مقـاله تحقیقی

بررسی تبعیت دارویی بیماران پیش و پس از دریافت آموزش و دریافت پمفلت در مورد داروی لووتیروکسین

فرهاد حسین پناه[1]، محمد عباسی نظری[2*]، امید مرادی[3]، ساحل سلیمانی[4]

[1] دانشیار، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[2] استاد، گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[3] دستیار داروسازی بالینی، گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[4] کمیته تحقیقات دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نشانی نویسنده مسئول:

گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

نشانی الکترونیک: m-abbasi@sbmu.ac.ir

چکیده:

زمینه: تبعیت ضعیف یکی از علل پاسخ ناکافی بیماران تحت درمان با لووتیروکسین است. هدف از انجام این مطالعه بررسی تاثیر استفاده از آموزش اختصاصی و استفاده از پمفلت در مورد نحوه صحیح مصرف لووتیروکسین بر میزان تبعیت بیماران بود.

روش کار: مجموعاً ۲۰۰ بیمار مصرف‌کننده لووتیروکسین با استفاده از پرسشنامه موریسکی از نظر تبعیت مصرف لووتیروکسین بررسی شدند. ۱۰۰ بیمار، افراد گیرنده لووتیروکسین بصورت متداول و ۱۰۰ بیمار دیگر، افرادی بودند که تحت آموزش اختصاصی و دریافت پمفلت در مورد نحوه صحیح مصرف لووتیروکسین قرار گرفته بودند.

یافته‌ها: بیماران در هر دو گروه از نظر توزیع جنسی، میانگین سنی، طول مدت مصرف لووتیروکسین، تعداد داروهای مصرفی و شاغل بودن تفاوت معنی داری نداشتند. در بیماران گروه بدون آموزش به ترتیب ۵۲% و ۸% و ۱۰% دارای تبعیت ضعیف، متوسط و مناسب و در بیماران گروه گیرنده آموزش، تبعیت ضعیف، متوسط و مناسب به ترتیب ۲۶% و ۳۴% و ۴۰% بود. آنالیز کای اسکوار نشان داد که بین میزان تبعیت و دریافت یا عدم دریافت آموزش رابطه معنی‌داری موجود است(P=۰/۰۰۱)

نتیجه‌گیری: استفاده از آموزش و ارائه پمفلت در مورد نحوه صحیح مصرف داروی لووتیروکسین و اهمیت آن در درمان بیماران مبتلا به کم‌کاری غده تیروئید در جمعیت ایرانی سبب افزایش تبعیت بیماران از دستور مصرف ارائه شده توسط کادر درمان می‌شود.

کلمات کلیدی: تبعیت، لووتیروکسین، پرسشنامه، هیپوتیروئیدیسم

مقدمه:

سازمان بهداشت جهانی[۱] واژه تبعیت[۲] را برای استفاده در بیماری‌های مزمن پیشنهاد می‌نماید. میزان پیروی فرد از توصیه‌های ارائه شده توسط پرسنل مراقبت از سلامت، در خصوص مصرف دارو، رعایت رژیم غذایی و یا اجرای تغییر در شیوه زندگی تحت عنوان تبعیت تعریف می‌گردد (۱). تبعیت از یک رژیم درمانی بطور معمول به میزانی که بیمار داروهای خود را مطابق دستور تیم پزشکی مصرف می‌نماید، تعریف می‌گردد و اخیراً مدتی است که واژه تبعیت به جای واژه قدیمی همکاری[۳] بکار می‌رود (۲).

روش‌های مختلفی برای سنجش تبعیت دارویی بیماران بکار می‌رود که عمدتاً به روش‌های مستقیم و غیر مستقیم طبقه‌بندی می‌گردند. شمارش تعداد قرص‌های مصرفی بیمار و سنجش سطح خونی دارو از جمله روش‌های مستقیم بررسی تبعیت دارویی می‌باشند، که معمولاً هزینه‌بر بوده و غیرعملی می‌باشند. از روش‌های غیرمستقیم، می‌توان ارزیابی تبعیت با استفاده از پرسشنامه‌ها را ذکر نمود که پرکاربردترین روش ارزیابی تبعیت در شرایط بالینی است (۳). پرسشنامه‌های متعددی جهت ارزیابی تبعیت مصرف داروها در بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن موجود است. یکی از پرسشنامه‌های متداول جهت سنجش تبعیت بیماران مبتلا به بیمارهای مزمن، پرسشنامه موریسکی[۴] است.

هیپوتیروئیدیسم وضعیتی ناشی از کمبود هورمون‌های تیروئیدی در بدن است که معمولاً تظاهرات متفاوت و غیراختصاصی دارد و درمان انتخابی آن تجویز قرص لووتیروکسین می‌باشد. وجود علائم بالینی کم‌کاری تیروئید در کنار یافته‌های آزمایشگاهی تائیدی بر لزوم مصرف لووتیروکسین است (۴). تبعیت نامناسب در مورد مصرف لووتیروکسین در مطالعات مختلف گزارش شده است. بریساکر[۵] و همکاران در مطالعه‌ای میزان تبعیت از مصرف داروها را در هفت بیماری مزمن با استفاده از پرسشنامه‌ای موسوم به MPR[۶] که جهت بررسی تبعیت بکار می‌رود، بررسی نمودند. آنان گزارش دادند که ۳۱/۶% بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدیسم در سال اول درمان با لوتیروکسین داروی خود را بطور منظم مصرف نمی‌کنند و جز افراد غیرهمکار[۷] می‌باشند (۵). همچنین کاروالیو[۸] و همکاران میزان تبعیت در مصرف قرص لووتیروکسین را در ۸۸ بیمار تحت تیروئیدکتومی[۹] در بیمارستانی واقع در برزیل بررسی نمودند. بیش از نیمی از بیماران (۶۴/۸%) براساس معیار موریسکی در مصرف قرص لووتیروکسین تبعیت مناسبی نداشتند (۶). اسکاون[۱۰] و همکاران گزارش نموده‌اند که بعد از ۵ سال حدود ۲۱/۵% بیماران مصرف‌کننده لووتیروکسین به سبب عدم مصرف مناسب این دارو، دارای هورمون محرک تیروئید[۱۱] بالاتر از ۵ میکرو واحد در لیتر بوده‌اند (۷).

با توجه به وجود گزارش‌هایی در خصوص وجود تبعیت نامناسب در بیماران تحت درمان با لووتیروکسین و نیز دادن یک پمفلت آموزشی، مطالعه حاضر به منظور بررسی تاثیر آموزش و مشاوره با بیمار در خصوص مصرف صحیح لووتیروکسین در راستای افزایش تبعیت از دستور مصرف این دارو طراحی گردید. هدف اصلی مطالعه بررسی میزان تبعیت مصرف لووتیروکسین و مقایسه آن در بیماران در صورت دادن آموزش و در صورت عدم آموزش بود.

روش کار:

این مطالعه از نوع مداخله‌ای مقطعی طراحی گردید که از مرداد ۹۶ آغاز و در اسفند ۹۶ به پایان رسید. به جهت بررسی میزان تبعیت بیماران از دستورات دارویی از پرسشنامه بررسی میزان تبعیت بیمار از دستور مصرف داروهای تجویز شده موریسکی[۱۲] ، که شامل ۸ گزینه می‌باشد استفاده شد. در سوالات اول تا هفتم بیمار به پرسش‌های سنجش تبعیت، بلی یا خیر و در سوال هشتم براساس معیار لیکرت[۱۳] پاسخ می‌دهد. چنانچه نمره بیمار از مجموع ۸ گزینه کمتر از ۶ باشد، تبعیت بیمار ضعیف، در محدوده ۸-۶ تبعیت بیمار متوسط و بیش از ۸ تبعیت مناسب محسوب می‌گردد (۸).

محل اجرای مطالعه درمانگاه غدد مرکز پزشکی، آموزشی و درمانی آیت‌الله طالقانی بود، که در ۴ فاز انجام گردید:

۱. بررسی تبعیت بیماران بدون آموزش و دادن پمفلت آموزشی لووتیروکسین

۲. تهیه و تدوین پمفلت آموزشی لووتیروکسین

۳. بررسی تبعیت بیماران همراه آموزش و دادن پمفلت آموزشی لووتیروکسین

۴. تجزیه و تحلیل داده‌ها

۱. فاز بررسی تبعیت بیماران بدون آموزش و دادن پمفلت آموزشی لووتیروکسین

در این فاز تعداد ۱۰۰ بیمار تحت درمان با لووتیروکسین که حداقل این دارو را بمدت سه ماه مصرف می‌نمودند و به درمانگاه غدد بیمارستان طالقانی مراجعه می‌کردند، در یک بازه زمانی دو ماهه انتخاب شدند و اطلاعات دموگرافیک آنان اخذ و حدود ۱ ماه بعد با بیماران تماس تلفنی گرفته و پرسشنامه موریسکی جهت تعیین سطح تبعیت آنان تکمیل گردید. نمونه پرسشنامه موریسکی در

۱. WHO
۲. Adherence
۳. Compliance
۴. Morisky
۵. Briesacher
۶. Medication Possession Ratio
۷. Non-adherent
۸. Carvalho
۹. Thyroidectomy
۱۰. Scavone
۱۱. Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)
۱۲. Morisky
۱۳. Likert

جدول ۱ نمایش داده شده است. در واقع بیماران این مرحله افرادی بودند که در آنها تبعیت از مصرف لووتیروکسین بصورت معمول و بدون دریافت آموزش اضافی سیستماتیک اندازه گیری می‌گردید.

جدول ۱ – پرسشنامه تبعیت از رژیم درمانی

ردیف	پرسش	پاسخ
۱	آیا مصرف داروهای شما در پاره‌ای از اوقات فراموش می‌گردد ؟	بله ☐ خیر ☐
۲	آیا در دو هفته گذشته، روزی بوده است که شما مصرف داروی خود را فراموش کرده باشید ؟	بله ☐ خیر ☐
۳	آیا تاکنون به این دلیل که وقتی داروهایتان را مصرف می‌کنید، حالتان بدتر می شود، داروهای خود را بدون اطلاع پزشک خود قطع یا مقدار مصرف آن را کم کرده‌اید ؟	بله ☐ خیر ☐
۴	آیا پیش آمده است که در مسافرت یا در زمان ترک خانه مصرف داروی خود را فراموش کرده باشید ؟	بله ☐ خیر ☐
۵	آیا در روز گذشته داروی خود را مصرف کرده‌اید ؟	بله ☐ خیر ☐
۶	آیا پیش آمده است در زمانی که احساس می‌کنید بیماریتان تحت کنترل است، مصرف داروی خود را قطع کنید ؟	بله ☐ خیر ☐
۷	برای بعضی افراد مصرف روزانه دارو ناراحت کننده می‌باشد، آیا تا کنون پیش آمده است که به علت رعایت کامل درمان بیماری خود، احساس اضطراب و یا ناراحتی کرده باشید ؟	بله ☐ خیر ☐
۸	چقدر پیش می‌آید که در به یاد آوردن مصرف داروهایتان دچار مشکل شوید ؟	هرگز ☐ تقریبا هرگز ☐ بعضی وقت‌ها ☐ بارها ☐ همیشه ☐

۲. فاز تهیه و تدوین پمفلت آموزشی لووتیروکسین

جهت آموزش بیمار و با هدف افزایش تبعیت بیمار در مصرف لووتیروکسین، یک پمفلت آموزشی تهیه گردید. نکات درج شده در پمفلت عمدتا بر اساس منوگراف لووتیروکسین در UpToDate نوشته شد و شامل اهمیت مصرف صحیح، نحوه صحیح مصرف و جلوگیری از بروز موارد منجر به کاهش جذب آن بود. سعی بر این بود که پمفلت به‌گونه‌ای قابل فهم و درک برای همه بیماران تهیه گردد، به همین دلیل تا حدودی اطلاعات لازم از طریق قرار دادن تصاویر ارائه گردید.

۳. فاز بررسی تبعیت بیماران همراه آموزش و دادن پمفلت آموزشی لووتیروکسین

مجدداً در این فاز در یک بازه حدود ۲ ماهه تعداد ۱۰۰ بیمار دیگر که حداقل بمدت ۳ ماه لووتیروکسین مصرف می‌کردند، انتخاب و در انتهای ویزیت درمانگاه توضیحات تکمیلی در خصوص مصرف صحیح لووتیروکسین از روی پمفلت بصورت شفاهی به آنان ارائه و سپس یک نسخه از آن به بیمار داده شد. در این فاز نیز اطلاعات دموگرافیک بیمار و شماره تلفن وی ثبت گردید. سپس بعد از یک ماه از مراجعه و دادن پمفلت با بیماران تماس تلفنی گرفته و تبعیت مصرف لووتیروکسین با استفاده از پرسشنامه موریسکی ارزیابی گردید.

۴. فاز تجزیه و تحلیل داده‌ها

به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از آمار توصیفی و آمار تحلیلی شامل آزمون تی مستقل[۱۴] و کای اسکوار[۱۵] با استفاده از نرم افزار SPSS[۱۶] نسخه ۱۹ استفاده و سطح خطای کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها:

تبعیت مصرف در ۲۰۰ بیمار مصرف کننده لووتیروکسین ارزیابی گردید که ۱۰۰ مورد را بیماران به روش متداول درمانگاه و بدون آموزش اضافی و ۱۰۰ مورد را بیماران گیرنده آموزش و پمفلت تشکیل می‌دادند. میانگین سنی بیماران دو گروه ۱۴±۴۲/۶ سال و ۱۶۱ بیمار (۸۰/۵%) را خانم‌ها تشکیل می‌دادند. در جدول ۲ اطلاعات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه در ۲ گروه بدون و همراه آموزش نمایش داده شده است. با توجه به مقادیر p مشخص می‌گردد که بیماران دو گروه از نظر جنسیت، میانگین سنی، مدت مصرف لووتیروکسین، تعداد داروهای مصرفی، تحصیلات و شاغل بودن با هم تفاوت معنی‌داری ندارند.

در جدول ۳ مقادیر تبعیت بیماران به تفکیک در سه سطح ضعیف، متوسط و مناسب در دو گروه نمایش داده شده است. با استفاده از آنالیز کای اسکوار مشخص گردید که بین تبعیت بیماران و دریافت یا عدم دریافت آموزش تفاوت معنی‌داری وجود دارد (P=۰/۰۰۱).

بحث و نتیجه‌گیری:

اگرچه به علت پیشرفت‌های روزافزون علم و تکنولوژی تشخیص بیماری‌ها بسیار ساده‌تر شده است، با این حال کلید اصلی موفقیت دارودرمانی، «تبعیت صحیح بیمار» از رژیم دارویی می‌باشد. روش‌های متنوعی جهت ارزیابی تبعیت بیماران نسبت به داروی لووتیروکسین وجود دارد که ازجمله سنجش سطح هورمون، شمارش مقدار قرص مصرفی و روش‌های مصاحبه می‌باشد که در این مطالعه از روش مصاحبه با استفاده از پرسشنامه موریسکی استفاده گردید. اصولاً میزان تبعیت مصرف لووتیروکسین در مطالعات محدود قبلی متغیر و بین ۳۰ تا ۸۰ درصد گزارش‌شده است (۵, ۹, ۱۰). احتمالاً

۱۴. Independent t-test
۱۵. chi-square test
۱۶. Statistical Package for the Social Sciences

جدول ۲- اطلاعات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه در ۲ گروه

متغیر		کل (تعداد=۲۰۰)	گروه بدون آموزش (تعداد=۱۰۰)	گروه گیرنده آموزش (تعداد=۱۰۰)	p-value
میانگین سن (سال)		۴۲/۵ ± ۱۴	۴۱/۱ ± ۱۴/۱	۴۳/۷ ± ۱۳/۸	۰/۲۰
جنسیت	خانم	۱۸۱	۸۲	۷۹	۰/۵۹
	آقا	۳۹	۱۸	۲۱	
مدت مصرف لووتیروکسین (سال)		۸ ± ۸/۴	۸/۲ ± ۸/۴	۷/۹ ± ۸/۵	۰/۹۰
تعداد داروهای مصرفی بیمار	۰	۶۸ (۳۴%)	۳۰ (۳۰%)	۳۸ (۳۸%)	۰/۶۰
	۱	۲۴ (۱۲%)	۱۳ (۱۳%)	۱۱ (۱۱%)	
	۲	۴۹ (۲۴.۵%)	۲۲ (۲۲%)	۲۷ (۲۷%)	
	۳	۳۳ (۱۶.۵%)	۱۷ (۱۷%)	۱۶ (۱۶%)	
	۴ و بیشتر	۱۹ (۹.۵%)	۱۳ (۱۳%)	۶ (۶%)	
تحصیلات	زیر دیپلم	۷۳	۳۷	۳۶	۰/۶۰
	دیپلم	۵۵	۲۶	۲۹	
	لیسانس به بالا	۷۰	۳۷	۳۳	
شاغل بودن	خانه دار	۱۴۸	۷۳	۷۵	۰/۸۳
	غیر خانه دار	۵۲	۲۸	۲۴	

جدول ۳- امتیاز موریسکی بیماران در دوحالت دادن آمورش و بدون آموزش

امتیاز موریسکی	بیماران بدون آموزش	بیماران گیرنده آموزش	کل
ضعیف	۵۲ (%۵۲)	۲۶ (%۲۶)	۷۸ (%۳۹)
متوسط	۳۸ (%۳۸)	۳۴ (%۳۴)	۷۲ (%۳۶)
قوی	۱۰ (%۱۰)	۴۰ (%۴۰)	۵۰ (%۲۵)
کل	۱۰۰ (%۱۰۰)	۱۰۰ (%۱۰۰)	۲۰۰ (%۱۰۰)

عوامل زیادی در تبعیت بیماران نقش اساسی دارند که مهم‌ترین آن‌ها عوامل مربوط به بیمار و تجویز کننده می‌باشد. مطالعات زیادی تاثیر مثبت آموزش بیماران و تجویزکنندگان به‌وسیله ارائه پمفلت‌های آموزشی را در افزایش صحت و تبعیت دارویی بیماران نشان داده‌اند (۱۱, ۱۲). لذا هدف از انجام این مطالعه بررسی تأثیر آموزش و ارائه پمفلت به بیماران مصرف‌کننده لووتیروکسین جهت افزایش میزان تبعیت بود. با توجه به بررسی انجام شده در پایگاه‌های معتبر داده‌های پزشکی، تنها یک مطالعه به بررسی نقش آموزش به بیماران گیرنده لووتیروکسین در قالب پمفلت پرداخته است. این مطالعه توسط کریلی[۱۷] و همکارانش در سال ۱۹۹۸در شمال غربی انگلستان انجام شد(۱۳). در این مطالعه ۳۳۲ بیمار که به علت هیپوتیروئیدی (ناشی از تیروئیدکتومی، درمان ید رادیواکتیو یا تیروئیدیت اتوایمیون) لووتیروکسین دریافت می‌کردند به‌صورت تصادفی انتخاب شدند و از کتابچه‌ای به‌منظور آموزش استفاده کردند و پرسشنامه SF-۳۶[۱۸] جهت ارزیابی تبعیت و همچنین علائم بالینی و آزمایشگاهی بیماران سنجیده شدند. در این مطالعه هم بیماران در دو گروه قبل آموزش و بعد آموزش قرار گرفتند که یک دسته کتابچه آموزشی را دریافت

۱۷. Crilly
۱۸. Short Form-36

می‌کردند و گروهی هم مراقبت‌های معمول پزشکی را دریافت می‌کردند. بعد از حدود سه ماه با بیماران تماس گرفته و پرسشنامه پر می‌گردید. بیمارانی که کتابچه آموزشی را دریافت کردند، در مقایسه با افرادی که مراقبت‌های معمول را دریافت می‌کردند، بهبود علائم بهتری را نشان دادند. بااین‌حال، تمام این تغییرات اندک بودند و از لحاظ آماری قابل توجه نبودند و جالب آنکه مداخله با کتابچه آموزشی هیچ‌گونه تأثیری بر تبعیت مصرف لووتیروکسین نداشت. اما در مطالعه ما برخلاف مطالعه کریلی و همکاران در گروه گیرنده پمفلت میزان تبعیت به‌طور معنی‌داری افزایش یافت و تعداد افراد با تبعیت مناسب در گروه گیرنده آموزش (۴۰%) بطور معنی‌دار بیشتر از گروه بدون آموزش (۱۰%) بود. همچنین بیش از نیمی از بیماران بدون آموزش دارای تبعیت ضعیف بودند، در حالیکه در بیماران گروه آموزش این میزان حدود ۲۶% بود. واضح است که تفاوت‌های مختلف شرایط در مطالعه ما و کریلی مانند فرهنگ دو کشور، نوع پرسشنامه مورد استفاده، مدت‌زمان پیگیری بیماران و مشخصات بیماران احتمالا از عوامل تأثیرگذار در تفاوت نتایج بوده است. مثلا میانگین سنی بیماران در مطالعه انگلیسی در دو گروه حدود ۶۲ سال ولی در مطالعه حاضر ۱۴±۴۲/۶ سال بود. با توجه به این احتمال که بیماران جوان‌تر توجه بیشتری به آموزش و همچنین تمایل بیشتری نسبت به مطالعه کتابچه دارند می‌توان این انتظار را داشت که، نهایتا تبعیت بیشتری از دستور مصرف داروی لووتیروکسین داشته باشند و می‌تواند یکی از علل پاسخ‌دهی آموزش در افزایش تبعیت بیماران در مطالعه ما باشد. در مجموع به نظر می‌رسد استفاده از آموزش و دادن پمفلت به بیماران ایرانی مصرف کننده لووتیروکسین در افزایش تبعیت مصرف این دارو موثر است و می‌توان این انتظار را داشت که درمان بیماری کم‌کاری تیروئید در این افراد موفقیت آمیزتر باشد. البته در مطالعه فعلی تنها میزان تبعیت از مصرف دارو در بیماران ارزیابی گردید و طبیعی است که این شاخص نمی‌تواند کاملا نشان دهنده پاسخ بهتر بالینی و آزمایشگاهی بیماران نیز باشد. در آینده سنجش پاسخ‌های بالینی و آزمایشگاهی نیز در کنار پایش میزان تبعیت بیماران مصرف کننده لووتیروکسین دریافت کننده آموزش و پمفلت آموزشی توصیه می‌گردد.

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

مراجع

1. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares?. Mayo Clinic Proceedings 2011;86(4):304-14.

2. Ghosh A, Suhas S, Solanki C, Dave M, Tharayil HM, Damodharan D, Andrade C. From compliance to adherence: Changing views, changing concepts. Indian Journal of Psychiatry. 2017 Jul 1;59(3):399.

3. Osterberg L, Blaschke. Adherence to medication. New England Journal of Medicine. 2005;353(5):487-97.

4. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. Lancet. 2017;390(10101):1550-62.

5. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2008;28(4):437-43..

6. Carvalho AL, Sousa VR, Sousa DM, Oliveira ET, Figueiredo KA, Silva AS. Therapeutic adherence to levothyroxine in patients undergoing total thyroidectomy. Latin American Journal of Pharmacy. 2012 1;31(8):1089-95.

7. Scavone C, Sportiello L, Cimmaruta D, Sullo MG, Vitelli B, Rafaniello C, Fossati T, Rossi F. Medication adherence and the use of new pharmaceutical formulations: the case of levothyroxine. Minerva Endocrinologica. 2016;41(2):279-89.

8. Moon SJ, Lee WY, Hwang JS, Hong YP, Morisky DE. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. PloS one. 2017;12(11):e0187139.

9. Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(10):3905-12.

10. Bagattoli RM, Vaisman M, Lima JS, Ward LS. Estudo de adesão ao tratamento do hipotiroidismo. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2000;44(6):483-7.

11. Abbasinazari M, Zareh-Toranposhti S, Hassani A, Sistanizad M, Azizian H, Panahi Y. The effect of information provision on reduction of errors in intravenous drug preparation and administration by nurses in ICU and surgical wards. Acta Medica Iranica. 2012;50(11):771-7.

12. Collard CV, Michaut L, Caillierez F, Parra D, Bonnefoy M. Impact of therapeutic education with a written document on treatments knowledge and adherence among elderly patients. Results of a pilot study. Geriatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement. 2017;15(4):394-400.

13. Crilly M, Esmail A. Randomised controlled trial of a hypothyroid educational booklet to improve thyroxine adherence. British Journal of General Practice. 2005 1;55(514):362-8.