

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**L-TİROKSİN REPLASMANI İLE ÖTİROİDİZM SAĞLANMIŞ
HASHİMOTO TİROİDİTİ VEYA TOTAL TİROİDEKTOMİLİ HASTALARIN
YAŞAM KALİTELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. MAHMUT MİKDAT SEVİM

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**L-TİROKSİN REPLASMANI İLE ÖTİROİDİZM SAĞLANMIŞ
HASHİMOTO TİROİDİTİ VEYA TOTAL TİROİDEKTOMİLİ HASTALARIN
YAŞAM KALİTELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. MAHMUT MİKDAT SEVİM

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. BERRİN ÇETİNARSLAN

KÜ GOKAEK 2018/20.14 2018/366

2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iii
TEŞEKKÜR	v
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ.....	10
2.GENEL BİLGİLER.....	12
2.1. Tiroid Bezi	12
2.1.1. Tiroid Hormon Sentezi, Metabolizması	12
2.1.2. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri.....	14
2.1.3. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi.....	16
2.2. Hipotiroidizm.....	18
2.2.1.Tanım	18
2.2.2. Nedenler	19
2.2.3.Klinik Bulgular.....	20
2.2.4.Laboratuvar Bulguları ve Tanı	24
2.2.5.Tedavi.....	25
2.3.Hashimoto Tiroiditi.....	27
2.3.1. Tanım	27
2.3.2. Patogenez	28
2.3.3.Tiroid Otoantikorları	29
2.3.4. Patoloji	30
2.3.5. Klinik Bulgular.....	31
2.3.6. Laboratuvar Bulguları ve Tanı	32
2.3.7.Tedavi.....	33
2.4.Yaşam Kalitesi	34
2.4.1. Yaşam Kalitesinin Tanımı.....	34
2.4.2. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi ve Klinik Yararları.....	36
2.5. Hipotiroidizm ve Yaşam Kalitesi	38
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1.Yaşam Kalitesi Değerlendirilmesi	41

3.2. İstatistiksel Analiz.....	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
7.ÖZET	61
8.ABSTRACT	62
9.EKLER	63
9.1 EK-1: Gönüllü Bilgilendirme Formu.....	63
9.2 EK-2: ThyDQoL- TR Yaşam Kalitesi Ölçeği	64
KAYNAKÇA	72



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim değerli danışman hocam Sn. Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN'a, yardımları ve desteği için değerli büyüğüm, hocam Sn. Doç. Dr. Alev SELEK'e, tez çalışmama değerli destekleri için Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı başkanı Sn. Prof. Dr. Canan BAYDEMİR'e

Tez çalışmamın yürütülmesi sürecindeki desteklerinden dolayı mesai arkadaşlarım; Dr. Furkan ÇAYIR, Dr. Aysel CAN, Dr. Nilay ERDİK, Dr. Mehmet BAKI, Dr. Anıl ŞAHİN, Dr. Özge ÖZGÜN, Dr. Mustafa ÜNAL, Dr. Cenk ERDOĞAN ve Özgül SARI'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Sn. Prof. Dr. Sadettin HÜLAGÜ başta olmak üzere tüm hocalarıma, birlikte çalıştığım uzman abi ve ablalarım, asistan arkadaşlarıma, özveriyle çalışan hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren, hakkını ödeyemeyeceğim kıymetli annem, babam ve kardeşlerime, uzmanlık eğitimi sürecinde tanışıp, birlikte bir ömre söz verdiğim sevgili eşim Dr. Ece SEVİM'e

Sonsuz teşekkürlerimle.....

Dr. Mahmut Mikdat SEVİM

KISALTMALAR

ANTİ -M: Mikrozomal antikor

ANTİ -TG: Tiroglobulin antikor

ANTİ-TPO: Tiroid peroksidaz antikor

BMI: Vücut kitle indeksi (*Body Mass Index*)

C5: Servikal 5.vertebra

CD: *Cluster of Differentiation*

CTLA: *Cytotoxic T- Lymphocyte Associated Antigen*

dl: Desilitre

DIT: Diiyodotirozin

DNA: Deoksiribo Nukleik Asit

ETA: Avrupa Tiroid Birliği (*European Thyroid Association*)

FDH: Familial Disalbuminamik Hipertiroksinemi

GH: Büyüme hormonu (*Growth Hormone*)

HLA: *Human Leukocyte Antigens*

HRQL: Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (*Health-Related Quality of Life*)

HT: Hashimoto Tiroiditi

Kg: Kilogram

L: Litre

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein (*Low Density Lipoproteins*)

LT3: Liyotironin

LT4: Levotiroksin

mcg: Mikrogram

mg: Miligram

MHC: Majör Doku Uygunluk Kompleksi (*Majör Histocompatibility Complex*)

MIT: Monoiyodotirozin

ml: Mililitre

mIU: *Mili International Units*

mU: Miliünite

ng: Nanogram

NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*

NIS: Sodyum iyot Simporter (*Natrium İodide Symporter*)

QOL: *Quality of Life*

RAİ: Radyoaktif iyot

TBG: Tiroksin Bağlayıcı Globulin

ThyDQoL: *Underactive Thyroid-Dependent Quality Of Life Questionnaire*

TPO: Tiroid Peroksidaz

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon(*Thyrotropin Relasing Hormone*)

TRAb: Tiroid Stimulan Hormon Reseptör Antikoru (*TSH Receptor Antibodies*)

TSH: Tiroid Stimulan Hormon(*Thyroid Stimulating Hormone*)

TSI: Tiroid Stimule edici İmmunglobulin

T1: Torakal 1. Vertebra

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization*)

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: ThyDQoL-TR ölçeğinde sorularda sorgulanan yön ve yanıt aralığı.....	43
Tablo 2: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	45
Tablo 3: Genel Yaşam Kalitesi (G1) Sorusunun Yanıt Dağılımı.....	46
Tablo 4: Genel Yaşam Kalitesi (G1) Sorusunun Yanıt Dağılımının Değerlendirilmesi	47
Tablo 5: Tiroid hastalığı ile ilgili yaşam kalitesi (G2) Sorusunun Yanıt Dağılımı	48
Tablo 6: Tiroid hastalığı ile ilgili yaşam kalitesi (G2) Sorusunun Yanıt Dağılımının Değerlendirilmesi	48
Tablo 7: Gruplara göre ortalama ağırlıklı etki skoru (WI) ve ağırlıklı alan etki skorunun (AWI) medyan (25;75. per) değerleri ve istatistiksel verileri	49
Tablo 8: Gruplar arası AWI, yaşa göre düzeltilmiş AWI ve LT4 dozuna göre düzeltilmiş AWI karşılaştırması.....	50
Tablo 9: Tüm hastalar için AWI-Yaş-LT4 dozu-TSH düzeyi korelasyonu r(p)	50
Tablo 10: Hashimoto tiroiditi grubunda, AWI-LT4 dozu-Anti TPO-Anti TG- TSH düzeyi korelasyonu r(p).....	51
Tablo 11: Total tiroidektomi grubunda, AWI-LT4 dozu-TSH düzeyi korelasyonu r(p) ...	51
Tablo 12: Hashimoto tiroiditi grubu için yaş gruplarına göre; sayı, AWI medyan ve persentil değerleri ve karşılaştırılması	52
Tablo 13: Total tiroidektomi grubu için yaş gruplarına göre; sayı, AWI medyan ve persentil değerleri ve karşılaştırılması	52
Tablo 14: Gruplara göre, 18 hayat alanının ağırlıklı alan etki skorları (WI) ile; TSH düzeyi korelasyonu r(p).....	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: ThyDQoL-TR yaşam kalitesi ölçeğinin G1 sorusu ve yanıt aralığı	42
Şekil 2: ThyDQoL-TR yaşam kalitesi ölçeğinin G2 sorusu ve yanıt aralığı	42
Şekil 3: ThyDQoL-TR yaşam kalitesi ölçeğinde alan soruları ve cevap puanları örneği.....	44



1.GİRİŞ

Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan, metabolik yavaşlama ile giden klinik tablodur. İyot eksikliği olan bölgelerde hipotiroidinin en sık nedeni iyot eksikliği iken; iyot eksikliği olmayan bölgelerde en sık neden Hashimoto tiroiditidir (¹). Tiroid cerrahisinde tercih edilen total veya totale yakın tiroidektomi sonrası gelişen hipotiroidi sıklığı da oldukça yüksektir (²).

Tiroid hormonları vücuttaki metabolik süreçleri etkileyerek, normal büyüme ve gelişmenin sürdürülmesi, enerji ve ısı üretimi başta olmak üzere çok çeşitli homeostatik mekanizmaların düzenlenmesinde rol oynar. Bu nedenle; hipotiroidili hastalarda halsizlik, yorgunluk, kilo alma, konsantrasyon bozukluğu, unutkanlık, üşüme, saçlarda dökülme, seste kabalaşma, kabızlık, ciltte kuruma, adet düzensizliği, depresyon gibi yaşam kalitesini etkileyecek farklı klinik durumlar görülebilir. Tüm organ sistemleri etkilenir. Tiroid hormon eksikliğinin klinik bulguları hipotiroidinin nedeni, süresi ve ağırlığına göre kişiden kişiye farklılık gösterir (^{1,3}).

Hipotiroidili hastalarda levotiroksin (LT4) tablet ile tedavi standart tedavidir (⁴). Referans aralığında serum TSH'yi korumak için yeterli LT4 tedavisi verilmelidir. Yapılan çalışmalarda, hipotiroidinin yetersiz tedavisi ile sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQL)'nin bozulması arasında ilişki bulunmuştur (⁵). Ayrıca, birçok hastanın uygun replasman tedavisine rağmen, yaşam kalitelerinin bozulmuş olduğu da gösterilmiştir. Bunun nedenleri hala tartışma konusudur ve endojen LT3 (liyotironin) sekresyonunun olmaması, diğer tiroid hormon metabolitlerinde değişiklikler ve otoimmün süreçler suçlanmaktadır (⁴).

Hipotiroidili hastalarda otoimmunitenin yaşam kalitesine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroid hastalarda yüksek anti tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO) ve anti tiroglobulin antikor (anti-TG) düzeyleri ile yaşam kalitesi puanları arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (⁶). Bazı çalışmalarda kronik yorgunluk, kuru saçlar, sinirlilik, erken gebelik kayıpları ve daha düşük yaşam kalitesi seviyeleri ile yüksek anti-TPO düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunurken (⁷), bazı çalışmalarda ise otoantikor düzeyleri ile yaşam kalitesi arasında ilişki bulunamamıştır (⁸).

Hipotiroidili hastalarda, kilo artışı, yorgunluk, kuru veya kaba cilt, bacaklarda şişme gibi semptomlar ve eşlik eden bazı komorbiditeler kötü yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur (9).

Çalışmamızda cerrahi ile tiroid dokusunun tamamen ortadan kaldırılmasına sekonder gelişen hipotiroidi ile otoimmüitenin neden olduğu Hashimoto tiroiditine sekonder gelişen hipotiroidinin, LT4 replasmanı ile ötiroidizm sağlandığında, hastaların yaşam kaliteleri üzerine etkisini ve bunda otoimmünite ya da tiroid dokusunun yokluğunun rolünü belirlemeyi amaçladık.

Hipotiroidili hastaların yaşam kaliteleri, çeşitli yaşam kalitesi ölçekleri ve anketler ile değerlendirilmiştir. Bu ölçeklerden THYDQoL'un, oldukça kabul edilebilir ve güvenilir olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (10). Uzm. Dr. Bülent Ogün Hatiboğlu, Prof. Dr. Bilgin Özmen tarafından THYDQoL yaşam kalitesi ölçeği, dilimize çevrilerek hipotiroidisi olan hastalarda geçerliliği ve güvenilirliği sınanmış; klinik çalışmalarda, ülkemizdeki hipotiroidi hastalarının yaşam kalitelerinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (11). Buna bağlı olarak biz de çalışmamızda THYDQoL –TR yaşam kalitesi ölçeğini kullanmaya karar verdik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

İsmi tiroid kıkırdağına olan yakınlığından alan tiroid bezi, iki lateral lob ile bunları birbirine bağlayan isthmus parçasından oluşan kelebek şeklinde bir bezdir (2). İyot eksikliği olmayan sağlıklı yetişkinlerde normal bir tiroid bezi 10-20 gram ağırlığında, ortalama 7-10 mililitre sonografik hacimde ve yaklaşık 4-4,8 X 1-1,8 X 0,8-1,6 santimetre boyutlarındadır (12,13). Ultrasonografi ile ölçülen tiroid hacmi erkeklerde kadınlardan biraz daha fazladır, yaş ve vücut ağırlığı ile artar ve iyot alımının artması ile azalır (14).

Endokrin bezlerin en büyüğü olan tiroid bezinin farenks, larenks, özofagus, trakea, iki çift paratiroid bezi ve rekürren larengeal sinir ile komşuluğu bulunmaktadır (15). Boynun ön tarafında C5-T1 seviyesinde bulunan tiroid bezi boyutları dikkate alındığında damarlanması en zengin organlardan bir tanesidir (2).

2.1.1. Tiroid Hormon Sentezi, Metabolizması

Bir eter bağı ile bağlanmış iki iyodine tironinden oluşan tiroid hormonlarının sentezi büyük çoğunlukla folikül lümeninde, kolloid içinde, kolloidin apikal membranına yakın bölümlerinde gerçekleşir. Kolloid içinde depolanır (2,16).

İyot tiroid hormonunun en önemli bileşenidir. Esansiyel element olan iyot, gıdalar ve su ile alınır ve midede iyodide dönüşerek bağırsaktan emilir. Erişkinler için günde 150 mcg, çocuklar için 50-120 mcg, gebe kadınlar için de 200 mcg iyot elzem olarak kabul edilmektedir. Günlük iyot alımının 50 mcg'ın altına inmesi yetersiz tiroid hormon yapımına yol açarak guatr oluşmasına ve sonunda hipotiroidizm gelişmesine neden olur.

Tiroid bezi folikül hücresi bazal membranında çok miktarda Sodyum-İyot Simporter reseptörü (NIS) eksprese edilmektedir. NIS reseptörleri, aktif olarak dolaşımdan iyot transportu yaparlar. Tiroid hormon yapımında dolaşımdan alınan iyodun bir kısmı kullanılırken, geriye kalan iyotta ekstraselüler foliküler havuzda depo edilir. Tiroid iyot havuzu yaklaşık 8-10 mg iyot içermektedir ve günlük alımda azalma durumunda uzun süre yeterli iyot kullanımı sağlamaktadır. Dolaşımdan aktif olarak alınan iyot tiroisit apikal membranından Pendrin molekülü aracılığı ile kolloid içine salgılanır ve tiroid hormon sentezi burada gerçekleşir.

Tiroglobulin yaklaşık 140 tirozil rezidüsü bulunduran büyük bir glikoproteindir. Granüler endoplazmik retikulumda sentezlenip, golgi cisimciğinde dimerler halinde birleşen tiroglobulin, tirozit apikal membranından folikül kolloidi içine salgılanır. Tiroglobulin apikal membran- kolloid sınırında iken tirozin rezidülerinin iyodinasyonu gerçekleşir.

Tiroid peroksidaz enzimi (TPO) membrana bağlı bir enzim olup, iyodun oksidasyonunu ve tirozil rezidülerinin iyodinasyonunu ve birleşmelerini katalize etmektedir. Bu reaksiyon tiroglobulinin iki tirozil rezidüsünün okside olarak molekül içi bir tersiyer ve quaterner konfigürasyon değişikliği ile oluşmaktadır. Tiroglobulinin içinde diiyodotirozinler (DIT) birleşerek bir tiroksinin (T4) ve bir monoiyodotirozin (MIT) ile bir diiyodotirozin birleşerek 3,5,3'- triiodotironin (T3)'ü oluşturur.

Sentezlenmiş tiroid hormonu, apikal membrandan pinositoz ile veziküllere alınarak absorbe edilir. Lizozimlerdeki proteolitik enzimler aracılığı ile bu veziküller daha dens hale getirilir ve T4 ile T3 dolaşıma salınır. Tiroid hormon salgısı, TSH (Tiroid Stimulan Hormon) tarafından uyarılırken aşırı iyot konsantrasyonu ve lityum tarafından inhibe edilir (16).

Tiroid hormonlarının büyük bölümü dolaşımda albümin, transtiretin, tiroksin bağlayıcı globülin(TBG) gibi proteinlere ve lipoproteinlere bağlı, çok az bir bölümü ise serbest olarak bulunur (2). Tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesini belirleyen serum serbest T3 ve T4 konsantrasyonudur (17). Hipotalamus ve hipofiz bezi de bu serbest fraksiyonları algılayarak tiroid bezinden hormon salgısını düzenler.

Dolaşımdaki tiroksinin (T4) temel kaynağı sadece tiroid bezidir. 3,5,3'- triiodotironin (T3) ise tiroid bezinin yanı sıra karaciğer başta olmak üzere diğer vücut hücrelerinden de dolaşıma geçmektedir. Dokularda 5' deiyodinaz enzimi ile bir iyodunu kaybeden T4, T3 şekline dönüşmektedir (2). Dolaşımdaki T4 ve T3 hücrelere difüzyon yoluyla girerken; beyin ve tiroid gibi bazı dokulara ise aktif taşımayla girer (18).

T3 ve T4 nükleer reseptörler üzerinden etkilerini gösterirler. T4 tiroid bezinin ana ürünüdür ancak T3 aktif hormon formudur. T3 negatif feed-back ile TRH ve TSH'nin sentezinin düzenlenmesinden sorumludur. T3 hormonu etkisini gösterebilmek için çoğunlukla nükleer tiroid hormon reseptörlerine bağlanır ve tiroid hormon etkisinin

ağırlıklı bölümünü oluşturan tiroid hormonun genomik etkileri ortaya çıkar. Tiroid hormonunun nongenomik etkileri nükleer reseptörlere bağlanmadan membran integrinler ya da sitoplazmik reseptörler aracılığı ile oluşur (2).

Tiroid bezinin büyümesi, hormon sentez ve sekresyonunda esas düzenleyici TSH'dır (19). İyodun uptake'inden, hormonun sentezine kadar olan tüm basamaklar TSH'nin uyarıcı etkisindedir. Sentezlenen hormonun folikül lümeninden alınarak dolaşıma verilmesi de TSH'nin diğer bir yaklaşımla hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının kontrolündedir (2).

2.1.2. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri

Tiroid hormonları yetişkinde metabolik aktivitelerin, yenidoğanda da beyin ve somatik gelişimin en önemli belirleyicisidir. Vücuttaki bütün organ sistemlerinin fonksiyonlarını etkilerler (20,21). Normal gelişim, büyüme, nöral differansiyasyon ve metabolik aktiviteler için gereklidirler (2). Bütün bu fonksiyonları gerçekleştirmek için tiroid hormonları sürekli kullanılabilir olmalıdır bunun için tiroid bezinde büyük miktarda tiroid hormonu depolanır (20,21).

Tiroid hormonunun nükleustaki temel etkisi DNA transkripsiyonunu başlatmak veya başlamış transkripsiyonu hızlandırmaktır. Bu etki T3'ün nükleer T3 reseptörüne bağlanmasıyla sağlanır. Hormonal etki çekirdekteki reseptör sayısı ile doğru orantılıdır. Reseptörler, en çok beyin ve hipofizde; en az ise tiroid hormon etkisinin en az olduğu dalak ve testistedir. Tiroid hormonları tarafından reseptörlerin aktive edilmesi, özel genlerin transkripsiyonunu hızlandırır ve mRNA'lar aracılığı ile yapısal ve fonksiyonel özel hücre proteinlerinin sentezini artırır (2).

Tiroid hormonları normal kemik büyümesi ve gelişmesinde kritik öneme sahiptir. Epifizyel kartilajda endokondral ossifikasyonu uyararak uzun kemiklerde lineer büyümeyi sağlarlar. Hipotirodizm, çocuklarda kısa boy, epifiz kapanmasında gecikme, büyümenin durmasına sebep olabilir. Biyokimyasal çalışmalar tiroid hormonlarının serumda hem kemik yapımını hem de yıkımını yansıtan çeşitli kemik markerlarını etkilediğini göstermiştir. Bu gözlemler tiroid hormonlarının hem osteoblast hem de osteoklast aktivitelerini uyardığını göstermektedir (2,22).

Kalp tiroid hormonları için başlıca hedef organdır ve kalp üzerindeki temel etkileri T3 aracılığıyla oluşmaktadır (23). Kardiyak fonksiyonlar üzerine inotropik ve kronotropik etkilerinin yanı sıra kan hacmini artırıp, sistemik vasküler direnci azaltırlar. Kalp ve dolaşıma olan bu etkilerinin neticesinde kardiyak outputu artırırılar. Miyozin ağır zincir genleri gibi kalp üzerinde kritik etkisi olan çok sayıda özel proteinin transkripsiyonunu ve sentezini düzenlerler.

Kahverengi ve beyaz yağ dokusu gelişiminde ve fonksiyonlarında tiroid hormonlarının önemli etkisi vardır. Kahverengi yağ dokusunda adaptif termogenezi uyarırlar. Adaptif termogenezin sadece yenidoğanda değil yetişkinlerde de termoregülasyonu sağlamakta önemli olduğu düşünülmektedir.

Karaciğer fonksiyonları üzerine oksidatif süreçlerin yanı sıra lipogenez, lipoliz, glukoneogenez, yağ asitlerinin β oksidasyonunu düzenleyen enzimlerin uyarılmasını da içeren çok sayıda etkileri vardır (22,24).

Tiroid hormonları, karbonhidrat metabolizmasını glikozun hücreler tarafından tutulmasını, glikolizi, glikoneojenezi, sindirim sisteminden emilim hızını, hatta karbonhidrat metabolizmasında sekonder etkiler oluşturan insülin salgılanmasını artırarak etkiler (25).

Low Density Lipoprotein (LDL) reseptörleri, kolesterol ester hidrolaz gibi kolesterol sentez ve metabolizmasıyla ilgili birçok önemli enzim ve proteinin ekspresyonunun düzenlenmesinde de tiroid hormonlarının etkisi gösterilmiştir (22). Kolesterolün safra asidine dönüşümünü de uyarırlar (24). Hipotiroidizm ilişkili hiperkolesterolemi, LDL reseptörlerinde azalma sonucu oluşan kolesterol klerensindeki düşüşün LDL kolesterol miktarında artışa neden olması ile açıklanır.

Tiroid hormonları hipotalamustan TRH, hipofiz bezinden TSH üretimini baskırlar. Büyüme ve metabolizmada etkili büyüme hormonu (GH) gibi birçok önemli faktörün ekspresyonunu uyarırlar (22). Tiroid hormonlarının iştahı artıran spesifik hipotalamik nükleuslara direkt etkisinin olduğu gösterilmiştir (2).

İştah ve besin alımındaki artışın yanında, tiroid hormonları hem sindirim sıvılarının salgılanma hızını hem de gastrointestinal kanalın hareketlerini artırır (25).

Kas katabolizmasını düzenler ve yetişkinde iskelet kaslarındaki insülin duyarlı glukoz taşıyıcılarını uyarıp yağ yakımına ve enerji harcanmasına neden olurlar.

Tiroid hormonlarının deri üzerindeki etkileri; keratin ekspresyonundaki inhibitör değişikliklere, sterol sentezine, yağ bezi sekresyonlarında azalmaya ve kollajen yıkımında artışa bağlı olarak ortaya çıkar.

Bütün dokularda bazal metabolizma hızında değişiklik yapabilirler. Oksijen tüketimi tiroid hormonları tarafından uyarılır. Bazal metabolizma hızındaki artış mitokondri aktivite ve sayısındaki artışla ilişkilidir. Potansiyel enerjiiyi ısıya dönüştüren mitokondrial membran proteinlerinin ekspresyonu tiroid hormonları tarafından indüklenir (24).

Tiroid hormonları hücre zarında iyonların aktif transportunu artırır. Bu sırada enerji kullanılıp ısı üretildiği için, bu durumun tiroid hormonlarının vücudun metabolik hızını artırma mekanizmalarından biri olabileceği düşünülmektedir (25).

Metabolizma hızının artması oksijen kullanımını ve karbondioksit oluşumunu artırır. Bu etkiler solunumun derinliğini ve hızını artıran bütün mekanizmaları uyarır (25).

Merkezi sinir sistemi ve sempatik sinir sisteminin gelişimini ve etkinliğini düzenlerler. Sinapsları etkiler, sinapslardaki iletiyi kolaylaştırır ve ileti süresini kısaltır. Tiroid hormon eksikliğinde vaskülarite azalır, dentritik ve aksonal büyüme ve astrosit proliferasyonu ve diferansiasyonu bozulur. Neonatal dönemde tiroid hormon eksikliğinde gecikmiş demiyelinizasyona bağlı nörolojik gelişimde aksamalar görülür (2).

Normal seksüel işlev için tiroid salgısının normal olması gerekir. Gonadları direkt metabolik etkileri ile ve seksüel işlevleri kontrol eden ön hipofiz hormonlarını uyararak ve inhibe ederek etkilerler (25). Tiroid hormonlarının leydig hücre proliferasyonunu, diferansiasyonunu ve steroidogenezisi etkilediği de kanıtlanmıştır (2,26) .

Tiroid hormonu insülin, parathormon ve kortizol gibi diğer endokrin bezlerden salgılanan hormonların salgı hızını artırırken dokuların hormonlara olan gereksinimini de artırır (25).

2.1.3. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Tiroid hormon sekresyonu hipofiz bezinden salgılanan TSH tarafından düzenlenir. TSH sekresyonu ise tiroid hormonları tarafından negatif feed-back ile kontrol edilir (22). Serum tiroid hormonları ile TSH arasında, ters log-lineer ilişki vardır; yani serum tiroid hormonlarındaki çok küçük değişiklikler TSH'da büyük oynamalara neden olur. Hassas immunometrik yöntem ile ölçülen TSH tiroid fonksiyonunu değerlendirmede tarama testi olarak kullanılabilir (1). Hipotiroidi, tirotoksikoz veya ötiroidi durumu TSH, serbest T3 ve serbest T4 ölçümleriyle kolaylıkla tespit edilebilir (16).

TSH glikoprotein yapıda bir ön hipofiz hormonudur (25). TSH sekresyonu sirkadyen bir ritim izlemektedir, sabahın erken saatlerinde en yüksek bulunurken, gece TSH konsantrasyonu düşme eğilimi gösterir (1).

Serum TSH düzeyi ölçümü sensitif yöntemlerle yapıldığında, tiroid fonksiyonları için en iyi biyokimyasal göstergedir. TSH ölçümü erken dönemde tiroid fonksiyon bozukluğunun saptanmasında tiroid hormon düzeyi ölçümlerine göre daha hassastır (3). Vücut sıvılarındaki tiroid hormonlarının artması ön hipofizden TSH salgısını azaltır. Tiroid hormonunun salgı hızı normalin yaklaşık 1,75 katına yükseldiği zaman TSH salgı hızı hemen hemen sıfıra düşer (25).

Günümüzde kullanılan yöntemlerle ölçülebilir TSH düzeyleri 0,01 ve 0,001 mIU/L'dir (3). Yaşla TSH fizyolojik olarak yükselir. NHANES-III verilerine göre 20-29 yaş arasında TSH üst sınırı (97,5. persantil) 3,5 mU/mL, 50-70 yaş arası 4,5 mU/mL, 80 yaş üzeri 7,5mU/mL'dir (1).

Serum total T3 ve T4 ölçümleri hem bağlı ve hem de serbest tiroid hormonlarını içerir. Ötiroid erişkinlerde normal aralık, laboratuvarlar arasında değişkenlik göstermekle birlikte total T4 için 5-11 mg/dl iken T3 için 70-190 ng/dl dir. Tiroid hormonları bağlayıcı proteinlerdeki değişikliklerden büyük oranda etkilendiği için günümüzde serbest hormon ölçümleri ön plana çıkmıştır (2,3).

Gebelikte serbest T4 ölçümleri güvenilir olmadığı için total T4 ölçümü tercih edilmelidir. T4 ile bağlayıcı proteinler için yarışan heparin, furosemid gibi maddelerin yüksek dozda kullanımında serbest hormonlar yüksek çıkacağı için total hormonlar fikir verebilir.

Serbest T4 ölçümünün altın standardı “equilibrium dializi” olmakla beraber özel laboratuvarlar dışında yapılamamaktadır (1). Mikrodiyaliz yöntemleriyle elde edilen sonuçlar altın standart olarak kabul edilse de ölçüm tekniğinde güçlük ve maliyet nedeniyle çeşitli radyoimmün yöntemler klinik pratikte daha çok uygulanmaktadır. Tek basamaklı radyoimmün yöntemde, serumda T4 antikor varlığı ya da plazma proteinlerindeki değişiklikler, sonucu etkileyebilmektedir (3). Buna bağlı familyal disalbuminemik hipertiroksinemide (FDH) tek basamaklı serbest T4 ölçümleri ile yanıltıcı sonuçlar elde edilir (1). İki basamaklı radyoimmün yöntemle elde edilen sonuçların ise plazma protein değişiklikleri ya da endojen antikorlardan etkilenmediği bildirilmektedir (3).

Serbest T4 düşüklüğü hipotiroidiyi destekler. Serbest T4 düzeyinin düşüklüğü ile hipotiroidinin derecesi arasında paralellik bulunmaktadır. Serbest T4 için verilen alt sınırlar kullanılan kite göre 0,6 ile 0,9 ng/dl arasında oldukça farklılık göstermektedir (2).

Serum serbest T3 düzeyi ölçümünde de serbest T4 ölçümlerine benzer yöntemler kullanılır ancak serbest T4 ölçümlerinin güvenilirliği daha fazladır. Hipotiroidide serbest T3 ün sensitivitesi ve spesifitesi yeterli değildir. Serbest T3 ölçümü T3 tirotoksikozunu ayırt etmeyi sağladığı için hipertirodide daha yararlıdır (3).

Sonuç olarak; uzmanların çoğu, hastanede yatan hastalarda tiroid fonksiyonunu değerlendirmek için hem serum TSH hem de serbest T4 düzeyinin veya total T4 düzeyinin gerekli olduğunu öne sürmektedir (27-29).

2.2. Hipotiroidizm

2.2.1.Tanım

Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya etkisizliğine bağlı oluşan, metabolik yavaşlama ile giden bir klinik tablodur (1). Tanı olanaklarının artması ile insidansı giderek artmaktadır (16). Hipotiroidi insidansı toplumda % 0,3-1 olarak verilmektedir (2). Erişkinde aşikar hipotiroidi prevalansı %0,1-2 dir. Kadınlarda belirgin daha yüksek olup kadın/erkek oranı 5-8/1 dir (16).

Genellikle tiroid bezinden kaynaklansa da hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninin herhangi bir yerindeki patoloji de hipotiroidiye sonuçlanabilir. Primer hipotiroidizm tiroid bezine ait faktörler nedeniyle tiroid hormonlarının tiroid bezinden salınımının azalmasıdır.

Tiroid hormonlarının azalmış salınımı hipofiz bezini direkt etkileyen faktörlere bağlı olarak TSH'nin yetersiz salınımı sonucu gelişirse sekonder hipotiroidi, hipotalamik TRH salgısında eksiklik sonucu gelişirse tersiyer hipotiroidi olarak isimlendirilir. Ancak pratikte sekonder ve tersiyer hipotiroidi ayrımı kolay olmadığından genel olarak santral hipotiroidizm olarak değerlendirmek daha uygundur.

Nadiren hipotiroidizm semptom ve bulguları nükleer tiroid hormon reseptörü mutasyonu sonucunda dokuların tiroid hormonuna cevap vermemesi sonucu gelişebilir ve bu durum "tiroid hormon direnci" olarak isimlendirilir (3).

2.2.2. Nedenler

Hipotiroidi tanısı konulan her olguda, hipotiroidinin nedeni mutlaka belirlenmelidir. Olguların yaklaşık %99'u tiroid bezinden kaynaklanan primer hipotiroididir

Ciddi iyot eksikliği olan bölgelerde primer hipotiroidinin en sık nedeni iyot eksikliğidir. İyot eksikliği olmayan bölgelerde ise en sık sebep kronik otoimmün tiroidit olan Hashimoto tiroiditidir (1). Total veya totale yakın tiroidektomiler ve radyoaktif iyot tedavisi sonrası kalıcı hipotiroidi gelişmektedir (2).

Primer Hipotiroidizm

1. Kronik otoimmün tiroiditler
2. İyatrojenik
 - (Tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi, boynun eksternal ışınlanması)
3. İnfiltratif hastalıklar
 - (Sarkoidoz, hemakromatoz, fibröz tiroidit)
4. İyot eksikliği veya fazlalığı
5. İlaçlar
 - (Lityum, amiodaron, interlökin-2, tirozin kinaz inhibitörleri)
6. Geçici hipotiroidi
 - (Subtotal tiroidektomi, postpartum tiroidit, subakut granülomatöz tiroidit, lenfositik tiroidit, radyoaktif iyot tedavisi)
7. Konjenital hipotiroidi

- (Tiroid bezi agenezisi, disgenezisi veya hormon sentez defekti)

Santral Hipotiroidizm

1. Sekonder hipotiroidi
 - (Travma, tümörler, hipofiz cerrahisi, izole TSH eksikliği, Sheehan sendromu, infiltratif hastalıklar)
2. Tersiyer hipotiroidi
 - (Hipotalamik hastalıklar, travma, tümör, idiyopatik)

Tiroid Hormon Direnci (¹⁶)

2.2.3. Klinik Bulgular

Hipotiroidizmin klinik bulguları nedene, süreye ve hipotiroid durumun ağırlığına göre kişiden kişiye farklılıklar gösterir. Sadece biyokimyasal anormalliklerin olduğu, klinik semptom ve bulguların olmadığı çok hafif vakalar şeklinde görülebileceği gibi, hayatı tehdit edebilecek miksödem koması kadar ağır vakalar şeklinde de görülebilir.

Tipik olarak fizik ve mental aktivitede ve birçok organ fonksiyonunda yavaşlama vardır. Tüm organ sistemlerinin etkilenmesi söz konusudur ve bu semptom ve bulgular altta yatan hastalıktan bağımsızdır (³). Tiroid hormon eksikliğine bağlı semptom ve bulgular, genelde hormon eksikliğinin derecesi ile orantılıdır (²). Hipotiroidide klinik yavaş gelişir. Hipotiroidiye spesifik klinik bulgu veya belirti yoktur (¹).

Genel olarak metabolik süreçlerin yavaşlamasına bağlı; yorgunluk, hareketlerde yavaşlama, soğuk intoleransı, kabızlık, kilo alımı, konuşmada yavaşlama, derin tendon reflekslerinde gecikme, bradikardi ortaya çıkar. Dokuların interstisyel boşluklarında glikozaminoglikanların birikimine bağlı cilt ve saçta kalınlaşma, ses kısıklığı, dilde büyüme, yüzde ödem ve şişlik ortaya çıkar.

Hipotiroidili hastalarda cilt, kan akımında azalmaya bağlı olarak soluk ve soğuktur. Epidermisteki atrofik hücresel tabaka ve hiperkeratoza bağlı olarak karakteristik kaba ve kuru cilt ortaya çıkar. Asiner bezlerin sekresyonlarının azalmasıyla terleme azalır. Saçlarda kabalaşma, saç dökülmesi görülür. Tırnaklar kolay kırılır.

Deride renk değişiklikleri görülebilir. Hiperkarotenemili hastalarda ciltte sararma olabilir. Primer adrenal yetmezlik ilişkili primer hipotiroidide hiperpigmentasyon ortaya çıkabilir. Vitiligo görülebilir. Ciltte biriken glikozaminoglikanlara bağlı su tutulması gode bırakmayan ödemlerin oluşmasına neden olur ^(16,30,31).

Miksödem tipik olarak gode bırakmaz ve gözlerde, el ve ayak sırtında ve supraklavikuler çukurda belirgindir. Göz kapakları ve göz çevresi de genellikle ödematözdür. Palpebral açıklık müller kasındaki sempatik tonusun azalması ve buna bağlı pitoz gelişmesi sonucu daralmıştır. Bazı vakalarda müköz ödemin orbitada toplanmasına bağlı orta dereceli egzoftalmus görülebilir ⁽³⁾.

Hipotiroidili hastalarda kırmızı kan hücre kitlesinde azalma ve genellikle normokromik, normositik hipoproliferatif anemi görülür ⁽³²⁾, görülme sıklığı hastalığın şiddetine paralel olarak artar. Patogenezde kemik iliğinin az çalışması, kan hücrelerinin diferansiyasyonunda yavaşlama, eritropoetin, demir, folik asit ve B12 vitamin eksikliği gibi çok çeşitli faktörlerin rolü söz konusudur. Buna bağlı olarak anemi mikrositik, normositik ve makrositik olabilir ⁽²⁾. Pernisiyöz anemi %10 oranında görülür ⁽³³⁾. Folik asitin bağırsaktan emiliminin azalmasına bağlı olarak megaloblastik anemi gelişebilir. Menstrüel kanamalar ve gastrik asit azalmasının demir emilimini azaltmasıyla demir eksikliği anemisi görülebilir.

Hipotiroidide lenfosit, granülosit ve trombosit sayısı normaldir. Eritrosit sedimentasyon hızı yüksek bulunabilir ⁽³⁾. Endotel disfonksiyonuna bağlı olarak akkiz Von Willebrand hastalığı oluşur, kanama zamanı uzar ⁽²⁾.

Hipotiroidizmde oluşan sistemik metabolizmadaki yavaşlama; kalp atım hızı ve kasılmasındaki azalmaya bağlı olarak kardiyak outputu düşürür. Buna bağlı olarak hipotiroidili hastalarda yaygın görülen efor kapasitesinde azalma ve efor sırasında nefes darlığı ortaya çıkar ^(34,35). Hipotiroidili hastalarda doku metabolizmasındaki yavaşlama oksijen ve kanlanma ihtiyacını azalttığı için kardiyak debinin % 30-50 oranında azalması önemli sorun oluşturmamaktadır.

Kalbin kasılma gücündeki azalma ve göğüs kafesindeki ödem nedeniyle öskültasyonda kalp sesleri azalmış ve derinden gelmektedir. Perikardiyal effüzyon oluşabilir ama tamponad nadirdir. Kalpte diyastolik dolma zamanı uzamış, diyastolik

kompliyans bozulmuştur. Miyokard kontraktilesi azalmıştır. Endotel fonksiyon bozukluğu ve damar duvarında glikozaminoglikanlara bağlı oluşan ödem, periferik vasküler direnci artırarak diyastolik hipertansiyona neden olur ^(2,3).

Kolesterol metabolizmasındaki azalma sonucunda hiperkolesterolemi oluşabilir ^(36,37). Hipotiroidide ateroskleroz sıktır ⁽²⁾. Hipertansiyon varsa koroner ateroskleroz daha fazla gözlenmektedir ⁽³⁾.

En sık ve en erken görülen solunumsal problem, üst solunum yollarında, larinks, dil, epiglot ve yumuşak damakta ödem ve buna bağlı olarak ileri derecede horlama ve gece ağırlıklı solunum sıkıntısıdır ⁽²⁾. Solunum kaslarının güçsüzlüğü ile hipoksi ve hiperkapniye solunumsal yanıtın azalması hipoventilasyona neden olur ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Hipotiroidili bazı hastalarda çoğunlukla dildeki büyümeye bağlı olarak uyku apnesi gelişir ve çoğunlukla hipotiroidinin tedavisiyle geriler ⁽⁴¹⁾.

Gastrointestinal sistemle ilgili olarak en yaygın şikayet barsak hareketlerinin azalması ile oluşan kabızlıktır ⁽⁴²⁾. İleus düşündürecek kadar ağır olabilir ⁽²⁾. İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma da gastrointestinal semptomlara katkıda bulunabilir ⁽⁴³⁾.

Motilite ve peristaltik hareketlerde azalma tüm sindirim kanalının sorunudur. Mide boşalması yavaşlamış, sindirim kanalında transit zamanı uzamıştır. Bağırsakta emilim genelde normaldir ancak ağır hipotiroidilerde bağırsak duvarındaki ödem nedeniyle demir, B12, folik asit ve diğer vitaminlerin emilimi bozulabilir ⁽²⁾. Malabsorbsiyon çok nadirdir. Safra kesesi motilitesi azalmış olup görüntülemelerde safra kesesi distandü görülebilir ⁽³⁾. Hipotiroidili hastalarda çölyak hastalığı genel popülasyona göre dört kat daha sık görülür ⁽⁴⁴⁾.

Hipotiroidili kadınlarda oligomenore, amenore, menoraji gibi menstrüel bozukluklar görülebilir ⁽⁴⁵⁾. Buna bağlı olarak fertilizasyon oranı düşer. Gebelik oluştuğunda da erken düşük ihtimali artar ⁽⁴⁶⁾. Ayrıca bebeğin zihinsel gelişiminde de gerilik olabilir. Libido ve infertilite her iki cinsten de azalmıştır. Erkeklerde impotans gözlenebilir. Semen analizi genellikle normaldir ancak oligospermi görülebilir.

Hipotiroidide serum seks hormonu bağlayıcı globülin seviyeleri düşüktür. Buna bağlı olarak serum östradiol ve testosteron seviyeleri düşük bulunmasına rağmen her iki

hormonun serbest fraksiyonları normal olarak tespit edilir. Plazma gonadotropin seviyeleri genellikle normaldir (3).

Hipotiroidide büyüme hormonunun salgısının ve hedef organdaki etkisinin azalması sonucu boy kısalığı oluşur. Prolaktin yüksekliği tespit edilebilir. Serum kortizol seviyeleri normal olmasına rağmen kortizol salgısı ve klirensi azalmıştır. Norepinefrin düzeyi artarken epinefrin düzeyi normaldir (2,16).

Hem santral hem de periferik sinir sistemi etkilenir. Fetal ve neonatal hipotiroidilerde beyin gelişimi duraklar, kortikal nöronlarda hipoplazi ve miyelinizasyonda gecikme gözlenir. Erken tedavi verilmezse geri dönüşümsüz zeka geriliği ortaya çıkar.

Yorgunluk, uyuşukluk, dikkat kaybı, hareketlerde, düşünmede ve entelektüel fonksiyonlarda yavaşlama olur. İsteksizlik, çalışmama isteği, anksiyete, depresyon, baş ağrısı, sürekli uyku hali sık görülür. Hafıza kusuru oldukça belirgindir. Hipotiroidili hastalarda pareteziler ve derin tendon reflekslerinde azalma görülür. Ciddi karpal tünel sendromu da görülebilir. Tiroid hormon tedavisi ile tüm bu bulgular düzelmektedir (2,16).

Miyalji, kas güçsüzlüğü, kas sertliği ve çabuk yorulma hipotiroidili hastalarda çok belirgindir. Kas gücü genellikle normaldir. Erişkinde çabuk yorulma, hareketlerde yavaşlama ve yaygın kas hipertrofisi ile giden klinik duruma “Hoffmann sendromu” denir.

İskeletin normal gelişimi ve olgunlaşması için tiroid hormonu gereklidir. Puberte öncesi tiroid hormon eksikliği büyüme geriliğine neden olur. Ekstremitelerin gövdeye oranla kısalığı ortaya çıkar. Kemik yaşı kronolojik yaşa göre geri kalır. Erişkinde artralji, eklem sertliği ve eklem efüzyonu gibi romatolojik hastalıklarla karışan semptomlar görülebilir (3,16).

Özellikle şiddetli hipotiroidili ve miksödemli hastalarda görülen hiponatremi, hipotiroidiyle ilişkilidir (47-51). Serbest su klirensinin azalmasıyla dilüsyonel hiponatremi gelişir (16). Renal kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı ve tübüler fonksiyonlar azalmıştır. Kan nitrojen seviyesi normaldir. Serum kreatinin düzeyi normal veya normalden hafif yüksek bulunabilir. Nadiren hafif proteinüri gözlenebilir. Serum ürik asit seviyeleri erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda renal kanlanmadaki azalmaya bağlı olarak yüksek bulunur.

Termogenezde azalma soğuk intoleransına neden olur. Protein sentez ve yıkımı azalmıştır ancak hipotiroid hastalar pozitif nitrojen dengesi içerisindedirler. Lipid klirensinin azalması sonucunda serbest yağ asitleri, total ve LDL kolesterol düzeyleri artmıştır.

Glukozun barsaktan yavaş emilimine bağlı açlık plazma glukoz düzeyleri normalden düşük bulunur. İnsülin cevabında küntleşmeye bağlı glukozun dolaşımından uzaklaştırılma hızı da azalır. Ekzojen insülin duyarlılığı artmıştır. İştahsızlık ve ekzojen insülin duyarlılığının artmasına bağlı olarak tip 2 diyabetli hastalarda hipotiroidi, ekzojen insülin ihtiyacını azaltır (3).

2.2.4.Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Primer hipotiroidi tanısı için kullanılan maliyet etkin en önemli test serum TSH düzeyinin ölçümüdür. TSH salınımının üzerindeki negatif feed-back'in ortadan kalkması sonucu bazal TSH seviyelerindeki artış hipotiroidinin erken laboratuvar bulgusudur. Zaman içerisinde T3 ve T4 düzeyleri düşer.

TSH normalse primer hipotiroidi dışlanır. Primer hipotiroidide klasik olarak TSH yüksek, serbest T4 düşük bulunur (3). Laboratuvar bulgusu olarak, kreatinin, LDL kolesterol, lipoprotein(a), trigliserit, prolaktin, serum kreatinin kinaz, ve karaciğer enzim seviyelerinde yükseklik; hiponatremi, hipoglisemi ve anemi de tabloya eşlik edebilir. (52).

Santral hipotiroidilerde, TSH ölçümü hipotiroidi ayırıcı tanısında önemlidir; hastalığın derecelendirmesinde ve tedavi takibinde gereksizdir (2). Avrupa Tiroid Birliği (ETA) 2018 Kılavuzlarında santral hipotiroidi tanısı için serum serbest T4 ve TSH'nin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (53). Santral hipotiroidide TSH düzeyi normal veya düşük olabilir. Klinik bulguların yanı sıra serbest T4 düzeyinin düşük olması esastır. Serbest T4 düşükken TSH hafif yüksekse santral hipotiroidi veya tiroid dışı hastalıklar düşünülmelidir. İzole TSH eksikliği nadir olduğundan hastalarda diğer hipofiz hormon eksikliklerine ait klinik semptom ve bulgular gözlenebilir ve diğer hipofiz hormonlarının ölçülmesi de uygun olur (1,3).

Serbest T4 normal TSH yüksekse bu genellikle subklinik hipotiroididir ancak nadiren tiroid dışı hastalığa bağlı da olabilir. Hem TSH hem de serbest T4 yükselmişse

tiroid hormon direnci ya da TSH salgılayan adenom düşünölmelidir ancak tiroid dışı hastalıklar, yakın zamanda radyoaktif iyot tedavisi, cerrahi ya da antitiroid ilaçlarla tedavi edilmiş tirotoksikoz gibi durumlarda da benzer laboratuvar tablosu oluşabilir ⁽³⁾.

Anti tiroid ilaç tedavisi veya hipertiroidi nedeni ile cerrahi veya RAI tedavisi sonrası gelişen hipotiroidide, TSH baskılaması bir süre devam edebileceğinden, serum serbest T4 ölçümü bu periyotta daha değerli olabilir ⁽¹⁾.

Serbest veya total T3 ilk basamak tetkiki değildir. Serbest T4 veya TSH'de belirgin bir patolojik değer saptanmışsa tetkiki tamamlama bağlamında istenebilir ⁽²⁾. Serbest T3 düzeyleri deiyodinazların kompensasyonu nedeni ile genellikle derin hipotiroidi evresine kadar normal bulunur. Serbest T3 düzeylerinin de düşük bulunması derin aşıkar hipotiroidi anlamına gelir ⁽¹⁾.

Otoimmün hipotiroidide, anti-TPO ve anti-TG otoantikörleri yüksek saptanır ⁽²⁾.

2.2.5.Tedavi

Serum TSH düzeyinin 10 mU/mL olduğu bütün olguların tedavi edilmesinde genel bir fikir birliği olmasına karşın, TSH düzeyinin 4,5-10 mU/mL olduğu olgularda tedavinin yararı tartışmalıdır ⁽¹⁾.

Hipotiroidide levotiroksin ile yerine koyma tedavisi yapılmaktadır ⁽²⁾. Levotiroksin uzun yarı ömrü ve iyi emilmesi nedeniyle bugün için tercih edilen tedavi ajandır. Levotiroksin, emilimini artırmak için sodyum tuzu şeklinde piyasada bulunmaktadır ve böylece tüm ince bağırsaktan emilebilmektedir ⁽³⁾. Ağken emilim tokluğa göre daha iyi olduğundan kahvaltıdan en az 30 dakika önce az su ile alınmalıdır. Birlikte demir sülfat, kalsiyum karbonat gibi ilaçlar kullanılacaksa en az 4 saat ara bırakılmalıdır. Yarı ömrünün 7 gün olması günde tek doz kullanımına olanak saçlar ⁽¹⁻³⁾.

Liyotironin ağızdan alım sonrası 2-4 saatte tepe serum seviyesine ulaşmaktadır ve bazen çarpıntı gibi kardiyak problemlere neden olmaktadır ⁽³⁾. Bunun nedeni birçok doku kendi T3 ihtiyacına göre sitoplazmasındaki deiyodinaz aracılığıyla T4 den T3 elde etmesine karşın ağızdan alınan liyotironinin bu regölasyonu bozmasıdır ⁽²⁾. Liyotironinin yarı ömrü 1 gündür ve preparatları sıklıkla tiroid kanseri olan hastalarda iyot taraması ve tedavisi öncesi hipotiroid süreyi kısaltmak için kullanılır ⁽³⁾. Liyotironin hipotiroidi tedavisinde tek başına kullanılmaz. Bunun nedenleri yarı ömrünün kısa olması nedeniyle günlük 3-4 doz kullanım gerektirmesi ve buna bağlı serum T3 seviyelerinde dalgalanmalar

oluşmasıdır.

Levotiroksin ve liyotironinin birlikte kullanımıyla ilgili prospektif çalışmalar yapılmış ancak tek başına levotiroksin kullanımına karşı belirgin bir üstünlük saptanmamıştır (⁵⁴).

Hipotiroidi tedavisinde yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığına göre günlük LT4 ihtiyacı değişmektedir (¹). Günlük ortalama replasman dozu yaklaşık 1,6 mcg/kg'dır. Yetişkinde günlük LT4 gereksinimi genel vücut ağırlığından çok yağsız vücut ağırlığı ile ilişkilidir (⁵⁵). Kısmi tiroid fonksiyon rezervi olan olgularda, yaklaşık 75-100 mcg/gün, tiroid dokusu hiç olmayan hastalarda 100-250 mcg/gün gibi dozlar gerekebilir. Subklinik hipotiroidili olgularda tam dozla tedaviye başlamak gereksizdir. Günlük 25-75 mcg yeterli olabilir (¹).

Genç ve yaşlı hastada replasmana başlama şekli de farklılık göstermektedir. Genç hastalarda planlanan doza hemen çıkılabilirken, yaşlı hastada 12,5-25 mcg/gün dozlarla başlayarak 7-10 günde bir 12,5 mcg/gün olarak doz artırılmalı ve hasta olası göğüs ağrısı açısından uyarılmalıdır (¹).

Hipotiroidi tedavisi miyokard fonksiyonunu düzeltir, periferik direnci azaltır ancak miyokardın oksijen ihtiyacını da artırır. Koroner ateroskleroza bağlı miyokard kanlanması bozulmuş hastalarda tiroksin tedavisiyle anjinal semptomlar oluşur (³).

Tedaviye başlandıktan sonra, 6-8 hafta aralıklarla serum TSH düzeyine göre doz ayarlaması yapılmalıdır. Doz değişimleri 12,5-25 mcg/gün olarak yapılmalı ve doz değişimi sonrası kontrol ölçüm 6-8 hafta sonra yapılmalıdır. Tedaviye aynı ticari preparatla devam edilmeli, değişiklik yapılması durumunda 6-8 hafta sonra kontrol ölçüm yapılmalıdır. Uygun doza ulaşıldıktan sonra izlem 6-12 aylık sürelerde serum TSH düzeyi ölçülerek yapılmalıdır (¹).

Tedavide TSH hedefi değişkendir. TSH hedefi genç ve orta yaşlılarda 0,4-2,5 mU/ml, yaşlılarda ($\geq 65-70$ yaş) 3-6 mU/mL, çok yaşlılarda ($>80-85$ yaş) ise TSH ≤ 10 mU/mL'dir. Gebelik planlayan olgularda hedef 0,4-2,5mU/mL olabilir (¹).

Hipotiroidili olguların %5-10'unda, LT4 tedavisi ile uygun TSH düzeyine rağmen, hipotiroidi semptomları devam eder (¹). Levotiroksin replasmanının klinik etkileri yavaş

ortaya çıkar. Normal TSH seviyesine ulaştıktan 3-6 ay sonrasına kadar hastalar hipotiroidi semptomlarını yaşamaya devam edebilirler (⁵⁴).

Günlük doz ihtiyacı 200 mcg aşan durumlarda hasta uyumsuzluğu ve emilim kusurları akla gelmelidir (¹). Psödomalabsorbisyon olarak nitelendirilen emilim kusuru durumunda parenteral levotiroksin tedavisine geçilir (²).

Miksödem koması gelişenler yoğun bakım ünitelerinde izlenmelidir. Hipotermi nedeniyle hastalar örtüyle ısıtılmalıdır. Tedavide 0,3-0,4 mg T4 acilen intravenöz olarak verilir, oral beslenmeye geçinceye kadar 0,1-0,5 mg ile devam edilir. Beraberinde adrenal yetmezlik olasılığı nedeniyle 100 mg intravenöz hidrokortizon verilir. Dilüsyonel hiponatremi için hipertonic sodyum klorür verilmeli, sıvı kısıtlaması yapılmalıdır (¹⁶).

Santral hipotiroidide tedavi dozu TSH düzeyine göre değerlendirilemez, LT4 replasmanı klinik bulgular ve T4 düzeyine göre yapılır (¹⁶).

Hipotiroidi ile hipokortizoleminin birlikte bulunduğu koşullarda glukokortikoid replasmanına tiroksin replasmanından önce başlanması önerilir. Glukokortikoid eksikliği olan kişilerde hipotiroidi tedavisi, metabolizma artışına adrenal bezden kortizol yanıtının olmamasına bağlı olarak adrenal krizi tetikleyebilir (³).

Hipotiroidide tedavi ömür boyudur (²). Normalden fazla replasman yapılması subklinik veya aşikar tirotoksikoza neden olur. TSH<0,1 olan yaşlı hastalarda atriyal fibrilasyon 3 kat daha sık görülür (⁵⁶).Yapılan bir çalışmada, günlük 1,6 mcg/kg'dan fazla LT4 kullanan ve östrojen replasmanı almayan postmenopozal kadınlarda anlamlı kemik kaybı olduğu gösterilmiştir (⁵⁷). Hipotiroidide, iyi takip edilen tiroksin tedavisi ile, mortalite ve morbidite normal populasyon ile aynıdır (³).

2.3.Hashimoto Tiroiditi

2.3.1. Tanım

Hashimoto tiroiditi aynı zamanda kronik otoimmün tiroidit olarak da isimlendirilir. Hakura Hashimoto tarafından 1912 yılında ilk kez tanımlanmıştır. Tiroid bezinin diffüz lenfositik infiltrasyonundan dolayı “struma lymphomatosa” adını vermiştir. En sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır (^{3,16}).

Tüm dünyada hipotiroidinin en sık nedeni iyot eksikliği iken iyot yeterli bölgelerde hipotiroidinin en sık nedeni hashimoto tiroiditidir ⁽²⁾. Gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte yıllık insidansı binde 0,3-1,5 arasındadır. En sık 30-50 yaşları arasında görülür. Çocukluk çağı dahil her yaşta görülebilir. Kadınlarda erkeklerden 15-20 kat daha fazla görülür ^(3,16). Genellikle progresif olarak büyüyen tiroid bezi ve yavaş gelişen hipotiroidi ile kendisini gösterir. Her yıl hastaların %4-5'inde hipotiroidi gelişir ^(1,3).

Histopatolojik olarak tiroid bezinde lenfosit ve plazma hücrelerinin diffüz infiltrasyonu ve lenfoid foliküller oluşur. Foliküller zamanla hücre membranında hasara yol açarak tiroid parankiminde atrofi gelişir ⁽¹⁾.

Hashimoto tiroiditinin nedeni genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin birlikteliğidir ⁽¹⁶⁾. Graves hastalığı ile ailevi ilişkisi ve bazen Graves hastalığının Hashimoto tiroiditine dönüşebilmesi, iki bozukluğun, fonksiyonel olarak olmasa da, patofizyolojik olarak yakından ilişkili olduğunu göstermektedir ^(58,59). Pernisiyöz anemi, adrenal yetmezlik, hipoparatiroidi ve hipogonadizm gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği sıklıkla izlenebilir ^(1,3).

2.3.2. Patogenez

Hashimoto tiroiditi otoimmün bir hastalıktır ⁽²⁾. Enfeksiyonlar, stres, seks steroidleri, gebelik, iyonize radyasyon, iyot alımı ve genetik yatkınlık bilinen olası tetikleyici faktörlerdir ⁽¹⁶⁾.

Genetik duyarlılık hashimoto tiroiditinde belirgindir. Genetik geçişi belirleyen moleküller tüm ayrıntılarıyla bilinmese de, son yıllarda hashimoto tiroiditi ve otoimmün tiroid hastalıklarına duyarlılık genleri hakkında çok şey öğrenildi. Tirositlerin MHC 1 ve 2 yi aşırı eksprese etmesi, özellikle artmış MHC 2 ekspresyon yeteneği ve sitotoksik T lenfositlerde immün regülatör olan CTLA-4 anormallikleri bilinen genetik markerlardır. MHC alt gruplarından HLA 3 ve HLA 5'in hashimoto hastalığı riskini artırdığına ilişkin yayınlar bulunmaktadır ^(2,60).

Hashimoto tiroiditi aile bireyleri arasında yaygındır ⁽⁵⁸⁾. Kardeşlerde görülme ihtimali 20 kattan fazladır ⁽⁶¹⁾. Tek yumurta ikizlerinde bulunma ihtimali %30-60'dır ⁽⁶²⁾.

Hashimoto tiroiditinde, dolaşımda tiroid otoantikörlerinin olması ve tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu patogeneizde immünolojik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Tiroglobulin ve tiroid peroksidaz antikörlerinin kompleman bağlayıcı ve sitotoksik etkileri vardır ve Hashimoto tiroiditinde kompleman bağımlı antikör aracılı sitotoksosite ile tiroid bezindeki hasarı artırabilirler (^{3,63}).

Tiroidin lenfositik infiltrasyonunda CD 4 ve CD 8 T lenfositlerin yanı sıra B lenfositler de etkindir. Tiroid hücre hasarı öncelikle CD 8 sitotoksik T lenfositleri aracılığıyla gerçekleşir. Özellikle tiroid bezinin T lenfositlerle infiltrasyonu ve bu hücrelerden salınan sitokinlerden perforinin uyardığı hücre nekrozu ve granzim B tarafından uyarılan tiroid epitelyal hücre apoptozisi başta olmak üzere hücresel otoimmün mekanizmalar patogeneizde önemli rol oynar. Tiroid hücrelerinin harabiyeti sonucu hormon sentezinde defekt gelişir (^{3,54}).

Hashimoto tiroiditinde antikör aracılığıyla veya direkt hücresel immüneye bağlı tiroisit harabiyeti, foliküllerin parçalanması ve depolanmış kolloidin interstisyuma salınımı ile yeni folikül oluşumu ve fonksiyon göstermesini içeren yapım ve yıkım süreçleri yaşam boyu devam eder. Bu süreçlerdeki değişkenlik kliniğe ve tiroid fonksiyonlarına da yansır (²).

İyot alımı fazla olan bölgelerde Hashimoto tiroiditi prevalansı daha yüksektir. Uzun süreli iyot maruziyeti tiroglobulinin iyodinizasyonunu artırır, antijenite artar ve genetik olarak yatkın kişilerde otoimmün olay başlayabilir.

Selenyum eksikliği, sigara, radyasyon, metaller, toksinler, ilaçlar, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar patogeneizde ileri sürülen çevresel faktörlerdir. Ancak hiçbir faktör tek başına hastalık gelişimini açıklayamamaktadır (¹⁶).

2.3.3.Tiroid Otoantikörleri

Tiroid bezi otoimmün hastalıkların sık görüldüğü bir organdır. Tiroid bezindeki çeşitli proteinlere karşı otoantikör oluşumu oldukça sık görülür. Klinikte rutin kullanılan otoantikörler; Anti tiroglobulin antikör (anti-TG), anti tiroid peroksidaz antikör (anti-TPO), anti mikrozomal antikör (anti-M) ve TSH reseptör antikörleri (TSI veya TRAb)'dır (²).

Anti mikrozomal antikorlar (anti-M) enzim immün yöntemi, radyoimmün yöntemi ve immünfloresans yöntemleriyle ölçülmektedir ve otoimmün tiroid hastalıkların tanısında kullanılmaktadır. Tiroid mikrozomlarındaki majör otoantijen olan tiroid peroksidaza karşı oluşmuş anti tiroid peroksidaz antikorlarının (anti-TPO) saptanması ve bunları ölçebilecek yöntemlerin gelişmesiyle anti mikrozomal antikor ölçümleri büyük ölçüde gereksiz hale gelmiştir (3). Anti-M ve anti-TPO ufak ayrıntıları olmakla birlikte aynı şeylerdir (2).

Anti tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO) tirosit harabiyetine sebep olan sitotoksik antikordur. Normal popülasyonda da %10 oranında düşük titrede pozitiflik görülebilir. Hashimoto tiroiditinde %95, Graves hastalığında da %85 oranında pozitiflik saptanır. Hashimoto tiroiditinde anti-TPO pozitifliği, titresinde ufak değişiklikler olmakla birlikte kalıcıdır (2).

Anti tiroglobulin antikor (anti-TG) normal popülasyonda kadınlarda %18, erkeklerde %3-6 pozitifdir. Prevalansı yaşla birlikte artar. Hashimoto tiroiditinde %90, Graves hastalığında %60-85 oranında yüksek titrede pozitif saptanır. Hashimoto tiroiditi tanısında anti-TPO kadar sensitif ve spesifik değildir, bu nedenle tanıda yararı tartışmalıdır. Anti-TPO negatif olan ve Hashimoto tiroiditi düşünülen hastaların tanısında yararlı olabilir. Titreleleri farklı olsa da anti-TPO ile kabaca paralellik gösterir (2,3).

TSH reseptör antikor (TRAb), TSH reseptörünün membran dışı bölümündeki bazı aminoasit dizinlerine karşı oluşmuş antikorlardır. Tiroidin stimülasyonunu ve inhibisyonunu içeren fonksiyonel heterojenite içerir. Graves hastalığında prevalans %95'tir. Graves hastalığında hastalık aktivitesi ve serum düzeyleri arasında paralellik vardır. (2,3). TSH reseptör antikorları hashimoto tiroiditinde yaklaşık %15 oranında görülebilir. Uyarıcı veya inhibe edici nitelikte olabilirler (64,65).

2.3.4. Patoloji

Yaygın lenfositik infiltrasyon, lenfoid germinal merkezler, tiroid foliküllerinin harabiyeti karakteristik histopatolojik anormalliklerdir. Tiroid hücreleri hafifçe büyüktür ve asidofilik boyanma özelliği gösterir. Bunlara "Askanazy veya Hurthle hücreleri" denir (16). Şiddetli hastalık durumunda muhtemelen TSH tarafından uyarılan fibrozis ve foliküler hücre hiperplazisi görülür. Fibroblast reaksiyonları Riedel tiroiditinde olduğu gibi aşırı görülebilir (66). Foliküler alanlar küçülür ve kolloid çok azalır ya da tamamen kaybolur.

İnterstisyumda bol miktarda lenfosit bulunmaktadır. Bunlar ağırlıklı olarak T lenfositler, daha az oranda B lenfosit ve plazmositlerdir (2,16).

Makroskopik olarak tiroid bezi normalden daha büyük ve serttir, ancak De Quervain'deki gibi kemik sertliğinde değildir. Büyüme genelde diffüzdür ancak nodüler büyüme de olabilir (2).

2.3.5. Klinik Bulgular

Başlangıç genellikle asemptomatiktir. Hastaların ilk başvuruları asemptomatik ötiroididen hipotiroidide izlenen semptomlara kadar değişkendir (1). Klinik genellikle progresif olarak büyüyen tiroid bezi ve yavaş ilerleyen hipotiroidi ile kendini gösterir.

Hastalar doktora boyunda şişlik veya rahatsızlık hissi ile başvurabilirler. Başka bir nedenle yapılan boyun muayenesinde guatr saptanabilir. Tiroid bezi genellikle diffüz büyümüştür, orta sertlikte ve lastik kıvamındadır. Nodül formasyonu gözlenmez. Genellikle tiroid bezi normalin 2-4 katı büyüklüktedir. Ağrı ve hassasiyet genellikle yoktur (3). İntratorasik aşırı büyümüş guatrlı hastalarda bası semptomları gözlenebilir (2).

Tiroid bezindeki immün reaksiyonun hep aynı düzeyde olmamasına bağlı olarak tiroid fonksiyonları da değişkendir (2). Hipotiroidizmin tipik klinik bulguları görülebileceği gibi, hastalığın erken dönemlerinde tiroid folikül hücrelerinin yıkılması ve tiroid hormonlarının dolaşıma geçmesiyle Hashitoksikoz da denilen geçici tirotoksikoz tablosu görülebilir (16). Hastalar bu dönemi farkında olmadan geçirirler (1). Nadiren ağır miksödem tablosu veya miksödem komasına gidiş görülebilir (2).

Hashimoto tiroiditinin klasik seyri tiroid fonksiyonun yavaş bir şekilde kaybıdır. Subklinik hipotiroidili hastaların yılda yaklaşık %5'inde aşikar hipotiroidi gelişir. Klinik semptom ve bulgular aşikar hipotiroidi geliştikten sonra gözlenebilir. Aşikar hipotiroidi gelişen hemen tüm hastalarda hipotiroidi kalıcıdır (16). Fizik muayene bulguları, hipotiroidinin süresi ve hastanın yaşına göre, değişkendir (1).

Hashimoto tiroiditinde tiroid orbitopatisi nadiren görülür. TSH reseptör stimulan antikör varlığı, hashimoto tiroiditinde görülen tiroid orbitopatisiyle yakından ilişkili bulunmuştur (65).

Hashimoto ensefaliti tiroiditin nadir bir komplikasyonudur. Hastaların çoğu ötiroiddir ⁽¹⁶⁾. Çoğu otoimmün hastalık gibi kadınlarda daha sık görülür ⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾. Akut ve subakut konfüzyon başlangıcı ile birlikte bilinç değişiklikleri en sık klinik bulgulardır ^(67,70). Nadir istisnaları olmakla birlikte ateş dahil hiçbir sistemik semptom gözlenmez ⁽⁷¹⁾. Steroide iyi cevap verir. Beyin spesifik antijenlere karşı gelişmiş antikörlerin varlığı söz konusudur.

Tiroid lenfoması nadir komplikasyonlardandır ⁽¹⁶⁾. Hashimoto tiroidinde tiroid bezinin asimetrik büyümesi, ağrı, hassasiyet, ses kısıklığı, lenf nodu gelişimi tiroid lenfomasını akla getirmelidir ⁽³⁾. Hashimoto tiroidinde papiller tiroid kanseri sıklığında artış görülmez ⁽¹⁶⁾.

Romatoid artrit, vitiligo, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, alopesi areata, kronik hepatit, idiyopatik hipoparatiroidizm, polimiyaljiya romatika, dev hücreli arterit, primer biliyer siroz, sjögren, sistemik lupus eritematozus, skleroderma, tip 1 diabetes mellitus gibi otoimmün hastalıklarla birlikte bulunabilir ⁽¹⁾.

2.3.6. Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Genellikle simetrik, diffüz, sert bir guatr ile subklinik veya aşikar hipotiroidinin varlığı Hashimoto tiroiditi tanısını akla getirir ^(1,16). Laboratuvar bulguları hastalığın evresine göre değişkenlik gösterir. Ötiroid, hipotiroid ve nadiren de tirotoksik olabilirler.

Hastanın metabolik durumu normal iken, tiroid rezervinde azalma kendisini TSH yükselmesi ile gösterir. Tiroid yetmezliği ilerledikçe TSH yükselmesini takiben önce serum T4, sonra da serum T3 düzeylerinde azalma olur. Subklinik hipotiroididen yılda %4-5 oranında aşikar hipotiroidi gelişimi gözlenir. Tiroid atrofisi ve miksödem koması gelişebilir ⁽³⁾.

Hashimoto tiroiditi tanımlı hastalarda anti-TPO % 80-99, anti TG ise %35-60 oranında pozitif bulunmuştur. Anti-TG pozitif hastaların hemen hepsinde anti-TPO da pozitif bulunmuştur. Anti-TPO pozitif olgularda ise yalnızca %65 oranında anti-TG pozitifliği tespit edilmiştir ⁽²⁾.

Tiroidin ultrasonografik değerlendirilmesinde parankim heterojenitesi, ekojenite azalması, sınırları belirsiz psödonodüller görülebilir. Hashimoto tiroiditi tanısında

ultrasonografik değerlendirme şart olmamakla birlikte, parankim heterojenitesinin derecesinin değerlendirilmesi ve gerçek nodül varlığının tespiti açısından önemlidir (1).

Radyoaktif iyot uptake testinin yapılması genellikle gereksizdir. Yapıldığında ise sonuçlar düşükten yüksek seviyelere kadar değişkendir. Sintigrafik incelemeler nadiren gerekir. Hashimoto tiroiditinin temel sintigrafik bulgusu heterojen aktivite dağılımı göstermesidir (2,16).

Hashimoto tiroiditinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmasına gerek yoktur ancak yapılırsa lenfositler, makrofajlar, kolloidden fakir zeminde Hurtle hücre değişiklikleri gösteren epitel hücreleri izlenir (3).

2.3.7.Tedavi

Hashimoto tiroiditi tanılı birçok hastada, hastalığın asemptomatik seyretmesi ve guatrın küçük olmasına bağlı olarak tedavi ihtiyacı yoktur. Klinik durum değişmeksizin hastalık uzun yıllar stabil kalabilir. Hastaların bu süreçte, hipotiroidi gelişme riski açısından düzenli takip edilmesi yeterlidir (3). 6-12 aylık periyotlar ile TSH düzeyi ve kolesterol değerleri kontrol edilmeli, hipotiroidi semptomları sorgulanmalıdır (2).

Hipotiroidi gelişen hastalarda levotiroksin replasman tedavisi gereklidir. İlaç başlandığında ömür boyu kullanılır, kesilmez. Levotiroksin dozu serum TSH düzeyini düşük-normal (0,3-1 mU /L) tutacak şekilde ayarlanmalıdır. Yaşlı hastalarda kardiyak olumsuz etkiler sebebiyle TSH biraz daha yüksek (1-2 mU /L) değerlerde tutulabilir (2,3). Tedavi başlanan hastalarda TSH kontrolü ötiroid olana dek 6-8 haftada bir yapılmalı, ötiroid olduktan sonra takip sıklığı 6-12 ayda bir olmalıdır. Proton pompa inhibitörleri, demir, kalsiyum preparatları gibi levotiroksin emilimini engelleyen ilaç kullanımı durumunda daha sık takip yapılmalıdır (2).

Subklinik hipotiroidide genellikle TSH>10 mU/mL olan hastaların tedavi edilmesi gerektiği yönünde fikir birliği vardır. TSH 4,5-10 mU/mL olanları tedavi etmenin faydalı olup olmadığı konusu hala tartışmalıdır. Subklinik hipotiroidide TSH'da progresif artış, evre 2 guatr olması, gebelik, kardiyovasküler risk faktörlerinin olması, yüksek titrede otoantikör pozitifliği, infertilite, klinik semptomların varlığı levotiroksin tedavisi başlanması yönünde değerlendirilecek faktörlerdir. Ötiroid hastalarda tedavi gerekmez (1).

Tirotoksik şikayetleri olan hastada beta bloker vermek çoğunlukla yeterli olacaktır. Faydasız olması ve yan etki ihtimali nedeniyle antitiroid ilaç tedavisi yanlıştır. Levotiroksin tedavisindeki ötiroid ve hipotiroid hastalarda abondan folikül yıkımı ile tirotoksik klinik gelişebilir. Böyle durumlarda levotiroksin kesilir. Tirotoksik periyotta iyot kısıtlamasına ağırlık verilmesinin de yararı olacaktır (2).

Hashimoto tiroiditinde gıdalarla ilgili bir kısıtlama söz konusu değildir. Yalnızca hashitoksikoz durumunda iyotlu tuz tamamen kesilebilir veya kullanılan tuzun iyot içeriği azalabilir. Son yıllarda selenyumun hashimoto hastalığında yararından söz edilmektedir. Ancak yeterli klinik kanıt olmaması nedeniyle uluslararası kılavuzlarda kullanımı hakkında öneri bulunmamaktadır (2).

Hashimoto tiroiditinde ilk planda düşünülmesi de bazı durumlarda cerrahi tedavi gerekebilir. Bunlar; guatrın çok büyük olması, intratorasik büyümesi ve bası semptomları oluşturması, tirotoksik tablonun sık tekrarlanması ve buna bağlı hastanın rahatsızlığı, lenfoma şüphesi, nodül ince iğne aspirasyon biopsilerinde patolojinin intermedier, kuşkulu veya malign sitoloji ile uyumlu olmasıdır (2).

2.4.Yaşam Kalitesi

2.4.1. Yaşam Kalitesinin Tanımı

Yaşam kalitesi, insan hayatının tüm yönleriyle ilgili geniş bir kavramdır (72). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yaşam kalitesi (QOL), “kişinin yaşadığı kültür ve değer sistemleri içerisinde yaşamı, hedefleri, beklentileri, standartları ve kaygıları ile ilgili olarak hayattaki konumunu algısı” olarak tanımlanmıştır (73).

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (HRQL), “kişinin mevcut olan veya beklenen fiziksel, duygusal ve sosyal iyilik halinin, medikal durumdan veya tedavisinden etkilenme derecesi” olarak tanımlanabilir (74). Bu tanım, yaşam kalitesinin yaygın olarak kabul edilen iki yönü olan subjektiflik ve çok boyutluluğu içerir (75). Genel sağlık, fiziksel işleyiş, psikolojik işleyiş ve sosyal işleyiş kavramları, genel olarak HRQL'nin temel belirleyicileridir (76).

HRQL, hastalığın veya tedavisinin etkisinin subjektif değerlendirilmesini temsil eder. Her ne kadar objektif ölçütler bir hastanın sağlık durumunu belirlemede önemli olsa da, hastanın subjektif algıları ve beklentileri bu objektif değerlendirmeyi gerçek yaşam

kalitesine dönüştürür. Sağlıkla ilgili beklentiler ve engellerle başa çıkma becerisi, bir kişinin sağlık algısını ve yaşamdan memnuniyetini büyük ölçüde etkileyebildiği için, aynı sağlık durumuna sahip iki kişi, çok farklı yaşam kalitesi özelliklerine sahip olabilir (77).

Birçok araştırmacı, yaşam kalitesi teriminin kişinin yaşamının olumlu ve olumsuz yanlarını içerdiği ve bu nedenle çok boyutlu olduğu konusunda hemfikirdir. Araştırmacılar yaşam kalitesini dinamik bir zihinsel kavram olarak algırlar. Dinamiklik, yaşam kalitesinin sürekli değiştiği gerçeğini ortaya koymaktadır (78).

HRQL, mümkün oldukça sağlık personelinin ziyade bireyin kendi bakış açısıyla değerlendirilmelidir. HRQL değerlendirmelerini hastaların kendilerinden almanın önemi, hastalar ile doktorlar arasında semptomların ve HRQL'nin farklı değerlendirildiğini belgeleyen literatürlerde vurgulanmıştır (79).

Fizyolojik ve fiziksel ölçümlere odaklanan klinik sağlık durumu ölçütleri, hasta yaşamının sadece sınırlı yönlerini ifade eder. Bu tür ölçütler klinisyenlerin hastalık algılarını yansıtmaktadır ve hastaların sağlık algılarıyla zayıf korelasyon göstermektedir. Bütün bunlar araştırmacıları hastaların hayatlarıyla ilişkili ve anlamlı ölçütler geliştirmeye yöneltmiştir (80).

Hastaların sağlıklarına ilişkin algılarını yansıtan ve yaşamları bağlamında anlam ve uygunluğa sahip olan geçerli bir ölçütte, olması gereken bazı özellikler vardır. Zamanla sağlıkta meydana gelen değişikliklere duyarlı olmalı ve hastaların bu değişiklikleri yargılamasına müsaade etmelidir. Farklı şartlarda çok çeşitli hasta grupları için elverişli olmalıdır. Bir durumun hasta yaşamının farklı yönlerine etkisini tarif etmeli ve bu etkinin değerlendirilmesine imkan sağlamalıdır. Basit olmalı ve kısa sürede tamamlanabilmelidir. (80).

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesini (HRQL) değerlendirmek için çok sayıda güvenilir ve onaylanmış anket bulunmaktadır (81). HRQL araştırmalarında son 30 yılda kaydedilen ilerlemeye rağmen, bazı zorluklar devam etmektedir. Bunlar HRQL'de anlamlı farklılık ve değişiklikleri klinik olarak hangi durumun oluşturduğunun belirlenmesi, medikal ve psikolojik değişkenleri HRQL ile ilişkilendiren kavramsal modeller geliştirme ve test etme güçlüğüdür (82).

HRQL ölçümleri arasında anlamlı grup farklılıklarını tanımlamak için standart bir sapmanın yaygın olarak kullanılması savunulmuştur⁽⁸³⁾. HRQOL skorlarının klinik yorumlanmasına yardımcı olacak bir diğer yaklaşım anlamlı kesme noktaları belirlemektir⁽⁸⁴⁾.

2.4.2. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi ve Klinik Yararları

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1948'de sağlığı; yalnızca bir hastalık veya sakatlığın olmaması değil, sosyal, fiziksel ve mental iyilik hali olarak tanımlamasının ardından sağlık hizmetleri uygulamalarında ve araştırmalarında yaşam kalitesi konusu giderek daha önemli bir hale gelmiştir. 1973'ten bu yana yaşam kalitesi değerlendirmesinin klinik araştırma tekniği olarak kullanımında ciddi bir artış olmuştur⁽⁷⁷⁾.

Klinik araştırmalarda yaşam kalitesi, sağlık durumu ve fonksiyonel durumun ölçülmesine ilgi artmasına rağmen, çoğu zaman araştırmanın ana odak noktası mortalite ve morbidite ölçütleridir. Yaşam kalitesi değerlendirmeleri genellikle tasarım, veri toplama ve analitik teknikler belirtildikten sonra bir düşünce olarak eklenir⁽⁸⁵⁾.

Yaşam kalitesi ölçülmesinde hasta popülasyonu için önemli olan ve tıbbi müdahalelerden olumlu veya olumsuz şekilde etkilenmeye yatkın olan her objektif ve subjektif bileşen (semptom, kondisyon) ele alınmalıdır. Ölçüm işlemi, tekrarlanan değerlendirme serilerinde, sabit koşullar altında tutarlı veya benzer sonuçlar vermelidir⁽⁷⁷⁾.

Bir ölçeğin içeriği, kullanılacağı ülkelerin kültürlerine ve yaşam tarzlarına da uygun olmalıdır. Bir ülkede geliştirilen ölçekler, o toplumun dilini ve kültürünü yansıtır ve ölçüyü diğer dillere uyarlarken sorunlara yol açar. Farklı ülkelerde yapılan hasta görüşmeleriyle üretilen ölçeklerde kültürel olarak sorun yaşanmaz⁽⁸⁶⁾.

Yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılan ölçütler ve teknikler, araştırmacının kimliğine, değerlendirmenin düzenine, kullanılan anketin türüne ve değerlendirmeye genel yaklaşıma göre değişir⁽⁷⁷⁾.

İki ana HRQL ölçüm türü vardır; hastalığa özgü ve genel. Hastalığa özgü anketler, belirli bir tıbbi durumu olan hastalar için özel önem taşıyan meselelerle ilgilenirken, genel anketler çoğu hasta için ortak olan hususları ölçer⁽⁸⁷⁾.

Hem genel hem de hastalığa özgü değerlendirmeler, klinik araştırmalar ve uygulamalar için faydalıdır. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ile ilgili genel kavramları içeren hastalığa özgü ölçütler geliştirmek yerine, tercih edilen strateji hastalığa özgü takviyeleri olan standart ölçütler kullanmak olabilir (88).

Yaşam Kalitesinin değerlendirmesi, yeni program ve müdahalelerin insani ve finansal zararları ve faydalarını değerlendirmek için fiziksel, fonksiyonel, mental ve sosyal sağlıktaki değişiklikleri ölçer (77). Son 20 yıl boyunca klinisyenler, insanların nasıl hissettiğinin ve günlük aktiviteleri ne ölçüde yapabildiklerinin doğrudan ölçülmesinin yani yaşam kalitesinin önemini kabul etmişlerdir. Yaşam kalitesi çalışmaları, klinisyenlere hastaların neler yaşadığını, merak ve kaygılarını anlama konusunda yardımcı olabilir, hastaların bakış açılarını anlamalarını sağlayabilir ve böylece hastalarıyla iletişimlerini geliştirmelerine katkı saçlar (72).

Tıbbi tedavilerin yaşam kalitesi üzerindeki etkileri göz ardı edilmemelidir. Tedavilerin maliyet etkinlik açışından avantajlı olma durumu yaşam kalitesi üzerine olan etkinlikleri değerlendirildiğinde değişebilir. Yaşam kalitesi araştırmalarından edinilen bilgilerin pratik sonuçlarının olması, yaşam kalitesi değişikliklerinin ve tedavi etkilerinin klinisyenler tarafından doğru anlaşılıp yorumlanmasına bağlıdır (77).

Yaşam kalitesine ilişkin araştırma bulguları, hastalığın etkilerini, hastaların ihtiyaçlarını tahmin etmek ve bu ihtiyaçlara uygun hizmetlerin daha iyi sağlanması ve dolayısıyla tüm sağlık hizmetleri sisteminin iyileştirilmesine yardımcı olmak için kullanılır. Bu nedenle, yaşam kalitesini araştırmak, günümüzde giderek klinik muayenelerin bir tamamlayıcısı olarak kullanılmaktadır. Amaç, hizmetlerin kalitesini, sağlıkla ilgili ihtiyaçları, tıbbi müdahalelerin ve tıbbi maliyetlerin etkisini değerlendirmektir (78).

Birçok klinik alışma, HRQL ölçümlerinin geleneksel klinik değişkenler gibi klinik olarak önemli değişikliklere karşı hassas olabileceğini ve değerlendirilmeyen önemli farklılıkları tespit edebileceğini göstermektedir (89).

Hastalığın ciddiyetinin klinik ölçütleri ile HRQL ölçütleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok sayıda çalışma olmasına rağmen, bu çalışmaların sadece bir kısmı

biyolojik ve fizyolojik ölçütler, semptomlar ve fonksiyon ölçümleri arasındaki ilişkileri açıkça göstermiştir (89).

Yaşam kalitesi değerlendirilmesi etkili tedavilerin seçilmesine, etkisiz müdahalelerin reddedilmesine ve yönetim stratejilerinin karşılaştırılmasına imkan sağlayan benzersiz bilgiler sağlayabilir. Terapötik müdahalelerin çoğunun asıl amacı hastaların kendilerini daha iyi hissetmelerini sağlamak olduğundan, gelecekte yaşam kalitesi ölçümü daha da önemli hale gelecektir (72).

2.5. Hipotiroidizm ve Yaşam Kalitesi

Kronik bir hastalığın, bir hastanın günlük yaşamına etkisi çok önemlidir. HRQL, medikal bir durumun bir insanın günlük fiziksel, duygusal, sosyal durumunu ve refahını nasıl etkilediğinin öznel bir değerlendirmesidir (6).

Hipotiroidi; hareketlerde yavaşlama, yorgunluk, düşük enerji, dış görünüş ve ses değişikliği, kilo alımı, soğuk intoleransı, zayıf libido ve kabızlık gibi klasik semptomlarla metabolizmayı yavaşlatır. Kas sertliği, kramplar ve kolay yorulma gibi nöromusküler semptomlar yaygın olarak görülür. Hafızada zayıflık, dikkat eksikliği, hesaplamada zorluk ve yavaş tepki süreleri gibi bilişsel problemler olabilir. Hipotiroidizm ayrıca özellikle depresyon ve paranoid bozukluk gibi psikiyatrik morbiditeler ile ilişkilidir. Hem fizyolojik hem de psikolojik olarak görülen birden fazla hipotiroidi semptomunun yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilir. Bununla birlikte, psikososyal yönleri şimdiye kadar klinik yönlerden daha az dikkat çekmiştir. Yapılan bir çalışmada hipotiroidizmin genel yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, hastaların en fazla saç problemleri, kilo alımı, depresyon, üşüme hissi ve yorgunluktan rahatsız olduğu ve bu semptomlardan depresyon, üşüme hissi ve yorgunluk durumunun mevcut yaşam kalitesi değerleri ile anlamlı şekilde korele olduğu gösterilmiştir (10).

Tiroid fonksiyon bozukluklarının, kişisel sağlığın zihinsel ve fiziksel boyutlarını etkilediği ve hastaların HRQL'sini azalttığı bilinmektedir. Özellikle son on yılda, HRQL kronik hastalık tedavisinin ana hedeflerinden biri olmuştur (6). Hastalığın ve tedavinin etkisini hastanın bakış açısından ele almak için çok sayıda ölçüt geliştirilmiştir (90).

Tiroid hastalıklarının hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli etkileri vardır (91). Watt ve ark. , tiroid ile ilgili yaşam kalitesine etki eden alanları değerlendirdikleri çalışmada; literatür taramasından, tiroid hastalarının görüşlerinden ve tiroid hastalıkları konusunda klinik deneyimi olan hekim ve hemşirelerin görüşlerinden yararlanmışlardır. Çalışmada; yorgunluk, emosyonel duyarlılık, genel sağlık algısı, kaygı, depresyon ve sosyal fonksiyon gibi genel HRQL alanları tiroid ile ilgili yaşam kalitesiyle en alakalı konular olarak bulunmuştur (92).

Hipotiroidi tedavisinin amacı ötiroidizmin sağlanması ve hipotiroidi semptomlarının ortadan kaldırılmasıdır. Uygun şekilde tedavi edilse bile hipotiroidi artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (93). Tedaviye rağmen, hipotiroidizmin; enerji, motivasyon, fiziksel kapasite, vücut ağırlığı ve fiziksel görünüm alanlarında yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği tespit edilmiştir (94).

Yapılan araştırmalarda benign tiroid bozukluğu olan çoğu hastada sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin (HRQL) bozulduğu tespit edilmiştir. Toplum kökenli büyük çaplı çalışmalarda, LT4 tedavisi ile ötiroidizm sağlanmış primer hipotiroidi tanılı hastaların iyilik halinin bozulduğu kanıtlanmıştır. Bu da hipotiroidili hastalarda ötiroidizmin sağlanmasının yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde tek başına belirleyici olmadığını göstermektedir (93).

HRQL'nin tiroid hastalıkları için önemi, yapılan yeni çalışmalarla giderek daha fazla kabul görmüştür. Bugüne kadar, yaşam kalitesindeki bozulmanın temel nedeninin hipotiroidizm olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalar tiroid hastalıklarının tiroid fonksiyon durumundan bağımsız olarak HRQL'yi etkilediğini göstermiştir. Ötiroid hastalarda bile HRQL'nin azaldığı tespit edilmiştir (6). Nitekim, yapılan birçok çalışmada hipotiroidili hastaların yaşam kaliteleri ile serum tiroid hormon düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır (8).

Yapılan çalışmalarda yüksek anti-TPO ve yüksek anti-TG düzeyleri ile düşük HRQL arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (6). Bazı araştırmacılar, eğer antikor yükü HRQL'yi etkileyen ana etken ise, antikorun önemli ölçüde azaltılmasının yaşam kalitesini arttırmaya yardımcı olabileceğini düşünmüşlerdir.

Tiroid bezinin cerrahi ile total veya totale yakın uzaklaştırılmasının, antikor yüklerinde azalmaya yol açtığı bilinmektedir⁽⁹⁵⁾. Ancak yapılan çalışmalar tiroidektominin, antikor düzeyleri yüksek olan Hashimoto tiroiditi tanılı hastaların HRQL'lerini artırmak için uygun bir seçenek olmadığını göstermektedir⁽⁹⁶⁾.

Hipotiroidili hastalarda duygudurum ve emosyonel bozuklukların yaygın olması HRQL'yi belirgin şekilde etkileyebilir. Yeterli replasman tedavisine rağmen hipotiroidili birçok hasta tarafından subjektif sağlık durumundaki önemli düşüşler sıklıkla bildirilir. Hipotiroidili hastalar ayrıca kilo almı ve hastalıklarının farkındalığı ile ilgili aşırı endişe duymaları nedeniyle HRQL'de azalma yaşayabilirler⁽⁹⁷⁾.

Yüksek TSH düzeyleri sıklıkla depresyon ile ilişkilidir. Depresyon da hipotiroidili hastalarda HRQL'in azalmasına katkıda bulunabilir^(98,99). Genellikle hipotiroidizme bağlı oluşan yorgunluk da aynı zamanda düşük HRQL ile de ilişkilidir⁽⁹⁷⁾.

Semptomların değerlendirilmesinde ve hipotiroidizm teşhisinde yardımcı olmak için yıllar içinde geliştirilen birçok anket vardır. Tek başına fizik muayene, hipotiroidizm teşhisinde her zaman yardımcı olmaz⁽¹⁰⁰⁾.

Yapılan çalışmalarda hekimlerin hipotiroidili hastaların HRQL'lerini rutin olarak değerlendirmeleri ve hipotiroidizm tedavi stratejilerinin ayrılmaz bir parçası olarak HRQL'deki iyileşmeleri hedeflemeleri gerektiği sonucuna ulaşılmıştır⁽⁹⁷⁾. Hipotiroidili hastaların yaşam kalitesinin ve semptomlarının değerlendirilmesi, hipotiroidi tedavisinin yönetiminde önemli bir yer oluşturmaktadır⁽¹⁰⁰⁾.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmamızda cerrahi ile tiroid dokusunun tamamen ortadan kaldırılmasına sekonder gelişen hipotiroidi ile otoimmunitenin neden olduğu Hashimoto tiroiditine sekonder gelişen hipotiroidinin, LT4 replasmanı ile ötiroidizm sağlandığında, hastaların yaşam kaliteleri üzerine etkisini ve bunda otoimmünite ya da tiroid dokusunun yokluğunun rolünü belirlemeyi amaçladık.

Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 26.12.2018 tarih, KÜ GOKAEK 2018/20.14 sayılı ve 2018/366 proje numaralı onay alındı.

Çalışmaya, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim dalı polikliniğinde takip edilen, LT4 replasmanı ile ötiroidizm sağlanmış, yaşam kalitesini etkileyecek ciddi komorbiditesi olmayan, 18-80 yaş aralığında 94 Hashimoto tiroiditi tanılı hasta ile 92 total tiroidektomili hasta dahil edildi.

Tiroidektomi sonrası hipoparatiroidi gelişen hastalar, yaşam kalitesini etkileyecek ciddi komorbiditeleri olanlar ile malignite nedeniyle tiroidektomi yapılan hastalar çalışmaya alınmadı.

Rutin poliklinik kontrolü sırasında çalışma kriterlerine uygun olan hastalar çalışmanın amacı ve içeriğiyle ilgili bilgilendirildi. Çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyen hastalardan ThyDQoL-TR yaşam kalitesi ölçeğini doldurmaları istendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, kullanmakta olduğu LT4 dozları ile serum TSH, Anti TPO ve Anti TG düzeyleri kaydedildi ve gruplar arası karşılaştırma yapıldı.

3.1.Yaşam Kalitesi Değerlendirilmesi

Çalışmamızda yaşam kalitesini değerlendirmek için ThyDQoL yaşam kalitesi ölçeğinin Türkçe sürümü olan ThyDQoL-TR kullanılmıştır.

ThyDQoL ölçeği, telif haklarına sahip olan Prof.Claire Bradley (Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London) ile imzalanan protokol ile, Uzm. Dr. Bülent Ogün Hatiboğlu ve Prof. Dr. Bilgin Özmen tarafından dilimize çevrilmiş, hipotiroidisi olan hastalarda geçerliliği ve güvenilirliği sınanmış; klinik

çalışmalarda, ülkemizdeki hipotiroidi hastalarının yaşam kalitelerinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır⁽¹¹⁾.

ThyDQoL-TR yaşam kalitesi leği, genel olarak kişinin o sıradaki yaşam kalitesini (G1)(şekil 1) ve söz konusu hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisini(G2) (şekil 2) sorgulayan iki giriş sorusu ve sonrasında hayatın her bir yönünün tiroid hastalığı ile nasıl değiştiğini ve bunun önemini sorgulayan 18 sorudan oluşmaktadır. Sorgulanan her bir durum ve yanıt aralıkları tablo-1’de belirtilmiştir.

şekil 1: ThyDQoL-TR yaşam kalitesi leğinin G1 sorusu ve yanıt aralığı

I) Genel olarak şu andaki yaşam kalitem;						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
mükemmel	çok iyi	iyi	ne iyi ne kötü	kötü	çok kötü	ařırđ kötü

şekil 2: ThyDQoL-TR yaşam kalitesi leğinin G2 sorusu ve yanıt aralığı

II) Eğer tiroid rahatsızlığım <u>olmasaydı</u>, yaşam kalitem..... olurdu.				
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Çok daha iyi	daha iyi	biraz daha iyi	aynđ	daha kötü

ThyDQoL-TR leğinde, her bir soru iki alt maddeden oluşmaktadır. Birinci alt madde [(a)] hastalığın o durumu nasıl etkilediğini değerlendirmektedir, kişiden ‘‘hastalık olmasaydı o durumun nasıl olabileceğini değerlendirmesi’’ istenmektedir ve cevaplar -3 ile +1 arasında puanlanmaktadır. İkinci alt madde [(b)] ise, o durumun kişi için önemini belirlemeye çalışmaktadır ve önem derecesine göre +3 ile 0 arasında puanlanmaktadır (şekil 3). Sonrasında da bu iki alt maddenin çarpımı ile, her madde için -9 ile +3 arasında (maksimum negatif etki ile maksimum pozitif etki) değişebilen ‘Aęırlıklđ Alan Etki Skoru’ (Weighted Impact score -WI) elde edilmektedir. Olası puan aralığı -9 ile +3 arasındadır.

Ortalama aęırlıklđ etki skoru (AWI) değeri ise, WI değerlerinin ortalaması olup, 18 alan için hesaplanmıştır. Ortalama aęırlıklđ etki puanı (AWI), 18 soru içerisinden hesaplanabilen soru sayısının puanlarının (WI) toplamlarının, hesaplanabilen soru sayısına bölünmesi ile hesaplanmıştır. Aynı şekilde sonuçlar -9 (hipotiroidinin maksimum olumsuz

etkisi) ile +3 (hipotiroidinin maksimum olumlu etkisi) arasında değişebilen değerlerde elde edilebilmektedir (^{10,11}).

Tablo 1: ThyDQoL-TR ölçeğinde sorularda sorgulanan yön ve yanıt aralığı

Sorular	Yanıtlar
G1. Genel yaşam kalitesi	mükemmel aşırı kötü
G2. Tiroid hastalığı ile ilgili yaşam kalitesi	çok daha iyi daha kötü
1. Boş zaman faaliyetleri	çok daha fazla daha az
2. İş hayatı	çok daha iyi daha kötü
3. Tatiller	çok daha iyi daha kötü
4. Aile hayatı	çok daha iyi daha kötü
5. Arkadaşlıklar ve sosyal hayat	çok daha iyi daha kötü
6. Evlilik ya da yakın kişisel ilişki	çok daha iyi daha kötü
7. Cinsel hayat	çok daha iyi daha kötü
8. Bedensel faaliyetler	çok daha fazla daha az
9. Enerji	çok daha fazla daha az
10. İşleri yapma hızı	çok daha hızlı daha yavaş
11. Dışarı çıkma ve etrafta gezinti yapma	çok daha kolaydaha güç
12. Evle ilgili görevler	çok daha iyi daha kötü
13. Dış görünüş	çok daha iyi daha kötü
14. Kilo	çok daha iyi daha kötü
15. Bedensel rahatsızlıklar	çok daha az daha fazla
16. Depresif yakınmalar	çok daha az daha fazla
17. Bir şeyler yapma isteği	çok daha iyi daha kötü
18. Gelecekle ilgili duygular	çok daha iyi daha kötü

Şekil 3: ThyDQoL-TR yaşam kalitesi ölçeğinde alan soruları ve cevap puanları örneği

1(a)	Tiroid rahatsızlığım <i>olmasaydı</i> , boş zaman faaliyetlerinden.....keyif alırdım.				
	☐ çok daha fazla	☐ daha fazla	☐ biraz daha fazla	☐ aynı	☐ daha az
	-3	-2	-1	0	1
(b)	Boş zaman faaliyetlerim:				
	☐ çok önemlidir	☐ önemlidir	☐ biraz önemlidir	☐ hiç önemli değildir	
	3	2	1	0	

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. - 75. persentil), kategorik değişkenler frekans (%) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U testi ile test edildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon Analizi ile belirlendi. İki yönlü hipotezlerin testi için $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

ThyDQoL-TR ölçeğinin güvenilirlik analizinde iç tutarlılık için Cronbach alfa değeri hesaplanmıştır. Hashimoto tiroditi grubu için Cronbach alfa değeri 0,93; total tiroidektomi grubu için Cronbach alfa değeri 0,92 olarak hesaplanmıştır. Her iki grup için ölçeğin iç tutarlılığı yüksek saptanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Ocak 2019- Eylül 2019 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim dalı polikliniğinde takip edilen, LT4 replasmanı ile ötiroidizm sağlanmış, 18-80 yaş aralığında 94 Hashimoto tiroiditi tanımlı hasta ile 92 total tiroidektomili hasta dahil edilmiştir.

Hashimoto tiroiditi grubunda 94 hastanın 80'i kadın (%85,1), 14'ü erkek (%14,9) iken; total tiroidektomi grubunda 92 hastanın 76'sı kadın (82,6), 16'sı erkek (17,4) olarak tespit edildi. Hashimoto tiroiditi grubunun yaş ortalaması $43,4 \pm 13,2$; total tiroidektomi grubunun yaş ortalaması $53,3 \pm 10,5$ yıl olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	HASHİMOTO TİROİDİTİ	TOTAL TİROİDEKTOMİ	P
YAŞ(YIL) Ortalama \pmSS	43.4 \pm 13,2	53.3 \pm 10,5	P<0,001
CİNSİYET			
ERKEK (%)	14 (%14,9)	16 (%17,4)	P: 0,792
KADIN (%)	80 (%85,1)	76 (% 82,6)	
TSH DÜZEYİ (μIU/ml). medyan (25;75 .per)	2.2 (1,70; 3,45)	2.1 (0,97; 3,47)	P:0,408
LT4 DOZU(MCG/HAFTA) medyan (25;75. per)	575 (350; 700)	700 (600; 868,7)	P<0,001
ANTİ TPO DÜZEYİ(IU/ml). medyan (25;75. per)	209.5 (19.75; 549.50)	----	-----
ANTİ TG DÜZEYİ(IU/ml). medyan (25;75.per)	6.45 (1.05; 83)	----	-----

Hashimoto tiroiditi grubunda TSH düzeyi için medyan değer 2,2 µIU/ml iken; total tiroidektomi grubunda 2,1 µIU/ml olarak tespit edildi. TSH düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur (p=0,408). Hastaların kullanmakta olduğu haftalık toplam LT4 dozları değerlendirildiğinde Hashimoto tiroiditi için medyan değer 575 mcg/hafta iken; total tiroidektomi grubunda 700 mcg/hafta olarak saptandı. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark tespit edildi (p<0,001). Hashimoto tiroiditi grubunda, Anti TPO düzeyi için medyan değer 209,5 IU/ml ve Anti TG için medyan değer 6,45 IU/ml olarak tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 3: Genel Yaşam Kalitesi (G1) Sorusunun Yanıt Dağılımı

		Grup		Total
		Hashimoto Tiroiditi	Total Tiroidektomi	
Mükemmel	SAYI %	5 5,3%	2 2.2%	7 3.8%
Çok İyi	SAYI %	10 10,7%	11 12.0%	21 11.3%
İyi	SAYI %	48 51%	48 52.2%	96 51.7%
Ne iyi ne kötü	SAYI %	28 29,8%	27 29.3%	55 29.5%
Kötü	SAYI %	3 3.2%	3 3.3%	6 3.2%
Çok kötü	SAYI %	0 0.0%	1 1.1%	1 0.5%
Aşırı kötü	SAYI %	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%
Total	SAYI %	94 100%	92 100%	186 100%

ThyDQoL-TR yaşam kalitesi ölçeğinde, genel olarak kişinin o sıradaki yaşam kalitesinin değerlendirildiği G1 sorusunun yanıt aralığı 7 kategoriden oluşmaktadır (mükemmel, çok iyi, iyi, ne iyi ne kötü, kötü, çok kötü, aşırı kötü). G1 sorusunun cevaplarının gruplara göre sayı ve yüzde olarak dağılımı Tablo 3’ de detaylı olarak gösterilmiştir.

Cevap kategorilerinden son üçü (kötü, çok kötü, aşırı kötü), genel olarak kişinin o sıradaki yaşam kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir. G1 sorusuna verilen cevaplara göre, tüm hastaların %96,3’ünün o sıradaki yaşam kalitelerinin kötü olmadığı sonucuna ulaşıldı. Gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde cevapların dağılımı benzer şekildedir (Tablo 4).

Tablo 4: Genel Yaşam Kalitesi (G1) Sorusunun Yanıt Dağılımının Değerlendirilmesi

Kişinin o sıradaki yaşam kalitesi	Hashimoto tiroiditi (n=94)	Total tiroidektomi (n=92)	Tüm hastalar (n=186)
Kötü olanlar	3 %3,2	4 %4,4	7 %3,7
Kötü olmayanlar	91 %96,8	88 %95,6	179 %96,3
Toplam	94 %100	92 %100	186 %100

Tiroid hastalığının yaşam kalitesi üzerine etkisini sorgulayan G2 sorusunun yanıt aralığı 5 kategoriden oluşmaktadır (çok daha iyi, daha iyi, biraz daha iyi, aynı, daha kötü). G2 sorusuna verilen cevapların gruplara göre sayı ve yüzde olarak ayrıntılı dağılımı tablo 5’ de detaylı olarak gösterilmiştir.

G2 sorusunda ilk üç kategorideki yanıtlar (çok daha iyi, daha iyi, biraz daha iyi) tiroid hastalığının yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini göstermektedir. G2 sorusuna verilen cevaplara göre tüm hastaların %83,8’inin yaşam kalitesinin tiroid hastalığından olumsuz etkilendiği, %15,1’inin ise hiç etkilenmediği sonucuna ulaşılmıştır. Gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde de bu oran benzer şekildedir (Tablo 6).

Tablo 5: Tiroid hastalığı ile ilgili yaşam kalitesi (G2) Sorusunun Yanıt Dağılımı

		Grup		Total
		Hashimoto Tiroiditi	Total Tiroidektomi	
Çok daha iyi	SAYI	19	22	41
	%	20.2%	23.9%	22.0%
Daha iyi	SAYI	42	38	80
	%	44.7%	41.3%	43.0%
Biraz daha iyi	SAYI	16	19	35
	%	17.0%	20.7%	18.8%
Aynı	SAYI	17	11	28
	%	18.1%	11.9%	15.1%
Daha kötü	SAYI	0	2	2
	%	0.0%	2.2%	1.1%
Total	SAYI	94	92	186
	%	100%	100%	100%

Tablo 6: Tiroid hastalığı ile ilgili yaşam kalitesi (G2) Sorusunun Yanıt Dağılımının Değerlendirilmesi

Tiroid hastalığının yaşam kalitesi üzerine etkisi	Hashimoto tiroiditi (n=94)	Total tiroidektomi (n=92)	Tüm hastalar (n=186)
Olumsuz	77 %81,9	79 %85,8	156 %83,8
Etkisi yok	17 %18,1	11 %11,9	28 %15,1
Olumlu	0 %0	2 %2,2	2 %1,1
Toplam	94 %100	92 %100	186 %100

ThyDQoL-TR yaşam kalitesi ölçeğinde sorgulanan diğer 18 sorunun ağırlıklı alan etki skorları değerlendirildiğinde; tüm hastaların sorgulanan tüm alanlarda, tiroid hastalığından olumsuz etkilendiği tespit edildi (Tablo 7).

18 hayat alanının ağırlıklı alan etki skorlarının (WI) gruplar arası karşılaştırması yapıldığında da hiçbir alan için iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Her alan için grupların ağırlıklı alan etki skorlarının medyan, persentil değerleri ve her alan için grupların karşılaştırmasıyla elde edilen p değeri Tablo 7’de belirtilmiştir.

Ortalama ağırlıklı etki skoru (AWI) için iki grup arasında yapılan karşılaştırmada, istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (p=0.821). Ortalama ağırlıklı etki skorunun (AWI), gruplar için medyan, persentil değerleri ile grupların karşılaştırmasıyla elde edilen p değeri Tablo 7’de belirtilmiştir.

Tablo 7: Gruplara göre ortalama ağırlıklı etki skoru (WI) ve ağırlıklı alan etki skorunun (AWI) medyan (25;75. per) değerleri ve istatistiksel verileri

	MEDYAN(25;75.per)			
	TÜM HASTALAR N:186	HASHİMOTO TİROİDİTİ N:94	TOTAL TİROİDEKTOMİ N:92	GRUPLAR ARASI FARK =p
WI 1	-2 (-4;0)	-2 (-4;0)	-2 (-4;0)	0.205
WI 2	-2 (-6;0)	-2 (-4;0)	-2 (-6;0)	0.339
WI 3	-2 (-4;0)	-1(-4;0)	-2(-4;0)	0.86
WI 4	-3 (-6;0)	-2 (-6;0)	-3 (-6;0)	0.289
WI 5	-1.5 (-4;0)	-1 (-4;0)	-2 (-4;0)	0.258
WI 6	-3 (-6;0)	-3 (-6;0)	-3 (-6;0)	0.919
WI 7	-1 (-4;0)	-2 (-4;0)	-1 (-4;0)	0.413
WI 8	-4 (-6;0)	-3 (-6;0)	-4 (-6;0)	0.508
WI 9	-6 (-9;-2)	-6 (-9;-3)	-4 (-9;-2)	0.208
WI 10	-4 (-6;-2)	-4 (-6;-2)	-4 (-6;0)	0.863
WI 11	-2 (-4,5;0)	-2 (-4;0)	-2.5 (-6;0)	0.164
WI 12	-4 (-6;0)	-4 (-6;0)	-4 (-6;-0,25)	0.441
WI 13	-3 (-6;0)	-3.5 (-6;0)	-3 (-4;0)	0.220
WI 14	-4 (-9;-3)	-4 (-9;-3)	-4 (-6;-2,25)	0.114
WI 15	-6 (-9;-4)	-6 (-9;-4)	-6 (-9;-4)	0.815
WI 16	-6 (-9;-3,75)	-6 (-9;-3,5)	-4 (-9;-3,5)	0.822
WI 17	-4 (-6;0)	-4 (-6;-3)	-4 (-9;-2)	0.793
WI 18	-4 (-6;0)	-4 (-6;0)	-4 (-6;0)	0.914
AWI	-3.36 (-4.83;-1.63)	-3.29 (-4.71;-1.66)	-3.40 (-4.96; -1.01)	0.821

Gruplar arası, kullanılan haftalık LT4 dozları ve yaş ortalamaları açısından anlamlı fark olması nedeniyle istatistik çalışmalarında, yaşam kalitesi ortalama ağırlıklı etki skoru

(AWI), yaşa ve LT4 dozlarına göre düzeltilerek hesaplandı. Yaşa göre düzeltilmiş AWI ve LT4 dozuna göre düzeltilmiş AWI için gruplar arası karşılaştırma yapıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Yaşa göre düzeltilmiş AWI için $p=0.998$ ve LT4 dozuna göre düzeltilmiş AWI için $p=0.693$ olarak saptandı (Tablo 8).

Tablo 8: Gruplar arası AWI, yaşa göre düzeltilmiş AWI ve LT4 dozuna göre düzeltilmiş AWI karşılaştırması

	Hashimoto Tiroiditi (n=94) Medyan (25;75.per)	Total Tiroidektomi (n=92) Medyan (25;75.per)	P
AWI	-3.29 (-4.71;-1.66)	-3.40 (-4.96; -1.01)	0.821
AWI (Yaşa Göre Düzeltilmiş)	-3.14 (-4.81;-1.24)	-3.15 (-4.98;-1.19)	0.998
AWI (LT4 Dozuna Göre Düzeltilmiş)	-2.88 (-5.39;-1.08)	-3.06 (-4.90;-1.15)	0.693

Çalışmaya katılan tüm hastalar (n:186) için hesaplanan ortalama ağırlıklı etki skoru (AWI) ile hastaların yaşı, kullandıkları LT4 dozları ve TSH düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Değerlendirilen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da AWI ile LT4 dozları arasında ters yönlü bir ilişki tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9: Tüm hastalar için AWI-Yaş-LT4 dozu-TSH düzeyi korelasyonu r(p)

n=186	AWI	YAŞ	LT4 DOZU	TSH DÜZEYİ
AWI	-----	0.082(0.269)	-0.115(0.117)	0.037(0.621)
YAŞ	0.082(0.269)	-----	0.044(0.555)	-0.021(0.777)
LT4 DOZU	-0.115(0.117)	0.044(0.555)	-----	-0.088(0.235)
TSH DÜZEYİ	0.037(0.621)	-0.021(0.777)	-0.088(0.235)	-----

Hashimoto tiroiditi grubunda (n:94), ortalama ağırlıklı etki skoru (AWI) ile otoantikör düzeyleri, kullandıkları LT4 dozları ve TSH düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. AWI ile LT4 dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü bir

ilişki tespit edilirken; diğer parametrelerle AWI arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (Tablo 10).

Tablo 10: Hashimoto tiroiditi grubunda, AWI-LT4 dozu-Anti TPO-Anti TG- TSH düzeyi korelasyonu r(p)

n=94	AWI	LT4 DOZU	Anti-TPO	Anti-TG	TSH DÜZEYİ
AWI	-----	-0.275(0.007)	0.071(0.508)	-0.013(0.903)	0.000(0.998)
LT4 DOZU	-0.275(0.007)	-----	0.076(0.479)	0.072(0.498)	-0.102(0.331)
Anti-TPO	0.071(0.508)	0.076(0.479)	-----	0.119(0.264)	-0.071(0.510)
Anti-TG	-0.013(0.903)	0.072(0.498)	0.119(0.264)	-----	-0.030(0.777)
TSH DÜZEYİ	0.000(0.998)	-0.102(0.331)	-0.071(0.510)	-0.030(0.777)	-----

Total tiroidektomi grubunda, yaşam kalitesi ortalama ağırlıklı etki skoru (AWI) ile hastaların kullandıkları LT4 dozları ve TSH düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 11).

Tablo 11: Total tiroidektomi grubunda, AWI-LT4 dozu-TSH düzeyi korelasyonu r(p)

	AWI	LT4DOZU	TSH DÜZEYİ
AWI	----	0.060(0.570)	0.069(0.512)
LT4DOZU	0.060(0.570)	----	-0.045(0.667)
TSH DÜZEYİ	0.069(0.512)	-0.045(0.667)	----

Hashimoto tiroiditi grubunda (n=94), 45 yaş altı hastalar ile 45 yaş ve üstündeki hastaların ortalama ağırlıklı etki skoru (AWI) karşılaştırmasında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0.820)(Tablo-12).

Tablo 12: Hashimoto tiroiditi grubu için yaş gruplarına göre; sayı, AWI medyan ve persentil değerleri ve karşılaştırılması

Hashimoto tiroiditi (n=94)	Yaş<45	Yaş≥45	p
SAYI	50	44	0.820
AWI MEDYAN (25;75.per)	-3.28 (-4.46;-1.73)	-3.29 (-5.32;-1.62)	

Total tiroidektomi grubunda (n=92), 45 yaş altı hastalar ile 45 yaş ve üstündeki hastaların ortalama ağırlıklı etki skoru (AWI) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0.033). Buna göre total tiroidektomi grubunda; 45 yaş altı hastaların ortalama ağırlıklı etki skoru (AWI), 45 yaş ve üstündeki hastaların ortalama ağırlıklı etki skorundan (AWI) daha düşük saptandı (Tablo 13).

Tablo 13: Total tiroidektomi grubu için yaş gruplarına göre; sayı, AWI medyan ve persentil değerleri ve karşılaştırılması

Total tiroidektomi (n=92)	Yaş<45	Yaş≥45	p
SAYI	20	72	0.033
AWI MEDYAN (25;75.per)	-4.36 (-6.38; -2.81)	-3.25 (-4.68; -0.95)	

Hashimoto tiroiditi grubunda (n=94) ve total tiroidektomi grubunda (n=92), 18 hayat alanının ağırlıklı alan etki skorları (WI) ile; TSH düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi (Tablo 14).

Hashimoto tiroiditi grubunda(n=94), ağırlıklı alan etki skorları(WI) ile TSH düzeyi arasında ise hiçbir alanda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 14).

Total tiroidektomi grubunda (n=92), ağırlıklı alan etki skorları (WI) ile TSH düzeyi arasında; kilo ile gelecekle ilgili duygular alanlarında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla p=0.012, p=0.035) (Tablo 14).

Tablo 14: Gruplara göre, 18 hayat alanının ağırlıklı alan etki skorları (WI) ile; TSH düzeyi korelasyonu r(p)

AĞIRLIKLILAN ALAN ETKİ SKORU(WI)	HASHİMOTO TİROİDİTİ (N=94) TSH DÜZEYİ	TOTAL TİROİDEKTOMİ (N=92) TSH DÜZEYİ
WI1	0.012(0.909)	0.079(0.456)
WI2	0.006(0.963)	-0.114(0.467)
WI3	0.011(0.920)	0.127(0.254)
WI4	0.048(0.648)	-0.061(0.565)
WI5	-0.055(0.600)	0.004(0.971)
WI6	0.068(0.534)	-0.054(0.635)
WI7	0.096(0.400)	-0.027(0.823)
WI8	0.036(0.730)	0.025(0.811)
WI9	-0.004(0.972)	-0.039(0.714)
WI10	-0.042(0.686)	-0.077(0.464)
WI11	-0.093(0.375)	-0.039(0.715)
WI12	-0.006(0.953)	-0.056(0.594)
WI13	0.189(0.069)	0.088(0.407)
WI14	0.006(0.960)	0.305(0.012)
WI15	0.156(0.254)	0.145(0.276)
WI16	-0.032(0.793)	-0.120(0.412)
WI17	0.056(0.653)	0.148(0.263)
WI18	-0.012(0.912)	0.220(0.035)

5. TARTIŞMA

Primer hipotiroidizm; kadınlarda sık görülen, çoğunlukla otoimmün tiroidite bağlı gelişen, fizyolojik ve psikolojik semptomları olan ve yaşam kalitesi üzerinde önemli olumsuz etkisi olabilen kronik yaygın bir hastalıktır (^{94,101}).

En yaygın otoimmün hastalıklardan biri olan Hashimoto tiroiditi (HT), anti-tiroperoksidaz antikoru (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin antikoru (anti-Tg) gibi yüksek antikör düzeyleriyle karakterizedir. Medikal tedavi ile ötiroidizm sağlansa bile, HT tanılı hastaların hipotiroidizme bağlı şikayetleri devam etmektedir (¹⁰²). Klinik uygulamada, bu şikayetlerin klinimetrik yöntemlerle veya biyokimyasal testlerle ölçülmesi zordur (¹⁰³).

Yaşam kalitesi, kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus, sistemik skleroz gibi kronik hastalığı olan hastalarda tedavilerin etkilerini değerlendirmede önemli sonuç ölçütlerinden biridir (^{102,104-106}). Tiroid hastalıklarının sağlık durumunun hem fiziksel hem de zihinsel boyutları ile ilgili alanlar üzerinde büyük bir etkisi olduğu gösterilmiştir (¹⁰⁷). Tiroid hastalıklarında yaşam kalitesinin azaldığına dair kanıtlar artmaya devam etmektedir. Tiroid hastalıklarıyla ilgili klinik çalışmalara, yaşam kalitesi ölçümlerinin dahil edilmesinin önemi, giderek daha fazla kabul edilmektedir (^{92,108-110}).

Literatür taramalarında LT4 replasmanı ile ötiroidizm sağlanmış, HT ve total tiroidektomili hastaların yaşam kalitesinin karşılaştırıldığı çalışmamıza benzer bir çalışma bulunamadı. Bununla birlikte, 2017’de Yalçın ve ark.’nın yaptığı kesitsel çalışmada; 44’ü medikal tedavi almadan, 49’u medikal tedavi ile ötiroid HT tanılı toplam 93 hasta ve yaş ve cinsiyet olarak benzer kontrol grubunu oluşturan sağlıklı 31 kişi karşılaştırılmış ve HT grubunda yaşam kalitesinin kontrol grubuna göre bozulmuş olduğu saptanmıştır. HT grubunda ise tedavi ile ve tedavisiz ötiroid hasta grubunun yaşam kalitesi benzer bulunmuştur. Levotiroksin replasman tedavisinden bağımsız olarak, ötiroid Hashimoto tiroiditi tanılı hastalarda yaşam kalitesinin bozulacağı ve bunun nedenini tiroid otoimmünitesi olabileceği ileri sürülmüştür (^{111,112}). Çalışmamızda LT4 tedavisi ile ötiroidizm sağlanmış 94 HT tanılı hastanın yaşam kalitesinin tiroid hastalığından olumsuz etkilendiğini saptadık. Kontrol grubumuzun LT4 tedavisi ile ötiroid olan total tiroidektomili hastalardan oluşması ve yaşam kalitesi için gruplar arasında anlamlı fark olmaması, her iki gruptaki yaşam kalitesindeki olumsuzluğun otoimmüniteden ziyade,

ötiroidizm sağlansa dahi, etyolojiden bağımsız olarak hipotiroidinin varlığına bağlı olabileceğini düşündürdü. Nitekim Bianchi ve ark.'nın; 81 hipotiroid, 45 hipertiroid, 51 ötiroid HT, 191 ötiroid guatr tanılı toplam 368 hastayla yaptıkları çalışma, benign tiroid hastalığının tiroid fonksiyonundan bağımsız olarak algılanan sağlık durumunu olumsuz etkilediğini göstermiş ve doktorlar tarafından teşhis edilmeyen ancak hastalar tarafından daha iyi algılanan semptomların olabileceği sonucuna varılmıştır, dolayısıyla bu durum, hastaların gerçekten asemptomatik olup olmadığı sorusuna yol açmıştır⁽¹⁰⁷⁾. Bektaş ve ark.'nın çalışması da Hashimoto tiroiditinin algılanan sağlık durumunu tiroid fonksiyon durumundan bağımsız olarak etkilediğini ortaya koymuştur⁽⁶⁾. Çalışmamıza katılan ötiroidizm sağlanmış 186 benign tiroid hastalığı tanılı hastanın (HT ve kontrol grubu) %96,3'ü o sıradaki yaşam kalitesinin kötü olmadığını belirtmesine rağmen tiroid hastalığı olmasaydı yaşam kalitesinin daha iyi olacağını düşünenlerin oranı %83,8 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda kullandığımız ThyDQoL yaşam kalitesi ölçeğini kullanarak yaptıkları çalışmada, McMillan ve ark. 38 hipotiroidili hastada; tiroid hastalığı olmasaydı yaşam kalitesinin daha iyi olacağını düşünen hasta oranının %62 olduğunu göstermişlerdir⁽⁹⁴⁾. Bu bulgu da tiroid hastalıklarının tiroid fonksiyonundan bağımsız olarak, algılanan sağlık durumunu olumsuz etkilediğini desteklemektedir.

Çalışmamızda her iki grup için genel yaşam kalitesi belirlenirken sorgulanan tüm alanlar (18 alan), ayrıntılı irdelendiğinde, her bir alanın tiroid hastalığından olumsuz etkilendiği ve en olumsuz etkilenen alanların enerji, bedensel rahatsızlıklar ve depresif yakınmalar alanı olduğu saptandı (-6 puan). Çalışmamızda; bedensel faaliyetler, işleri yapma hızı, evle ilgili görevler, vücut ağırlığı, bir şeyler yapma isteği ve gelecekle ilgili duygular alanları orta derecede (-4 puan) olumsuz etilenmiş olup, en az olumsuz(-1, -1.5 puan) etkilenen alanların ise arkadaşlık ve sosyal hayat ile cinsel hayat alanları olduğu gözlenmiştir (Tablo 7). Aynı ölçeği kullanan McMillan ve ark.'nın çalışmasında ise levoiroksin tedavisine rağmen, hipotiroidinin özellikle bedensel rahatsızlık, enerji, birşeyler yapma isteği, bedensel faaliyetler, vücut ağırlığı ve dış görünüş alanlarının olumsuz etkilendiği bulunmuştur⁽⁹⁴⁾.

Literatürde, tiroidektomi sonrası yaşam kalitesinin değerlendirildiği çalışmaların çoğu, tiroid kanseri⁽¹¹³⁻¹¹⁶⁾ ya da Hashimoto tiroiditi^(117,118) tanısı ile opere edilen hastaların değerlendirildiği çalışmalardır. Zivaljevic ve ark. 143 hasta ile yaptıkları

çalışmada; benign guatr ve HT tanılı hastalarda tiroidektomi sonrası yaşam kalitesinin iyileştiğini ve tiroidektominin HT tanılı hastalarda, benign guatrlı hastalardaki gibi tedavi seçeneği olarak daha sık düşünülmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir ⁽¹⁰²⁾. Miccoli ve ark.'nın İtalya'da, malignite dahil olmak üzere çeşitli endikasyonlarla total tiroidektomi yapılan 47 hastayla yaptığı çalışmada, operasyon sonrası ötiroidizm sağlandıktan sonra bile total tiroidektomili hastaların yaşam kalitesi, sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ⁽¹¹⁹⁾. Guldvog ve ark. , medikal tedavi ile ötiroidizm sağlanmış 150 HT tanılı hastada; medikal tedavi ile devam edenler ve total tiroidektomi olanların yaşam kalitesini değerlendirmiş, total tiroidektomi grubunda yaşam kalitesini daha iyi olarak saptamıştır. Bu farkın total tiroidektomide serum anti- TPO düzeylerinin azalmasıyla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür ⁽¹¹⁸⁾. Bizim çalışmamızda HT tanılı hastalarımızın yaşam kalitesi Guldvog ve ark. nin çalışmasından farklı olarak, total tiroidektomi grubundan daha kötü değildi. Yaşam kalitesi skorlarını yaşa ve LT4 dozlarına göre düzelterek yeniden karşılaştırdığımızda da iki grup arasında fark bulunamadı.

Klaver ve ark.'nın tiroid fonksiyonu ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiği çalışmalarında; TSH düzeyi baskılanmış veya belirgin olarak yüksek olan hastaların yaşam kalitesi skorları ile TSH düzeyi normal olan hastaların yaşam kalitesi skorları arasında anlamlı fark bulunamamıştır ⁽¹²⁰⁾. Kelderman-Bolk ve ark. 90 primer hipotiroidi tanılı hastayla yaptıkları çalışmada; tedavi edilen hipotiroidili hastalarda yaşam kalitesinin serum TSH, T4 veya T3 düzeyleri ile ilişkili olmadığını bulmuşlar ⁽⁸⁾. Tan ve ark. da Asyalı hipotiroidili hastalarda önceki çalışmalarla uyumlu olarak serum TSH ve serbest T4 düzeyleri ile yaşam kalitesi skorları arasında ilişki bulamamışlardır ⁽⁹⁾. Linos ve ark.'nın 2019'daki çalışmalarında; farklı patolojik tanılar nedeniyle tiroidektomi yapılan hastaların yaşam kalitesindeki bozulma ile TSH düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir ⁽¹²¹⁾. Bizim çalışmamızda da hem çalışmaya katılan tüm hastalar için hem de gruplar özelinde ayrı değerlendirildiğinde; TSH düzeyleri ile genel yaşam kalitesi skorları arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Ancak total tiroidektomi grubunda gelecekle ilgili duygular ve vücut ağırlığı alanlarında yaşam kalitesinin TSH düzeyinin artışından (normal sınırlar içinde) olumlu etkilendiği sonucuna ulaştık. Bu sonuç, hastaların LT4 replasmanı yapılırken, TSH düzeylerinin normalin üst sınırına yakın hedeflenmesi gerektiğini düşündürülebilir. Ancak böyle bir çıkarım için hasta sayımız yeterli değildir. Benign tiroid

hastalıklarına bağlı hipotiroidide, çeşitli tertillerde TSH düzeyi ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi gösteren yeni çalışmalar planlanmalıdır.

Walsh ve ark.'nın 2006'da primer hipotiroidili hastalarda yaptıkları çalışma; LT4 dozundaki küçük değişikliklerin, serum TSH'sını etkilemesine rağmen, hipotiroidi semptomlarında veya yaşam kalitesinde ölçülebilir değişiklikler oluşturmayacağını göstermiştir (122). Samuels ve ark.'nın çalışmasında, LT4 replasmanı alan ve serum TSH düzeyleri normal aralıkta olan 138 hastada; LT4 dozlarının, hipotiroidili hastalarda referans aralığında serum TSH seviyelerini değiştirmesi, yaşam kalitesini, ruh halini veya kognitif fonksiyonları etkilemediği gösterilmiştir (123). Brezilya'da primer hipotiroidi tanılı 2057 hasta ile yapılan, LT4 replasmanının yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada; hipotiroidinin yetersiz tedavisi, serum TSH ve serbest T4 düzeylerinden bağımsız olarak zayıf yaşam kalitesi skorları ile ilişkili bulunmuştur (5). 2017'de Pandrc ve ark.'nın subklinik hipotiroidili 35 hastayla yaptığı çalışmada; yaşam kalitesi skorlarının artması, LT4 dozlarının artışıyla pozitif bir korelasyon göstermiş. Serum TSH, serbest T4, serbest T3, anti-TPO düzeyindeki değişiklikler ile yaşam kalitesi skorları arasında anlamlı korelasyon bulunmamış. Tiroid hormon düzeylerindeki değişiklikler yaşam kalitesindeki değişikliklerle ilişkili olmasa da, levotiroksinin tedavi replasman dozu ile yaşam kalitesi arasında dolaylı bir ilişki olduğu sonucuna ulaşılmıştır (124). Bizim çalışmamızda ise; HT grubunda, LT4 dozundaki artışın yaşam kalitesini olumsuz etkilediği sonucuna ulaşıldı. Bu veri, LT4 dozundaki artışın hastalarda, hastalıklarının giderek kötüleştiği algısını yaratabileceğini düşündürdü. Total tiroidektomi grubunda ise LT4 dozundaki artış ile yaşam kalitesi arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Ott ve ark. tarafından 426 kadın hasta ile yapılan prospektif çalışmada, yüksek anti-TPO düzeylerinin, ötiroid hastalarda artan semptom yükü ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkisi araştırılmıştır. Benign ötiroid guatrılı 426 kadın hastayla yapılan bu prospektif çalışmada, artmış anti-TPO düzeylerinin daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (7). Bektaş ve ark. 84 ötiroid HT tanılı hastayla yaptığı çalışmada; otoimmüitenin hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmışlar. Hem yüksek anti-TPO hem de anti-TG düzeyleri ile düşük yaşam kalitesi skorları güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (6). Kelderman-Bolk ve ark.'nın yaptıkları çalışmada hipotiroidili hastalarda; yaşam kalitesi ile tiroid otoantikörleri arasında ilişki saptanmamıştır (8).

Çalışmamızda 94 ötiroid HT tanılı hastada anti-TPO ve anti-TG ile yaşam kalitesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda, HT grubunda 45 yaş altı ve üstündeki hastaların yaşam kalitesi tiroid hastalığından benzer şekilde olumsuz etkilenmişken; total tiroidektomi grubunda 45 yaş altındaki hastaların yaşam kalitesi 45 yaş üstüdekilere göre tiroid hastalığından daha fazla olumsuz etkilenmiş olarak saptandı. Literatürde, tiroid hastalığı varlığında yaşam kalitesine yaşın etkisini inceleyen çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda elde edilen bu sonuç, genç hastalarda özellikle benign tiroid hastalıklarında total tiroidektomi kararı verilirken, tiroidektomi dışındaki diğer tedavi seçeneklerinin daha öncelikli düşünülmesi için bir kanıt olabilir. Ancak bu durumun daha fazla sayıda hasta içeren, kadın ve erkeklerde farklı olup olmadığını inceleyen diğer çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

Literatürde, normal tiroid fonksiyonu olan kronik otoimmün tiroidit tanılı hastalarda depresyon riskinin artabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur ⁽¹²⁵⁾. Çalışmamızda; hem HT grubunda hem de total tiroidektomi grubunda tiroid hastalığının yaşam kalitesi ölçeğinde depresif yakınmaların sorgulandığı alanı (Alan 16) olumsuz etkilediği gösterildi.

Sawicka-Gutaj ve ark.'nın özellikle otoimmün tiroid hastalığı olan genç kadınlarda, cinsel yaşam bozukluğu prevalansının yüksek olduğunu gösteren çalışmalarına ⁽¹²⁶⁾ benzer şekilde, bizim çalışmamızda da cinsel hayatın sorgulandığı alan skorlarının (Alan 7) tiroid hastalığından olumsuz etkilendiği saptandı.

Kelderman-Bolk ve ark.'nın yaptığı çalışmada; tedavi edilen hipotiroid hastalarda, vücut ağırlığı ve BMI'nin ve bununla ilişkili olarak yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği bulunmuştur ⁽⁸⁾. Çalışmamızda da yaşam kalitesi ölçeğinde vücut ağırlığının sorgulandığı alan skorlarının (Alan 14) her iki grupta tiroid hastalığından olumsuz etkilendiği gözlendi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda; LT4 replasmanı ile ötiroidizm sağlanmış olsa da HT ve total tiroidektomiye sekonder hipotiroid hastaların yaşam kalitelerinin tiroid hastalığından olumsuz etkilendiği, gruplar arasında yaşam kalitesi açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Yaşam kalitesi skorlarını yaşa ve LT4 dozlarına göre düzelterek yeniden karşılaştırdığımızda da iki grup arasında fark bulunamamıştır. Dolayısıyla bu sonuç, her iki grubun yaşam kalitesindeki olumsuzluğun otoimmüniteden ziyade, ötiroidizm sağlansa dahi, etyolojiden bağımsız olarak hipotiroidinin varlığına bağlı olabileceğini düşündürdü

Çalışmamıza katılan ötiroidizm sağlanmış 186 benign tiroid hastalığı tanılı hastanın (HT ve kontrol grubu) %96,3'ü o sıradaki yaşam kalitesinin kötü olmadığını belirtmesine rağmen tiroid hastalığı olmasaydı yaşam kalitesinin daha iyi olacağını düşünenlerin oranı %83,8 olarak saptanmıştır. Bu bulgu da tiroid hastalıklarının tiroid fonksiyonundan bağımsız olarak, algılanan sağlık durumunu olumsuz etkilediğini desteklemektedir.

Çalışmamızda her iki grup için genel yaşam kalitesi belirlenirken sorgulanan tüm alanlar (18 alan), ayrıntılı irdelendiğinde, her bir alanın tiroid hastalığından olumsuz etkilendiği ve en olumsuz etkilenen alanların enerji, bedensel rahatsızlıklar ve depresif yakınmalar alanı olduğu saptandı (-6 puan). Bedensel faaliyetler, işleri yapma hızı, evle ilgili görevler, vücut ağırlığı, bir şeyler yapma isteği ve gelecekle ilgili duygular alanları orta derecede (-4 puan) olumsuz etilenmiş olup, en az olumsuz (-1, -1.5 puan) eklenen alanların ise arkadaşlık ve sosyal hayat ile cinsel hayat alanları olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda hem çalışmaya katılan tüm hastalar için hem de gruplar özelinde ayrı değerlendirildiğinde; TSH düzeyleri ile genel yaşam kalitesi skorları arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Ancak total tiroidektomi grubunda gelecekle ilgili duygular ve vücut ağırlığı alanlarında yaşam kalitesinin TSH düzeyinin artışından (normal sınırlar içinde) olumlu etkilendiği sonucuna ulaşıldı. Bu sonuç, hastaların LT4 replasmanı yapılırken, TSH düzeylerinin normalin üst sınırına yakın hedeflenmesi gerektiğini düşündürebilir. Ancak böyle bir çıkarım için hasta sayımız yeterli değildir. Benign tiroid hastalıklarına bağlı hipotiroidide, çeşitli tertillerde TSH düzeyi ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi gösteren yeni çalışmalar planlanmalıdır

HT tanılı hastalarda yaşam kalitesi ile TSH, anti-TPO, anti-TG düzeyleri arasında anlamlı ilişki olmadığı; LT4 dozundaki artışın ise yaşam kalitesini olumsuz etkilediği sonucuna ulaşılmıştır. Bu veri, LT4 dozundaki artışın hastalarda, hastalıklarının giderek kötüleştiği algısını yaratabileceğini düşündürdü. Total tiroidektomi grubunda ise LT4 dozundaki artış ile yaşam kalitesi arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda, HT grubunda 45 yaş altı ve üstündeki hastaların yaşam kalitesi tiroid hastalığından benzer şekilde olumsuz etkilenmişken; ötiroid olmalarına rağmen total tiroidektomi grubunda 45 yaş altındaki hastaların yaşam kalitesi 45 yaş üstüdekilere göre tiroid hastalığından daha fazla olumsuz etkilenmiş olarak saptandı. Çalışmamızda elde edilen bu sonuç, genç hastalarda özellikle benign tiroid hastalıklarında total tiroidektomi kararı verilirken, tiroidektomi dışındaki diğer tedavi seçeneklerinin daha öncelikli düşünülmesi için bir kanıt olabilir. Ancak bu durumun daha fazla sayıda hasta içeren, kadın ve erkeklerde farklı olup olmadığını inceleyen diğer çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

Çalışmamızın sonuçları, hipotiroid hastaların takibinde ötiroidizm sağlanması yanında hastaların yaşam kalitelerinin iyileştirilmesinin de tedavi hedefleri arasında olması gerektiğini düşündürmektedir. Literatürde ötiroid HT ve total tiroidektomili hastaların yaşam kalitesinin karşılaştırıldığı benzer çalışma yoktur. Geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalarla, yaşam kalitesi ölçeğinde en fazla olumsuz etkilenen alanların ayrıntılı bir şekilde belirlenmesine ihtiyaç vardır. Elde edilecek veriler, gelecekte, bu hastaların tedavi ve izlemlerinde TSH düzeyi ile birlikte yaşam kalitelerini de düzeltecek tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlayacaktır.

7.ÖZET

Amaç: LT4 replasmanı ile ötiroidizm sağlanmış; Hashimoto tiroiditi (HT) ve total tiroidektomili hipotiroid hastaların yaşam kalitelerinin karşılaştırılması

Gereç ve Yöntem: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim dalı polikliniğinde takip edilen; LT4 replasmanı ile ötiroidizm sağlanmış, yaşam kalitesini etkileyecek ciddi komorbiditesi olmayan, 18-80 yaş aralığında; 94 HT tanılı hasta ile 92 total tiroidektomili hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara, gönüllü bilgilendirme formunun ardından ThyDQoL yaşam kalitesi ölçeğinin Türkçe sürümü olan ThyDQoL-TR yaşam kalitesi ölçeği uygulandı. Hastaların TSH, anti-TPO, anti-TG düzeyleri, kullanılan LT4 dozları ve yaşları kayıt altına alındı.

Bulgular: HT ve total tiroidektomi grubundaki hastaların yaşam kalitelerinin benzer şekilde olumsuz etkilendiği saptandı (p:0,821). Çalışmamızda, her iki grup için genel yaşam kalitesi belirlenirken sorgulanan tüm alanlar (18 alan), ayrıntılı irdelendiğinde, her bir alanın tiroid hastalığından olumsuz etkilendiği ve en olumsuz etkilenen alanların enerji, bedensel rahatsızlıklar ve depresif yakınmalar alanı olduğu saptandı (-6 puan). HT tanılı hastalarda; yaşam kalitesi ile TSH, anti-TPO ve anti-TG düzeyleri arasında anlamlı ilişki olmadığı (sırasıyla p:0,998, p:0,508, p:0,903); LT4 dozundaki artışın ise yaşam kalitesini olumsuz etkilediği gözlemlendi (p:0,007). Total tiroidektomili hastalarda yaşam kalitesinin; TSH düzeyi ve LT4 dozu ile ilişkisi olmadığı saptandı (sırasıyla p:0,512, p:0,570). HT grubunda 45 yaş altı ve üstündeki hastaların yaşam kalitelerinin benzer etkilendiği (p:0,820), total tiroidektomi grubunda ise 45 yaş altındaki hastaların tiroid hastalığından daha fazla olumsuz etkilenmiş olduğu saptandı (p:0,033).

Sonuçlar: LT4 replasmanı ile ötiroidizm sağlanmış olsa da total tiroidektomili hastalar ve HT tanılı hastaların yaşam kalitelerinin tiroid hastalığından olumsuz etkilendiği, gruplar arasında yaşam kalitesi açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto tiroiditi, total tiroidektomi, yaşam kalitesi, ötiroidizm, hipotiroidi

8.ABSTRACT

Objective: Comparison of the quality of life between patients with Hashimoto's thyroiditis (HT) and total thyroidectomy, who developed hypothyroidism and then became euthyroid with LT4 replacement.

Materials and Methods: 94 patients with HT and 92 patients with total thyroidectomy who were followed up in Kocaeli University Faculty of Medicine, Endocrinology and Metabolism Department; became euthyroid with LT4 replacement, without any serious comorbidity to affect the quality of life and aged between 18 and 80; were included in the study. Following the completion of the volunteer information forms, the Turkish version of the ThyDQoL quality of life scale, ThyDQoL-TR, was administered to the patients. TSH, anti-TPO, anti-TG levels, LT4 doses and ages of the patients were recorded.

Results: The quality of life of the patients in the HT and total thyroidectomy group was similarly adversely affected ($p:0,821$). In our study, determining the overall quality of life for both groups, all the domains (18 domains) were questioned in detail. It was determined that each domain was adversely affected by thyroid disease, and the most affected domains were energy, body discomfort and depressive complaints (-6 points). In patients with HT; there was no significant relationship between quality of life and TSH, anti-TPO and anti-TG levels ($p:0,998$, $p:0,508$ and $p:0,903$, respectively). It was observed that the increase in daily LT4 dose negatively affected the quality of life ($p:0,007$). Additionally, it was determined that the quality of life in patients with total thyroidectomy was not related to TSH level and LT4 dose ($p:0,512$ and $p:0,570$, respectively). In the HT group, the quality of life of patients both under and over the age of 45 was affected similarly ($p:0,820$); In the total thyroidectomy group, patients under the age of 45 were found to be more negatively affected by thyroid disease ($p:0,033$).

Conclusions: Although euthyroidism was achieved with LT4 replacement, it was concluded that the life quality of patients with total thyroidectomy and HT was negatively affected by thyroid disease, and there was no statistically significant difference between the groups in terms of quality of life.

Key Words: Hashimoto's thyroiditis(HT), total thyroidectomy, quality of life, euthyroidism, hypothyroidism

9.EKLER

9.1 EK-1: Gönüllü Bilgilendirme Formu

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Sayın Katılımcı,

Hashimoto tiroiditi veya tiroid bezinin tamamının cerrahi olarak çıkarılması nedeniyle tiroid hormon tedavisi alan ve mevcut tedavi ile tiroid fonksiyon testleri normal aralıkta olan hastaların yaşam kalitelerinin karşılaştırılması” adlı bir anket çalışmasını uzmanlık tezim olarak yürütmekteyim. Araştırmaya Hashimoto tiroiditi veya tiroid bezinin tamamının cerrahi olarak çıkarılması nedeniyle tiroid hormon tedavisi alan ve mevcut tedavi ile tiroid fonksiyon testleri normal aralıkta olan yaşam kalitesini azaltacak başka hastalık öyküsü olmayan sizin gibi 180 hasta alınması planlanmıştır. Araştırmaya katılmayı reddedebileceğiniz gibi istediğiniz zaman neden göstermeksizin çekilebilirsiniz. Eğer kabul ederseniz sizden yaklaşık 15 dakika sürecek bir anketi yanıtlamanız istenecektir. İsimsiz toplanacak veriler kişisel bilgileriniz kullanılmaksızın bilimsel platformlarda yayımlanacaktır. Soruları yanıtlamanız araştırmaya katılmaya onam verdiğiniz anlamına gelir.

Katılımınız için şimdiden teşekkür ederiz.

9.2 EK-2: ThyDQoL- TR Yaşam Kalitesi Ölçeği

ThyDQoL

Bu anket sizin yaşam kalitenizi, diğer bir deyişle hayatınızı ne kadar iyi ya da kötü hissettiğinizi öğrenmek için hazırlanmıştır.

Lütfen her soruda en iyi yanıtınızı ifade eden kutuya "X" işareti koyunuz.

Şu anda hayatınızla ilgili ne hissettiğinizi öğrenmek istiyoruz.

I) Genel olarak şu andaki yaşam kalitem;						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
mükemmel	çok iyi	iyi	ne iyi ne kötü	kötü	çok kötü	aşırı kötü

Şimdi tiroid rahatsızlığınızın (özellikle hipotiroidi hastalığını kastediyoruz) ve tiroid rahatsızlığı için kullandığınız tedavinizin, yaşam kalitenizi son haftalarda nasıl etkilediğini öğrenmek istiyoruz.

II) Eğer tiroid rahatsızlığım <u>olmasaydı</u>, yaşam kalitem..... olurdu.				
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
çok daha iyi	daha iyi	biraz daha iyi	aynı	daha kötü

Aşağıdaki sorular, **son haftalarda** tiroid rahatsızlığınızın, yaşamınızın çeşitli yönlerini nasıl etkilediği konusundadır. Tiroid rahatsızlığınız için halen tedavi almaktaysanız, soruyu yanıtlarken **tedavi koşullarının** etkisini de göz önünde bulundurunuz.

Her bir soruda, hayatınızın bir yönü hakkında iki bölüm bulacaksınız:

- (a) Bölümü için: Tiroid rahatsızlığınızın, hayatınızın bu yönünü nasıl etkilediğini göstermek için bir kutunun içine "X" işareti koyunuz
- (b) Bölümü için: Hayatınızın bu yönünün, sizin yaşam kaliteniz açısından ne kadar önemli olduğunu göstermek için bir kutunun içine "X" işareti koyunuz.

1 (a)	Tiroid rahatsızlığım <u>olmasaydı</u> , boş zaman faaliyetlerinden..... keyif alırdım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		çok daha fazla	daha fazla	biraz daha fazla	aynı	daha az
(b)	Boş zaman faaliyetlerim:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		çok önemlidir	önemlidir	biraz önemlidir	hiç önemli değildir	

2	Şu anda çalışıyor musunuz? Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>					
	Eğer hayır ise, çalışmak istiyor musunuz? Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>					
	İki sorudan herhangi birine evet yanıtını verdiyseniz lütfen (a) ve (b) sorularını tamamlayınız. Her iki soruya da hayır yanıtını verdiyseniz doğrudan soru 3a 'ya geçiniz.					
(a)	Tiroid rahatsızlığım <u>olmasaydı</u> , iş hayatım olur u.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		çok daha iyi	daha iyi	biraz daha iyi	aynı	daha kötü
(b)	Benim için bir iş hayatımın olması:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		çok önemlidir	önemlidir	biraz önemlidir	hiç önemli değildir	

3	Hiç tatile gider misiniz? Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
	Cevabınız <i>hayır</i> ise, tatile gitmek ister misiniz? Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
İki sorudan herhangi birine evet yanıtını verdiyseniz lütfen (a) ve (b) sorularını tamamlayınız. Her iki soruya da hayır yanıtını verdiyseniz doğrudan soru 4'e geçiniz.	
(a)	Tiroid rahatsızlığım <u>olmasaydı</u> , tatillerim olurdu. <input type="checkbox"/> çok daha iyi <input type="checkbox"/> daha iyi <input type="checkbox"/> biraz daha iyi <input type="checkbox"/> aynı <input type="checkbox"/> daha kötü
(b)	Benim için tatiller: <input type="checkbox"/> çok önemlidir <input type="checkbox"/> önemlidir <input type="checkbox"/> biraz önemlidir <input type="checkbox"/> hiç önemli değildir

4	Aileniz/ akrabalarınız var mı? Evet <input type="checkbox"/> Yanıtınız evet ise lütfen doğrudan (a) ve (b) ifadelerini doldurunuz Hayır <input type="checkbox"/> Yanıtınız hayır ise lütfen 5.soruya geçiniz.
	(a) Tiroid rahatsızlığım <u>olmasaydı</u> , aile hayatım olurdu. <input type="checkbox"/> çok daha iyi <input type="checkbox"/> daha iyi <input type="checkbox"/> biraz daha iyi <input type="checkbox"/> aynı <input type="checkbox"/> daha kötü
(b)	Aile hayatım benim için: <input type="checkbox"/> çok önemlidir <input type="checkbox"/> önemlidir <input type="checkbox"/> biraz önemlidir <input type="checkbox"/> hiç önemli değildir

5 (a)	Tiroid rahatsızlığım <u>olmasaydı</u> , arkadaşlıklarım ve sosyal hayatım olurdu. <input type="checkbox"/> çok daha iyi <input type="checkbox"/> daha iyi <input type="checkbox"/> biraz daha iyi <input type="checkbox"/> aynı <input type="checkbox"/> daha kötü
	(b) Arkadaşlıklarım ve sosyal hayatım benim için: <input type="checkbox"/> çok önemlidir <input type="checkbox"/> önemlidir <input type="checkbox"/> biraz önemlidir <input type="checkbox"/> hiç önemli değildir

6	Evli misiniz, ya da yakın bir kişisel ilişkiniz var mı? Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
	Cevabınız hayır ise, evlenmeyi ya da yakın bir kişisel ilişkiniz olmasını ister miydiniz? Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
İki sorudan herhangi birine evet yanıtını verdiyseniz lütfen (a) ve (b) sorularını tamamlayınız.	
Her iki soruya da hayır yanıtını verdiyseniz doğrudan soru 7'ye geçiniz.	
(a)	Tiroid rahatsızlığım <u>olmasaydı</u> , evliliğim ya da yakın kişisel ilişkim olurdu <input type="checkbox"/> çok daha iyi <input type="checkbox"/> daha iyi <input type="checkbox"/> biraz daha iyi <input type="checkbox"/> aynı <input type="checkbox"/> daha kötü
(b)	Benim için evliliğim ya da yakın bir kişisel ilişkimin olması: <input type="checkbox"/> çok önemlidir <input type="checkbox"/> önemlidir <input type="checkbox"/> biraz önemlidir <input type="checkbox"/> hiç önemli değildir

7	Cinsel hayatınız var mı ? Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
	Cevabınız hayır ise, cinsel hayatınızın olmasını ister misiniz? Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
İki sorudan herhangi birine evet yanıtını verdiyseniz lütfen (a) ve (b) sorularını tamamlayınız.	
Her iki soruya da hayır yanıtını verdiyseniz doğrudan soru 8a'ya geçiniz.	
(a)	Tiroid rahatsızlığım <u>olmasaydı</u> , cinsel hayatım olurdu. <input type="checkbox"/> çok daha iyi <input type="checkbox"/> daha iyi <input type="checkbox"/> biraz daha iyi <input type="checkbox"/> aynı <input type="checkbox"/> daha kötü
(b)	Benim için bir cinsel hayatımın olması: <input type="checkbox"/> çok önemlidir <input type="checkbox"/> önemlidir <input type="checkbox"/> biraz önemlidir <input type="checkbox"/> hiç önemli değildir

8 (a)	Tiroid rahatsızlığım <u>olmasaydı</u> , bedensel olarak şey yapabileceğimi bildirdim. <input type="checkbox"/> çok daha fazla <input type="checkbox"/> daha fazla <input type="checkbox"/> biraz daha fazla <input type="checkbox"/> aynı <input type="checkbox"/> daha az
	Benim için bedensel olarak ne kadar çok şey yapabileceğimi: <input type="checkbox"/> çok önemlidir <input type="checkbox"/> önemlidir <input type="checkbox"/> biraz önemlidir <input type="checkbox"/> hiç önemli değildir

9 (a)	Tiroid rahatsızlığım <u>olmasaydı</u> , enerjim.....olurcu.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		çok daha fazla	daha fazla	biraz daha fazla	aynı	daha az
(b)	Enerjimin yerinde olması:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		çok önemlidir	önemlidir	biraz önemlidir	hiç önemli değildir	

10(a)	Tiroid rahatsızlığım <u>olmasaydı</u> , işleri yapma hızım.....olurdu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		çok daha hızlı	daha hızlı	biraz daha hızlı	aynı	daha yavaş
(b)	İşleri yapma hızım:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		çok önemlidir	önemlidir	biraz önemlidir	hiç önemli değildir	

11 (a)	Tiroid rahatsızlığım <u>olmasaydı</u> , dışarı çıkmam ya da etrafta gezinmem (alışverişe gitmek, kısa yolculuklar yapmak)..... olurdu.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		çok daha kolay	daha kolay	biraz daha kolay	aynı	daha güç
(b)	Benim için dışarı çıkmak, etrafta gezinmek,..... dir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		çok önemlidir	önemlidir	biraz önemlidir	hiç önemli değildir	

12 (a)	Tiroid rahatsızlığım <u>olmasaydı</u> , evle ilgili görevlerimi, yürütebilirdim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		çok daha iyi	daha iyi	biraz daha iyi	aynı	daha kötü
(b)	Evle ilgili görevlerimi yürütebilmem,dir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		çok önemlidir	önemlidir	biraz önemlidir	hiç önemli değildir	

13(a)	Tiroid rahatsızlığım <u>olmasaydı</u> , dış görünüşüm.....olurdu. <input type="checkbox"/> çok daha iyi <input type="checkbox"/> daha iyi <input type="checkbox"/> biraz daha iyi <input type="checkbox"/> aynı <input type="checkbox"/> daha kötü
(b)	Dış görünüşüm benim için: <input type="checkbox"/> çok önemlidir <input type="checkbox"/> önemlidir <input type="checkbox"/> biraz önemlidir <input type="checkbox"/> hiç önemli değildir

14	Kendinizi <i>düşük kilolu</i> olarak görür müsünüz? Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Kendinizi <i>fazla kilolu</i> olarak görür müsünüz? Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> İki sorudan herhangi birine evet yanıtını verdiyseniz lütfen (a) ve (b) sorularını tamamlayınız. Her iki soruya da hayır yanıtını verdiyseniz doğrudan soru 15'e geçiniz.
(a)	Tiroid rahatsızlığım <u>olmasaydı</u> , kilom olurdu . <input type="checkbox"/> çok daha iyi <input type="checkbox"/> daha iyi <input type="checkbox"/> biraz daha iyi <input type="checkbox"/> aynı <input type="checkbox"/> daha kötü
(b)	Benim için kilom: <input type="checkbox"/> çok önemlidir <input type="checkbox"/> önemlidir <input type="checkbox"/> biraz önemlidir <input type="checkbox"/> hiç önemli değildir

15	Son haftalarda vücudunuzda herhangi bir rahatsızlık oldu mu (mesela: ağrı, üşüme, kabızlık gibi)? Evet <input type="checkbox"/> Yanıtınız evet ise lütfen (a) ve (b) ifadelerini doldurunuz Hayır <input type="checkbox"/> Yanıtınız hayır ise lütfen doğrudan 16.soruya geçiniz
(a)	Tiroid rahatsızlığım <u>olmasaydı</u> , bedensel rahatsızlıklarım ve şikayetlerim olurdu. <input type="checkbox"/> çok daha az <input type="checkbox"/> daha az <input type="checkbox"/> biraz daha az <input type="checkbox"/> aynı <input type="checkbox"/> daha fazla
(b)	Benim için bedensel rahatsızlık ve şikayetlerimin olmaması : <input type="checkbox"/> çok önemlidir <input type="checkbox"/> önemlidir <input type="checkbox"/> biraz önemlidir <input type="checkbox"/> hiç önemli değildir

16	<p>Son haftalarda kendinizi çökkün ya da depresif hissettiniz mi?</p> <p>Evet <input type="checkbox"/> Yanıtınız evet ise lütfen (a) ve (b) ifadelerini doldurunuz</p> <p>Hayır <input type="checkbox"/> Yanıtınız hayır ise lütfen doğrudan 17.soruya geçiniz</p>
(a)	<p>Tiroid rahatsızlığım olmasaydı, kendimiçökkün yada depresif hissederdim.</p> <p><input type="checkbox"/> çok daha az <input type="checkbox"/> daha az <input type="checkbox"/> biraz daha az <input type="checkbox"/> aynı <input type="checkbox"/> daha fazla</p>
(b)	<p>Benim için, kendimi çökkün ya da depresif hissetmemek:</p> <p><input type="checkbox"/> çok önemlidir <input type="checkbox"/> önemlidir <input type="checkbox"/> biraz önemlidir <input type="checkbox"/> hiç önemli değildir</p>

17	<p>Yapmak istediklerinizi yapma hevesinizin kaçtığı oldu mu (örneğin bir şeyler yapmak istediğinizde rahatsız edilmek istememeniz gibi)?</p> <p>Evet <input type="checkbox"/> Yanıtınız evet ise lütfen (a) ve (b) ifadelerini doldurunuz</p> <p>Hayır <input type="checkbox"/> Yanıtınız hayır ise lütfen doğrudan 18a'ya geçiniz</p>
(a)	<p>Tiroid rahatsızlığım olmasaydı, bir şeyler yapma isteğim.....olurdu.</p> <p><input type="checkbox"/> çok daha iyi <input type="checkbox"/> daha iyi <input type="checkbox"/> biraz daha iyi <input type="checkbox"/> aynı <input type="checkbox"/> daha kötü</p>
(b)	<p>Bir şeyler yapma isteğim:</p> <p><input type="checkbox"/> çok önemlidir <input type="checkbox"/> önemlidir <input type="checkbox"/> biraz önemlidir <input type="checkbox"/> hiç önemli değildir</p>

18 (a)	<p>Tiroid rahatsızlığım olmasaydı, gelecekle ilgili duygularım (Örneğin endişelerim, umutlarım) olurdu.</p> <p><input type="checkbox"/> çok daha iyi <input type="checkbox"/> daha iyi <input type="checkbox"/> biraz daha iyi <input type="checkbox"/> aynı <input type="checkbox"/> daha kötü</p>
(b)	<p>Gelecekle ilgili duygularım:</p> <p><input type="checkbox"/> çok önemlidir <input type="checkbox"/> önemlidir <input type="checkbox"/> biraz önemlidir <input type="checkbox"/> hiç önemli değildir</p>

Tiroid rahatsızlığınızın ve tiroid rahatsızlığınız için kullandığınız tedavinizin yaşamınızı etkilediği başka yönler var mı?

Evet Hayır

Cevabınız **evet** ise, lütfen aşağıdaki kutuya yazınız



Bu anketi doldurduğunuz için teşekkür ederiz.

KAYNAKÇA

1. Tiroid Çalışma Grubu. *Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu 2019*. Türkiye Klinikleri; 2019.
2. Kabalak T. *Taylan Kabalak'ın Tiroid Hastalıkları Kitabı*. 1.th. (Çetinkalp Ş, Özgen AG, eds.); 2019.
3. Gedik O. Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları. In: Sönmez HM, İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S, eds. *İç Hastalıkları Özet Kitabı*. ; 2017:825,832-834,836,837,854.
4. Massolt ET, van der Windt M, Korevaar TIM, et al. Thyroid hormone and its metabolites in relation to quality of life in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016. doi:10.1111/cen.13101
5. Vigário PDS, Vaisman F, Coeli CM, et al. Inadequate levothyroxine replacement for primary hypothyroidism is associated with poor health-related quality of life-a Brazilian multicentre study. *Endocrine*. 2013. doi:10.1007/s12020-013-9886-1
6. Bektas Uysal H, Ayhan M. Autoimmunity affects health-related quality of life in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016. doi:10.1016/j.kjms.2016.06.006
7. Ott J, Promberger R, Kober F, et al. Hashimoto's Thyroiditis Affects Symptom Load and Quality of Life Unrelated to Hypothyroidism: A Prospective Case–Control Study in Women Undergoing Thyroidectomy for Benign Goiter. *Thyroid*. 2010. doi:10.1089/thy.2010.0191
8. Kelderman-Bolk N, Visser TJ, Tijssen JP, Berghout A. Quality of life in patients with primary hypothyroidism related to BMI. *Eur J Endocrinol*. 2015. doi:10.1530/EJE-15-0395
9. Tan NC, Chew RQ, Subramanian RC, Sankari U, Koh YLE, Cho LW. Patients on levothyroxine replacement in the community: association between hypothyroidism symptoms, co-morbidities and their quality of life. *Fam Pract*. 2018. doi:10.1093/fampra/cmy064
10. McMillan C, Bradley C, Razvi S, Weaver J. Evaluation of new measures of the impact of hypothyroidism on quality of life and symptoms: The ThyDQoL and ThySRQ. *Value Heal*. 2008. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00232.x
11. Hatiboğlu BO, Özmen PDB. Hipotiroidili olgularda thydqol (underactive THYRQOD-dependent quality of life questionnaire) yaşam kalitesi ölçeğinin Türkçe'ye uyarlanması ve Türkçe sürümünün geçerliliğinin ve güvenilirliğinin sınılanması / The validity and reliability of the underactive. 2012.
12. Maravall FJ, Gómez-Arnáiz N, Gumá A, Abós R, Soler J, Gómez JM. Reference values of thyroid volume in a healthy, non-iodine-deficient Spanish population. *Horm Metab Res*. 2004. doi:10.1055/s-2004-825901
13. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Determinants of thyroid volume

- as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987. doi:10.1111/j.1365-2265.1987.tb00784.x
14. Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Dan Med Bull*. 1990.
 15. Gray H LW. *Gray H. Anatomy of the Human Body. 20th Ed. Philadelphia: Lea Febiger; 1918. 2000 New York: Bartleby; 2000.; 2000.*
 16. Üçkaya G, Tuğrul A, Güllü S. Tiroid Hastalıkları. In: Özata M, ed. *Endokrinoloji*. 3.th. ; 2016:120-124,161,166-169,183-186.
 17. Mendel CM, Weisiger RA, Jones AL, Cavalieri RR. Thyroid hormone-binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues: A perfused rat liver study. *Endocrinology*. 1987. doi:10.1210/endo-120-5-1742
 18. Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Thyroid hormone transporters-functions and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2015. doi:10.1038/nrendo.2015.66
 19. Allgeier A, Offermanns S, Van Sande J, Spicher K, Schultz G, Dumont JE. The human thyrotropin receptor activates G-proteins G(s) and G(q/11). *J Biol Chem*. 1994.
 20. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2012. doi:10.1172/JCI60047
 21. Mendoza A, Hollenberg AN. New insights into thyroid hormone action. *Pharmacol Ther*. 2017. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.02.012
 22. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*. 2001. doi:10.1152/physrev.2001.81.3.1097
 23. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *Am J Med*. 2014. doi:10.1016/j.amjmed.2014.03.009
 24. Webb P, Phillips K, Baxter JD. Mechanisms of Thyroid Hormone Action. In: Jameson JL, DeGroot LJ, eds. *Endocrinology Adult and Pediatric*. 6.th. ; 2010:1423-1444.
 25. Hall JE. Thyroid Metabolic Hormones. In: Hall JE, ed. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 12th Ed*. 12.th. ; 2011:912-914.
 26. Siril Ariyaratne HB, Ian Mason J, Mendis-Handagama SMLC. Effects of Thyroid and Luteinizing Hormones on the Onset of Precursor Cell Differentiation into Leydig Progenitor Cells in the Prepubertal Rat Testis1. *Biol Reprod*. 2005. doi:10.1095/biolreprod63.3.898
 27. Ross DS. Screening thyroid function tests in an acute-care hospital. *Am J Med*. 1994. doi:10.1016/0002-9343(94)90077-9
 28. Spencer C, Eigen A, Shen D, et al. Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin Chem*. 1987.

29. Franklyn JA, Black EG, Betteridge J, Sheppard MC. Comparison of second and third generation methods for measurement of serum thyrotropin in patients with overt hyperthyroidism, patients receiving thyroxine therapy, and those with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994. doi:10.1210/jcem.78.6.8200938
30. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev.* 1989. doi:10.1210/edrv-10-3-366
31. Heymann WR. Advances in the cutaneous manifestations of thyroid disease. *Int J Dermatol.* 1997. doi:10.1046/j.1365-4362.1997.00321.x
32. Green ST, Ng JP. Hypothyroidism and anaemia. *Biomed Pharmacother.* 1986.
33. Colon-Otero G, Menke D, Hook CC. A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia. *Med Clin North Am.* 1992. doi:10.1016/S0025-7125(16)30341-8
34. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system: From theory to practice. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994. doi:10.1210/jcem.78.5.8175954
35. Woeber K, Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992; 327:94. *N Engl J Med.* 1992.
36. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJP, Wiersinga WM. Prevalence and Correction of Hypothyroidism in a Large Cohort of Patients Referred for Dyslipidemia. *Arch Intern Med.* 1995. doi:10.1001/archinte.1995.00430140052004
37. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Hyperlipidemia in Patients With Primary and Secondary Hypothyroidism. *Mayo Clin Proc.* 1993. doi:10.1016/S0025-6196(12)60694-6
38. Ladenson PW, Goldenheim PD, Chester Ridgway E. Prediction and reversal of blunted ventilatory responsiveness in patients with hypothyroidism. *Am J Med.* 1988. doi:10.1016/0002-9343(88)90066-6
39. Laroche CM, Cairns T, Moxham J, Green M. Hypothyroidism Presenting with Respiratory Muscle Weakness. *Am Rev Respir Dis.* 2013. doi:10.1164/ajrccm/138.2.472
40. Siafakas NM, Salesiotou V, Filaditaki V, Tzanakis N, Thalassinou N, Bouros D. Respiratory muscle strength in hypothyroidism. *Chest.* 1992. doi:10.1378/chest.102.1.189
41. Rosenow F, McCarthy V, Caruso AC. Sleep apnoea in endocrine diseases. *J Sleep Res.* 1998. doi:10.1046/j.1365-2869.1998.00086.x
42. Shafer R, Prentiss R, Bond J. Gastrointestinal transit in thyroid disease. *Gastroenterology.* 1984.
43. Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007.

doi:10.1210/jc.2007-0606

44. Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekblom A, Ludvigsson JF. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008. doi:10.1210/jc.2008-0798
45. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999. doi:10.1046/j.1365-2265.1999.00719.x
46. Burrow G. Burrow G. Thyroid diseases. In: Medical complications during pregnancy, 2nd, Burrow GN, Ferris TF (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1982. p.187. 1982.
47. Schrier RW. Body Water Homeostasis: Clinical Disorders of Urinary Dilution and Concentration. *J Am Soc Nephrol.* 2006. doi:10.1681/asn.2006030240
48. Skowsky WR, Kikuchi TA. The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema. *Am J Med.* 1978. doi:10.1016/0002-9343(78)90581-8
49. Derubertis FR, Michelis MF, Bloom ME, Mintz DH, Field JB, Davis BB. Impaired water excretion in myxedema. *Am J Med.* 1971. doi:10.1016/0002-9343(71)90322-6
50. Hanna FWF, Scanlon MF. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet.* 1997. doi:10.1016/S0140-6736(05)62563-9
51. Schrier RW, Goldberg JP. The physiology of vasopressin release and the pathogenesis of impaired water excretion in adrenal, thyroid, and edematous disorders. *Yale J Biol Med.* 1980.
52. Fitzgerald PA. Hypothyroidism and Myxedema. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, eds. *Current Medical Diagnosis & Treatment.* 57.th. ; 2018:1132-1137.
53. Persani L, Brabant G, Dattani M, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018. doi:10.1159/000491388
54. Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. Disorders of the Thyroid Gland. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition.* 19.th. ; 2015:2283-2309.
55. Santini F, Pinchera A, Marsili A, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005. doi:10.1210/jc.2004-1306
56. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low Serum Thyrotropin Concentrations as a Risk Factor for Atrial Fibrillation in Older Persons. *N Engl J Med.* 2002. doi:10.1056/nejm199411103311901
57. Ribot C, Tremolhères F, Pouilles JM, Louvet JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990. doi:10.1111/j.1365-2265.1990.tb00477.x

58. Tamai H, Ohsako N, Takeno K, et al. Changes in thyroid function in euthyroid subjects with a family history of graves' disease: A foliow-up study of 69 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980. doi:10.1210/jcem-51-5-1123
59. Krallem Z, Baron E, Kahana L, Sadeh O, Shelinfeld M. Changes in stimulating and blocking TSH receptor antibodies in a patient undergoing three cycles of transition from hypo to hyper-thyroidism and back to hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992. doi:10.1111/j.1365-2265.1992.tb00960.x
60. Tomer Y, Barbesino G, Greenberg DA, Concepcion E, Davies TF. Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: Evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999. doi:10.1210/jc.84.12.4656
61. Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF, Tomer Y. Sibling Recurrence Risk in Autoimmune Thyroid Disease. *Thyroid.* 2003. doi:10.1089/105072503768499653
62. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000. doi:10.1210/jc.85.2.536
63. Chiovato L, Bassi P, Santini F, et al. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993. doi:10.1210/jcem.77.6.7903315
64. Diana T, Krause J, Olivo PD, et al. Prevalence and clinical relevance of thyroid stimulating hormone receptor-blocking antibodies in autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol.* 2017. doi:10.1111/cei.12980
65. Kahaly GJ, Diana T, Glang J, Kanitz M, Pitz S, König J. Thyroid stimulating antibodies are highly prevalent in Hashimoto's thyroiditis and associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016. doi:10.1210/jc.2016-1220
66. Heufelder AE, Hay ID. Evidence for autoimmune mechanisms in the evolution of invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma). *Clin Investig.* 1994.
67. Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, Baumgartner R, Hess CW. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: Diagnosis and treatment. *J Neurol.* 1996. doi:10.1007/BF00900946
68. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: Syndrome or myth? *Arch Neurol.* 2003. doi:10.1001/archneur.60.2.164
69. Peschen-Rosin R, Schabet M, Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur Neurol.* 1999. doi:10.1159/000008007
70. Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, Cleland PG, Cartlidge NE. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers--report of 5 cases. *Neurology.* 1991.
71. Chaudhuri A, Behan PO. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and

- treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Curr Med Chem*. 2003.
72. Guyatt GH, Ferrans CE, Halyard MY, et al. Exploration of the value of health-related quality-of-life information from clinical research and into clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2007. doi:10.4065/82.10.1229
 73. *World Health Organization (WHO). Measurement of Quality of Life in Children. Division of Mental Health, 1993. Geneva; 1993.*
 74. Cella DF. Measuring quality of life in palliative care. *Semin Oncol*. 1995.
 75. Aaronson NK. Quality of life: what is it? How should it be measured? *Oncology (Williston Park)*. 1988.
 76. Wong CKH, Lang BHH, Lam CLK. A systematic review of quality of thyroid-specific health-related quality-of-life instruments recommends ThyPRO for patients with benign thyroid diseases. *J Clin Epidemiol*. 2016. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.03.006
 77. Testa MA, Simonson DC. Assessment of Quality-of-Life Outcomes. *N Engl J Med*. 2002. doi:10.1056/nejm199603283341306
 78. Yousefi P, Rasekhi S, Heshmati H. Quality of life in medical sciences. *www.ijmrhs.com Int J Med Res Heal Sci*. 2016.
 79. Sonn GA, Sadetsky N, Presti JC, Litwin MS. Differing Perceptions of Quality of Life in Patients With Prostate Cancer and Their Doctors. *J Urol*. 2009. doi:10.1016/j.juro.2009.07.027
 80. Ruta DA, Garratt AM, Leng M, Russell IT, Macdonald LM. A new approach to the measurement of quality of life the patient-generated index. *Med Care*. 1994. doi:10.1097/00005650-199411000-00004
 81. Kirkova J, Davis MP, Walsh D, et al. Cancer symptom assessment instruments: A systematic review. *J Clin Oncol*. 2006. doi:10.1200/JCO.2005.02.8332
 82. Buchanan DR, O'Mara AM, Kelaghan JW, Sgambati M, McCaskill-Stevens W, Minasian L. Challenges and recommendations for advancing the state-of-the-science of quality of life assessment in symptom management trials. In: *Cancer*. ; 2007. doi:10.1002/cncr.22893
 83. Norman GR, Sloan JA, Wywich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care*. 2003. doi:10.1097/00005650-200305000-00004
 84. Cook KF, Cella D, Reeve BB. PRO-Bookmarking to Estimate Clinical Thresholds for Patient-reported Symptoms and Function. In: *Medical Care*. ; 2019. doi:10.1097/MLR.0000000000001087
 85. Bergner M. Quality of Life, Health Status, and Clinical Research. *Med Care*. 1989. doi:10.1097/00005650-198903001-00012

86. Doward LC, Meads DM, Thorsen H. Requirements for quality of life instruments in clinical research. *Value Heal.* 2004. doi:10.1111/j.1524-4733.2004.7s104.x
87. Watt T, Groenvold M, Rasmussen ÅK, et al. Quality of life in patients with benign thyroid disorders. A review. *Eur J Endocrinol.* 2006. doi:10.1530/eje.1.02124
88. Patrick DL, Deyo RA. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med Care.* 1989.
89. Wilson I, Cleary P. Linking clinical variables with health-related quality of life. *JAMA.* 1995.
90. Boesen VB, Feldt-Rasmussen U, Bjorner JB, et al. How Should Thyroid-Related Quality of Life Be Assessed? Recalled Patient-Reported Outcomes Compared to Here-and-Now Measures. *Thyroid.* 2018. doi:10.1089/thy.2018.0210
91. Sawicka-Gutaj N, Watt T, Sowiński J, Gutaj P, Waligórska-Stachura J, Ruchała M. ThyPROpl - The Polish version of the thyroid-specific quality of life questionnaire ThyPRO. *Endokrynol Pol.* 2015. doi:10.5603/EP.2015.0047
92. Watt T, Hegedüs L, Rasmussen Å K, et al. Which domains of thyroid-related quality of life are most relevant? Patients and clinicians provide complementary perspectives. *Thyroid.* 2007. doi:10.1089/thy.2007.0069
93. Winther KH, Watt T, Bjørner JB, et al. The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATALYST): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014. doi:10.1186/1745-6215-15-115
94. McMillan CV, Bradley C, Woodcock A, Razvi S, Weaver JU. Design of New Questionnaires to Measure Quality of Life and Treatment Satisfaction in Hypothyroidism. *Thyroid.* 2004. doi:10.1089/thy.2004.14.916
95. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, et al. Disappearance of Humoral Thyroid Autoimmunity after Complete Removal of Thyroid Antigens. *Ann Intern Med.* 2003.
96. Promberger R, Hermann M, Pallikunnel SJ, Seemann R, Meusel M, Ott J. Quality of life after thyroid surgery in women with benign euthyroid goiter: Influencing factors including Hashimoto's thyroiditis. *Am J Surg.* 2014. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.05.005
97. Shivaprasad C, Rakesh B, Anish K, Annie P, Amit G, Dwarakanath C. Impairment of health-related quality of life among Indian patients with hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018. doi:10.4103/ijem.ijem_702_17
98. Quinque EM, Villringer A, Kratzsch J, Karger S. Patient-reported outcomes in adequately treated hypothyroidism - insights from the German versions of ThyDQoL, ThySRQ and ThyTSQ. *Health Qual Life Outcomes.* 2013. doi:10.1186/1477-7525-11-68
99. Winther KH, Cramon P, Watt T, et al. Disease-specific as well as generic quality of life is widely impacted in autoimmune hypothyroidism and improves during the first

- six months of levothyroxine therapy. *PLoS One*. 2016. doi:10.1371/journal.pone.0156925
100. Razvi S, McMillan C V., Weaver JU. Instruments used in measuring symptoms, health status and quality of life in hypothyroidism: A systematic qualitative review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02381.x
 101. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The Starting Dose of Levothyroxine in Primary Hypothyroidism Treatment. *Arch Intern Med*. 2005. doi:10.1001/archinte.165.15.1714
 102. Zivaljevic VR, Bukvic Bacotic BR, Sipetic SB, et al. Quality of life improvement in patients with Hashimoto thyroiditis and other goiters after surgery: A prospective cohort study. *Int J Surg*. 2015. doi:10.1016/j.ijssu.2015.08.001
 103. Romijn JA, Smit JWA, Lamberts SWJ. Intrinsic imperfections of endocrine replacement therapy. *Eur J Endocrinol*. 2003. doi:10.1530/eje.0.1490091
 104. Cruz MC, Andrade C, Urrutia M, Draibe S, Nogueira-Martins LA, Sesso R de CC. Quality of life in patients with chronic kidney disease. *Clinics*. 2011. doi:10.1590/S1807-59322011000600012
 105. Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999. doi:10.1002/(SICI)1520-7560(199905/06)15:3<205::AID-DMRR29>3.0.CO;2-O
 106. Almeida C, Almeida I, Vasconcelos C. Quality of life in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2015. doi:10.1016/j.autrev.2015.07.012
 107. Bianchi GP, Zaccheroni V, Solaroli E, et al. Health-related quality of life in patients with thyroid disorders. *Qual Life Res*. 2004. doi:10.1023/b:qure.0000015315.35184.66
 108. McIntyre C, Jacques T, Palazzo F, Farnell K, Tolley N. Quality of life in differentiated thyroid cancer. *Int J Surg*. 2018. doi:10.1016/j.ijssu.2017.12.014
 109. Wiersinga WM. Quality of life in Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012. doi:10.1016/j.beem.2011.11.001
 110. Elberling T V., Rasmussen ÅK, Feldt-Rasmussen U, Hørding M, Perrild H, Waldemar G. Impaired health-related quality of life in Graves' disease. A prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2004. doi:10.1530/eje.0.1510549
 111. Yalcin MM, Altinova AE, Cavnar B, et al. Is thyroid autoimmunity itself associated with psychological well-being in euthyroid Hashimoto's thyroiditis? *Endocr J*. 2017. doi:10.1507/endocrj.EJ16-0418
 112. Promberger R, Hermann M, Ott J. Hashimoto's thyroiditis in patients with normal thyroid-stimulating hormone levels. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2012. doi:10.1586/eem.12.3
 113. Malterling RR, Andersson RE, Falkmer S, Falkmer U, Niléhn E, Jrhult J. Differentiated thyroid cancer in a Swedish county long-term results and quality of

- life. *Acta Oncol (Madr)*. 2010. doi:10.3109/02841860903544600
114. Giusti M, Sibilla F, Cappi C, et al. A case-controlled study on the quality of life in a cohort of patients with history of differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest*. 2005. doi:10.1007/bf03347258
 115. Applewhite MK, James BC, Kaplan SP, et al. Quality of Life in Thyroid Cancer is Similar to That of Other Cancers with Worse Survival. *World J Surg*. 2016. doi:10.1007/s00268-015-3300-5
 116. Bongers PJ, Greenberg CA, Hsiao R, et al. Differences in long-term quality of life between hemithyroidectomy and total thyroidectomy in patients treated for low-risk differentiated thyroid carcinoma. In: *Surgery (United States)*. ; 2020. doi:10.1016/j.surg.2019.04.060
 117. McManus CM, Luo J, Sippel R, Chen H. Is Thyroidectomy in Patients With Hashimoto's Thyroiditis More Risky? *J Surg Res*. 2012. doi:10.1016/j.jss.2011.11.170
 118. Guldvog I, Reitsma LC, Johnsen L, et al. Thyroidectomy versus medical management for euthyroid patients with hashimoto disease and persisting symptoms: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2019. doi:10.7326/M18-0284
 119. Miccoli P, Minuto MN, Paggini R, et al. The impact of thyroidectomy on psychiatric symptoms and quality of life. *J Endocrinol Invest*. 2007. doi:10.1007/BF03349227
 120. Klaver EI, Van Loon HCM, Stienstra R, et al. Thyroid hormone status and health-related quality of life in the lifeLines cohort study. *Thyroid*. 2013. doi:10.1089/thy.2013.0017
 121. Linos D, Christodoulou S, Kitsou V, Karachaliou A, Ntelis S, Petralias A. Health-Related Quality of Life and Cosmesis After Thyroidectomy: Long-Term Outcomes. *World J Surg*. 2019. doi:10.1007/s00268-019-05180-y
 122. Walsh JP, Ward LC, Burke V, 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. doi:10.1210/jc.2006-0099
 123. Samuels MH, Kolobova I, Niederhausen M, Janowsky JS, Schuff KG. Effects of Altering Levothyroxine (L-T4) Doses on Quality of Life, Mood, and Cognition in L-T4 Treated Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018. doi:10.1210/jc.2017-02668
 124. Pandrc MS, Ristić A, Kostovski V, et al. The Effect of Early Substitution of Subclinical Hypothyroidism on Biochemical Blood Parameters and the Quality of Life. *J Med Biochem*. 2017. doi:10.1515/jomb-2017-0007
 125. Kirim S, Keşkek ŞÖ, Köksal F, Haydardedeoğlu FE, Bozkirli E, Toledano Y. Depression in patients with euthyroid chronic autoimmune thyroiditis. *Endocr J*. 2012. doi:10.1507/endocrj.EJ12-0035

126. Sawicka-Gutaj N, Ruchala M, Feldt-Rasmussen U, et al. Patients with Benign Thyroid Diseases Experience and Impaired Sex Life. *Thyroid*. 2018. doi:10.1089/thy.2017.0602

