	۱۰/۹۲ ± ۰/۵۳	۰/۳۱۴	۰/۲۳۲	
وضعیت روان	افسردگی	۱۳/۷۲ ± ۱/۰۴	۱۴/۰۰ ± ۱/۰۰	۰/۲۷ ± ۰/۶۴	۱۴/۲۹ ± ۰/۹۱	۱۳/۳۳ ± ۰/۹۹	۰/۶۷۴	۰/۱۵۷	
	اضطراب	۱۴/۲۰ ± ۱/۸۵	۱۲/۹۳ ± ۰/۷۵	-۰/۱۶ ± ۰/۰۷	۱۲/۷۴ ± ۰/۶۰	۱۲/۰۰ ± ۰/۵۹	۰/۰۲۸	۰/۹۷۵	
	استرس	۱۷/۳۷ ± ۱/۰۸	۱۷/۶۲ ± ۰/۸۸	۰/۲۴ ± ۰/۷۹	۱۶/۶۲ ± ۰/۸۴	۱۵/۷۷ ± ۰/۷۹	۰/۷۶۳	۰/۱۱۲	

همه‌ی داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش گردید.

* مقایسه‌ی تغییرات درون گروهی با استفاده از آزمون Paired t

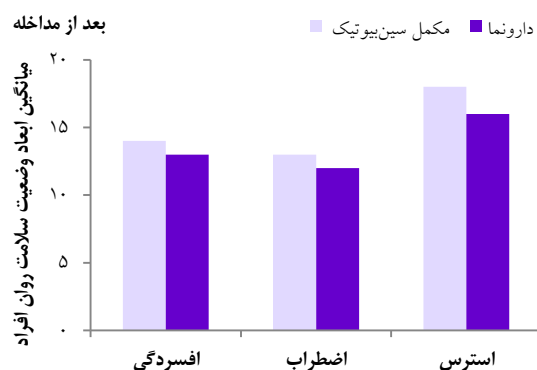
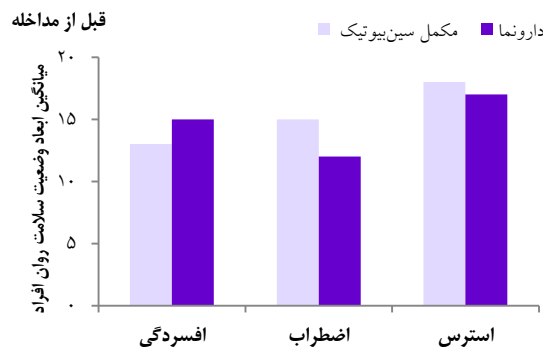
** مقایسه‌ی تغییرات بین گروهی با استفاده از آزمون ANCOVA تعدیل شده بر اساس مقدار پایه

*** مقایسه‌ی تغییرات بین گروهی با استفاده از آزمون ANCOVA تعدیل شده بر اساس مقدار پایه، نوع کم‌کاری تیروئید و شاخص توده‌ی بدنی

مورد کاهش معنی داری داشت که این کاهش، بین دو گروه معنی دار نبود. همچنین، سایر ابعاد خستگی در گروه مورد روند کاهشی نشان داد، اما هیچ یک از تغییرات از نظر آماری معنی دار نبود. از علت‌های عدم دست‌یابی به نتیجه‌ی مطلوب، ممکن است مربوط به مدت کوتاه و اندازه‌ی نمونه‌ی کوچک مطالعه باشد. از این رو، ممکن است این از تغییرات با پی‌گیری طولانی‌تر و حجم نمونه‌ی بزرگ‌تر از نظر آماری اهمیت داشته باشند. در راستای این پژوهش، Lee و همکاران (۲۰) نشان دادند که مصرف مکمل سین‌بیوتیک به مدت ۸ هفته، سطح خستگی بیماران مبتلا به سندرم روده‌ی تحریک‌پذیر را بهبود می‌بخشد. همچنین، نتایج حاصل از مطالعه‌ی حیوانی دیگری نیز اثرات کاهش خستگی را در موش‌هایی که با *Lactobacillus* درمان شده بودند، نشان داده است (۲۱).

تغییر در وضعیت سلامت روان، یکی دیگر از رایج‌ترین عوارض ایجاد شده در افراد مبتلا به کم‌کاری تیروئید است که می‌تواند منجر به کاهش کیفیت زندگی در این افراد شود (۲۲). نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد نمره‌ی اضطراب پس از ۸ هفته مکمل‌یاری با سین‌بیوتیک به طور معنی داری کاهش یافت؛ اگر چه تفاوت چشم‌گیری در نمره‌ی افسردگی و استرس بین دو گروه مشاهده نشد. در تأیید این یافته‌ها، نتایج مطالعه‌ی Rao و همکاران (۲۳) نشان داد مصرف مکمل *Lactobacillus casei* می‌تواند در کاهش نمره‌ی اضطراب، مؤثر واقع شود، اما آن‌ها نتوانسته بودند تأثیر معنی داری بر نمره‌ی افسردگی پیدا کنند. نتایج سایر مطالعات، با یافته‌های این پژوهش مغایرت داشت؛ به طوری که مطالعه‌ی عکاشه و همکاران (۲۴) نشان داد مصرف مکمل پروبیوتیک در بیماران مبتلا به اختلالات افسردگی، تأثیر مثبتی بر بهبود افسردگی داشته است. همچنین، در مطالعه‌ی قربانی و همکاران (۲۵) کاهش معنی دار نمره‌ی افسردگی بعد از شش ماه مکمل‌یاری با سین‌بیوتیک در کنار داروی فلوکستین را نشان داد. تفاوت در یافته‌ها، ممکن است مربوط به نوع پرسش‌نامه‌ی استفاده شده، اختلاف جمعیت مورد مطالعه و نوع سویه‌ی باکتری مورد استفاده باشد. هنوز اثر پروبیوتیک‌ها بر مغز و سلامت روان (افسردگی، اضطراب و استرس) ناشناخته است.

از جمله مکانیسم‌های احتمالی، می‌توان به نقش پروبیوتیک‌ها اشاره کرد که از طریق تعدیل میکروبیوتای روده و تأثیر بر روی مدارهای عصبی روده و سیستم عصبی مرکزی، با واسطه‌ی محور میکروبیوتا-روده-مغز، می‌توانند اثر مفیدی بر روی خستگی و وضعیت سلامت روان داشته باشند (۲۶)؛ به این صورت که گونه‌های *Lactobacillus*، *Bifidobacterium* و *Streptococci* از طریق تولید انتقال دهنده‌های عصبی نظیر استیل کولین، گاما آمینو بوتیرات و سروتونین، می‌توانند در واکنش‌های ایمنی شرکت کنند و منجر به



شکل ۲. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار وضعیت سلامت روان افراد مبتلا به کم‌کاری تیروئید در ابتدا و انتهای مطالعه در دو گروه مکمل سین‌بیوتیک (مورد) و دارونما (شاهد)

بحث

نتایج این پژوهش نشان داد که مصرف مکمل سین‌بیوتیک به مدت ۸ هفته، می‌تواند به طور معنی داری باعث کاهش TSH، دز لووتیروکسین، خستگی عمومی و اضطراب در گروه مورد گردد. هر چند تفاوت قابل توجهی در مقایسه با گروه شاهد دیده نشد. بنابراین، نمی‌توان گفت اثر دیده شده ناشی از مداخله‌ی سین‌بیوتیک به تنهایی باشد. با توجه به دانش ما، این اولین مطالعه‌ی انسانی بود که به بررسی اثر مصرف مکمل سین‌بیوتیک بر مدیریت خستگی و وضعیت سلامت روان در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید پرداخت.

خستگی دارای ساختار چند بعدی و علتی است که به عنوان یک علامت غیر اختصاصی با چندین بیماری مزمن همراه است و منجر به کاهش ظرفیت عملکردی افراد می‌شود؛ به طوری که یکی از عارضه‌های جانبی بیماری کم‌کاری تیروئید، خستگی است (۱). با وجود درمان کم‌کاری تیروئید با جایگزین شدن هورمون‌های تیروئید، همچنان خستگی یکی از شایع‌ترین شکایات این بیماران است (۶-۵). بنابراین، یافتن ترکیبات جدید برای کاهش این عوارض باید مورد توجه قرار گیرد. یافته‌های مربوط به نمرات حاصل از پرسش‌نامه‌ی چند بعدی خستگی در مطالعه‌ی حاضر، نشان داد که تنها خستگی عمومی در گروه

بهبود علائم شناختی شوند (۱۱-۱۰).

همچنین، عنوان شده است پروبیوتیک‌ها می‌توانند با افزایش سطح سروتونین، تریپتوفان پلازما و با مهار سیتوکاین‌های ضد التهابی از جمله Interferon gamma (IFN-gamma)، Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) و Interleukin-6 (IL-6) متغیرهای سلامت روان را بهبود ببخشند (۲۸-۲۷). همچنین، در مطالعات حیوانی مشاهده شده است که پروبیوتیک‌ها، موجب کاهش سطح ACTH در Rat‌های تحت استرس شده است که به نوبه‌ی خود، منجر به کاهش استرس و به دنبال آن کاهش افسردگی می‌شود (۲۹). مطالعات اندکی وجود دارد که نشان می‌دهد پروبیوتیک‌ها ممکن است در بهبود سوء جذب کربوهیدرات‌ها نقش داشته باشد (۳۰) و سوء جذب کربوهیدرات‌ها، با علائم افسردگی (۳۱) و کاهش سطح تریپتوفان (۳۲) همراه است.

به‌طور کلی، تعدیل میکروبیوتای روده، می‌تواند منجر به یکپارچگی روده، کاهش التهاب و کورتیزول، بهبود سیگنال‌های سروتونین و گام‌آمینوبوتیرات و تقویت سیستم ایمنی گردد (۲۶). در نتیجه، تأثیر مثبت بر عملکرد محور میکروبیوتا-روده-مغز، می‌تواند منجر به بهبود سلامت ذهنی و جسمی از جمله حالات روحی و خستگی شود.

از نقاط قوت این مطالعه، می‌توان به نوع طراحی این مطالعه به صورت کارآزمایی تصادفی دو سور کور کنترل شده با دارونما، بررسی رژیم غذایی و در نظر گرفتن تمام عوامل مخدوشگر احتمالی اشاره کرد. از سوی دیگر، مطالعه‌ی حاضر، محدودیت‌هایی دارد که باید مورد توجه قرار گیرد. مدت زمان پی‌گیری، به نسبت کوتاه بود و ممکن است برخی از تغییرات را پی‌گیری طولانی‌تر از نظر آماری اهمیت داشته

باشد. از این رو، آزمایش‌های طولانی‌تر و با حجم نمونه‌ی بزرگ‌تر توصیه می‌شود. همچنین، کشت میکروبی مدفوع برای ارزیابی میزان باکتری‌های موجود در روده در آغاز و پایان مداخله، مورد بررسی قرار نگرفت. همچنین، از سایر محدودیت‌های مطالعه، عدم بررسی تبعیت مصرف از طریق نشانگرهای سرمی است. بنابراین، یافته‌ای این مطالعه باید با احتیاط تفسیر شود.

نتیجه‌گیری

در مجموع، مکمل سین‌بیوتیک در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید به مدت ۸ هفته اثرات مفیدی بر خستگی عمومی و اضطراب داشت. اگر چه این تغییرات بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود. مکمل سین‌بیوتیک، می‌تواند به عنوان یک راهکار درمانی برای بهبود علائم بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید در نظر گرفته شود. مطالعات بعدی با اندازه‌ی نمونه‌ی بزرگ‌تر و مدت زمان طولانی‌تر برای تأیید این یافته‌ها پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه، توسط کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد طرح ۱۹۸۱۹۶ و کد اخلاق IR.MUI.RESEARCH.REC.1398.716 تصویب و حمایت مالی گردید. از تمامی شرکت‌کنندگان در این مطالعه، کارکنان مرکز غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و همچنین، از بخش توسعه و تحقیق شرکت زیست‌تخمیر تهران به دلیل فراهم نمودن مکمل‌های سین‌بیوتیک (فامیلاکت) و دارونما صمیمانه قدردانی می‌گردد.

References

- Trifanescu RA, Poiana C. Diagnosis and management of hypothyroidism in adults. In: Llahana S, Follin C, Yedinak C, Grossman A, editors. Advanced practice in endocrinology nursing. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2019. p. 581-92.
- Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(5): 301-16.
- Aminorroaya A, Meamar R, Amini M, Feizi A, Tabatabae A, Faghih IE. Incidence of thyroid dysfunction in an Iranian adult population: The predictor role of thyroid autoantibodies: results from a prospective population-based cohort study. *Eur J Med Res* 2017; 22(1): 21.
- Talebi S, Ghaedi E, Sadeghi E, Mohammadi H, Hadi A, Clark CCT, et al. Trace element status and hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Biol Trace Elem Res* 2019.
- Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huysen J, Tijssen JG, et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 153(6): 747-53.
- Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57(5): 577-85.
- Wiley NC, Dinan TG, Ross RP, Stanton C, Clarke G, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis as a key regulator of neural function and the stress response: Implications for human and animal health. *J Anim Sci* 2017; 95(7): 3225-46.
- Alvarez-Mercado AI, Navarro-Oliveros M, Robles-Sanchez C, Plaza-Diaz J, Saez-Lara MJ, Munoz-Quezada S, et al. Microbial population changes and their relationship with human health and disease.

- Microorganisms 2019; 7(3): 68.
9. Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: Probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses* 2005; 64(3): 533-8.
 10. Samsel A, Seneff S. Glyphosate, pathways to modern diseases III: Manganese, neurological diseases, and associated pathologies. *Surg Neurol Int* 2015; 6: 45.
 11. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12(8): 453-66.
 12. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013; 36(5): 305-12.
 13. Mohammadi AA, Jazayeri S, Khosravi-Darani K, Solati Z, Mohammadpour N, Asemi Z, et al. The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutr Neurosci* 2016; 19(9): 387-95.
 14. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011; 105(5): 755-64.
 15. 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. *Thyroid* 2012; 22(12): 1200-35.
 16. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; 27(3): 315-89.
 17. International Physical Activity Questionnaires. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – Short and Long Forms. IPAQ; 2005.
 18. Henry JD, Crawford JR. The short-form version of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21): construct validity and normative data in a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol* 2005; 44(Pt 2): 227-39.
 19. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995; 39(3): 315-25.
 20. Lee SH, Cho DY, Lee SH, Han KS, Yang SW, Kim JH, et al. A randomized clinical trial of synbiotics in irritable bowel syndrome: dose-dependent effects on gastrointestinal symptoms and fatigue. *Korean J Fam Med* 2019; 40(1): 2-8.
 21. Singh PK, Chopra K, Kuhad A, Kaur IP. Role of *Lactobacillus acidophilus* loaded floating beads in chronic fatigue syndrome: behavioral and biochemical evidences. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24(4): 366-e170.
 22. Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS. Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2019; 19(1): 12.
 23. Rao AV, Basted AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog* 2009; 1(1): 6.
 24. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 2016; 32(3): 315-20.
 25. Ghorbani Z, Nazari S, Etesam F, Nourimajd S, Ahmadpanah M, et al. the effect of synbiotic as an adjuvant therapy to fluoxetine in moderate depression: A randomized multicenter trial. *Arch Neurosci* 2018; 5(2)e60507.
 26. Talbott S, Talbott J, Stephens B, Oddou M. Effect of coordinated probiotic/prebiotic/phytobiotic supplementation on microbiome balance and psychological mood state in healthy stressed adults. *Funct Food Health Dis* 2019; 9(4): 265-75.
 27. Jenkins TA, Nguyen JC, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients* 2016; 8(1): E56.
 28. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res* 2008; 43(2): 164-74.
 29. Soltani Z, Jafari P, Azadegan Qhomi HR. The effect of *Lactobacillus casei* td2, native Iranian probiotic, on corticosterone hormone secretion in male wistar rats under chronic restraint stress condition. *Journal of Animal Physiology and Development* 2014; 7(1): 65-72. [In Persian].
 30. Sherman P. Probiotics and lactose maldigestion. *Can J Gastroenterol* 2004; 18(2): 81-2.
 31. Ledochowski M, Widner B, Bair H, Probst T, Fuchs D. Fructose- and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(10): 1048-52.
 32. Ledochowski M, Widner B, Propst-Braunsteiner T, Vogel W, Sperner-Unterweger B, Fuchs D. Fructose malabsorption is associated with decreased plasma tryptophan. *Adv Exp Med Biol* 1999; 467: 73-8.

پیوست ۱. پرسش‌نامه‌ی افسردگی، اضطراب، استرس (2-Depression, anxiety and stress scale یا DASS-21)

زیاد	متوسط	کم	اصلا	جملات
				۱. برایم مشکل است که آرام بگیرم.
				۲. متوجه شدم دهانم خشک می‌شود.
				۳. فکر نمی‌کنم بتوانم هیچ نوع احساس خوبی را تجربه کنم.
				۴. تنفس کردن برایم مشکل است.
				۵. برایم سخت است در انجام کار پیش قدم شوم.
				۶. به موقعیت‌هایم به طور افراطی واکنش نشان می‌دهم.
				۷. در بدنم احساس لرزش می‌کنم.
				۸. احساس می‌کنم انرژی روانی زیادی مصرف می‌کنم.
				۹. نگرانم که مبادا در بعضی از موقعیت‌ها دچار ترس شوم یا به کار احمقانه‌ای دست بزنم.
				۱۰. احساس می‌کنم چیزی ندارم که منتظرش باشم.
				۱۱. خودم را پزیشان و سردرگم احساس می‌کنم.
				۱۲. آرام بودن و در آرامش به سر بردن برایم مشکل است.
				۱۳. احساس دل‌مردگی و دل شکستگی دارم.
				۱۴. نسبت به هر چیزی که مرا از کار باز دارد، بی‌تحمل و ناپردبارم (صبر و تحمل ندارم).
				۱۵. احساس می‌کنم که هر لحظه ممکن است دچار ترس و وحشت شوم.
				۱۶. قادر نیستم درباره‌ی خیلی چیزها شور و شوق زیادی نشان دهم.
				۱۷. احساس می‌کنم به عنوان یک فرد ارزش زیادی ندارم.
				۱۸. فکر می‌کنم بسیار حساس و زودرنج هستم.
				۱۹. بدون این که هیچ گونه فعالیت بدنی انجام دهم، متوجه شدم که قلبم غیر عادی کار می‌کند (مثلا ضربان شدید قلب یا از کار افتادن آن برای چند لحظه).
				۲۰. بدون هیچ دلیل موجهی احساس ترس می‌کنم.
				۲۱. احساس می‌کنم زندگی بی‌معناست.

پیوست ۲. پرسش‌نامه‌ی سنجش خستگی (Multidimensional fatigue inventory یا MFI)

۱	احساس سرشار از انرژی و خوبی دارم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۲	از نظر جسمی توانایی انجام کارهای مختصری دارم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۳	احساس می‌کنم خیلی فعال هستم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۴	تمایل دارم انواع کارهای خوب را انجام دهم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۵	احساس می‌کنم به خواب و استراحت نیاز دارم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۶	در طول روز کارهای زیادی انجام می‌دهم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۷	در حال انجام کار، می‌توانم فکر خود را بر روی آن متمرکز نمایم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۸	از نظر جسمی توانایی انجام کارهای زیادی را دارم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۹	از این که کاری را انجام دهم، هراس و دلهره دارم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۱۰	فکر می‌کنم در طول روز، خیلی کم کار انجام می‌دهم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۱۱	به خوبی می‌توانم تمرکز و توجه نمایم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۱۲	به خوبی استراحت داشته‌ام.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۱۳	برای تمرکز بر روی کارها باید خیلی تلاش کنم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۱۴	از نظر جسمی فکر می‌کنم در وضعیت بدی هستم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۱۵	طرح و برنامه‌های فراوانی دارم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۱۶	خیلی زود خسته می‌شوم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۱۷	فعالیت‌هایم مختصر و کم است.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۱۸	احساس می‌کنم تمایل ندارم که کاری انجام دهم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۱۹	افکارم به سادگی منحرف و سرگردان می‌شود.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.
۲۰	از نظر جسمی در وضعیت بسیار خوبی هستم.	بلی، کاملاً درست است.	<input type="checkbox"/> ۱	<input type="checkbox"/> ۲	<input type="checkbox"/> ۳	<input type="checkbox"/> ۴	<input type="checkbox"/> ۵	خیر، کاملاً غلط است.

The Effects of Synbiotic Supplementation on Fatigue Management and Mental Health Status in Levothyroxine-Treated Patients with Hypothyroidism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial Study

Sepide Talebi¹, Mozhgan Karimifar², Zahra Heidari³, Hamed Mohammadi⁴, Gholamreza Askari⁵

Original Article

Abstract

Background: No studies thus far have addressed the efficacy of probiotics, especially synbiotics, on management and improving the symptoms of hypothyroidism. The aim of this study was to investigate the effects of synbiotic supplementation in fatigue management and mental health status in patients with hypothyroidism on levothyroxine treatment.

Methods: This study was conducted as a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Sixty patients with levothyroxine-treated hypothyroidism were randomly divided into two groups to receive either 500 mg/day of synbiotic (n = 30) or a placebo (n = 30) for 8 weeks.

Findings: Synbiotic supplementation led to a significant decrease in general fatigue (P = 0.002) in synbiotic group. In the synbiotic group, other aspects of fatigue showed a decreasing trend, whereas the changes were not statistically significant. In addition, synbiotic supplementation significantly reduced the anxiety score in the synbiotic group at the end of the study (P = 0.028), while no significant effect was found from probiotics on depression, anxiety, and stress score in the intervention group compared to the placebo group.

Conclusion: Synbiotic supplementation for 8 weeks may have beneficial effects on general fatigue and anxiety among the patients with hypothyroidism, whereas these effects were not statistically significant between the two groups. Synbiotic supplements can be considered as a therapeutic strategy to improve the symptoms of patients with hypothyroidism. Further studies with larger sample size and longer duration are needed to confirm the current findings.

Keywords: Synbiotic; Hypothyroidism; Fatigue; Mental health

Citation: Talebi S, Karimifar M, Heidari Z, Mohammadi H, Askari G. **The Effects of Synbiotic Supplementation on Fatigue Management and Mental Health Status in Levothyroxine-Treated Patients with Hypothyroidism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial Study.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(564): 74-84.

1- MSc Student, Student Research Committee, Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Endocrinologist, Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- PhD in Nutrition, Food Security Research Center AND Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Associate Professor, Food Security Research Center AND Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Gholamreza Askari, Associate Professor, Food Security Research Center AND Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: askari@mui.ac.ir