T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

OTOİMMUN TİROİDİT VE TOTAL TİROİDEKTOMİYE BAĞLI HİPOTİROİDİK HASTALARDA TİROİD HORMON REPLASMANININ KLİNİK VE BİYOKİMYASAL OLARAK KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Zeynep Akgül Kızılçay

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

OTOİMMUN TİROİDİT VE TOTAL TİROİDEKTOMİYE BAĞLI HİPOTİROİDİK HASTALARDA TİROİD HORMON REPLASMANININ KLİNİK VE BİYOKİMYASAL OLARAK KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Zeynep Akgül Kızılçay

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İlkay Çakır

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdulbaki KUMBASAR, Prof. Dr. Süheyla APAYDIN, Prof. Dr. Mürvet YILMAZ, Prof. Dr. Mehmet HURŞİTOĞLU, Prof. Dr. Aliye SOYLU, Prof. Dr. Cemal BES, Prof. Dr. Meral MERT, Doç. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN, Doç. Dr. Serkan İPEK, Doç. Dr. Sema ÇİFTÇİ, Doç. Dr. Selda ÇELİK, Doç. Dr. Şengül AYDIN YOLDEMİR'e

Tez yazım sürecimde desteğini ve hoşgörüsünü hiç esirgemeyen, süreci her anlamda kolaylaştıran tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. İlkay ÇAKIR'a

Uzmanlık eğitimimde klinik tecrübelerinden faydalandığım Uz. Dr. Deniz YILMAZ, Uz. Dr. İsmet BAHTİYAR, Uz. Dr. Faruk KARANDERE, Uz. Dr. Ezgi ŞAHİN, Uz. Dr. Betül ERİŞMİŞ, Uz. Dr. Osman Serdal ÇAKMAK, Uz. Dr. Ozan Cemal İÇAÇAN, Uz. Dr. Hamide PİŞKİNPAŞA ve tüm uzmanlarıma,

Asistanlık sürecine beraber başlayıp tüm zorlukları ve güzel anları paylaştığımız sevgili eşkıdemlerim Dr. Elif KAYA ŞENTÜRK, Dr. Hale Gülçin YILDIRIM DOĞAN, Dr. Dilan ÇELİK ELİŞ, Dr. Merve DİRİL, Dr. Merve Ceren CEYLAN ve dahiliye kliniğinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, sevgi ve emekleri ile bugünlere gelmemde en büyük destekçilerim canım ailem Abdullah AKGÜL, Aynur AKGÜL, Ertuğrul AKGÜL'e,

Ve hayatımı paylaşmaktan mutluluk duyduğum asistanlık ve tez sürecimde en büyük destekçim kıymetli eşim Burak KIZILÇAY'a teşekkür ederim.

Dr. Zeynep AKGÜL KIZILÇAY

İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **İ**

İÇİNDEKİLER ..... **İİ**

KISALTMALAR ..... **İV**

TABLO LİSTESİ ..... **V**

ÖZET ..... **Vİ**

ABSTRACT ..... **Vİİİ**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. HİPOTİROİDİ 3

2.1.1. Tanımı 3

2.1.2 Tarihçe 3

2.1.3. Epidemiyoloji 4

2.1.4. Etiyopatogenez ve Risk Faktörleri 4

2.1.5. Semptom ve Bulgular 7

2.1.5.1. Dermatolojik Belirti ve Bulgular: 8

2.1.5.2. Kardiyovasküler Belirti ve Bulgular: 8

2.1.5.3. Gastrointestinal Belirti ve Bulgular: 9

2.1.5.5. Nörolojik Belirti ve Bulgular: 9

2.1.5.7. Oküler Belirti ve Bulgular: 10

2.1.7. Tedavi 12

2.2. YAŞAM KALİTESİ 14

2.3. HİPOTİROİDİ VE TİROİD HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ İLE YAŞAM KALİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ 15

3.MATERYAL VE METOD **17**

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER 20

4.BULGULAR **21**

5.TARTIŞMA **30**

6. KAYNAKLAR 42

KISALTMALAR

Anti-Tg: Anti-Tiroglobulin Antikoru

Anti-TPO: Anti-Tiroperoksidaz Antikoru

CK: Kreatin Kinaz

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

EQ-5D: *The European Quality of Life Dimesions Questionnaire*

HDL-K: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

İE: İyot Eksikliği

LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

LT4: Levotiroksin

MCT8: *Monokarboksilat Taşıyıcısı 8*

QoL: Yaşam Kalitesi

***SECISBP2*:** *SECIS Bağlayıcı Protein 2*

SEIQoL: *Schedule For The Evaluation Of The Individual Quality Of Life*

SF-36: SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği *(Medical Outcomes Study Questionnaire Short Form 36 Health Survey)*

SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

SKB: Sistolik Kan Basıncı

sT3: Serbest Triiyodotironin

sT4: Serbest Tetraiyodotironin

T3: Triiyodotironin

T4: Tetraiyodotironin

TG: Trigliseid

THRA: Tiroid Hormon Reseptör Alfa

THRB: Tiroid Hormon Reseptör Beta

Total-K: Total Kolesterol

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hipotiroidi nedenleri

Tablo 2: Çalışmaya dahil edilen bireylerin sosyodemografik özellikleri ve vital fonksiyonları

Tablo 3: Otoimmün tiroidit ve total tiroidektomili grupların hastalığa ilişkin özellikleri

Tablo 4: Çalışmaya dahil edilen bireylerin TSH, sT4, sT3 ve bu parametrelerin referans aralıklarına göre yüzdelik değerleri

Tablo 5: Tüm grupların biyokimyasal parametrelerinin dağılımları

Tablo 6: Otoimmün tiroidit ve total tiroidektomi gruplarının Billewicz skor ve alt parametrelerinin dağılımı

Tablo 7: Tüm grupların SF-36 alt parametrelerinin dağılımları

ÖZET

Amaç: Hipotiroidizm, tüm dünyada yaygın görülen hem fizyolojik hem de psikolojik olmak üzere, yaşam kalitesi üzerinde önemli olumsuz etkisi olabilen, yaşam boyu süren metabolik yavaşlamayla giden kronik hastalıktır. Tedavi ile ötiroidizm sağlanmasına rağmen semptomların devam ettiğine dair kanıtlar da mevcuttur. Biz bu çalışmamızda; otoimmün tiroidit veya total tiroidektomiye bağlı hipotiroidik hastaları ötiroidizm halinde klinik-biyokimyasal açıdan karşılaştırmalı değerlendirerek; tiroid hormon replasmanının etkinliği ve otoimmünitenin etkisini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışma, hastanemiz iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniğine başvuran otoimmün tiroidit tanılı 30 hasta, total tiroidektomili 30 hasta olmak üzere toplam 60 hasta ve 30 sağlıklı kontrol bireyin dahil edildiği prospektif kesitsel bir çalışmadır. Veriler, katılımcıların sosyodemografik özellikleri, vital bulguları ve klinik özelliklerini içeren hasta bilgi formu, hipotiroidiye özgü semptom ve bulguların sorgulandığı Billewicz Skoru ve yaşam kalitesi ile ilgili durumun sorgulandığı uluslararası SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği ile toplandı. Ek olarak biyokimyasal ve hormonal profilleri ölçülerek kaydedildi.

Bulgular: Haftalık LT4 dozu tiroidektomiye bağlı hipotiroidi grubunda daha yüksek saptandı, serum sT4 seviyeleri de bu grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken serum sT3 seviyelerinde fark saptanmadı. LT4 dozu ile SF 36 ruhsal sağlık ve sosyal işlevsellik alt parameterleri arasında negatif korelasyon mevcuttu. Serum kolesterol seviyeleri otoimmün tiroidit grubunda, kan basıncı seviyeleri tiroidektomili grupta daha yüksek olarak saptandı. Hipotiroidili hastaların Billewicz alt parametreleri ve toplam skor sınıflamaları açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Yine SF-36 yaşam kalite ölçeği alt parametreleri fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, enerji/canlılık, ruhsal sağlık ve genel sağlık algısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü.

Sonuç: Çalışma ile elde edilen verilere göre, otoimmünitenin klinik, biyokimyasal ve yaşam kalitesi üzerine ek katkısı bulunmamaktadır ancak hipotiroidili hastalar tedavi altında ötiroid olsalar dahi semptomlar ve yaşam kalitesi açısından aralıklarla değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidi, otoimmün tiroidit, L-tiroksin, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Aim: Hypothyroidism is a common chronical disease worldwide, leading to a lifelong metabolic slowdown that can have a significant negative impact on the quality of life, both physiologically and psychologically. Despite achieving euthyroidism with replacement, there is evidence that symptoms persist. In this study, we aim to examine the effectiveness of thyroid hormone replacement and the effect of autoimmunity from a clinical-biochemical point of view by evaluating the euthyroidic patients both due to autoimmune thyroiditis or total thyroidectomy comparatively.

Material and Method: The study is a prospective cross-sectional study consisting of a total of 60 patients and 30 healthy control individuals. Of 60 patients, there are 30 cases diagnosed with autoimmune thyroiditis and 30 patients with total thyroidectomy who applied to the internal medicine and endocrinology outpatient clinics of our hospital. The data was collected and maintained with a patient information form, which includes the sociodemographic characteristics, vital signs and clinical characteristics of the participants, the Billewicz Score in which hypothyroid-specific symptoms and signs are questioned, and the international SF-36 Quality of Life Scale in which the status of the quality of life is questioned. In addition, biochemical and hormonal profiles were measured and recorded.

Results: Weekly LT4 dosage was found to be higher in thyroidectomy-induced hypothyroidism group, serum fT4 levels were also statistically significantly higher in this group, whereas it was revealed that there was no difference in serum fT3 levels. There was a negative correlation between LT4 dose and SF 36 mental health and social functionality sub-parameters. Serum cholesterol levels were higher in the autoimmune thyroiditis group, and blood pressure levels were higher in the thyroidectomized group. There was no significant difference between the two patient groups in terms of Billewicz sub-parameters and total score classifications of hypothyroid patients. Similarly, physical function, physical role disability, emotional role difficulty, energy/vitality, mental health and general health perception, which belong to the SF-36 life quality scale sub-parameters, were considerably lower than the control group.

Conclusion: According to the data that obtained with the study, autoimmunity has no additional contribution on clinical, biochemical worsening and life quality, whereas even if hypothyroidic patients become euthyroid, they still should be evaluated periodically for symptoms and quality of life.

Keywords: Hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, L-thyroxine, quality of life

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren normal seviyedeki tiroid hormonlarının etkisizliği sonucu ortaya çıkan, metabolik yavaşlama ile giden bir hastalıktır (1). Tedavi edilmezse, ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Klinik prezentasyondaki çeşitlilik ve spesifik semptom olmaması nedeniyle, hipotiroidi tanısı genellikle biyokimyasal testlere dayanılarak konur (2). Hipotirodi, kadınlarda erkeklere oranla 5-8 kat daha fazla görülmektedir (1).

Hipotiroidi primer (tiroid hormon eksikliğine bağlı), sekonder (TSH (tiroid uyarıcı hormon) eksikliğine bağlı), tersiyer (TRH (tirotropin salgılatıcı hormon) eksikliğine bağlı) ve periferal (ekstratiroidal) olarak sınıflandırılabilir. Santral hipotiroidizm (hem sekonder hem de tersiyer dahil) ve periferik hipotiroidizm nadirdir ve vakaların %1'inden azını oluşturur (3). Ciddi iyot eksikliği (İE) olan bölgelerde hipotiroidinin en sık nedeni İE'dir (1). İyotun yeterli olduğu bölgelerde, hipotiroidizmin en yaygın nedeni kronik otoimmün tiroiditttir (4). Hipotiroidizmin belirtilerinin çoğu tiroid hormon eksikliğinin neden olduğu iki mekanizma üzerinden gelişir. İlk mekanizma metabolik süreçlerin yavaşlaması olup yorgunluk, yavaş hareket ve konuşma, soğuk intoleransı, kabızlık, kilo alımı, derin tendon reflekslerinde gevşemede gecikme ve bradikardi gibi anormalliklere neden olur. İkinci mekanizma olan dokuların interstisyel boşluklarında matriks glikozaminoglikanların birikmesi de kaba saç ve cilde, şişkin yüze, dilin büyümesine ve ses kısıklığına neden olabilir (1, 5, 6).

Tedavinin amacı, sentetik tiroksinin (T4, levotiroksin) oral yoldan uygulanmasıyla tiroid hormon eksikliğinin spesifik semptom ve bulgularının kaybolması ile klinik ötiroidizm, serum TSH ve sT4'ün normalleşmesi ile biyokimyasal ötiroidizm sağlanması, tiroid hormon eksikliği ile ilişkili olabilen spesifik kardiyovasküler risk faktörlerinin (dislipidemi, diyastolik disfonksiyon ve diyastolik hipertansiyon, endotel disfonksiyonu ve insülin direnci) iyileştirilmesi veya tersine çevrilebilmesidir (7, 8).

Hipotiroidizm, hem fizyolojik hem de psikolojik olmak üzere, yaşam kalitesi (QoL) üzerinde önemli ölçüde olumsuz etkisi olabilen, yaşam boyu süren kronik bir hastalıktır (9). Tedaviye rağmen devam eden semptomlara dair kanıtlar da mevcuttur

(10). Hashimoto tiroiditi olan hastalar, otoimmün olmayan tiroid bozuklukları olan hastalara göre daha sık semptom bildirirler. Bu nedenle, anti-tiroid antikorları, Hashimoto tiroiditi olan kişilerde azalmış yaşam kalitesi ile ilişkili olabilir (11).

Bu çalışma otoimmün tiroidit ve total tiroidektomiye bağlı hipotiroidik hastaları tiroid hormon replasmanı ile TSH normal aralıkta iken klinik-biyokimyasal açıdan karşılaştırmalı değerlendirerek; tiroid hormon replasmanının etkinliği ve otoimmünitenin etkisini incelemek amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPOTİROİDİ

2.1.1. Tanımı

Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren normal seviyedeki tiroid hormonlarının etkisizliği sonucu ortaya çıkan, metabolik yavaşlama ile giden bir hastalıktır (1). Tedavi edilmezse, ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Klinik prezentasyondaki çeşitlilik ve spesifik semptom olmaması nedeniyle, hipotiroidi tanısı genellikle biyokimyasal testlere dayanılarak konur. Aşikâr veya klinik primer hipotiroidi, referans aralığının üzerindeki TSH konsantrasyonları ve referans aralığının altındaki serbest tiroksin(T4) konsantrasyonları olarak tanımlanır. Genellikle erken tiroid yetmezliğinin bir işareti olarak kabul edilen hafif veya subklinik hipotiroidi, referans aralığın üzerindeki TSH konsantrasyonları ve normal aralıktaki serbest tiroksin konsantrasyonları ile tanımlanır (2).

2.1.2 Tarihçe

1800’lü yıllarda yayınlanan makalelerde daha çok miksödem ve kretenizmden bahsedilmesine rağmen yazarlar tiroid bezinin temel nedensel öneminin farkında değildi (12). Nisan 1883'te Berlin'de Profesör Theodor Kocher, tiroidin çıkarılması hakkında bir makalede parsiyel ameliyat geçiren hastalar ile total tiroidektomi sonrası hastalar arasında seyrin önemli ölçüde farklı olduğundan bahsetmiştir. Tiroidin tamamını çıkardığı hastalarda var olan semptomların, kretinizmli hastalarda bulunan semptomlara açıkça benzediği sonucuna varmıştır (13).

19. yüzyılın sonunda, hipotiroidizmin tiroidde bir veya daha fazla maddenin hiposekresyonu ile ortaya çıktığı varsayılmıştır. Almanya'da Baumann tarafından 1895'te tiroid dokusunda iyottan zengin bir madde (iyodin) bulunmuştur ve bu madde miksödem tedavisinde etkilidir. Bu bulgu, iyotun bir şekilde tiroid fonksiyonu için çok önemli olduğunu göstermiştir (14).

1912'de Hashimoto, struma lenfomatoza adını verdiği kronik tiroid bozukluğu olan dört hastayı tanımlamıştır. Bu hastaların tiroid bezleri, yaygın lenfositik infiltrasyon, fibrozis, parankimal atrofi ve bazı asiner hücrelerde eozinofilik değişiklik ile karakterize edilmiştir. Hastalık Hashimoto tiroiditi, kronik tiroidit,

lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr ve son zamanlarda otoimmün tiroidit olarak adlandırılmıştır (15).

2.1.3. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ‘’NHANES III’’ çalışmasına göre; 12 yaş ve üzerinde aşikâr hipotiroidizm prevalansının %0,3 ve subklinik hipotiroidizm prevalansının %4,3 olduğu bulunmuştur (4). Dokuz Avrupa ülkesindeki çalışmaların bir meta-analizi, hem aşikâr hem de subklinik vakalar dahil olmak üzere teşhis edilmemiş hipotiroidizmin prevalansını yaklaşık %5 olarak tahmin etmiştir (16). Hipotiroidi insidansı yıllık; kadınlarda 1000’de 3,5, erkeklerde 0,6 olarak verilmektedir. Hipotirodi, kadınlarda erkeklere oranla 5-8 kat daha fazla görülmektedir (1). Etnik farklılıklara ilişkin veriler az olmakla birlikte, hipotiroidi kadınlarda, yaşlılarda (>65 yaş) ve beyaz ırkta daha sık görülür (2).

2.1.4. Etiyopatogenez ve Risk Faktörleri

Tiroid bezi birbiriyle ilişkili iki hormon olan tiroksin (T4) ve triiodotironinin (T3) sentez ve salınmasından sorumludur. Tiroid hormonları gelişim süreci içerisinde hücre farklılaşmasında kritik rol oynarlar ve yetişkinlerde termojenik ve metabolik homeostazisin idamesine yardımcı olurlar. T4, tiroid bezinin ana ürünüdür, ancak T3 daha aktif hormondur. T3'ün yaklaşık yüzde 80'i, ekstratiroidal dokuda T4'ün 5'-deiyodinasyonu ile oluşturulur. Hipotalamik TRH tiroidin hormon sentez ve salınımını uyaran TSH’un hipofizer yapımını uyarır. Tiroid hormonları negatif feedback ile TRH ve TSH yapımını inhibe ederler. Bu eksenin ayar noktası TSH tarafından oluşturulur (17).

Hipotiroidi primer (tiroid hormon eksikliğine bağlı), sekonder (TSH eksikliğine bağlı), tersiyer (tirotropin salgılatıcı hormon eksikliğine bağlı) ve periferal (ekstratiroidal) olarak sınıflandırılabilir. Santral hipotiroidizm (hem sekonder hem de tersiyer dahil) ve periferik hipotiroidizm nadirdir ve vakaların %1'inden azını oluşturur (3).

Ciddi iyot eksikliği (İE) olan bölgelerde hipotiroidinin en sık nedeni İE’dir.(1) İyotun yeterli olduğu bölgelerde, hipotiroidizmin en yaygın nedeni kronik otoimmün tiroiditttir. Otoimmün tiroiditli hastaların çoğunda yüksek konsantrasyonlarda anti-tiroid antikorları (ağırlıklı olarak tiroid peroksidaz (TPO) antikorları ve tiroglobulin (Tg) antikorları) mevcuttur. Genel popülasyonun yaklaşık

%11'inde TPO antikorları yüksek konsantrasyonlarda bulunur (4). Otoimmün tiroidit reprodüktif çağdaki kadınlarda en sık görülen endokrin otoimmün bozukluktur. Kronik otoimmün tiroiditin insidansı kadınlarda 1000'de 3.5 olup erkeklerde görülme sıklığından 4.4 kat daha yüksektir (18). Subklinik hipotiroidizmi olan hastalarda TPO antikor ölçümleri, aşikâr hastalığa ilerlemeyi öngörmeye yardımcı olur (19). Otoimmün tiroiditin altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir ancak hem genetik hem de çevresel faktörler söz konusudur. Sigara içenler, içmeyenlere göre daha düşük TPO antikor konsantrasyonlarına sahiptir ve otoimmün tiroidit insidansı sigarayı bıraktıktan sonra artar (20,21). Otoimmün tiroiditte rol oynayan diğer çevresel faktörler; D vitamini, selenyum eksikliği ve orta düzeyde alkol alımıdır (22).

İyot, tiroid hormonunun önemli bir bileşenidir. İyot eksikliği guatr, tiroid nodülleri ve hipotiroidizme neden olabilir. İyot eksikliğinin en ciddi sonucu kretenizmdir (fetal hayat ve çocuklukta aşırı hipotiroidizm sonucu zihinsel ve fiziksel gelişimde gerilik) (23).

İyot içeren ilaçlar (örneğin; amiodaron), aşırı iyot yüklenmesi yoluyla tiroid hormonu üretimini kısıtlayabilir ve tiroid hormon sentezini bloke edebilir (Wolff-Chaikoff etkisi). Amiodaron ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %14'ünde hipotiroidizm gelişir (24). Lityum ise tiroid hormon sentezi ve salınımı üzerindeki etkileriyle hipotiroidizme neden olur (25). Tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib, sorafenib), interferon-alfa, talidomid, bazı monoklonal antikorlar, antiepileptik ilaçlar ve çoklu ilaca dirençli tüberkülozun tedavisine yönelik ilaçlar da dahil olmak üzere birçok ilaç primer hipotiroidizme neden olabilir (2).

Hipotiroidizm genellikle baş boyun bölgesine uygulanan radyoterapinin geç bir komplikasyonu olarak görülebilir. Tek başına radyoterapi sonrası tiroid disfonksiyonu insidansı literatürde %3 ile %47 arasında değişmektedir. Boyun bölgesine radyoterapi ve hemitiroidektomi ile larenjektomi dahil boyun cerrahisi kombinasyonu, hipotiroidizm insidansını büyük ölçüde artırır. Kemoterapi eklenmesi muhtemelen çok az etkiye sahiptir veya hiç etkisi yoktur (26). Yakın zamanda radyasyon tedavisi sonrası hipotiroidizm gelişimi için risk faktörlerini inceleyen bir derlemede kadın cinsiyet, beyaz ırk, eşlik eden tiroid veya boyun cerrahisi önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (27). Hemokromatoz, lenfoma, sarkoidoz ve

riedel tiroiditi gibi infiltratif hastalıklar primer hipotiroidizme yol açabilir. Tiroidin *Pneumocystis jiroveci* gibi patojenlerle enfeksiyonu, bezin yeterince hasar görmesi durumunda tiroid hormonu üretiminin yetersiz olmasına neden olabilir. Bununla birlikte; kapsüllenmesi, yüksek iyot içeriği ve lenf drenajı nedeniyle tiroid enfeksiyonları nadirdir (28).

Santral hipotiroidizm nadirdir ve her iki cinsiyette eşit olarak görülür. Santral hipotiroidizm; düşük, normal, nadiren yüksek TSH konsantrasyonları ve orantısız olarak düşük serum sT4 konsantrasyonu ile tanımlanır(29). Hipotalamik ve hipofizer bozukluklar ile ilişkili olmak üzere daha sık hipofizer bozukluklardan kaynaklıdır. Santral hipotiroidizm vakalarının yarısından fazlasına hipofiz adenomları neden olur[4]. Santral hipotiroidizmin diğer nedenleri arasında kafa travmasına bağlı hipofiz veya hipotalamik disfonksiyon, hipofiz apopleksisi, Sheehan sendromu, operasyon, radyoterapi, genetik ve infiltratif hastalıklar yer alır. Birkaç ilacın (dopamin, somatostatin, glukokortikoidler gibi) hipotalamus-hipofiz-tiroid aksını etkilediği bilinmektedir (30).

Periferal (extra-tiroidal) hipotiroidizm iki başlık altında incelenebilir. Tüketim hipotiroidizmi tümör dokularında tiroid hormonunu inaktive eden deiyodinaz 3 enziminin anormal sekresyonundan kaynaklanır. Çok nadir olmakla birlikte bu tür aşırı ekspresyon şiddetli hipotiroidizme neden olabilir. Yüksek deiyodinaz 3 enzim konsantrasyonu ilk olarak infantil hepatik hemanjiyomatozlu yeni doğmuş bir bebekte tanımlanmıştır; ancak vasküler-fibrotik tümörleri ve gastrointestinal stromal tümörleri olan hastalarda da ortaya çıkabilir (31). Tiroid hormonuna duyarlılığın azalmasına bağlı doku spesifik hipotirodizme yol açan nadir genetik sendromlar (MCT8 (SLC16A2 olarak da bilinir), SECISBP2, THRA, THRB) da bir diğer periferal hipotiroidizm nedenidir. Bu hastalar genellikle normal TSH konsantrasyonlarına sahiptir; ancak dokuya özgü hipotiroidizm ile ortaya çıkabilir (32).

Tablo 1. Hipotiroidi Nedenleri

Primer Hipotiroidi

- Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto)
- Geçici tiroidit
  Sessiz tiroidit, postpartum tiroidit, viral (De Quervain tiroiditi)
- İyot eksikliği veya fazlalığı
- İyatrojenik
  Tiroidektomi/Tiroid cerrahisi
  RAİ veya boyuna radyasyon tedavisi sonrası
  Antitiroid tedavi
- Doğumsal tiroid agenezisi, disgenezisi veya tiroid hormon sentezinde kusurlar
- Tiroid gland infiltrasyonu
  İnfeksionlar (*Mikoplazma, Pneumocystis jiroveci)*, riedel tiroiditi, fibröz tiroidit, hemokromatoz, sarkoidoz, tiroid malignitesi
- Tionamidler, lityum, amiodaron, IF-a, IL-2, tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), monoklonal antikorlar (ipilimumab, nivolumab), anti epileptikler (valproat vb.)

Santral Hipotiroidi (Sekonder, Tersiyer)

- Hipotalamus ve hipofiz bölgesi enfarkt, travma ve tümörleri (kraniofarinjioma vb.)
- İnfiltratif hastalıkları (sarkoidoz, histiositoz, lenfoma, hemokromatoz)
- Hipofiz veya hipotalamus cerrahi veya ışınlaması
- Hemorajik nekroz (Sheehan Sendromu)
- TSH veya TRH direnci
- İlaçlar (dopamin, somatostatinler, glukokortikosteroidler ve retinoid X reseptör selektif ligandları)

Periferal Hipotiroidi

- Tüketim hipotiroidizmi
- Tiroid hormonuna duyarlılığın azalmasına bağlı doku spesifik hipotirodizme neden olan genetik sendromlar (MCT8 (SLC16A2 olarak da bilinir), SECISBP2, THRA, THRB mutasyonları)

2.1.5. Semptom ve Bulgular

Hipotiroidizm ister santral isterse primer nedenlerden kaynaklansın, hastalığın semptom ve belirtileri, tiroid hormon eksikliğinin şiddetine ve eksikliğin gelişme hızına göre değişir. Çoğu primer hipotiroidizm vakasında olduğu gibi kademeli bir tiroid fonksiyon kaybı olduğunda hipotiroidizm klinik olarak daha az belirgindir ve tiroidektomi veya ekzojen tiroid hormonunun aniden kesilmesinden sonra akut olarak geliştiği zamana göre daha iyi tolere edilebilir (33).

Hipotiroidizmin belirtilerinin çoğu tiroid hormon eksikliğinin neden olduğu iki mekanizma üzerinden gelişir. İlk mekanizma metabolik süreçlerin yavaşlaması olup yorgunluk, yavaş hareket ve konuşma, soğuk intoleransı, kabızlık, kilo alımı, derin tendon reflekslerinde gevşemede gecikme ve bradikardi gibi anormalliklere neden olur. İkinci mekanizma olan birçok dokunun interstisyel boşluklarında matriks glikozaminoglikanların birikmesi de kaba saç ve cilde, şişkin yüze, dilin büyümesine ve ses kısıklığına neden olabilir. Bu değişiklikler genellikle genç hastalarda daha kolay fark edilir ve yaşlı hastalarda yaşlanmaya bağlanabilir (1, 5, 6).

Hipotiroidizmin tipik klinik belirtileri, birlikte var olan tiroid dışı hastalıklara göre değişebilir. Ayrıca, hipotiroidizm santral kaynaklı olduğunda, hipogonadizm ve adrenal yetmezlik gibi endokrin yetersizliklerin belirtileri hipotiroidizmin belirtilerini maskeleyebilir. Graves hipertiroidizminin tedavisini hipotiroidi takip ettiğinde, oftalmopati ve vitiligo gibi Graves hastalığının bazı belirtileri hastanın yaşamı boyunca devam edebilir (33).

2.1.5.1. Dermatolojik Belirti ve Bulgular: Kan akışının azalması nedeniyle hipotiroidili hastalarda cilt soğuk ve soluktur. Epidermis, atrofik bir hücresel katman ve kuru pürüzlü cilde neden olan hiperkeratozu içerir (5).

Kalorigenez ve asiner bez salgısındaki azalma nedeniyle terleme azalır. Ciltte renk değişikliği olabilir. Saçlarda kabalaşma, saç dökülmesi, tırnaklarda kırılma görülebilir. Şiddetli hipotiroidizmde miksödem ortaya çıkar ve bu cildin glikozaminoglikanlarla infiltrasyonu ile birlikte su tutulmasından kaynaklanır. Vitiligo ve alopesi areata, Graves hipertiroidizminin tedavisinden sonra hipotiroidili hastalarda görülebilir (5).

2.1.5.2. Kardiyovasküler Belirti ve Bulgular: Hipotiroidizm ile ilişkili sistemik hipometabolizma, kalp hızı ve kasılmadaki azalmaların aracılık ettiği kalp debisinde bir azalmaya neden olur (6). Azalan kalp debisi hipotiroidili hastaların sık görülen şikayetlerinden olan efor kapasitesinin azalmasına ve efor sırasında nefes darlığına neden olur. Kalp hastalığı olan hastalarda hipotiroidizm geliştiğinde kalp yetmezliği veya anjina tetiklenebilir. Hipotiroidi hastalarında ayrıca; ventriküler fonksiyonu nadiren bozan perikardiyal efüzyon, periferal vasküler dirençte artış nedeniyle hipertansiyon, kolesterol metabolizma hızındaki azalmanın neden olduğu hiperkolesterolemi de görülebilir (33).

2.1.5.3. Gastrointestinal Belirti ve Bulgular: Hipotiroidili hastaların en sık şikayetlerinden biri bağırsak motilitesinin azalmasına bağlı kabızlıktır. Halihazırda kabızlığı olan ötiroid hastalar hipotiroidi haline geldiğinde kabızlıkları kötüleşir (34).

Hipotiroidili hastalarda tat duyusunda azalma, anti parietal hücre antikorlarının varlığına bağlı mide atrofisi de görülebilir. Kronik otoimmün tiroidite bağlı hipotiroidili hastaların yüzde 10'unda pernisiyöz anemi görülür. Çölyak hastalığı hipotiroidili hastalarda genel popülasyona göre dört kat daha sık görülür. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı da hipotiroidili hastalarda görülebilir. Metobolik hızın azalması ve glikozaminoglikanlardan zengin sıvı birikimine bağlı orta derecede kilo artışı sık görülen bir bulgudur. Ancak, belirgin obezite hipotiroidizmin özelliği değildir (33).

2.1.5.4. Genito-Üriner Sistemdeki Belirti ve Bulgular: Hipotiroidizmi olan kadınlarda oligomenore, amenore ya da hipermenore-menoraji görülebilir. Yapılan çalışmalarda anormal döngüleri olan hipotiroidili kadınların neredeyse yarısında anormalliklerin T4 tedavisine rağmen devam ettiği görülmüştür. Bu menstruel siklus değişiklikleri doğurganlığın azalmasına neden olur ve hamilelik meydana gelirse, erken kürtaj olasılığı artar (35). Hipotiroidili hastalarda meydana gelebilen hiperprolaktinemi bazen amenore veya galaktoreye neden olacak kadar şiddetlidir (36).

Hipotiroidizmde serum seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) konsantrasyonu düşük olabilir. Bu, serum seks hormon toplamını düşürür ancak serbest seks hormonu konsantrasyonlarını düşürmez, bu değişiklik gonadal fonksiyonun değerlendirilmesinde yanıltıcı olabilir. Bununla birlikte, hipotiroidizmi olan bazı erkeklerin serum serbest testosteron konsantrasyonları düşük; ancak serum luteinize edici hormon konsantrasyonları normaldir, bu da hipotiroidizmin hipotalamus veya hipofiz üzerinde doğrudan bir etkisi olduğunu düşündürür ki bu hastaların serum serbest testosteron konsantrasyonları T4 tedavisi ile yükselir (37). Azalmış libido, erektil disfonksiyon ve gecikmiş boşalma, hipotiroidili erkeklerin yüzde 64'ünde bulunur (38).

2.1.5.5. Nörolojik Belirti ve Bulgular: Hashimoto ensefalopatisi veya ense-faliti, Hashimoto tiroiditinin nadir bir komplikasyonudur. Nörolojik komplikasyonlar bazen tiroid disfonksiyonu ile ilişkilidir ancak bu ensefalopatisi olan hastalar genel-

likle ötiroiddir. Sıklıkla miyoklonus ve tremorla birlikte nöbetler ve felç benzeri ataklar subakut veya akut ensefalopati olarak ortaya çıkabilir. Hashimoto ensefalopatisi; tiroid spesifik otoantikorların yükselmesi ile ilişkili, tedavi edilebilir, steroide yanıt veren, ilerleyici veya tekrarlayan ensefalopatidir (39).

Şiddetli hipotiroidizm travma, enfeksiyon, soğuğa maruz kalma veya yanlışlıkla hipnotik veya opioid uygulaması ile komplike hale geldiğinde miksödem koması oluşabilir. Hipotermik, hiperkapnik ve hiponatremik koma hastalarında tanıdan şüphelenilmelidir (40).

Karpal tünel sendromu da hipotiroidizmin sık görülen bir komplikasyonudur ve genellikle tiroid hormon tedavisi ile geri dönüşümlüdür (41).

2.1.5.6. Kas İskelet Sistemindeki Belirti ve Bulgular: Hipotiroidili erişkinlerde kas tutulumu yaygındır. Semptomlar kuvvetsizlik, kramplar ve miyaljileri içerebilir. Serum CK (kreatin kinaz) sıklıkla yükselir ve CK yükselmesinin derecesi, kas hastalığının klinik belirtilerinin ciddiyeti ile korele değildir. Hipotiroidili hastalarda eklem ağrıları, kas ağrıları ve kas gerginliği de sık görülmese de ortaya çıkabilir (42). Hipotiroidi hastalarında genel popülasyona kıyasla, muhtemelen azalmış renal plazma akışına ve bozulmuş glomerüler filtrasyona sekonder olarak artan bir hiperürisemi ve gut prevalansı da bildirilmiştir (43).

2.1.5.7. Oküler Belirti ve Bulgular: Periorbital ödem jeneralize gode bırakmayan ödemin bir belirtisi olarak ortaya çıkar. Ek olarak Graves hipertiroidizminin tedavisinden sonra hipotiroidizm geliştiğinde Graves oftalmopatisi devam edebilir. Bu nedenle, periorbital ödem ayrıca oftalmopatinin bir belirtisi olabilir, bu durumda hastada değişken derecelerde bakış, gözlerde çıkıntı ve ekstraoküler kas zayıflığı da olabilir (44).

2.1.6. Tanı

Hipotiroidizmin teşhisi erişkinlerde semptomların özellikle hafif vakalarda spesifik olmaması ve sıklıkla diğer nedenlere veya yaşlanma sürecinin kendisine atfedilmesi nedeniyle kolay değildir. Bu özellikle yaşlı hastalarda bir problemdir; çünkü yorgunluk, konsantrasyon eksikliği, kuru cilt ve diğer pek çok semptom yaşlanma sürecinin bir parçası olarak kabul edilir (45). Prevalansın yaşa göre artması ve laboratuvar ölçümleri yapılmadan tanının ekarte edilememesi nedeniyle, belirli bir yaştan sonra tiroid hastalıklarının rutin olarak taranması birçok kılavuzda öneril-

mektedir (46). Amerikan Tiroid Derneği hem kadınları hem de erkekleri 35 yaşında ve sonrasında her 5 yılda bir taramayı önermekle birlikte Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği de özellikle kadınlarda olmak üzere daha yaşlı hastaların taranmasını önermektedir (47, 48).

Hipotiroidizm, düşük kan tiroid hormonu seviyeleri ile karakterizedir. Primer hipotiroidizm tanısı karakteristik klinik özellikler ile referans aralığın üstünde bir serum TSH ve referans aralığın altında T4 (veya T3) ile konur. Subklinik hipotiroidizm, referans aralığının üzerinde serum TSH ve referans aralığı içinde serum T4 (ve/veya T3) bulgularıyla biyokimyasal bir tanıdır (49).

Santral hipotiroidizmin belirtileri primer hipotiroidizminkilere benzer olsa da bunlar kombine hipofizer hormon eksikliği semptomlarıyla maskelenebilir. Hipotalamik/hipofiz hastalığı açısından değerlendirilen hastalarda santral hipotiroidizm tanısı düşük/normal TSH'a eşlik eden düşük serum sT4 düzeyi ile biyokimyasal olarak konur (50). Hipotalamik-hipofiz ekseninin anatomisinin veya fonksiyonunun bozulmasından kaynaklanabilecek şüpheli sekonder hipotiroidizm vakalarında, TSH düzeyi tiroid fonksiyonunu değerlendirmede doğru bir belirteç olmamakla birlikte bu hastalarda serum sT4 seviyesi, tiroid hormonu üretiminin daha güvenilir belirtecidir (51).

TPO ve Tg antikorları, hemen hemen tüm Hashimoto tiroiditi vakalarında pozitiftir. Hipotiroid hastalarda tiroid antikorlarının ölçülmesi etiyolojinin belirlenmesine yardımcı olabilir ve ayrıca guatr veya subklinik hipotiroidizmli hastalarda otoimmün tiroidite ilerleme riskini değerlendirmede prognostik değere sahiptir. Antikor pozitif bireylerin hipotiroidizm geliştirme riskinin çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir ve tiroid antikorlarının ölçülmesi, diğer otoimmün durumlar için risk altında olabilecek hastaları da tanımlar (47).

Yüksek serum TSH seviyesinin ayırıcı tanısında TSH veya tiroid hormonuna direnç, ötiroid hasta sendromunda iyileşme dönemi, TSH salgılayan hipofiz adenomları ve primer adrenal yetmezlik düşünülmelidir (52).

Diğer rutin laboratuvar test parametrelerindeki bazı anormallikler olası tespit edilmemiş hipotiroidizmi düşündürebilir. Serbest su atılımının azalmasının neden olduğu hiponatremi, orta ve şiddetli primer hipotiroidizm vakalarını komplike hale getirebilir (51). Miyopatiyi hızlandıracak kadar şiddetli olan primer hipotiroidizm

vakaları, artmış kreatin fosfokinaz seviyeleri ile ortaya çıkabilir (42). Saptanabilir herhangi bir hemoglobinopati veya demir eksikliği durumu ile ilişkili olmayan bir hipokromik mikrositik anemi, orta dereceli primer hipotiroidizm vakalarının %15'ine kadar görülebilir (53). Primer hipotiroidizmi olan hastalarda homosistein ve lipoprotein (a) seviyeleri artabilir ve potansiyel olarak aterosklerotik hastalık riskinde artışa katkıda bulunur (54).

Hipotiroidili hastaların değerlendirilmesinde iki boyutlu ultrasonografi görüntüleme kullanılabilir. Hashimoto tiroiditinde sıklıkla heterojen bir patern görülür ve bezin hipoekojenite derecesi hastalığın evresi ile korele gibi görünmektedir (55). Ultrasonografi bulguları Anti-TPO pozitifliği ve otoimmün tiroid disfonksiyonu varlığı ile yüksek oranda ilişkilidir. Nodüler hastalığı olan hastalarda, hastanın otoimmün aracılı nodüler tiroidi varsa ve hipotiroidizm geliştirme riski altındaysa, ince iğne aspirasyon biyopsisi hastalığın belirlenmesinde sınırlı bir rol oynayabilir (56).

2.1.7. Tedavi

Çoğu hastada hipotiroidizm, ömür boyu tedavi gerektiren kalıcı bir durumdur. Hipotiroidizm geçici (ağrısız tiroidit veya subakut tiroiditten sonra olduğu gibi) veya geri dönüşümlü (kesilebilecek bir ilaca bağlı) olmadıkça, tedavi tiroid hormon replasmanından oluşur. Tedavinin amacı, sentetik tiroksinin (T4, levotiroksin) oral yoldan uygulanmasıyla tiroid hormon eksikliğinin spesifik semptom ve bulgularının kaybolması ile klinik ötiroidizm, serum TSH ve sT4'ün normalleşmesi ile biyokimyasal ötiroidizm sağlanması, tiroid hormon eksikliği ile ilişkili olabilen spesifik kardiyovasküler risk faktörlerinin (dislipidemi, diyastolik disfonksiyon ve diyastolik hipertansiyon, endotel disfonksiyonu ve insülin direnci) iyileştirilmesi veya tersine çevrilebilmesidir (7, 8).

Aşikâr hipotiroidizm, zorunlu tedavi gerektiren ciddi tiroid hormon eksikliğidir. Subklinik hipotiroidizmde TSH ≥ 10 mU/L olduğunda aşikâr hastalığa ilerleme riski yüksek olması ve kardiyovasküler riskin artması nedeniyle erişkinlerde tedavi önerilmektedir. Büyük prospektif çalışmalardan elde edilen iki önemli meta-analiz, ciddi subklinik hipotiroidizmi olan tedavi edilmemiş hastalarda kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı olayları ve mortalite riskinde artışla birlikte negatif kardiyovasküler sonuçları belgelemiştir (8). Buna karşılık randomize kontrollü çalışmalarla da tedavi yararına dair kanıt bulunmadığından, hafif subklinik hipotiroidizmin (TSH

4.5-10 mU/L) tedavi edilip edilmeyeceği konusunda tartışmalar devam etmektedir (57). Yaşlılarda ve asemptomatik hastalarda hafif subklinik hipotiroidinin tedavisi önerilmemekte; ancak hamile kadınlarda önerilmektedir (58). Santral hipotiroidizmin başlangıcı serum sT4 seviyesinin takibi ile değerlendirilmeli ve serum sT4 seviyeleri %20 veya daha fazla düştüğünde veya hipofiz hastalığı belirtileri olan semptomatik hastalarda tedaviye başlanmalıdır (59).

Yetişkinlerde T4'ün ortalama replasman başlangıç dozu günde yaklaşık 1,6 mcg/kg'dır (70 kg'lık bir yetişkinde 112 mcg/gün), ancak gerekli doz aralığı 50 ila ≥200 mcg/gün arasında değişen geniş bir aralıktadır. T4 gereksinimleri toplam vücut ağırlığından ziyade yağsız vücut kütlesi ile daha iyi ilişkilidir (60). Bir çalışmada, tiroidektomi sonrası ortalama tam replasman dozu vücut kitle indeksi (VKİ) <25 kg/m^2 için 1.76 mcg/kg, VKİ 25-29 kg/m^2 için 1.47 mcg/kg, VKİ 30-34 kg/m^2 için 1.42 mcg/kg, VKİ 35-39 kg/m2 için 1,27 mcg/kg ve VKİ 40 kg/ m^2 üzeri için 1,28 mcg/kg saptanmıştır (61).

Yaşlı hastalarda hipotiroidizmin başlangıç tedavisi, sağlıklı genç hastalar için genellikle reçete edilenden daha düşük dozlar ile (örn. 0.25 ila 0.5 mcg/kg/gün) olmalıdır. Başlangıç dozunun kardiyovasküler toleransı değerlendirildikten sonra, dört ila altı haftada bir tekrarlanan TSH ölçümü ile 12.5-25 mcg kademeli olarak artırılması önerilir (62).

Aşikâr hipotiroidizmi olan ve gebelik planlayan kadınlarda önce LT4 replasman tedavisi ile TSH ve tiroid hormon düzeyleri normalleştirilmelidir. Amerikan Tiroid Derneği gebelik öncesi serum TSH düzeyini <2,5 mU/L olarak belirtir (63). TSH <1.5 mU/L'de tutulursa, erken gebelikte hafif hipotiroidi riski daha da azalır (64). Hamilelik sırasındaki fizyolojik değişiklikler nedeniyle ötiroidizmi sürdürmek için levotiroksin dozunun artırılması amacıyla bu hastalar hamile kaldıklarında dozlarını %30 artırmaları konusunda bilgilendirilmelidir (65).

Biyokimyasal olarak ötiroid bir duruma ulaşılmasına rağmen, bazı hastalar hipotiroidizme bağlı olduğu düşünülen önemli yorgunluk, kilo ve azalmış nörobilişsel işlev sorunları yaşamaya devam eder. Bu tip olgularda LT3+LT4 kombine tedavisi düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda, LT3+LT4 kombine tedavisinin LT4 tedavisine üstün olduğuna yönelik kanıtlar yetersizdir ve bu 2014 Amerikan Tiroid Derneği kılavuzlarıyla uyumludur. Tiroid ekstresi ve T3 kullanılmamalıdır (1,66).

Levotiroksin ince bağırsakta emilir ve sabah kahvaltıdan 30-60 dakika önce alınması tavsiye edilir. Bazı durumlarda yatmadan önce (son yemekten 2-3 saat sonra) alım emilimi iyileştirebilir ve uyumu arttırdığı düşünülebilir (67). Demir sülfat, kalsiyum karbonat, proton pompa inhibitörleri, sukralfat, alüminyum içeren anti asitler ve orlistat gibi bazı ilaçlar levotiroksinin emilimini veya metabolizmasını etkileyebilir. Levotiroksin emilimini azaltan gastrointestinal durumlar arasında *Helicobacter pylori* gastriti, çölyak hastalığı ve otoimmün atrofik gastrit bulunur (2).

2.2. YAŞAM KALİTESİ

Yaşam kalitesi (QoL), Dünya Sağlık Örgütü tarafından 'Hastanın, hem içinde yaşadığı kültürel yapı ve değerler sistemi bağlamında, hem de kendi amaçları, beklentileri, standartları ve endişeleri açısından, yaşamdaki durumu ile ilgili kişisel algısı' olarak tanımlanmıştır.

Geleneksel olarak, tıp ve sağlık araştırmalarında yaşam kalitesi değil biyomedikal sonuçlar başlıca sonlanım noktaları olmuştur. Bununla birlikte; son on yılda, daha fazla araştırma hastaların yaşam kalitesine odaklanmış ve yaşam kalitesi değerlendirmelerinin kullanımı artmıştır. Böylece yaşam kalitesi sağlık ve tıp alanlarında araştırma ve uygulama için önemli bir kavram ve hedef olarak yerleşmiştir (68).

Yaşam kalitesi, sağlık durumu ve tedavi etkilerinin değerlendirilmesinde önemli bir sonuç ölçümüdür. İyileşen hastalar ve uzun süre hayatta kalanlar, tedavileri tamamlandıktan çok sonra da devam eden sorunlar yaşayabilirler. Bu geç sorunlar, QoL değerlendirmesi yapılmadan gözden kaçabilir. Yaşam kalitesi tıbbi karar verme için de önemlidir; çünkü yaşam kalitesi tedavi başarısının bir göstergesidir ve bu nedenle prognostik öneme sahiptir ve klinik çalışmalarda QoL'nin rutin değerlendirmesine ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir (69).

EuroQol Index (EQ-5D), Medical Outcomes Study Questionnaire Short Form 36 Health Survey (SF-36), Schedule for the Evaluation of the Individual Quality of Life (SEIQoL) gibi ölçekler hastaların yaşam kalitesini ölçmek için kullanılabilir (70).

2.3. HİPOTİROİDİ VE TİROİD HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ İLE YAŞAM KALİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Hipotiroidizm, hem fizyolojik hem de psikolojik olmak üzere, yaşam kalitesi üzerinde önemli ölçüde olumsuz etkisi olabilen, yaşam boyu süren kronik bir hastalıktır (9). Hem aşikâr hem de subklinik hipotiroid hastalığı olan hastalarda, sağlık durumunda ve yaşam kalitesinde bozulmaya yol açabilecek semptomlar olabilir. Tedaviye rağmen devam eden semptomlara dair kanıtlar da mevcuttur. Bu nedenle hipotiroidili hastalarda uygun hasta yönetimi için yaşam kalitesi ve semptomların değerlendirilmesi önemlidir ve klinisyenler için hastalığın progresyonunun takibine ek olarak hastanın bakış açısının izlenmesi de çok yararlıdır (10).

Hashimoto tiroiditi olan hastalar, otoimmün olmayan tiroid bozuklukları olan hastalara göre daha sık semptom bildirirler. Bu nedenle, anti-tiroid antikorları, Hashimoto tiroiditi olan kişilerde azalmış yaşam kalitesi ile ilişkili olabilir. Ötiroidizmde bile devam eden semptomların etiyolojisi bilinmemektedir. Hashimoto tiroiditi olan kişilerde anti-tiroid antikorları ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği 13 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde; dört çalışma, anti-tiroid antikorlarının varlığı ile düşük yaşam kalitesi arasında anlamlı bir korelasyon bulmuştur. Beşinci bir çalışma, daha yüksek antikor seviyeleri ile düşük yaşam kalitesi arasında önemli bir korelasyon bulmuştur (71).

Hashimoto tiroiditi hastalarında medikal tedavi ve tiroidektominin karşılaştırıldığı bir çalışmada; histolojik olarak doğrulanmış Hashimoto tiroiditi hastalarında hastalıklı tiroid bezinin tamamen çıkarılmasından sonra sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ve yorgunlukta iyileşme, serum anti-TPO antikor titre düzeylerinde normalleşme gösterilmiştir (72).

Hipotiroidizm için oral verilen tablet tedavisi rejiminin enjektabl ve benzeri diğer tedavi yöntemleri ile karşılaştırıldığında memnuniyetsizlik nedeni olması beklenmemektedir. Bununla birlikte; hipotiroidili bazı hastalar, tiroid fonksiyon bozukluğunun başlangıcından önceki dönemdeki kadar iyi hissetmedikleri için tiroksin tedavisinden memnun olmayabilirler. Birçoğu tiroksin tedavisi alırken kalıcı semptomlardan şikayet eder. Tiroksin replasmanı yapılan hastalar, tiroid hastalığı

olmayan benzer yaş ve cinsiyetteki kontrollerle karşılaştırıldığında, TSH seviyeleri normal laboratuvar referans aralığında olmasına rağmen, psikolojik iyilik halinde bozulma olabilir. Bu tür hastaların mevcut tedavilerinden memnun olmayabilirler (9).

3.MATERYAL VE METOD

Araştırmaya Temmuz 2021-Mayıs 2022 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından hipotiroidi tanısıyla takip edilen otoimmün tiroidit tanılı 30 hasta, total tiroidektomili 30 hasta olmak üzere toplam 60 hasta ve 30 sağlıklı kontrol birey dahil edilmiştir. Araştırmamız, random seçilen hastalarla yapılmış prospektif kesitsel bir çalışmadır.

Çalışma için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 07.06.2021 tarih ve 11/05 no kararı ile izin alınmıştır (Ek-1).

Çalışmanın bütçesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi 18-01-2022 tarih ve 84463016/8 nolu uygun bulma kararı ile kurum bütçesinden karşılanmıştır (Ek-3).

Hastalarla paylaşılan onam formu ise; Ek-4'te sunulmuştur.

Çalışmaya dahil edilme şartları;

- Hipotiroidi tanısı kesinleşmiş premenapozal 18 yaşın üzeri kadın hastalar,
- Tiroidektomili hastalardan malignite dışı nedenle opere olmuş olanlar,
- Tiroid hormon replasman tedavisi ile TSH normal aralıkta olanlar,
- Okur-yazar olup anketleri uygulayabilecek mental düzeye sahip olanlar.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- Onam vermeyenler,
- Kontrolsüz diyabetes mellitusu (HBA1C $\geq$ 8) olanlar,
- Kontrolsüz hipertansiyonu olanlar,
- Anemisi (Hb $\leq$ 10) olanlar,
- Bilinen kas ve psikiyatrik hastalığı olanlar.

Tüm hastalar anketler uygulanmadan önce detaylı bilgilendirilerek, uygun ortam koşullarında anket soruları yüz yüze sorulmuştur, hastaların anlamadıkları sorular hakkında açıklama yapılarak anketleri tam olarak doldurmaları sağlanmıştır.

Demografik özelliklerde hastaların yaşı, hastalık süresi, boy, kilo, vücut kitle indeksi ve haftalık levotiroksin doz toplamı kaydedildi. Tüm katılımcıların vücut ağırlıkları (kg) ayakkabısız ve ince giysilerle olacak şekilde dijital tartı ile ölçülmüştür. Katılımcıların boyları ayakkabıları çıkartılarak sırt ile topukları duvara değecek pozisyonda sabitlenmiş metre yardımıyla ölçülmüştür. VKİ; Quetelet indeksine göre kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplandı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların kan basınçları her 2 koldan tansiyon aleti yardımıyla ölçüldü. Ölçümden önce oturur pozisyonda en az 5 dakika dinlendirildi. Ölçüm öncesi, yeni yapılmış fiziksel aktivite, mesane doluluğu, son 30 dakika içinde sigara ya da kafein kullanımı olup olmadığı sorgulandı. Erişkin tipi manşon kullanılarak, serbest ve çıplak koldan, manşon kalp hizasına gelecek şekilde kan basınçları ölçüldü ve nabızlarıyla birlikte kaydedildi.

Optimal koşulları sağlamak amacıyla laboratuar testleri minimal sekiz saat açlık sonrası alındı. Tüm hastalarda TSH, sT4, sT3, Anti-TPO, Anti-Tg, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K), trigliserid, total kolesterol (total-K), ferritin, CK, SHBG eş zamanlı olarak bakıldı.

TSH, sT4, sT3, Anti-TPO, Anti-Tg, ferritin, SHGB kemilüminesan yöntem ile (Roche cobas e602), HDL-K, LDL-K, trigliserid, total-K ve CK ise fotometrik yöntem ile (Roche cobas 8000) çalışıldı.

Araştırmanın verilerinin toplanmasında; sosyodemografik özellikleri vital bulguların ve klinik özelliklerin kaydedildiği hasta bilgi formu (Ek-5), hipotiroidiye özgü semptom ve bulguların sorgulandığı Billewicz Skoru (Ek-6) ve yaşam kalitesi ile ilgili durumun sorgulandığı uluslararası SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği (Ek-7) kullanıldı.

Billewicz Skoru (Ek-6):

Billewicz skoru 1969 yılında Billewicz ve arkadaşları tarafından hipotiroidi morbiditesini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (73). Tiroid durumunu

değerlendirmek ve hipotiroidizmi teşhis etmek için kullanılan Billewicz skoru 8 semptom ve 6 bulgu içerir. Skor + 67 ile – 47 arasında değişebilir ve en yüksek ağırlık gecikmiş ayak bileği refleksi ve hareketlerde yavaşlamaya verilir.

Terlemede azalma; sıcak bir odada değerlendirilir. Kuru cilt; kendiliğinden fark edilen veya tedavi gerektiren cilt kuruluğu olarak tanımlanır. Soğuk intoleransı; sıcak bir oda, ekstra giysi tercihi anlamına gelir. Hasta kilosunda artış bildirirse veya giysilerin sıkılığından şikayet ederse, kilo artışı mevcut olarak puanlanır. Benzer şekilde, hasta bağırsak alışkanlığında bir değişiklik olduğunu bildirirse veya laksatif kullandığını bildirirse kabızlık var olarak puanlanır. Ses kısıklığı hem konuşma hem de şarkı söyleme sesinde değerlendirilebilir. Sağırlık, işitmenin aşamalı olarak kaybı ile tanımlanır.

Muayene sırasında hastanın düğmeli bir giysiyi çıkarması ve değiştirmesi gözlemlenerek hareketlerde yavaşlama olup olmadığı değerlendirilir. Eller, önkollar ve dirsekler üzerinden cilt değerlendirilir ve cildin pürüzlülüğü ve kalınlaşması kontrol edilir. Soğuk cilt, hastanın el sıcaklığı ile muayene edenin sıcaklığı karşılaştırılarak değerlendirilir. Periorbital ödem, elmacık kemik eğrisinin kaybolması ile tanı alır. 30 saniyelik süre boyunca nabzın sayılması ve nabzın <75/dk saptanması durumunda bradikardi mevcuttur. Gecikmiş ayak bileği refleksi için hastanın bir sandalyeye diz çökmesi sağlanır ve refleks çekici ile değerlendirilir.

+25 ve üzeri puan hipotiroidizmi desteklerken; -30 ve altı puan hastalığı dışlar. Skor, özellikle psikiyatri hastalarında bir tarama aracı olarak kullanılabilir (74).

Billewicz Skoru, Ek-6'da gösterilmiştir.

SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği / Medical Outcomes Study Questionnaire Short Form 36 Healt Survey (SF-36) (Ek-7):

SF-36 ile ilgili kavramsal gelişim, güvenilirlik, geçerlilik ve diğer bilgiler Ware ve ark. tarafından 1993 yılında; Ware, Kosinski ve Keller tarafından 1994 yılında kılavuzlarda belgelenmiştir (75). SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği, jenerik ölçek özelliğine sahip, geniş açılı ölçüm sağlayan, bilimsel çalışmalarda sıkça kullanılan bir yaşam kalitesi değerlendirme ölçeğidir. Hem hasta hem de sağlıklı gruplarda kullanılabilmektedir. Ülkemizde Koçyiğit ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenirliliği 1999 yılında yapılmıştır (76).

Ölçek 36 maddeden oluşmaktadır ve bunlar 8 boyutun ölçümünü sağlamaktadır; fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal işlevsellik (2 madde), fiziksel rol güçlüğü (4 madde), emosyonel rol güçlüğü (3 madde), ruh sağlığı (5 madde), enerji/canlılık/vitalite (4 madde), ağrı (2 madde) ve genel sağlık algısı (5 madde). Her boyut 0 ile 100 arası değerlerle puanlanır ve puan ne kadar yüksekse yaşam kalitesi o kadar yüksek olarak değerlendirilir. 0 kötü sağlık durumunu gösterirken, 100 iyi sağlık durumuna işaret etmektedir (75).

SF-36 Yaşam Kalite Ölçeği, Ek-7'de gösterilmiştir.

3.1. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analiz için SPSS 23.0 for Windows programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normallik analizi Kolmogorov Smirnov testi ve beraberinde tanımlayıcı istatistiklerden skewness ve kurtosis ile değerlendirildi. Tüm verilerde en az bir grupta veriler normal dağılmadığından tüm testler non-parametrik yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin fark analizi Mann Whitney-U testi ile, birden fazla grupta Kruskall Wallis testi ile yapıldı. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması Ki-Kare Analizi ile yapıldı. Sürekli değişkenler arası korelasyon Spearman Korelasyon Analizi ile inceledi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen, 60 hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 90 katılımcının tamamı kadındı. Otoimmün tiroidit grubunda yaş ortalaması 36,4±7,6 olup katılımcıların yaşları 21-51 arasında değişmekteydi. Tiroidektomi grubunda yaş ortalaması 39,6±6,4 olup katılımcıların yaşları 26-50 arasında değişmekteydi. Kontrol grubunda ise yaş ortalaması 34,6±7,1 olup katılımcıların yaşları 18-50 arasında değişmekteydi. Çalışmamıza dahil edilen bireylerin yaş ortalamaları tüm gruplarda benzerdi.

Kilo ortalamaları otoimmün tiroidit grubunda 66,8±12,2, total tiroidektomi grubunda 70,8±14,6, kontrol grubunda 63,8±12,7 olmak üzere tüm gruplarda benzerdi ve anlamlı farklılık saptanmadı. VKİ ortalamaları otoimmün tiroidit grubunda 25,3±4,4, total tiroidektomi grubunda 26,9±5,2, kontrol grubunda 23,8±4,8 olmak üzere tüm gruplarda benzerdi ve anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışma grubuna dahil edilecek hastalar seçilirken kontrolsüz HT hastaları dışlanmıştı. Toplam antihipertansif tedavi altında olan 5 hasta mevcuttu ve tedavi ile regüle seyretmekteydi.

Tüm gruplar karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) en yüksek tiroidektomi yapılan grupta idi (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$), SKB ve DKB otoimmün tiroidit grubunda tiroidektomi grubuna göre daha düşük idi (sırasıyla $p =0,024$ ve $0,002$); SKB ve DKB tiroidektomi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek idi ($p<0,001$); SKB otoimmün tiroidit ve kontrol grubunda benzerdi ($p=0,139$); DKB otoimmün tiroidit grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek idi ($p=0,009$).

Tüm gruplar alındığında SKB; kilo, serum trigliserid seviyesi ile düşük derecede; yaş, VKİ ile orta derecede pozitif korele idi (sırasıyla $p=0.005$, $r=0.295$; $p=0.008$, $r=0.278$; $p<0.001$, $r=0.376$; $p<0.001$, $r=0.376$). Tiroidektomili grupta SKB; yaş, kilo, VKİ, serum trigliserid seviyesi ile orta derecede pozitif yönde korele (sırasıyla $p<0.001$, $r=0.641$; $p=0.002$, $r= 0.55$; $p=0.002$, $r= 0.55$; $p=0.039$, $r=0.378$); SHBG ve SF-36 fiziksel fonksiyon ve genel sağlık parametreleri ile orta derecede negatif yönde korele idi (sırasıyla $p=0.007$, $r=-0.479$; $p=0.004$, $r=-0.510$; $p=0.013$, $r=-0.448$). DKB ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyonu saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin sosyodemografik özellikleri ve vital fonksiyonları Tablo 2'de ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Tablo 2: Çalışmaya dahil edilen bireylerin sosyodemografik özellikleri ve vital fonksiyonları

	Otoimmün tiroidit (n=30)	**Tiroidektomi (n=30)**	**Kontrol (n=30)**	**p0**	**p1**	**p2**	**p3**
	ort±SS / ortanca (min-max) / n(%)						
Yaş	36,4±7,6 / 37,5 (21-51)	39,6±6,4 / 40 (26-50)	34,6±7,1 / 33 (18-50)	0,018	0,083	0,219	**0,006**
VKİ (kg/m2)	25,3±4,4 / 25,7 (17,8-38,0)	26,9±5,2 / 26,7 (18-40,1)	23,8±4,8 / 23,8 (17,9-40,6)	0,035	0,290	0,095	**0,013**
Nabız (atım/dk)	84,4±13,6 / 82 (66-120)	83,4±13,3 / 84 (61-127)	83,3±5,6 / 83 (68-93)	0,930	0,923	0,584	0,912
SKB (mm/Hg)	120,7±14,5 / 119,5 (82-157)	129,7±13,6 / 129 (109-157)	115,4±10,4 / 119 (90-130)	**<0,001**	**0,024**	0,139	**<0,001**
DKB (mm/Hg)	80,3±8,3 / 79,5 (60-97)	86,6±9,9 / 88 (60-104)	74,5±7,9 / 75 (60-90)	**<0,001**	**0,002**	**0,009**	**<0,001**
*Kruskall Wallis test, p<0,05/grup sayısı, p<0,017 anlamlı kabul edildi							
p0:Tüm gruplarda sosyodemografik özellikler ve vital fonksiyonların dağılımı **p1:** Otoimmün tiroidi - Tiroidektomi **p2**: Otoimmün tiroidit - Kontrol **p3:** Tiroidektomi - Kontrol							

Hastaların hastalık süreleri ortalamaları otoimmün tiroidit grubunda 6,9±4,4 yıl, total tiroidektomi grubunda 6,4±6,3 yıl olup her iki grupta da benzerdi.

Hastaların ortalama haftalık LT4 dozlarına bakıldığında otoimmün tiroidit grubunda 7,36±2,87 mcg, total tiroidektomi grubunda 11,07±3,33 mcg olup; tiroidektomi yapılan grupta otoimmün tiroidit grubundan daha fazla idi (p<0,001).

Tüm hastalar alındığında haftalık LT4 dozu ile SF-36 alt parametreleri ile korelasyon görülmedi; otoimmün tiroidit grubunda da aynı şekilde korelasyon görülmemişti fakat tiroidektomi grubunda SF-36 ruhsal sağlık ve sosyal işlevsellik alt parametreleri ile negatif yönde orta derecede korelasyon görüldü (sırasıyla p=0,004 r=-0,512 ve p=0,019 r=-0,425).

Otoimmün tiroidit ve total tiroidektomili hasta grupları hastalık sürelerine göre hem 5 yıl altı ve üstü olarak gruplandığında hem de 1 yıl altı, 1-10 yıl arası ve 10 yıl üstü olarak gruplandırıldığında grupların kendi içlerinde ve birbiri ile karşılaştırmasında biyokimyasal ve yaşam kalitesi parametrelerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Otoimmün tiroidit ve total tiroidektomili grupların hastalık ilişkili bilgileri Tablo 3'te ayrıntılı verilmiştir.

Tablo 3: Otoimmün tiroidit ve total tiroidetomili grupların hastalığa ilişkin özellikleri

	Otoimmün tiroidit (n=30)	**Tiroidektomi (n=30)**	**Kontrol (n=30)**	**p**
	ort±SS / ortanca (min-max) / n(%)			
Hastalık süresi (yıl)	6,9±4,4 / 7 (1-17)	6,4±6,3 / 4,3 (0-25)	-	0,227
Haftalık LT4 Dozu (mcg/kg)	7,36±2,87 / 7,5 (2,3-12,72)	11,07±3,33 / 11,11 (2,77-18,51)	-	**<0,001**

Tüm bireylerin TSH, sT4, sT3 değerleri hem sayısal olarak hem kendi referans aralıklarında denk geldikleri yüzdelik değer hem de yüzdelik değer içinde referans aralıklarının alt 1/3 orta 1/3 ve üst 1/3'üne denk geldikleri bölümlere göre ayrıldı.

TSH her üç grupta da benzerdi, serum sT4 seviyesi en yüksek tiroidektomi yapılan grupta idi, bunu otoimmün tiroidit grubu izlemekteydi ve her iki grup da kontrol grubundan daha yüksek idi (p=0.001), otoimmün tiroidit-tiroidektomi grubu ve tiroidektomi-kontrol grubu ikili karşılaştırıldığında her iki grupta da tiroidektomi grubunda serum sT4 seviyesi anlamlı yüksekti (sırasıyla p<0.001; p<0.001). Otoimmün tiroidit ve kontrol grubu ikili karşılaştırıldığında serum sT4 seviyelerinde anlamlı fark saptanmadı (p=0.47).

Tüm gruplar karşılaştırıldığında serum sT4 seviyesi ile haftalık LT4 dozu orta derecede pozitif yönde korele (p<0.001, r=0.589), SF-36 ruhsal sağlık alt parametresi ile düşük derecede negatif yönde korele idi (p=0.033, r=-0.225). Tiroidektomili grupta serum sT4 seviyesi ile haftalık LT4 dozu orta derecede pozitif yönde korele idi (p=0.02, r=0.539).

Serum sT3 seviyesi tiroidektomili grupta ve otoimmün tiroidit grubunda kontrol grubuna göre daha düşük idi (p=0.001), tiroidektomi ve otoimmün tiroidit grupları ikili karşılaştırıldığında ise serum sT3 düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı. Serum sT3 düzeyi ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Hastaların ve kontrol grubunun TSH, sT4, sT3 değerleri Tablo 4'te ayrıntılı verilmiştir.

Tablo 4: Çalışmaya alınan bireylerin TSH, sT4, sT3 değerleri ve bu parametrelerin referans aralıklarına göre yüzdelik değerleri

	Otoimmün tiroidit (n=30)	Tiroidektomi (n=30)	Kontrol (n=30)	p0	p1	p2	p3
	ort±SS / ortanca (min-max) / n(%)						
TSH (mIU/L)	2,75±1,12 / 2,87 (0,79-4,77)	2,21±1,4 / 2,05 (0,48-4,8)	1,93±1,03 / 1,76 (0,48-4,8)	0,028	0,093	**0,005**	0,620
TSH aralık yüzdesi	52,4±25,9 / 54,9 (7,2-99,3)	40,1±32,4 / 36,2 (0-100)	33,6±23,8 / 29,5 (0-100)	0,031	0,102	**0,006**	0,620
TSH aralık 3'lü grup				0,307	0,560	0,090	0,496
%0-33	9 (%30)	13 (%43,3)	17 (%56,7)				
%33-66	12 (%40)	10 (%33,3)	9 (%30)				
%66-100	9 (%30)	7 (%23,3)	4 (%13,3)				
sT4 (ng/dL)	1,22±0,18 / 1,21 (0,86-1,59)	1,39±0,17 / 1,38 (0,94-1,63)	1,17±0,17 / 1,17 (0,87-1,5)	**<0,001**	**<0,001**	0,473	**<0,001**
T4 aralık yüzdesi	53,1±22 / 51,9 (8,8-100)	75,2±20,9 / 73,8 (18,8-105)	48±21,9 / 46,9 (10-88,8)	**<0,001**	**<0,001**	0,473	**<0,001**
T4 aralık 3'lü grup				**<0,001**	**<0,001**	0,217	**<0,001**
%0-33	4 (%13,3)	1 (%3,3)	9 (%30)				
%33-66	20 (%66,7)	7 (%23,3)	14 (%46,7)				
%66-100	6 (%20)	22 (%73,3)	7 (%23,3)				
sT3 (ng/dL)	2,68±0,37 / 2,6 (2,12-3,51)	2,7±0,42 / 2,71 (2,04-3,59)	2,99±0,28 / 3 (2,34-3,63)	**0,001**	0,941	**<0,001**	**0,002**
T3 aralık yüzdesi	27,1±15,6 / 23,5 (3,4-62,3)	28,1±17,9 / 28,2 (0-65,7)	40,3±11,8 / 40,7 (12,7-67,4)	**0,001**	0,941	**<0,001**	**0,002**
T3 aralık 3'lü grup				**0,002**	0,781	**0,003**	**0,001**
%0-33	20 (%66,7)	21 (%70)	7 (%23,3)				
%33-66	10 (%33,3)	9 (%30)	22 (%73,3)				
%66-100	-	-	1 (%3,3)				
*Kruskall Wallis test, p<0,05/grup sayısı, p<0,017 anlamlı kabul edildi							
p0:Tüm gruplarda TSH, sT4, sT3 değerleri ve yüzdelik aralıklara göre dağılımları **p1:** Otoimmün tiroidit - Tiroidektomi **p2**: Otoimmün tiroidit - Kontrol **p3:** Tiroidektomi - Kontrol							

Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde Anti-TPO ve Anti-Tg beklenildiği gibi otoimmün tiroiditli grupta yüksek idi (sırasıyla p<0,001 ve p <0,001**).**

Tüm grupların LDL-K, HDL-K, trigliserid, total-K, ferritin, CK, SHBG ilişkisi değerlendirildiğinde;

Serum total-K seviyeleri en yüksek otoimmün tiroiditli grupta idi bunu tiroidektomi yapılan grup izlemekteydi ve her iki grup da kontrol grubundan daha yüksek idi (p=0.004). Otoimmün tiroidit-tiroidektomi grubu ve otoimmün tiroidit-kontrol grubu ikili karşılaştırıldığında her iki grupta da otoimmün tiroiditte serum total-K seviyesi anlamlı yüksekti (sırasıyla p=0.037, p=0.001).

Serum trigliserid seviyesi en yüksek tiroidektomi yapılan grupta idi, bunu otoimmün tiroidit grubu izlemekteydi ve her iki grup da kontrol grubundan daha yüksek idi (p=0.003). Tiroidektomi grubu otoimmün tiroidit grubu ile ikili olarak karşılaştırıldığında serum trigliserid seviyesi açısından anlamlı fark saptanmadı.

Ferritin en düşük tiroidektomi yapılan grupta idi, bunu otoimmün tiroidit grubu izlemekteydi ve her iki grup da kontrol grubundan daha düşük idi (p=0.007). Tüm gruplar ikili karşılaştırıldıklarında sadece tiroidektomi grubunda kontrol grubuna göre ferritin anlamlı düşük saptandı (p=0.002).

Tüm grupların biyokimyasal parametreler ile ilişkileri Tablo 5'de ayrıntılı verilmiştir.

Tablo 5: Tüm grupların biyokimyasal parametrelerin dağılımları

	Otoimmün tiroidit (n=30)	**Tiroidektomi (n=30)**	**Kontrol (n=30)**	**p0**	**p1**	**p2**	**p3**
	ort±SS / ortanca (min-max) / n(%)						
LDL-K (mg/dL)	130,7±42 / 133,5 (52-256)	113,4±32,2 / 111 (61-185,2)	106,3±31,3 / 104,4 (58-210,9)	0,037	0,093	**0,012**	0,371
HDL-K (mg/dL)	60,8±13,8 / 60,9 (33,9-92,2)	56,6±13,5 / 53,6 (35,4-85,8)	60,8±12,3 / 61,5 (35,2-86,7)	0,258	0,209	0,906	0,117
Trigliserid (mg/dL)	104,6±39,3 / 95,5 (31-180)	109,4±62,1 / 89 (37-347)	79,2±41 / 69,4 (42-198)	**0,003**	0,695	**0,002**	**0,005**
Total-K (mg/dL)	213±44,2 / 211,5 (122-345)	192,2±38,8 / 181 (140-294)	181,5±32,8 / 185,5 (126-284)	**0,004**	**0,037**	**0,001**	0,387
Ferritin (µg/L)	20,66±17,48 / 16,47 (2,69-85,04)	14,38±9,8 / 9,86 (3,3-40,47)	33,9±36,19 / 23,53 (2,7-185,9)	**0,007**	0,126	0,107	**0,002**
CK (U/L)	73,6±33,3 / 63 (28-168)	79,6±47,6 / 58,5 (31-234)	63,3±28,4 / 58 (16-135)	0,393	0,859	0,176	0,333
SHBG (mg/L)	5,06±2,41 / 5,33 (1,44-12,97)	5,05±2,2 / 4,84 (1,32-10,13)	7,58±5,03 / 5,97 (1,34-19)	0,121	0,976	0,084	0,069
*Kruskall Wallis test, p<0,05/grup sayısı, p<0,017 anlamlı kabul edildi							
p0:Tüm gruplarda biyokimyasal parametrelerin dağılımları **p1:** Otoimmün tiroidit - Tiroidektomi **p2**: Otoimmün tiroidit - Kontrol **p3:** Tiroidektomi - Kontrol							

Billewicz skoru bir hipotiroidi morbidite ölçeği olduğundan sadece otoimmün tiroidit grubunda ve total tiroidektomi grubunda bakıldı. Billewicz alt parametrelerine tek tek bakıldığında ve toplam skor sınıflamalarına göre bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Otoimmün tiroidit ve total tiroidektomi gruplarının Billewicz skoru ve alt parametreleri Tablo 6'da ayrıntılı verilmiştir.

Tablo 6: Otoimmün tiroidit ve total tiroidektomi gruplarının Billewicz skor ve alt parametrelerinin dağılımı

		Hasta grubu			p
		Otoimmün tiroidit (n=30)	**Tiroidektomi (n=30)**	**Kontrol**	
		ort±SS / ortanca (min-max) / n(%)			
Billewicz puan		-13,9±17 / -17 (-45-16)	-18,4±15,1 / -19 (-45-22)	-	0,274
	+25 ve üstü	-	-	-	0,745
	+25 ile -30 arası	24 (%80)	23 (%76,7)	-	
	-30 ve altı	6 (%20)	7 (%23,3)	-	
Billewicz puan alt gruplar					
	Terlemede Azalma	12 (%40)	7 (%23,3)	-	0,165
	Cilt Kuruluğu	25 (%83,3)	19 (%63,3)	-	0,080
	Soğuk İntoleransı	21 (%70)	21 (%70)	-	1,000
	Kilo Artışı	15 (%50)	12 (%40)	-	0,436
	Konstipasyon	17 (%56,7)	19 (%63,3)	-	0,598
	Ses Kısıklığı	13 (%43,3)	12 (%40)	-	0,793
	İşitmede Azalma	3 (%10)	3 (%10)	-	1,000
	Hareketlerde Azalma	3 (%10)	-	-	0,076
	Kaba Cilt	5 (%16,7)	4 (%13,3)	-	0,718
	Soğuk Cilt	14 (%46,7)	13 (%43,3)	-	0,795
	Periorbital Ödem	-	-	-	
	Bradikardi	6 (%20)	8 (%26,7)	-	0,542
	Gecikmiş Ayak Bileği Refleksi	-	-	-	

SF-36 yaşam kalite ölçeği çalışmaya katılan tüm bireylerde değerlendirildi.

Fiziksel fonksiyon ve fiziksel rol güçlüğü alt parametreleri en düşük otoimmün tiroidit grupta idi bunu tiroidektomi yapılan grup izlemekteydi ve her iki grup da kontrol grubundan daha düşük idi (sırasıyla p<0,001 ve p=0,003). Fiziksel fonksiyon ve fiziksel rol güçlüğü açısından ikili karşılaştırıldıklarında otoimmün tiroidit ve tiroidektomi grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.24, p=0.55).

Ruhsal sağlık ve genel sağlık alt parametreleri tiroidektomili ve otoimmün tiroidit grubunda kontrol grubundan daha düşük idi (sırasıyla p<0,001 ve p=0,004). Hipotiroidili hasta grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında tiroidektomili grupta daha düşük olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.24, p=0.55).

SF-36 alt parametrelerinden fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, enerji/canlılık, ruhsal sağlık ve genel sağlık algısı parametreleri gruplar arasında ikili karşılaştırıldığında otoimmün tiroidit grubunda kontrol grubuna göre, tiroidektomi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p<0.05$) SF-36 alt parametreleri otoimmün tiroidit ve total tiroidektomi arasında ikili karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tüm grupların SF-36 alt parametrelerinin dağılımları Tablo 7'de detaylı verilmiştir.

Tablo 7: Tüm grupların SF-36 alt parametrelerinin dağılımları

	Otoimmün tiroidit (n=30)	**Tiroidektomi (n=30)**	**Kontrol (n=30)**	**p0**	**p1**	**p2**	**p3**
	ort±SS / ortanca (min-max) / n(%)						
SF-36 Fiziksel Fonksiyon	67,2±22,5 / 70 (20-100)	73,5±21,1 / 80 (30-100)	88,5±10,8 / 90 (60-100)	**<0,001**	0,244	**<0,001**	**0,004**
SF-36 Fiziksel Rol Güçlüğü	54,2±32,2 / 62,5 (0-100)	58,3±37,3 / 62,5 (0-100)	80,8±29,9 / 100 (0-100)	**0,003**	0,550	**0,001**	**0,015**
SF-36 Emosyonel Rol Güçlüğü	44,4±40,4 / 33,3 (0-100)	45,5±40,6 / 33,3 (0-100)	66,7±41,1 / 100 (0-100)	0,067	0,927	**0,040**	**0,047**
SF-36 Enerji/Canlılık	40,7±22,6 / 40 (5-85)	41,5±23,2 / 45 (5-100)	53,5±15,2 / 47,5 (35-85)	0,032	0,906	**0,018**	**0,030**
SF-36 Ruhsal Sağlık	48,7±18,9 / 46 (0-84)	47,6±16,5 / 44 (12-80)	65,6±14,4 / 64 (44-92)	**<0,001**	0,672	**<0,001**	**<0,001**
SF-36 Sosyal İşlevsellik	63,3±24,3 / 62,5 (12,5-100)	67,1±24,5 / 62,5 (12,5-100)	75,8±17,7 / 75 (50-100)	0,169	0,524	0,058	0,256
SF-36 Ağrı	55,8±22,9 / 57,5 (20-100)	54,9±22,7 / 51,3 (10-100)	65±18,7 / 67,5 (22,5-100)	0,096	0,953	0,050	0,075
SF-36 Genel Sağlık Algısı	51,5±18,6 / 50 (15-90)	46±23,3 / 42,5 (5-85)	63±13,9 / 60 (40-90)	**0,004**	0,303	**0,009**	**0,003**
*Kruskall Wallis test, p<0,05/grup sayısı, p<0,017 anlamlı kabul edildi							
p0:Tüm gruplarda SF-36 alt parametrelerinin dağılımları **p1:** Otoimmün tiroidit - Tiroidektomi **p2**: Otoimmün tiroidit - Kontrol **p3:** Tiroidektomi – Kontrol							

SF-36 alt parametrelerinin korelasyonlarına baktığımızda;

Fiziksel fonksiyon tüm gruplar karşılaştırıldığında herhangi bir parametre ile pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmazken; kilo, SKB, DKB, anti-TG, serum LDL-K seviyesi, serum total-K seviyesi ve Billewicz puanı ile düşük derecede; yaş ve VKİ ile orta derecede negatif yönde korele idi (sırasıyla $p=0.018$, $r=-0.248$; $p=0.031$, $r=-0.227$; $p=0.024$, $r=-0.237$; $p=0.004$, $r=-0.299$; $p=0.009$, $r=-0.273$; $p=0.042$, $r=-0.215$; $p=0.025$, $r=-0.288$; $p<0.001$, $r=-0.374$; $p<0.001$, $r=-0.371$), otoimmün tiroidit grubunda ise; yaş, VKİ, serum LDL-K seviyesi ile orta derecede negatif yönde korele idi (sırasıyla $p=0.023$, $r=-0.413$; $p=0.021$, $r=-0.420$; $p=0.039$, $r=-0.379$)

Fiziksel rol güçlüğü tüm gruplar karşılaştırıldığında herhangi bir parametre ile pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmazken; yaş ile düşük derecede, Billewicz puanı ile orta derecede negatif yönde korele (sırasıyla p=0.01, r=-0.272; p=0.002, r=-0.397), otoimmün tiroiditlerde Billewicz puanı ile orta derecede negatif yönde korele (p=0.02, r=-0.421), tiroidektomililerde ise serum HDL-K seviyesi ile orta derecede negatif yönde korele idi (p=0.036, r=-0.384).

Emosyonel rol güçlüğü sadece tüm gruplar karşılaştırıldığında serum LDL-K seviyesi, serum total-K seviyesi ve Billewicz puanı ile düşük derecede negatif yönde korele idi (sırasıyla p=0.026, r=-0.234; p=0.025, r=-0.236; p=0.024, r=-0.290).

Enerji/canlılıkta tüm gruplar karşılaştırıldığında herhangi bir parametre ile pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmazken; serum LDL-K seviyesi ve serum total-K seviyesi ile düşük derecede negatif yönde korele (sırasıyla p=0.013, r=-0.261; p=0.01, r=-0.270); otoimmün tiroiditte serum total-K seviyesi ile orta derecede negatif yönde korele idi (p=0.44, r=-0.370); tiroidektomililerde Billewicz puanı ile orta derecede negatif yönde korele idi (p=0.049, r=-0.362).

Ruhsal sağlık tüm gruplar karşılaştırıldığında serum sT3 seviyesi ile düşük derecede pozitif yönde (p=0.011, r=0.266); yaş, serum sT4 seviyesi, anti-TG, serum LDL-K seviyesi, serum total-K seviyesi, Billewicz puanı ile düşük derecede negatif yönde korele (sırasıyla p=0.011, r=-0.266; p=0.033, r=-0.225; p=0.44, r=-0.212; p=0.008, r=-0.279; p=0.016, r=-0.252; p=0.035, r=-0.272); otoimmün tiroiditlilerde serum total-K seviyesi ile orta derecede negatif yönde korele (p=0.022, r=-0.417), tiroidektomililerde ise haftalık LT4 dozu ile orta derecede negatif yönde korele idi(p=0.004, r=-0.512).

Genel sağlık tüm gruplar karşılaştırıldığında kilo, VKİ, DKB, serum trigliserid seviyesi ile düşük derecede; yaş, serum LDL-K seviyesi, serum total-K seviyesi, Billewicz puanı ile orta derecede negatif yönde korele idi(sırasıyla p=0.015, r=-0.255; p=0.004, r=-0.297; p=0.045, r=-0.212; p=0.016, r=-0.253; p=0.001, r=-0.345; p=0.002, r=-0.318; p=0.003, r=-0.314; p<0.001, r=-0.472), otoimmün tiroiditlerde serum LDL-K seviyesi, serum total-K seviyesi, Billewicz puanı ile orta derecede negatif yönde korele (sırasıyla p=0.013, r=-0.448; p=0.016, r=-0.436; p<0.001, r=-0.634), tiroidektomili grupta bakıldığında SF-36 alt parametrelerinden genel sağlık yaş, SKB, DKB, Billewicz puanı ile orta derecede negatif yönde korele

idi (sırasıyla p=0.04, r=-0.377; p=0.13, r=-0.448; p=0.21, r=-0.419; p=0.046, r=-0.367)

5.TARTIŞMA

Hipotiroidizm, tüm dünyada yaygın görülen metabolik yavaşlamayla giden hem fizyolojik hem de psikolojik açıdan yaşam kalitesi üzerinde önemli olumsuz etkileri gösterilmiş, kronik bir hastalıktır. Biz bu çalışmamızda; otoimmün tiroidit veya total tiroidektomiye bağlı hipotiroidili hastalar ve sağlıklı gönüllülerde laboratuvar olarak ötiroidi halinde yaşam kalitesini, biyokimyasal parametreleri ve bunlara etki eden sosyodemografik, klinik ve laboratuvar bulguları; Billewicz skoru ve SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği kullanarak değerlendirdik.

Dolaşımda bulunan tiroid hormonlarının; kardiyak, vasküler, renal ve sempatik sistem üzerine olan etkileri ile hemodinamiyi düzenledikleri bilinmektedir. Tiroid hormonu vasküler düz kas hücrelerini gevşetir, böylece periferik vasküler direnci azaltır. Hipertiroidili hastalarda hem artan periferik oksijen ihtiyacı hem de artan kardiyak kontraktilite nedeniyle kalp debisi artar. Kalp hızı artar, nabız basıncı genişler ve periferik vasküler direnç azalır. Sistolik hipertansiyon yaygındır (77). Hipotiroidizmde ise kardiyak output ve kardiyak kontraktilitede azalma, kalp hızında azalma ve periferik vasküler dirençte bir artış görülür. Ventriküler diyastolik gevşeme hızında da bir azalma vardır; sonuç olarak kompliyans ve diyastolik dolum bozulur (6). Tiroid hormonu ve kan basıncı regülasyonu üzerine yayımlanan bir yayında hipotiroidizmin genellikle diyastolik hipertansiyon ile, hipertiroidizmin ise genel olarak sistolik hipertansiyon ile alakalı olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda sistolik hipertansiyonda artmış serum sT4'ün normale gelmesi ile normotansivite sağlandığı gözlenmiştir (78). Aktif tiroid hormonu olan serum sT3 de bazal metabolik hızı artırmakta, sistemik vasküler direnç ve diastolik kan basıncı üzerinde rol oynamaktadır (6). Çalışmamızda SKB ve DKB tiroidektomili hastalarda diğer gruplardan daha yüksek saptandı. Otoimmün tiroidite bağlı hipotiroidi grubunda ise SKB açısından farklılık izlenmezken DKB seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. Literatürde bizim çalışmamızla benzer gruplarda bu konuda yapılan çalışmalar yeterli olmasa da; Fommei ve ark. tarafından yapılan kardiyovasküler hastalık olmayan hastalarda tiroid fonksiyonu ile kan basıncı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlayan bir çalışmada total tiroidektomi geçirmiş 12 normotansif hasta tiroid hormon replasmanları kesilerek hipotiroid dönemde ve ardından LT4 tedavisi

tekrar başlanarak hormon replasman tedavisi altında değerlendirilmiş; tiroid hormonunun kesilmesinin, özellikle diyastolik olmak üzere kan basıncı düzeylerinde bir artışa neden olduğu ve kan basıncı seviyelerindeki yükselmenin tekrar tiroid hormon replasman tedavisi verilerek geri döndürülebildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada sonuçlar tiroid hormonlarının normotansif kişilerde kan basıncı kontrolünde rol oynaması ile ilişkilendirilmiştir (79). Dernellis ve ark. tarafınca yapılan aort sertliği ve hipertansiyonun hipotiroidi ile ilişkisini incelemeyi amaçlayan bir çalışmada hipertansiyon ve hipotiroidizmi olan 30 hasta, normal kan basıncı ve hipotiroidizmi olan 15 hasta, hipertansiyonu ve normal tiroid fonksiyonu olan 15 hasta kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmiş; hipertansiyon ve hipotiroidizmi olan hasta grubunun LT4 tedavisi ile %50'sinde hipertansiyonun tamamen geri döndürülebildiği gösterilmiştir (80). Samuels ve ark. çalışmalarında bizimkine benzer şekilde otoimmün tiroidit tanılı 27 kadın hasta ve benign nedenlerle tiroidektomi yapılmış 7 kadın hasta olmak üzere toplam 34 hipotiroidili kadın hastayı LT4 replasman tedavisi altında TSH normal iken 20 kadın sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Sonuçlarında bizim sonuçları destekler şekilde ortalama, sistolik ve diyastolik kan basınçları hipotiroidi grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (81). Adı geçen çalışmada hipotiroidililerde BMI daha yüksekken bizim hasta grubumuz ile kontroller arasında bu açıdan fark yoktur. Bizim verilerimizle hipertansiyon etyolojisinde BMI ekarte edilerek hipotiroidinin tansiyon üzerine direk etkisi ortaya konmuş olabilir. Çalışma grubuna dahil edilecek hastalar seçilirken kontrolsüz HT hastaları dışlanmıştı. Toplam antihipertansif tedavi altında olan 5 hasta mevcuttu, bu hastaların ve daha önce hipertansiyon tanısı olmayan 10 hastanın DKB 90 mmHg üzerinde saptandı. Mevcut çalışmada DKB ile serum sT3 seviyeleri arasında düşük derecede negatif korelasyon saptandı; otoimmün tiroiditli grupta serum sT3 düzeyinin en düşük olması ve DKB seviyelerinin de yüksek olması nedensel bir ilişkiyi düşündürmektedir, hasta sayısının daha fazla olduğu gruplarda korelasyonun da daha kuvvetli olabileceği speküle edilebilir. Beyaz önlük hipertansiyonu ve diğer risk faktörleri de ekarte edildikten sonra özellikle otoimmün tiroiditli olan hastalarda DKB çalışılması literatüre katkı sağlayabilir.

Hipotiroidide idame tedavi levotiroksin replasmanıdır; yaş, cinsiyet, VKİ ve hastalığın etiyolojisine göre levotiroksin doz ihtiyacı bireysel farklılık göstermektedir

(60). Çalışmamız verileri haftalık LT4 doz ihtiyacının tiroidektomili grupta otoimmün tiroidite bağlı hipotiroidi grubuna göre daha fazla olduğunu açığa çıkardı. Sukumar ve ark. tarafınca yapılan bir çalışmada da benign tiroid bozuklukları için total tiroidektomi uygulanan hiç tedavi almamış 60 hasta her grup 20 hasta olacak şekilde eşit 3 gruba ayrılmış ve gruplarda levotiroksin tedavisi ilk grupta ampirik olarak, ikinci grupta yağsız vücut kitlesine göre, üçüncü grupta ise vücut ağırlığına göre başlanmış. Total tiroidektomililerde benzer antropometrik parametreleri olan primer hipotirodizmi olan hastalara kıyasla ötiroidizme ulaşmak için daha yüksek dozlarda LT4 gerektiğini belirtilen bu çalışmada en az LT4 ihtiyacı gerektiren ve en ideal yöntem yağsız vücut kitlesine göre olan yöntem bulunmuş ancak yine de bu yöntemin vücut ağırlığı da dikkate alınarak kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (82). Yine farklı etiyolojilere bağlı hipotiroidili hastalarda TSH hedeflerine ulaşmak için gereken haftalık LT4 dozunun değerlendirildiği Lima ve ark. tarafınca yapılan 547 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir başka çalışmada da primer hipotiroidili 357 hasta, benign nedenlerle tiroidektomi olmuş 92 hasta, malignite nedenli tiroidektomi olmuş 62 hasta, radyoaktif iyot tedavisi sonrası hipotiroidili 20 hasta ve santral hipotiroidi tanılı 16 hasta alınmış. Primer hipotiroidi tanılı hastaların 50'si otoimmün tiroidit tanılıymış. Tüm gruplar içinde en çok LT4 ihtiyacının malign nedenlere bağlı tiroidektomi yapılanlar ve ardından benign nedenlere bağlı tiroidektomi yapılanlarda olduğu ve primer hipotiroidizme göre anlamlı yüksek olduğu saptanmış. Yazarlar sonuç olarak hipotiroidili hastaların farklı etiyolojilere göre farklı dozlarda LT4 ihtiyacı olduklarını bildirmiştir (83). Ancak Midgyley ve ark. tarafınca yapılan LT4 dozu ile tiroid hormonlarının ilişkisi, TSH-sT3 ilişkisi ve T4-T3 dönüşümünü incelemeyi amaçlayan prospektif bir çalışmada ise serum sT3 seviyesi hedef alınarak tedavi dozları düzenlenen otoimmün tiroidit tanılı 96 hasta, malignite nedenli tiroidektomi olan 143 hasta ve benign nedenlerle tiroidektomi olan 111 hasta arasında; benign nedenlerle tiroidektomi olanların otoimmün tiroidite göre LT4 ihtiyacı daha düşük bulunmuştur. Yazarlar bunu serum sT3'ün hedef alınmasıyla açıklamış ve LT4 doz artışı ile sT3-sT4 ayrışmasının giderek daha belirgin hale geldiği durumlarda T4-T3 kombine tedavi düşünülmesi gerektiğini önermişler ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (84). Total tiroidektomili hastalarda LT4 ihtiyacının daha fazla olması tiroid doku

rezervinin yokluğu ile ilişkilendirilebilir. Otoimmün tiroidite bağlı hipotiroidi hastalarında değişen derecelerde enflamasyon ve fibrozis olsa da fonksiyonel doku varlığı ile bu fark açıklanabilir. Takahashi ve ark. tarafınca LT4 alan hipotiroidi hastalarında tiroid hacmi ve tiroid hormon durumu arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlı yapılan çalışmada 408 ötiroid otoimmün tiroiditli hasta alınmıştır ve tiroid hacimlerine göre 7 gruba ayrılmıştır. Tiroid hacimleri <5 mL, 5-10 mL ve 10-15 mL olan hastalarda, serum sT_3 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük; tiroid hacmi 15-20 mL, 20-50 mL ve 50-80 mL olan hastalarda serum sT_3 seviyeleri, kontrol grubuyla eşdeğer; tiroid hacmi ≥80 mL olan hastalarda serum sT_3 seviyeleri, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Tiroid hacmi 15mL ve altında olan hastalarda serum sT4 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Hastaların LT4 dozları atrofi grubunda daha yüksek olma eğiliminde saptanmıştır. Tiroid hacmi 5 mL ve üstünde olan her grupta serum sT3/sT4 düzeyi ile LT4 dozu arasında pozitif bir korelasyon saptanırken serum sT3 seviyesi ile LT4 dozu arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Yazarlar serum sT_3 düzeylerinin düşmesinin altında yatan nedenin, tiroid bezinin atrofisi veya kaybının neden olduğu intratiroidal T3 üretiminin yokluğu olduğunu düşünmüşler ve bu tür hastaların tiroid dokularındaki deiyodinaz aktivitesinin hastaların düşük sT3 düzeyi ve serum sT3/sT4 oranlarına katkısının olup olmadığının daha fazla çalışma ile araştırılması gerektiği kanısına varmışlardır (85).

Çalışmamızda tiroidektomili grupta serum sT4 seviyelerinin diğer gruplardan daha yüksek olduğu saptandı. Bu sonuç tiroidektomili grubun replasman tedavisi için aldığı LT4 dozunun fazla olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda ayrıca serum sT3 seviyeleri tüm hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük idi, tiroidektomili ve otoimmün tiroiditli gruplar ikili karşılaştırıldığında aralarında serum sT3 düzeyleri açısından da anlamlı fark saptanmadı. Tiroidektomili grupta serum sT4 düzeylerinin yüksek olup serum sT3 düzeylerinin benzer olması tiroid dokusu olmaması nedenli T3 üretiminin olmaması ve replasmanın sadece T4 ile yapılmasından kaynaklanabilir. Benzer şekilde İto ve ark. total tiroidektomili hastalarda serum sT3 düzeylerini preoperatif normal tiroid fonksiyonunda ve postoperatif LT4 tedavisi altında kıyaslamayı amaçlamış ve 135 malignite nedenli opere olan hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada postoperatif LT4 tedavisi sırasında serum

sT4 düzeylerinin preoperatif döneme göre daha yüksek ve serum sT3 düzeylerinin preoperatif döneme göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Normal TSH seviyeleri olan hastalarda serum sT3 düzeyi anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır. Yazarlar bunu tiroidektomili hastalarda tiroid tarafından salgılanan serumdaki T3 ün yokluğunu telafi etmede suprafizyolojik serum T4 düzeyinin gerekli olması ile açıklamıştır (86). Benzer bir başka çalışmada da otoimmün tiroidit tanılı 39 hasta ve malignite nedenli opere olmuş 57 hasta levotiroksin replasman tedavisi altında ötiroid halde değerlendirilmiş ve total tiroidektomi olmuş hastalar replasman tedavisi ile ötiroid haldeyken biyokimyasal karşılaştırılmasında serum sT3 seviyesi otoimmün tirodit grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmış ve depresyon ile ilişkilendirilmiştir (87). Bizim çalışmamızda literatürle parelel şekilde serum sT3 seviyesi kontrollerden anlamlı olarak daha düşük saptandı.

Tiroid hormonunun lipid metabolizmasında etkin bir rolü vardır. Hipotiroidi dislipideminin sekonder bir nedenidir ve çoğunlukla hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi ile ilişkilidir. Çalışmamızda serum total-K seviyeleri otoimmün tiroidit grubunda diğer gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek saptandı. Serum trigliserid seviyeleri tiroidektomili grupta kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek iken, otoimmün tiroiditli gruptan da yüksek olmakla beraber fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Hipotiroidili gruplarda serum trigliserid seviyeleri kontrol grubundan daha yüksek idi. Serum LDL-K seviyesi sadece otoimmün tiroidit grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. Literatür taramasında yakın zamanda yapılan geniş bir meta-analizde aşikâr ve subklinik hipotiroidizmde levotiroksin tedavisinin lipid profilinde iyileşmeye yol açtığı bildirilmiştir (88). Elizabeth ve ark. tarafınca yapılan 99 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında LT4 tedavisi altında TSH normal olan hastalarda serum LDL-K seviyesi ve serum total-K seviyesi anlamlı yüksek bulunmuştur. Yazarlar bunu tiroid hormonunun etkin olduğu lipid metabolizmasında levotiroksin tedavisinin fizyolojik tiroid hormonu kadar etkili olmaması ile açıklamıştır (89). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ötiroid otoimmün tiroidit hastalarında artan tiroid otoantikorları ile lipid parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmış, başka bir çalışmada da klinik, subklinik ve ötiroid otoimmün tiroidit hastalarında serum total-K ve LDL-K seviyeleri anlamlı yüksek bulunmuştur (90,91).

Literatürde tiroidektomi ve TG ilişkisine yönelik çalışmalara baktığımızda Chu ve ark. malignite nedenli tiroidektomi yapılan 295 hastada operasyon öncesi ve sonrası lipid profillerini karşılaştırmış ve levotiroksin tedavisi almayan lobektomi grubunda TG seviyesinde ameliyat öncesi ve sonrası fark saptanmazken levotiroksin replasmanı alan lobektomi ve total tiroidektomi gruplarında çalışmamızın aksine TG seviyeleri önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (92). Çalışmamızın amacı ötiroidi halinde iken hasta gruplarını karşılaştırmak olduğundan, hipotiroidik evrede LT4 replasmanı başlanmadan önceki lipit seviyeleri bilinmemektedir. Bu seviyelerin daha önce çok yüksek olup LT4 replasmanı ile gerilemiş olması muhtemeldir. Yine de otoimmün tiroiditlilerde total-K, LDL-K ve trigliserid; tiroidektomililerde trigliserit seviyeleri anlamlı yüksek saptandı. Bu durumun açıklanması için hasta sayısının yüksek ve genetik nedenleri, sigara içiciliği, fiziksel aktivite alışkanlıkları vb risk faktörlerini de gözeten daha geniş çaplı çalışmalar yararlı olacaktır.

Tiroid hormon sentezi için aktif merkezinde demir bulunan ve hem bağımlı enzim olan TPO gereklidir ve dolayısıyla demir eksikliğinin tiroid hormon metabolizmasını bozduğu bilinmektedir (93). Biz de çalışmamızda ferritini tüm gruplarda değerlendirmeyi amaçladık ve ferritini en düşük tiroidektomi yapılan grupta saptadık; bunu otoimmün tiroidit grubu izlemekteydi ve her iki grup da kontrol grubundan daha düşüktü ancak tiroidektomi grubu ve otoimmün tiroidit grubu arasında anlamlı fark saptamadık. Literatüre baktığımızda Peterson ve ark. tarafınca yapılan bir çalışmada retrospektif olarak LT4 ile tedavi edilen TSH normal düzeyde 469 hipotiroidi hastası 469 sağlıklı kontrol ile klinik parametreler açısından karşılaştırılmış ve ferritin yönünden istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (94). Uygun levotiroksin tedavisine rağmen kalıcı hipotiroidi semptomları olan kadınların serum ferritininin 100 µg/l'nin üzerine çıkarılmasının semptomları iyileştirdiğine dair çalışmalar da mevcuttur (93). Literatürde demir eksikliği ve hipotiroidi ilişkisi daha çok subklinik hipotiroidili hastalarda ve demir eksikliği ve otoimmünitenin gebelik dönemindeki etkileri üzerine yapılmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde tiroidektomi yapılan gruplara yönelik ferritin ile alakalı veri bulamadık. Çalışmamıza hemoglobin seviyeleri normal olan hastalar dahil edildiğinden ferritin düşüklüğünün nedeninin demir eksikliği olup olmadığı tartışılabilir ve ferritin seviyesi tiroid hormon etkisinin yetersizliğinin bir göstergesi olarak düşünülebilir.

Hipotiroidili erişkinlerde kas tutulumu yaygındır ve kuvvetsizlikten hipotiroid miyopatisine değişen derecelerde tutulum görülebilir. Serum CK seviyesinde yükselme de eşlik edebilir. Biz de bu amaçla çalışmamızda tüm gruplarda CK seviyesini değerlendirdik. Ülkemizde yapılan bir çalışmada aşikâr hipotiroidili 28 hasta ve subklinik hipotiroidili 38 hasta CK yüksekliği açısından değerlendirilmiş, aşikâr hipotiroidizmi olan hastalarda CK anlamlı yüksek saptanmış. Her iki grup da tedavi ile ötiroid hale geldiğinde CK seviyelerinde düzelme görülmüş. Yazarlar bu çalışma sonucunda iskelet kasının aşikâr hipotiroidizmde subklinik hipotiroidizme göre daha fazla etkilendiğini düşünmüşlerdir (42). Bir başka çalışma olan Elizabeth ve ark.'nın yapmış olduğu meta-analizde sağlıklı kontroller ve LT4 ile tedavi edilen ve TSH normal olan hipotiroidik hastalarda CK ölçümleri karşılaştırıldığı dört çalışmada iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamış, CK'ı ölçen ancak sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayan 14 çalışmada en az 10 haftalık LT4 tedavisine rağmen katılımcıların CK seviyelerinin referans aralığın üstünde seyretmeye devam ettiği gösterilmiştir. Yazarlar referans aralıklarındaki heterojenlikler nedeniyle sonuçların yorumlanmasının zor olduğunu bildirmişlerdir (88). Biz çalışmamızda CK seviyesini gruplar arasında farklı bulmadık; bu veri hastalarımızın ve kontrol grubumuzun ötiroidik olması ile ilişkilendirilebilir.

Billewicz skoru bir hipotiroidi morbidite ölçeği olup yüksek riskli hastaları biyokimyasal olarak tespit etmeden önce saptamada ve hastanın tıbbi tedaviye yanıtını ölçmede kullanılabilir. Meier ve ark. tarafınca yapılan subklinik hipotiroidili 66 kadın hastanın yer aldığı plasebo kontrollü çift kör çalışmada 48 haftalık LT4 tedavisinin klinik semptomlar ve lipit profili üzerine etkileri gözlenmiş, Billewicz ile Zulewski skorlama sistemleri kullanılmıştır. LT4 tedavisi öncesi ve sonrası Billewicz skorlama sisteminde subklinik hipotirodili grupta plasebo alanlara göre önemli ölçüde düzelme izlenmiş, bu durum literatürle uyumlu bir sonuç olarak değerlendirilmiş, Billewicz ve Zulewski skorlamalarının hipotiroidili hastalarda yaşam kalitesi ölçeği olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (95). Çalışmamızda ise otoimmün tiroidit ile tiroidektomili gruplarında Billewicz alt parametrelerine tek tek bakıldığında ve toplam skor sınıflamalarına göre bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastalarımız levotiroksin replasman tedavisi ile ötiroid olduğundan anlamlı fark saptanmadığı düşünülebilir.

Hipotiroidili hastalarda uygun doz LT4 replasman tedavisine rağmen sıklıkla devam eden semptomlar ve düşük yaşam kalitesi bildirilmektedir. Çalışmamızda da bu amaçla ötiroid hastalarda farklı gruplarda yaşam kalitesini değerlendirdik. SF-36 alt parametreleri otoimmün tiroidit ve total tiroidektomili grup ikili değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak hipotiroidili hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında sosyal işlevsellik ve ağrı alt parametresi dışındaki 6 alt parametre -fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, enerji/canlılık, ruhsal sağlık ve genel sağlık algısı- daha düşük saptandı. Tüm gruplar karşılaştırıldığında fiziksel fonksiyon ve fiziksel rol güçlüğü en düşük otoimmün tiroiditli grupta; ruhsal sağlık ve genel sağlık algısı en düşük tiroidektomili grupta idi. Literatürde çalışmamızla benzer sonuçları olan pek çok çalışma mevcuttur. Romero-Gomez ve ark.'nın yapmış olduğu LT4 tedavisi altında TSH normal olan 152 hipotiroid hasta ve 238 sağlıklı bireyin dahil edildiği çalışmada tüm katılımcılar kadınlardan seçilmiştir. LT4 tedavisi altında TSH normal olan hipotiroid kadınlarda yaşam kalitesinin zihinsel ve fiziksel bileşenlerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük saptamıştır ve başka bir değişkenle açıklanamamıştır. Yaş ve VKİ'deki artış fiziksel bileşenlerle negatif korele saptanmıştır. Yazarlar ötiroid hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmek için tedavinin etkilerinin değerlendirildiği ve ek tedavi yöntemlerinin araştırıldığı daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir (96). Samuels ve ark. çalışmalarında bizimkine benzer şekilde otoimmün tiroidit tanılı 27 kadın hasta ve benign nedenlerle tiroidektomi yapılmış 7 kadın hasta olmak üzere toplam 34 hipotiroidili kadın hastayı LT4 replasman tedavisi altında TSH normal iken 20 kadın sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Tüm hastalar 20-45 yaş aralığında seçilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda yaş, VKİ, SKB, DKB, TSH, sT4, sT3 bakılmış, yaşam kalitesi SF-36 ile, duygudurum profilleri POMS ölçeği ile ve ruhsal belirti bulguları SCL-90R ile değerlendirilmiştir. SF-36 genel sağlık ve fiziksel fonksiyon alt ölçeklerindeki puanlar hipotiroid grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Ancak sağlık durumu, ruh hali ve bilişsel fonksiyonun serum TSH, sT4 veya sT3 seviyeleri arasında korelasyon saptanmamıştır (97).

Ötiroid otoimmün tiroiditli hastalarda anti-tiroid antikorları ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlayan 13 çalışmayı kapsayan bir meta-

analizde; dört çalışma, anti-tiroid antikorlarının varlığı ile düşük yaşam kalitesi arasında anlamlı bir korelasyon bulmuştur. İlk çalışmada anti-TPO pozitif otoimmün tiroiditli hastalar 50 yaş üzeri 71 hasta ve 50 yaş altı 59 hasta olarak gruplara ayrılmış ve kontrol gruplarıyla karşılaştırılmıştır. Antikor pozitifliği ile genel SF-36 skoru arasında yaşlı grupta anlamlı bir negatif korelasyon varken, genç grupta korelasyon saptanmamıştır. Antikor pozitifliği olan daha yaşlı grubun SF-36 fiziksel fonksiyon, ağrı, enerji/canlılık ve genel sağlık algısı alt parametreleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanmıştır. Otoimmün tiroiditli genç grubun SF-36 fiziksel işlevsellik, enerji/canlılık ve sosyal işlevsellik alt parametreleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanmıştır. Diğer üç çalışmada hastalar antikor seviyeleri veya yaş gruplarına göre ayrılmaksızın sadece antikor negatif kontrol gruplarıyla karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Antikor pozitif hastaların kontrol gruplarına kıyasla yaşam kalitelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Beşinci bir çalışmada benign nedenlerle tiroidektomi yapılacak 426 ötiroid hasta antikor negatif primer hipotiroidili kontrol grubuyla karşılaştırılmış, SF-36 aracılığıyla değerlendirilmiş ve anti-TPO 121 IU/mL nin altı ve üzeri olacak şekilde gruplara ayrılmıştır. 426 ötiroid hastanın yalnızca 116'sı preoperatif dönemde levotiroksin replasmanı almaktaymış. Daha yüksek antikor pozitifliğinde SF-36 alt parametrelerinden genel sağlık, ruhsal sağlık, fiziksel fonksiyon, enerji/canlılık, sosyal işlevsellik daha düşük saptanmıştır.

Bu meta-analize dahil edilen tiroid antikor pozitifliği ile yaşam kalitesinin değerlendirildiği bir başka çalışmada 116 tiroid otoantikoru pozitif hasta ve 27 otoantikoru negatif benign guatrlı kontrol grubu tiroidektomiden bir gün önce ve altı ay sonra değerlendirilmek üzere çalışmaya alınmıştır. Hasta ve kontrol grubu postoperatif dönemde preoperatif döneme göre yaşam kalitesinde iyileşme bildirseler de her iki grup karşılaştırıldığında antikor pozitifliği ile yaşam kalitesi arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yazarlar bu durumu yaşam kalitesi değerlendirilmesi anketinin ameliyattan bir gün önce yapılmasına ve hem hasta hem kontrol grubunda tiroidektomi planlanmasının verdiği endişenin yaşam kalitesini etkilemesine bağlamışlardır. Meta-analiz sonuç olarak tiroid otoantikoru pozitif hastaları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında düşük yaşam kalitesi ile arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur. Çalışma kısıtlılığı olarak tüm çalışmalar için ortak bir otoantikor pozitifliği değeri belirlenmemesi ve bazı çalışmalarda hangi tiroid

otoantikoru bakıldığının belirtilmemesi olduğu bildirilmiştir. Yazarlar tiroid otoantikor pozitifliğinin gerçekten patojeniteyi mi gösterdiğini yoksa tanı için sadece yararlı bir biyobelirteç mi olduğunu sorgulamışlardır. Ötiroid otoimmün tiroiditli hastalarda periyodik yaşam kalitesinin değerlendirilmesinin faydalı olabileceğini ve yüksek otoantikor pozitifliği yaşam kalitesini etkiliyorsa gelecekteki çalışmaların spesifik antikor seviyesi tanımlaması gerektiğini bildirmişlerdir (71).

Subklinik ve aşikâr otoimmün tiroiditli 78 hastanın LT4 tedavisi ile 6 ay takip edildiği prospektif kohort çalışmada başlangıç ve 6.ayda yaşam kalitesi SF-36 ile değerlendirilmiş ve kontrol grubu verileri ile karşılaştırılmıştır. Başlangıç ve 6 ay sonrası kıyaslandığında SF-36'nın beş parametresinde iyileşme görülmüş ancak fiziksel rol güçlüğü, enerji/canlılık, ruhsal sağlık ölçeklerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük kaldığı gösterilmiştir (98). McMillan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipotiroidili 30 kadın ve 8 erkek hasta yaşam kalitesi açısından değerlendirilmiş ve hipotiroidili hastalarda levotiroksin tedavisine rağmen düşük yaşam kalitesi saptanmıştır. Yazarlar mevcut veriler ile değerlendirmenin yeterli olmayacağını düşünerek hipotiroidizmin yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin bireyselleştirilmiş hasta merkezli bir ölçüsü olabilecek ve hipotiroidi tedavisinden memnuniyeti ölçebilecek iki yeni anket geliştirmişlerdir (9). Jordan ve ark. ötiroid otoimmün tiroidit hastalarda yapmış olduğu çalışmada normal klinik, nörofizyolojik ve laboratuvar kriterlerine rağmen yorgunluk gelişebildiği göstermiştir. Bu hastalardaki gizli nöromüsküler tutulum ve spesifik olmayan kas şikayetlerinde tiroid otoimmünitesinin patojenik rolünün olabileceği teorisini güçlendirdiğini belirtmişlerdir (99). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde SF-36 alt parametrelerinden fiziksel fonksiyon ve fiziksel rol güçlüğünün otoimmün tiroidit grubunda düşük olması otoimmünitenin nöromüsküler tutulum etkisi ve kas şikayetlerine neden olabilmesi ile ilişkilendirilebilir ancak verilerimiz antikor seviyeleri ile bir korelasyon göstermemiştir.

Linos ve arkadaşlarının yapmış olduğu tiroidektomili 330 hastanın alındığı bir çalışmada hastalar 8 yıl ara ile değerlendirilmiş ve 8 yılın sonunda SF-36 alt parametrelerinden fiziksel fonksiyon, sosyal işlevsellik, ağrı ve genel sağlık algısı alt parametrelerinde kötüleşme görülürken fiziksel rol güçlüğü, ruhsal sağlık, emosyonel rol güçlüğü ve enerji/canlılık parametrelerinde değişiklik görülmemiştir. Yazarlar

fiziksel fonksiyon, sosyal işlevsellik ve ağrı parametrelerinde kötüleşme olmasını ilerleyen yaşla birlikte eşlik eden kronik hastalıklar ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (100). Çalışmamızda hastalarımız hem hastalık yaşına göre 5 yıldan daha genç ve üzeri olarak gruplandığında hem de 1 yıl altı, 1-10 yıl arası ve 10 yıl üzeri olarak gruplandığında otoimmün tiroidit ve tiroidektomili gruplar arasında da grupların kendi içinde de anlamlı fark bulunamadı.

Miccoli ve ark.'nın tiroid cerrahisinin yaşam kalitesi ve psikiyatrik semptomların şiddeti üzerindeki etkisini analiz etmeyi amaçlayan çalışmasında 37 hasta tiroidektomi öncesi, tiroidektomi sonrası ve ötiroidizm sağlandıktan sonra değerlendirilmiştir. Operasyon öncesi yaşam kalitesi kontrol grubuna kıyasla emosyonel rol güçlüğü, enerji/canlılık, ruhsal sağlık ve sosyal işlevsellik SF-36 alt parametrelerinde daha kötü saptanmıştır. Ruhsal sağlık ameliyattan sonra önemli ölçüde düzelirken sosyal işlevsellik belirgin şekilde düşük kalmaya devam etmiştir. Yazarlar sonuç olarak ameliyattan sonra ötiroidizm elde edildikten çok sonra bile hastaların daha kötü bir yaşam kalitesine sahip olmaya devam ettiklerini ama ruh sağlığında anlamlı bir iyileşme görüldüğünü belirtmişlerdir. Psikiyatrik semptomlarda azalmanın ve ruhsal sağlıkta iyileşmenin farmakolojik tedavinin etkisi olduğunu düşünmüşlerdir (101). Bu durum bize ilaç kullanımının plasebo etkisinden sağlanan bir fayda olabileceğini düşündürmüştür. Hastalıklarda kullanılan ilaçların farmakolojik etkilerinin yanında plasebo etkilerinin de olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin; Khalsa ve ark. tarafınca 156 depresyon tanılı hastada yapılan randomize kontrollü bir çalışmada plasebonun, depresyon tedavisinde antidepresan ilaçlar ve psikoterapi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (102). Çalışmamızda bu çalışmaya uyan kısım SF-36 alt parametrelerinden fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, enerji/canlılık, ruhsal sağlık, genel sağlık algısında düşüklük olması, ayrışan kısım ise bizim hasta gruplarının her ikisi de LT4 tedavisi almalarına karşın düşüklük görülmesidir. Tedavi öncesi hipotiroidili dönemlerine dair veri mevcut olmadığından; parametrelerde iyileşme ya da kötüleşme olup olmadığı tartışılamamaktadır.

Çalışmamızda tiroidektomili grupta haftalık LT4 dozu ile SF-36 alt parametrelerinden ruhsal sağlık ve sosyal işlevsellik arasında negatif korelasyon görülmüş olup rezerv tiroid dokusunun varlığının yaşam kalitesi ve ruhsal sağlık

açısından önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum ayrıca hastaların aldıkları ilacın dozunun artması ile hastalığın da ağırlaştığı algısı sebebiyle olabilir.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu hasta ve kontrol grubu sayılarının kısıtlılığıdır. Ayrıca ideal olan hasta ve kontrollerin sosyo kültürel seviye ve eğitim durumlarına göre gruplanması iken, mevcut koşullar buna olanak sağlamadığından dahil etme kriteri olarak sadece okur-yazarlık belirlenmiştir.

Sonuç olarak; otoimmünite son zamanlarda sosyal medya da dahil birçok mecrada güncel bir tartışma konusu olmakla birlikte; speküle edilenin aksine çalışmamızdan elde edilen veriler, otoimmünitenin klinik, biyokimyasal ve yaşam kalitesi üzerine ek katkısı olmadığını açığa çıkarmıştır. Bu sonuçlar asıl sorunun hipotiroidinin primer etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim pek çok çalışmada da hipotiroidili hastaların tedavi altında ötiroid olsalar dahi semptomlarının devam ettiği ve yaşam kalitelerinin tam anlamıyla düzelmediği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da etiyoloji açısından fark olmadığı ortaya kondu. Klinik pratikte hipotiroidili hastaların TSH seviyeleri referans aralıkları içinde olsa bile yaşam kalitesi açısından da değerlendirilmeleri hastanın yararına olabilir.

6. KAYNAKLAR

1- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. İstanbul 2020.

2- Chaker, L., Bianco, A. C., Jonklaas, J., & Peeters, R. P. Hypothyroidism. *Lancet (London, England)*, 2017, *390*(10101), 1550–1562.

3- Persani L Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3068–78.

4- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):489-99.

5- Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr*. 2017;6(4):300-312.

6- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):501-9.

7- Ross D. Treatment of primary hypothyroidism in adults *www.uptodate.com* ©2022 UpToDate.

8- Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. *Endocrine*. 2019 Oct;66(1):18-26.

9- 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 Nov;14(11):916-25.

10- Razvi S, McMillan CV, Weaver JU. Instruments used in measuring symptoms, health status and quality of life in hypothyroidism: a systematic qualitative review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Dec;63(6):617-24.

11- Patti M, Christian R, Palokas M. Association between anti-thyroid antibodies and quality of life in patients with Hashimoto thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *JBI Evid Synth*. 2021 Mar 17;19(9):2307-2338.

12- Lindholm, J., & Laurberg, P. 2011. Hypothyroidism and thyroid substitution: historical aspects. *Journal of thyroid research*, *2011*, 809341.

13- Tröhler U. Towards endocrinology: Theodor Kocher's 1883 account of the unexpected effects of total ablation of the thyroid. *J R Soc Med*. 2011;104(3):129-132.

14- Vanderpas JB, Moreno-Reyes R. Historical aspects of iodine deficiency control. *Minerva Med*. 2017 Apr;108(2):124-135.

15- Akamizu T, Amino N. Hashimoto’s Thyroiditis. *Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com*, 2017 Jul 17, Inc.; 2000–. PMID: 25905412.

16- Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 923–31.

17- Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014 Apr;94(2):355-82.

18- Sen A, Kushnir VA, Barad DH, Gleicher N. Endocrine autoimmune diseases and female infertility. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Jan;10(1):37-50.

19- Effraimidis G, Strieder TGA, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 107–13

20- Effraimidis G, Tijssen JG, Wiersinga WM. Discontinuation of smoking increases the risk for developing thyroid peroxidase antibodies and/or thyroglobulin antibodies: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1324–28.

21- Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW. Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6077–86.

22- Wu Q, Rayman MP, Lv H, et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4037–47

23- Bougma K, Aboud FE, Harding KB, Marquis GS. Iodine and mental development of children 5 years old and under: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2013; 5: 1384–416.

24- Zhong B, Wang Y, Zhang G, Wang Z. Environmental iodine content, female sex and age are associated with new-onset amiodarone-induced hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis of adverse reactions of amiodarone on the thyroid. *Cardiology* 2016; 134: 366–71.

25- Shine B, McKnight RF, Leaver L, Geddes JR. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *Lancet* 2015; 386: 461–68

26- Bernát L, Hrušák D. Hypothyroidism after radiotherapy of head and neck cancer. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014 Jun;42(4):356-61.

27- Vogelius IR, Bentzen SM, Maraldo MV, et al. Risk factors for radiation-induced hypothyroidism: a literature-based meta-analysis. *Cancer* 2011;117(23): 5250–60.

28- Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am.* 2012 Mar; 96(2):203-21.

29- Persani L, Ferretti E, Borgato S, Faglia G, Beck-Peccoz P. Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3631–35.

30- Grunenwald S, Caron P. Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. *Pituitary* 2015; 18: 169–75.

31- Huang SA, Tu HM, Harney JW, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000; 343: 185–89

32- Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 3987–4003.

33- Surks M. Clinical manifestations of hypothyroidism *www.uptodate.co*m ©2022 UpToDate.

34- Black CJ, Ford AC. Chronic idiopathic constipation in adults: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and clinical management. *Med J Aust*. 2018 Jul 16;209(2):86-91.

35- Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010 Oct;31(5):702-55.

36- Koyyada A, Orsu P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights. *Tzu Chi Med J*. 2020 Apr 10;32(4):312-317

37- Donnelly P, White C. Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism; reversal of hypogonadotrophic hypogonadism with replacement thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52:197.

38- Carani C, Isidori AM, Granata A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6472.

39- Pozo-Rosich P, Villoslada P, Canton A, Simo R, Rovira A, Montalban X. Reversible white matter alterations in encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease. *J Neurol*, 2002; 249:1063-1065.

40- Kwaku MP, Burman KD. Myxedema coma. *J Intensive Care Med.* 2007 Jul-Aug;22(4):224-31.

41- Kececi H, Degirmenci Y. Hormone replacement therapy in hypothyroidism and nerve conduction study. *Neurophysiol Clin* 2006; 36:79.

42- Hekimsoy Z, Oktem IK. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 2005; 31:171.

43- Giordano N, Santacroce C, Mattii G, et al. Hyperuricemia and gout in thyroid endocrine disorders. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:661.

44- Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(8):726-738.

45- Bensenor IM, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging*. 2012; 7: 97-111.

46- Bensenor I. Screening for thyroid disorders in asymptomatic adults from Brazilian populations. *Sao Paulo Med J.* 2002; 120(5):146–151.

47- Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Consensus Statement #1: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *Thyroid.* 2005; 15(1):24–28.

48- American Association of Clinical Endocrinologists. American Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2002; 8(6):457–469.

49- Nygaard B. Hypothyroidism (primary). *BMJ Clin Evid*. 2014; 2014: 0605. Published 2014 Feb 21.

50- Persani L. Central Hypothyroidism: Pathogenic, Diagnostic, and Therapeutic Challenges, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 97, Issue 9, 1 September 2012, Pages 3068–3078.

51- Kim MI. Hypothyroidism in Older Adults. *Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com*, 2020 Jul 14, Inc.; 2000–. PMID: 25905236.

52- Ross D. Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults *www.uptodate.com* ©2022 UpToDate

53- Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Wagdy M, Soliman N. Chronic anemia and thyroid function. *Acta Biomed.* 2017 Apr 28;88(1):119-127.

54- Catargi B, Parrot-Roulaud F, Cochet C, Ducassou D, Roger P, Tabarin A. Homocysteine, hypothyroidism, and effect of thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 1999;9(12):1163–1166.

55- Loy M, Cianchetti ME, Cardia F, et al. Correlation of computerized gray-scale so- nographic findings with thyroid function and thyroid autoimmune activity in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Ultrasound* 2004;32(3):136–40.

56- Raber W, Gessl A, Nowotny P, et al. Thyroid ultrasound versus antithyroid perox- idase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects. *Thyroid* 2002;12(8):725–31.

57- S.H. Pearce, G. Brabant, L.H. Duntas et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. Eur. *Thyroid J* 2013; 2, 215–218.

58- E.K. Alexander, E.N. Pearce, G.A. Brent et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the post- partum. *Thyroid* 2017; 27, 315–389.

59- M. Fleseriu, J.A. Hashim, N. Karavitaki et al. Hormonal repla- cement in hypopituitarism in adults: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2016; 101, 3888–3921.

60- 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; 90:124.

61- Papoian V, Ylli D, Felger EA, et al. Evaluation of Thyroid Hormone Replacement Dosing in Overweight and Obese Patients After a Thyroidectomy. *Thyroid* 2019; 29:1558.

62- McDermott MT, Haugen BR, Lezotte DC, Seggelke S, Ridgway EC. Management practices among primary care physicians and thyroid specialists in the care of hypothyroid patients. *Thyroid.* 2001;11(8):757–764.

63- E.K. Alexander, E.N. Pearce, G.A. Brent, R.S. Brown, H. Chen, C. Dosiou, W.A. Grobman, P. Laurberg, J.H. Lazarus, S.J. Mandel, R.P. Peeters, S. Sullivan, 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*, 2017; 27, 315–389.

64- M. Abalovich, G. Alcaraz, J. Kleiman-Rubinsztein, M.M. Pav- love, C. Cornelio, O. Levalle, S. Gutierrez, The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *Thyroid*, 2010; 20, 1175–1178.

65- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al., for the American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum Study Group. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081–125

66- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014; 24:1670.

67- Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JGP, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010; 170:1996–2003

68- Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, et al. LIVSFORSK network. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res.* 2019 Oct;28(10):2641-2650.

69- Fayers, P. M., & Machin, D. Quality of life: the assessment, analysis and reporting of patient-reported outcomes *Quality of life (3rd ed.).* 2016 Jan;978-1-444-33795-2

70- Hall A. Quality of Life and Value Assessment in Health Care. *Health Care Anal.* 2020 Mar;28(1):45-61.

71- Patti M, Christian R, Palokas M. Association between anti-thyroid antibodies and quality of life in patients with Hashimoto thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *JBI Evid Synth*. 2021 Mar 17;19(9):2307-2338.

72- Gibbs C, Carlsen E, Lende TH et al. Thyroidectomy Versus Medical Management for Euthyroid Patients With Hashimoto Disease and Persisting Symptoms: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2019 Apr 2;170(7):453-464.

73- Giusti M, Melle G, Fenocchio M, et al. Five-year longitudinal evaluation of quality of life in a cohort of patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2011;12(3):163-173.

74- Kalra S, Khandelwal SK, Goyal A. Clinical scoring scales in thyroidology: A compendium. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011 Jul;15(Suppl 2):S89-94.

75- Keller SD, Bayliss MS, Ware JE Jr, Hsu MA, Damiano AM, Goss TF. Comparison of responses to SF-36 Health Survey questions with one-week and four-week recall periods. *Health Serv Res*. 1997;32(3):367-384.

76- Aydemir O. Kısa Form-36 (SF-36)' nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. *Reliability and Validity of the Turkish Version of Short Form-36 (SF-36).* 2016;36(January 1999).

77- Iglesias P, Acosta M, Sánchez R, Fernández-Reyes MJ, Mon C, Díez JJ. Ambulatory blood pressure monitoring in patients with hyperthyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Jul;63(1):66-72.

78- Danzi, S., Klein, I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Current Science* Inc 5, 513–520 (2003).

79- Fommei E, Iervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 May;87(5):1996-2000.

80- Dernellis J, Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J*. 2002 Apr;143(4):718-24.

81- Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, Carello P, Janowsky JS. Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in L-thyroxine-treated hypothyroid subjects. *Thyroid.* 2007 Mar;17(3):249-58.

82- Sukumar R, Agarwal A, Gupta S, Mishra A, Agarwal G, Verma AK, Mishra SK. Prediction of LT4 replacement dose to achieve euthyroidism in subjects undergoing total thyroidectomy for benign thyroid disorders. *World J Surg*. 2010 Mar;34(3):527-31.

83- Lima J, Mesquita D., Fernandes F., Souza A., Junıor A., Rebuocas B. Et al. Comparison Among the Daily Levothyroxine Doses According to the Etiology of Hypothyroidism. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, North America, 3, apr. 2013.

84- Midgley JE, Larisch R, Dietrich JW, Hoermann R. Variation in the biochemical response to l-thyroxine therapy and relationship with peripheral thyroid hormone conversion efficiency. *Endocr Connect*. 2015;4(4):196-205.

85- Takahashi S, Ito M, Masaki Y, Hada M, Minakata M, Kohsaka K, Nakamura T, Kasahara T, Kudo T, Nishihara E, Fukata S, Nishikawa M, Akamizu T, Miyauchi A. Association between serum thyroid hormone balance and thyroid volume in patients treated with levothyroxine monotherapy for hypothyroidism. *Endocr J*. 2021 Mar 28;68(3):353-360.

86- Ito M, Miyauchi A, Morita S, Kudo T, Nishihara E, Kihara M, Takamura Y, Ito Y, Kobayashi K, Miya A, Kubota S, Amino N. TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy. *Eur J Endocrinol*. 2012 Sep;167(3):373-8.

87- Oh J.W, Lee S, Kim B. et al. Association between Depression, Daytime Sleepiness, and Thyroid Function in Patients with Thyroid Hormone Replacement. *Therapy Chronobiol Med* 2020;2(3):129-133.

88- Kotwal A, Cortes T, Genere N, Hamidi O, Jasim S, Newman CB, Prokop LJ, Murad MH, Alahdab F. Treatment of Thyroid Dysfunction and Serum Lipids: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105(12):672.

89- McAninch EA, Rajan KB, Miller CH, Bianco AC. Systemic Thyroid Hormone Status During Levothyroxine Therapy In Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Aug 15;103(12):4533–42.

90- Cengiz H, Demirci T, Varim C, Tamer A. The effect of Thyroid Autoimmunity on Dyslipidemia in patients with Euthyroid Hashimoto Thyroiditis. *Pak J Med* Sci. 2021 Sep-Oct;37(5):1365-1370.

91- Yetkin D.O, Doğantekin B, The cholesterol and Lp(a) levels in Hashimato's thyroiditis. *Endocrine Abstracts* (2013) **32** P1056

92- Chu C.H, Kim S.Y, Lee Y.S et al. Lipid Profile Change after Thyroidectomy. *J Endocr Surg.* 2020 Sep;20(3):41-46.

93- Rayman MP. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proc Nutr Soc*. 2019 Feb;78(1):34-44.

94- Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC. Is a Normal TSH Synonymous With "Euthyroidism" in Levothyroxine Monotherapy? *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;101(12):4964-4973.

95- Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). J Clin Endocrinol Metab. 2001 Oct;86(10):4860-6

96- Romero-Gómez B, Guerrero-Alonso P, Carmona-Torres JM, Pozuelo-Carrascosa DP, Laredo-Aguilera JA, Cobo-Cuenca AI. Health-Related Quality of Life in Levothyroxine-Treated Hypothyroid Women and Women without Hypothyroidism: A Case-Control Study. *J Clin Med*. 2020;9(12):3864. Published 2020 Nov 27.

97- Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, Carello P, Janowsky JS. Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in L-thyroxine-treated hypothyroid subjects. *Thyroid.* 2007 Mar;17(3):249-58

98- 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 Jun 3;11(6): e0156925.

99- Jordan B, Uer O, Buchholz T, Spens A, Zierz S. Physical fatigability and muscle pain in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Neurol.* 2021 Jul;268(7):2441-2449.

100- 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.* 2020 Jan;44(1):134-141.

101- Miccoli P, Minuto MN, Paggini R, Rucci P, Oppo A, Donatini G, Golia F, Novelli L, Carlini M, Dell'Osso L. The impact of thyroidectomy on psychiatric symptoms and quality of life. *J Endocrinol Invest*. 2007 Nov;30(10):853-9.

102- Khalsa SR, McCarthy KS, Sharpless BA, Barrett MS, Barber JP. Beliefs about the causes of depression and treatment preferences. *J Clin Psychol*. 2011 Jun;67(6):539-49.