

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**LEVOTİROKSİN REPLASMAN TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN
YÜKSEK VEYA YETERSİZ DOZ İLE TEDAVİ EDİLME
ORANLARININ BELİRLENMESİ**

DR. MEHMET KILINÇ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. FERİDUN KARAKURT

KONYA, 2017

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LEVOTİROKSİN REPLASMAN TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN
YÜKSEK VEYA YETERSİZ DOZ İLE TEDAVİ EDİLME
ORANLARININ BELİRLENMESİ

DR. MEHMET KILINÇ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. FERİDUN KARAKURT

KONYA, 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yardım, destek ve bilgilerini esirgemeyen tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim. Asistanlık eğitimim sürecinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm personel, hemşire, asistan doktor ve uzman doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez konusunun belirlenmesi, çalışmanın planlanması ve sürdürülmesi, uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Feridun KARAKURT'a teşekkürü borç bilirim.

Yaptığım her işte emeği ve desteği olan anneme, babama ve kardeşime teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve zor günlerimde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen çok kıymetli kardeşim Dr.Muzaffer UĞRAKLI'ya, Dr.Kübra DEMİR'e teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte desteğini, sevgisini vesabrını benden eksik etmeyen sevgili eşim Pınar KILINÇ'a ve biricik kızım Elif KILINÇ'a sonsuz sevgiler sunarım...

Dr. Mehmet KILINÇ

ÖZET

LEVOTİROKSİN REPLASMAN TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN YÜKSEK VEYA YETERSİZ DOZ İLE TEDAVİ EDİLME ORANLARININ BELİRLENMESİ

Giriş

Primer hipotiroidi, en yaygın endokrin hastalıktır. Hipotiroidinin teşhisi ve tedavisi genellikle basit kabul edilse de, bu durumda olan ve suboptimal olarak tedavi edilen çok sayıda hasta vardır. Levotiroksin (L-T4) tedavisi altındaki ötiroid hastaların önemli bir kısmı, TSH düzeyleri normal seviyede olmasına rağmen, fT3 veya fT4 seviyeleri referans aralıkta tutulamamaktadır. Bu çalışmada optimal tedavi edilemeyen hastaların değerlendirilmesi, aşırı doz veya yetersiz dozla tedavi edilen hasta sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma 18 yaş üzeri, tiroid malignitesi olmayan, LT4 replasman tedavisi altındaki 500 primer hipotiroidizm hastası üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastaların tiroid hormon durumunun belirlenmesinde serum TSH, fT3 ve fT4 seviyeleri kullanılmıştır. LT4 tedavisi altındaki normal popülasyon için hedef TSH seviyeleri 0.4-2.5 mU/l, normal fT4 seviyeleri 0.78-1.81 ng/dl, normal fT3 seviyeleri 2.2-4.0 pg/ml kabul edilmiştir. Tüm hastaların beden kitle indeksleri (BKİ) değerlendirilmiştir. Hastaların LDL, HDL, VLDL, trigliserit ve total kolesterol verileri analizlere dahil edildi. Dislipidemi sıklığı değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 45 ± 15 yıldır. Hastaların çoğu (% 86.2) kadındır. Hastaların sadece % 20.6'sı normal vücut ağırlığındaydı. Hipotiroidi hastalarının % 30'u obez olarak değerlendirildi. Hastaların sadece % 66.8'i ideal doz çizelgesini takip ediyordu.

LT4 replasman tedavisi altındaki hastaların %66.8'inde (n=334) TSH seviyeleri istenen hedef aralığında değildi. Hastaların %50.8'inde TSH seviyesi istenen hedef aralığından yüksekken (yetersiz doz ile tedavi) %16.0'sında TSH seviyesi istenen hedef aralığından düşüktü (fazla dozla tedavi). LT4 replasman tedavisi altındaki hastaların %48.8'i (n=244) ötiroid, %25.8'i (n=129) subklinik hipotiroid, %9.4'ü (n=47) subklinik hipertiroid, %9.4'ü'ü (n=47) aşikar hipotiroid, %6.6'sı (n=33) aşikar hipertiroidti.

Dislipidemi prevalansı % 69 (erkeklerde %69.2, kadınlarda % 68.9, p = 0.968) bulundu. Hastaların %43.7'sinde hipertrigliseridemi varken, %52.7'sinde hiperkolesterolemi vardı. Hastaların %30.3'ünde ise hem hipertrigliseridemi hem de hiperkolesterolemi vardı.

Sonuç

Çalışmamızda LT4 replasman tedavisi altındaki çoğu hastanın istenen TSH aralığında olmadığı görüldü. LT4 tedavisi ile serum TSH seviyeleri normalize edilemediğinde disiplinler arası bir tanışal yaklaşım ve dikkatli öykü alınması gerekmektedir. Aynı zamanda TSH konsantrasyonlarıyla ilişkili hastalık ve/veya politerapi gibi nedenler dikkate alınmalıdır. Replasman tedavisi aç karnına alınan yaşam boyu devam eden bir tedavi olup, her gün hasta uyumu gerektirmektedir.

Anahtar kelimeler: Primer hipotiroidizm, hedef TSH, aşırı doz, yetersiz doz, dislipidemi

ABSTRACT

DETERMINATION THE RATE OF PATIENTS EXPOSED TO OVERDOSE OR INADEQUATE DOSE UNDER RECEIVING LEVOTHYROXINE REPLACEMENT THERAPY

Introduction

Primary hypothyroidism is the most common endocrine disease. Although the diagnosis and treatment of hypothyroidism is often considered simple, there are large numbers of people with this condition who are suboptimally treated. An important part of euthyroid patients supplemented with levothyroxine (LT4) do not maintain FT3 or FT4 values in the reference range, despite normal TSH levels. The aim of this study was to evaluate patient with primer hypothyroidism, treated suboptimally and to assess frequency of patients treated with overdose or inadequate dose.

Methods

This study was conducted with 500 patients with primary hypothyroidism, over the age of 18 years, who underwent LT4 without thyroid malignancy. Serum TSH, fT3 and fT4 were used to determine each patient's hormonal status. We measured serum TSH, fT4 levels using a chemiluminescent immunoassay. Normal values for the target TSH in normal population under replacement treatment, ranged between 0.4 and 2.5 mU/l and for fT4 between 0.78-1.81 ng/dl, for fT3 between 2.2-4.0 pg/ml. Body mass index (BMI) was assessed in all patients. LDL, HDL, VLDL, triglyceride and total cholesterol data of patients were analyzed. The frequency of dyslipidemia was assessed.

Results

The mean age of the patients was 45 ± 15 years. Most of the patients (86.2%) were female. Only 20.6% of the patients were normal weight. 30% of hypothyroid patients were obese. Only 66.8% of (n=334) patients were following the ideal dose schedule.

TSH levels were not in the target range in 66.8% (n = 334) of patients under LT4 replacement therapy. In 50.8% of patients, the TSH level was higher than the target range (treated with inadequate dose), whereas in 16.0%, the TSH level was lower than the desired target range (treated with overdose). 48.8% (n = 244) of patients under LT4 replacement therapy were euthyroid, 25.8% (n = 129), subclinical hypothyroid, 9.4% (n = 47), subclinical hyperthyroid, 9.4% were hypothyroid, and 6.6% (n = 33) were hyperthyroid.

Dyslipidemia prevalence were found in 69% (69.2% in men and 68.9% women, $p=0.968$). 43.7% of the patients had hypertriglyceridemia and 52.7% had hypercholesterolemia. In 30.3% of the patients, both hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia were present.

Conclusion

Most of the primer hypothyroid patients under LT4 replacement therapy were not in the target TSH interval. When encountered, ineffectiveness of LT4 usage to normalize serum TSH levels requires an interdisciplinary diagnostic work-up and careful history taking. The replacement therapy is lifelong, requires daily compliance with LT4 ingestion on an empty stomach, and must be accounted for changes in associated TSH concentrations due to illnesses and/or polytherapy.

Key words: Primer hypothyroidism, target TSH, overdose, inadequate dose, dyslipidemia

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HİPOTİROİDİZM	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Genetik epidemiyoloji	4
2.1.3. Hipotiroidizm nedenleri.....	5
2.1.3.1. Primer hipotiroidizm	5
2.1.3.2. Santral hipotiroidizm	6
2.1.3.3. Periferik hipotiroidizm.....	8
2.1.4. Klinik prezentasyon	8
2.1.4.1. Bulgu ve semptomlar.....	8
2.1.5. Tanı	10
2.1.5.1. Tiroid fonksiyon testleri referans aralığı	11
2.1.5.2. Tanıyı etkileyen durumlar.....	12
2.1.5.3. Tarama.....	12
2.1.6. Tedavi	13
2.1.6.1. Doğurganlık çağındaki kadınlar	13
2.1.6.2. Tedavi hedefleri.....	14
2.1.6.3. Tedavi hedeflerine ulaşmakta yaşanan başarısızlıklar	15
2.1.6.4. TSH seviyelerinin normale çekilmesine rağmen semptomların devam etmesi	17
2.1.6.5. Levotiroksin-liyotironin kombinasyon tedavisi	18
2.1.7. Subklinik tiroid hastalıkları	19

2.1.7.1. Subklinik hipertiroidizm.....	19
2.1.7.2. Subklinik hipotiroidi.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Hastaların Toplanması ve Veri Kayıtları.....	25
3.2. Araştırmanın Tipi	26
3.3. Çalışma Yöntemi.....	26
3.4. Verilerin Analizi.....	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ	47
7. KAYNAKLAR.....	48



TABLÖLAR ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1. Hipotiroidizm nedenleri.....	7
Tablo 2. Hipotiroidizm klinik bulgu ve semptomları.....	9
Tablo 3. Levotiroksin tedavi hedeflerine ulaşamama nedenleri ve öneriler.....	16
Tablo 4. Lipid metabolizma bozuklukları	27
Tablo 5. Katılımcıların demografik ve antropometrik özellikleri	29
Tablo 6. LT4 replasman tedavisi altındaki hastaların TSH seviyeleri	30
Tablo 7. Katılımcıların lipid profili.....	33
Tablo 8. Tiroid hormonları ve lipid profili ilişkisi	34
Tablo 9. LT4 dozuna göre katılımcıların LDL seviyeleri.....	34
Tablo 10. LT4 dozuna göre katılımcıların HDL seviyeleri	35
Tablo 11. LT4 dozuna göre katılımcıların TG seviyeleri	35
Tablo 12. LT4 dozuna göre katılımcıların TK seviyeleri.....	36
Tablo 13. LT4 dozuna göre katılımcıların dislipidemi sıklığı	37
Tablo 14. Hastaların komorbid hastalıkları.....	38
Tablo 15. Hastaların hipotiroidi semptomları ve sıklıkları.....	39
Tablo 16. Katılımcıların TSH seviyeleri ile cinsiyet, VKİ ve yaş ilişkisi	40
Şekil 1. LT4 tedavisi altındaki hastaların TSH seviyelerine göre sınıflandırılması	31
Şekil 2. Katılımcılar arasında dislipidemi sıklığı.....	32
Şekil 3. Katılımcıların tedavi dozlarına göre lipid düzeyleri	36
Şekil 4. Katılımcıların tedavi dozuna göre dislipidemi sıklığı	37

KISALTMALAR

TSH	:	Tiroid stimulan hormon
LT4	:	Levotiroksin
LRT	:	Levotiroksin replasman tedavisi
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
TEMD	:	Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
DM	:	Diyabet
HT	:	Hipertansiyon
NHANES	:	National Health and Nutrition Examination Survey
VKİ	:	Vücut kitle indeksi
LDL	:	Düşük dansiteli lipoprotein
HDL	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
VLDL	:	Çok düşük dansiteli lipoprotein
TG	:	Trigliserid
TK	:	Total kolesterol

1. GİRİŞ

En sık görülen endokrin hastalıklardan olan primer hipotiroidizmin prevalansı genel popülasyonda %3.8-4.6 arasında bildirilmiştir (1). Yıllık insidansı ise kadınlarda 4.1/1.000, erkeklerde 0.6/1.000 bildirilmiştir (2). Hipotiroidi sıklığının artış gösterdiği hakkında da kanıtlar mevcuttur (3). Asemptomatik seyredebileceği gibi yaşam kalitesinde azalma, duyu durum bozuklukları, yorgunluk, soğuk intoleransı gibi semptomatik de seyredebilir, şiddetli vakalarda fatal seyredebilmektedir.

Hipotiroidizm etiolojisine göre primer (periferik) ve sekonder (santral), hastalık şiddetine göre, aşikar veya subklinik hipotiroidi şeklinde ayrılmaktadır. Hipotiroidizm tanısı biyokimyasal olarak koyulmaktadır. Tiroid stimulan hormon (TSH) seviyeleri referans aralığın üzerindeyken serbest T4 seviyesinin düşük olmasıyla tanınmaktadır. TSH referans aralığı çoğu ülkede 0.4-4.5 mIU/L kabul edilmektedir. TSH seviyesinin 10 mIU/L üzerinde çıkması durumunda aşikar hipotiroidi söz konusudur (1).

Tedavide levotiroksin replasman tedavisi kullanılmaktadır. Hipotiroidi semptom ve bulguları hastalığa spesifik ve sensitif değildir. Bu nedenle tedavi takibi sıklıkla biyokimyasal olarak yapılmaktadır. Tedavi altındaki sağlıklı bireylerde TSH seviyelerini 0.5-2.5 mIU/L arasında tutulması hedeflenirken, gebelerde, yaşlılarda ve kardiyovasküler risk faktörü olan bireylerde bu aralık ve eşik değerler değişim göstermektedir (4).

Hipotiroidizm tanı ve tedavisi sıklıkla kolay ve ulaşılabilir olduğu için çoğu yerde birinci basamak sağlık hizmetlerinde gerçekleştirilmektedir. Ancak yapılan çalışmalar hastalığın tedavisinde istenen başarı düzeyine ulaşamadığına işaret etmektedir. Tiroid hormon replasman tedavisi altındaki hastaların yarısından çoğunda eksik doz veya fazla tedavi söz konusu olduğu ifade edilmiştir(5;6;7). Bununla birlikte tedavi altındaki hastaların bir kısmında da istenen TSH hedef aralıkları başarılmasına rağmen semptomlar kalıcılık göstermektedir.

Tedavi başarısızlığı sık görülmesi hastalık sıklığının fazla oluşuyla birlikte düşünüldüğünde daha önemli bir toplum sağlığı sorunu haline gelmektedir. Tedavi başarısızlıklarında hasta uyumunun kötü olması, yanlış doz zamanlaması, diyet alışkanlıkları, iatrojenik nedenler, ilaç

etkileşimleri ve komorbid hastalıklar gibi durumlar etkilidir. Tedavi başarısızlığı fark edilmediği takdirde hastaların hipotiroidi veya hipertiroidiye bağlı semptomları devam edecek, kardiyovasküler risk artışı, osteoporoz, lipid profilinde bozulma, yaşam kalitesinde azalma gibi şikayetler eklenebilecektir.

Bu çalışmada levotiroksin tedavisi altındaki primer hipotiroidi hastalarında yetersiz doz veya fazla dozla tedavi edilme sıklıklarının belirlenmesi, tedavi başarısızlığında etkili olabilecek faktörlerin araştırılması, yanlış dozla tedavi edilen hasta özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPOTİROİDİZM

Tiroid hormon eksikliğiyle sonuçlanan ortak patolojik durumları tanımlayan hipotiroidizm, tedavi edilmediğinde ciddi sağlık problemlerine ve hatta ölüme neden olmaktadır. Semptomların spesifik olmaması ve klinik prezentasyonun farklılık göstermesi nedeniyle hipotiroidizm tanımı daha çok biyokimyasal olarak yapılmaktadır. Aşık veya klinik primer hipotiroidizm; tiroid stimulan hormon (TSH) konsantrasyonlarının referans aralığının üzerinde, serbest tiroksin konsantrasyonlarının ise referans aralığının altında olmasını tanımlamaktadır. Sıklıkla tiroid yetmezliğinin erken bulgusu olan hafif veya subklinik hipotiroidizm ise TSH konsantrasyonunun normal referans aralığının üzerinde olmasına rağmen serbest tiroksin konsantrasyonunun normal aralıkta olmasını ifade etmektedir (5).

Tiroid disfonksiyonunu tanımlamak için kullanılması gereken TSH ve serbest tiroksin referans aralığı hakkında uzlaşa sağlanamamıştır. Tanımlanan referans aralıkları ise sıklıkla tedavi için eşik değeri olarak kullanılmaktadır. Hipotiroidizm hastalarının standart tedavisini levotiroksin replasman tedavisi oluşturmaktadır. Ancak levotiroksin ile tedavi edilen hastalarının önemli bir kısmında biyokimyasal hedeflerin başarılmasına rağmen semptomlar devam etmektedir. Bu durum ise levotiroksin tedavisinin tüm hastalar için yeterli olup olmadığı veya alternatif tedavi modalitelerinin (kombinasyon tedavileri vb.) kullanılıp kullanılamayacağı sorusunu doğurmaktadır (5).

2.1.1. Epidemiyoloji

Genel popülasyonda aşık hipotiroidi prevalansı ABD’de %0.3 - %3.7, Avrupa’da %0.2- %5.3 arasında (kullanılan tanı kriterlerine göre değişen oranlarda) bildirilmiştir (6; 7; 8). Dokuz Avrupa ülkesinde yapılan çalışmaları değerlendiren bir meta-analizde tanı konulmamış hipotiroidizm prevalansı değerlendirilmiş ve bu oranın yaklaşık %5 olduğu bildirilmiştir (8). Ülkemizdeki prevalans verileri ise sınırlıdır. Yakar ve ark’ı (9) tarafından 2012 yılında

yapılan çalışmada Kütahya ilinde hipotiroidizm sıklığı %13, Çelik ve ark'ının (10) çalışmasında Kahramanmaraş'ta %18 bildirilmiştir.

İyot durumundaki farklılıklar hipotiroidizm sıklığını etkilemektedir. Hipotiroidizm; ciddi iyot eksikliği olan bölgelerde ve aşırı iyot alınan bölgelerde daha sık görülmektedir (11; 12). Endemik bir guatr bölgesi olan ülkemizde tiroid hastalıkları önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizde 1994 yılında “İyot yetersizliği Hastalıkları ve tuzun iyotlanması programı” başlatılmış ve 9 Temmuz 1998 tarih ve 23397 sayılı kanunla sofr tuzlarının iyotlu olarak üretilmesi zorunlu hale getirilmiştir (13). Urgancıoğlu ve Hatemi (14) tarafından 1989 yılında ülke genelinde guatr prevelansı %30.5 bulunmuştur. Erdoğan ve ark'ı (15) 1997-1999 yılları arasında ultrasonla değerlendirdikleri guatr prevelansını %31.8 ifade etmiştir. Sofra tuzlarının iyotlanması sonrasında prevelanslar azalmasına rağmen önemini korumuştur. Hatun ve ark'ı (16) guatr sıklığını kadınlarda %14.2, erkeklerde %10.2 saptamıştır.

Kadınlarda, yaşlılarda (>65 yaş), beyaz ırkta hipotiroidizm sıklığı daha yüksektir ancak etnik farklılıklar hakkındaki bilgiler kısıtlıdır (17; 18). Tip I diyabet, otoimmün gastrik atrofi ve çölyak hastalığı gibi otoimmün hastalıkları olan bireylerde hipotiroidizm sıklığı daha yüksektir. Aynı zamanda multiple otoimmün endokrinopatilerin bir parçası olarak da görülmektedir. Down veya Turner sendromu olan bireylerde hipotiroidizm riski yüksektir. Tam tersine sigara kullanımı ve orta derecede alkol kullanımında hipotiroidizm riski azalmaktadır (19).

2.1.2. Genetik epidemiyoloji

Serumda TSH ve serbest tiroksin konsantrasyonlarının kalıtım derecesinin sırasıyla %65 ve %23-65 olduğu tahmin edilmektedir(20; 21). Bugüne kadar yapılmış olan genom bağlantı çalışmaları tiroid fonksiyonlarındaki değişimin sadece ufak bir kısmını aydınlayabilmiştir. Hipotiroidizmde en sık öne sürülen lokuslar otoimmünite ile ilişkili genler ve tiroid spesifik regülatuar genlerdir. Bu lokusların çoğu aynı zamanda referans aralığındaki TSH konsantrasyonundan da sorumludur (22). Konjenital hipotiroidizme neden olan monogenetik bozukluklar ise nadirdir (23).

2.1.3. Hipotiroidizm nedenleri

Hipotiroidizm primer (tiroid hormon eksikliği), sekonder (TSH eksikliği), tersiyer (tirotropin uyarıcı hormon eksikliği) şeklinde sınıflandırılabilir. Bunun yanında santral ve periferel (extra-tiroidal) hipotiroidizm şeklinde ayrılabilir. Santral hipotiroidizm (sekonder ve tersiyer) ve periferel hipotiroidizm oldukça nadir görülmektedir. Vakaların %1'den azını oluşturmaktadır (24).

2.1.3.1. Primer hipotiroidizm

İyot eksikliği olmayan bölgelerde en sık hipotiroidi nedeni kronik otoimmün tiroidittir (Hashimoto hastalığı). Otoimmün tiroidi olan hastaların çoğunda yüksek konsantrasyonlarda anti-tiroid antikorları (daha çok tiroid peroksidaz ve anti-tiroglobulin antikorları) bulunmaktadır. Genel popülasyonun yaklaşık %11'inde tiroid peroksidaz konsantrasyonu yüksektir (25). Subklinik hipotiroidi hastalarında, tiroid peroksidaz antikorlarının ölçümü aşikar hastalığa progresyon hakkında bilgi vermektedir (26). Otoimmün tiroiditin altında yatan mekanizmalar kesin olarak bilinmemektedir, fakat hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Genom bağlantı çalışmalarında tanımlanan tiroid peroksidaz antikorlarının 5 genetik varyantı kullanılarak hesaplanan genetik risk skorunun yüksek olması ile TSH konsantrasyonunun ve klinik hipotiroidizmin fazla olması ilişkili bulunmuştur (27). Sigara kullananlarda tiroid peroksidaz antikor konsantrasyonu kullanmayanlara kıyasla daha düşüktür, aynı zamanda sigara kullanımını bıraktıktan sonra otoimmün tiroidit insidansında artış görülmektedir (28). Otoimmün tiroidit ile ilişkilendirilen diğer çevresel faktörler vitamin D ve selenyum eksikliği ve orta derecede alkol tüketimidir (29).

İyot, tiroid hormonunun elzem bir bileşenidir. İyot eksikliği guatr, tiroid nodülleri ve hipotiroidizm ile sonuçlanabilmektedir. İyot eksikliğinin en korkulan sonucu ise fiziksel ve mental gerilikle karakterize olan kretinizmdir. Kognitif ve fiziksel bozuklukları önlemek için güvenli ve ucuz bir yöntem olan iyot takviyesi programları başlatılmıştır (30). Bu çabalara rağmen, Asya ve Afrika'nın bazı gelişmemiş bölgelerinde ve İtalya, ABD ve İngiltere gibi gelişmiş ülkelerin bazı bölgelerinde yaşayan özellikle de gebe kadınlarda optimal iyot durumu yakalanamamıştır (31). Ciddi iyot eksikliğinden hafif iyot eksikliğine geçilebilen toplumlarda

hipotiroidi prevalansı azalmaktadır, hafif iyot eksikliğinden optimum veya aşırı iyot alımına geçilen toplumlarda ise otoimmün hipotiroidi prevalansı artmaktadır (32).

İyot içeren ilaçlar (amiodaron vb.) iyot aşırı yükü nedeniyle tiroid hormon üretimini baskılayabilir (Wolff-Chaikoff etkisi). Amiodaron ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %14'ünde hipotiroidizm gelişmektedir (33). Lityum tiroid hormon sentezi ve salınımı üzerinde etki göstererek hipotiroidizme neden olan diğer bir ilaçtır (34). Toplum tabanlı kapsamlı bir çalışmada, lityum kullanan hastaların %6'sında 18 ay içerisinde levotiroksin tedavisine ihtiyaç gelişmiştir. Tirozin kinaz inhibitörleri çeşitli kanerlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System' bildirilen klinik çalışmaların analizinde sunitinib alan hastalarda sorafenib alan hastalara kıyasla daha çok hipotiroidi geliştiği gösterilmiştir (35). Bunlara ek olarak interferon alfa, talidomid, bazı monoklonal antikorlar, antiepileptik ilaçlar, çoklu ilaca dirençli tüberkülozun ikinci kuşak tedavisi gibi diğer ilaçlar da primer hipotiroidizme neden olabilir.

Radyoaktif iyot tedavisi, hemitiroidektomi, boyun cerrahisi veya kanser tedavisi için cerrahi uygulaması sonrasında hipotiroidizmle sık karşılaşılmaktadır (36). Graves hastalığı nedeniyle radyoaktif iyot ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %80'inde uzun dönemde hipotiroidi görülmektedir. Toksik nodüler guatr nedeniyle tedavi edilen hastaların %55'inde (36), soliter toksik nodüller nedeniyle tedavi verilen hastaların %8'inde (37) hipotiroidizm görülmektedir. 32 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde (38), hemitiroidektomi sonrasında hastaların %20'sinde hipotiroidizm geliştiği bildirilmiştir. Primer hipotiroidizmin diğer nedenleri arasında geçici tiroidit ve infiltratif hastalıklar yer almaktadır.

2.1.3.2. Santral hipotiroidizm

Santral hipotiroidizm nadir görülür. Her iki cinsiyeti eşit derecede etkilemektedir. Hipotalamik hastalıktan ziyade hipofiz hastalığıyla ilişkilidir ancak sıklıkla her ikisini de etkilemektedir (26). Santral hipotiroidizm biyokimyasal olarak düşük veya düşük/normal TSH konsantrasyonu ve bununla orantısız serbest tiroksin düşüklüğüyle karakterizedir. Bazen de biyoaktivitesinin azalması nedeniyle TSH konsantrasyonları hafifçe artmaktadır (39). Santral hipotiroidizm vakalarının yarısından çoğunda neden hipofiz adenomlarıdır (24). Diğer santral hipotiroidizm nedenleri içerisinde kafa travması nedeniyle hipofiz veya hipotalamus disfonksiyonu, hipofiz apopleksisi, Sheehan sendromu, cerrahi, radyoterapi, genetik ve

infiltratif hastalıklar yer almaktadır. Buna ek olarak hipofiz-hipotalamus-tiroid aksına etki ettiği bilinen çeşitli ilaçlar mevcuttur (40).

Tablo 1. Hipotiroidizm nedenleri

Primer hipotiroidizm
Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı)
Şiddetli iyot eksikliği, aşırı iyot alımı
İlaçlar (amiodaron, lityum, tirozin kinaz inhibitörleri, interferon alfa, talidomid, monoklonal antikorlar [ipilimumab, nivolumab], antiepileptik ilaçlar [valproik asit], çoklu ilaç direnci olan tüberküloz tedavisinde kullanılan ikinci basamak tedaviler)
İyatrojenik (radyoaktif iyot tedavisi, hemitiroidektomi, kafa-boyun bölgesine radyoterapi veya cerrahi)
Geçici tiroidit (viral [De Quervain sendromu], post-partum, sessiz tiroidit, destrüktif tiroidit)
Tiroid bezi infiltrasyonu (enfeksiyöz [mikoplazma], malign [tiroid kanseri, lenfoma, başka bir kanserin tiroid bezine metastazı], otoimmün [sarkoidoz], inflamatuvar [Riedels tiroiditi])
Genetik (otoimmünite ilişkili genler [HLA class I bölgesi, PTPN22, SH2B3, VAV3], genel ve tiroid spesifik genler [FOXE1, ATXN2, PDE8B])
Santral hipotiroidizm
Hipofiz tümörleri (sekretuar, non-sekretuar)
Hipofiz disfonksiyonu (Sheehan sendromu)
Hipotalamus disfonksiyonu (travma sonrası)
TSH veya TRH'a karşı direnç
İlaçlar (dopamin, somatostatin, glukokortikoid)
Leptin stimülasyonu nedeniyle TSH konsantrasyonunun artması
Periferik (ekstra tiroidal) hipotiroidizm
Tüketime bağlı hipotiroidizm
Tiroid hormonuna sensitivitenin azalması sonucu doku spesifik hipotiroidizm (MCT8 mutasyonları)

2.1.3.3. Periferal hipotiroidizm

Tüketime bağılı hipotiroidi tümör dokularından deiyodinaz 3 enziminin (tiorid enzimini inaktive eder) abartılı ekspresyonu sonucu görülmektedir. Çok nadir olmasına rağmen hipotiroidizme neden olabilmektedir. Deiyodinaz 3 konsantrasyonunun artması ilk defa infantil hemanjiyomatozisi olan yeni doğanlarda tanımlanmıştır(41). Nadir genetik sendromlarda tiroid hormon sensitivitesinin azalmasına rağmen TSH konsantrasyonları normal olabilmektedir, aynı zamanda dokuya spesifik hipotiroidizmle kendini gösterebilmektedir (42).

2.1.4. Klinik prezentasyon

2.1.4.1. Bulgu ve semptomlar

Yetişkinlerde görülen en sık hipotiroidizm semptomları yorgunluk, letarji, soğuk intoleransı, ses değişikliği, cilt kuruluğudur, ancak klinik prezentasyon yaş, cinsiyet, hastalık başlaması zamanı ile tanı arasında geçen zamana bağılı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (43). Hipotiroidizm tanısı için semptomlar spesifik değildir. özellikle yaşlı hastalarda genç hastalara kıyasla daha az klasik semptom ve bulgu görülmektedir, aynı zamanda semptomlar daha siliktir. Hipotiroidizm tanısında semptom şiddetinde artma önemlidir, son bir yıl içerisinde yedi veya daha fazla semptomda değişim olması hipotiroidi olasılığını 8.7 kat arttırmaktadır (44). Ancak bir vaka-kontrol çalışmasında hipotiroidizm ile ilişkili 34 semptomun hiçbirisi hipotiroidi hastalarını tanımlamak için kullanılamamıştır (45). Buna ek olarak Hashimoto hastalığı olanların %15'i asemptomatik veya sadece bir hipotiroidi şikayeti belirtirken, ötiroid kontrollerin %70'inde bir veya daha fazla tiroid ilişkili şikayet mevcuttu.

Hipotiroidizm neredeyse tüm organ sistemleriyle ilişkili klinik semptomlara neden olmaktadır, ancak bu organ sistemlerinden kardiyovasküler sistem üzerinde daha fazla durulmuştur. Hipotiroidizm vasküler dirençte artma, kardiyak outputta azalma, sol ventrikül fonksiyonlarında azalma, kardiyovasküler kontraktilite göstergelerinde değişimlerle karakterizedir. Hipotiroidi hastalarında kontrollere kıyasla miyokard hasarı ve perikardiyal efüzyon daha sıktır (46). Buna ek olarak, hipotiroidizm hastaları daha fazla kardiyovasküler risk faktörüne sahiptir. Bunlar arasında metabolik sendrom özellikleri, hipertansiyon, kalça çevresinde artış, dislipidemi yer almaktadır (47). Hipotiroidizm aynı zamanda total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein ve homosistein konsantrasyonlarını arttırmaktadır.

Akut hipotiroidizm hastaların (tiroid kanser tedavisi gibi durumlar) duygu durumları ve yaşam kalitelerinde azalma görülmektedir (48). Hipotiroidizm geri döndürülebilir demans nedenlerindendir ancak bunun ne oranda görüldüğü, bu demansların ne oranda geri döndürülebildiği net olarak bilinmemektedir (49). Diğer manifestasyonlar içerisinde nörosensöryal, muskuloskeletal ve gastrointestinal bulgu ve semptomlar yer almaktadır Tablo 2). Tiroid hormonunun pleiotropik etkileri nedeniyle, hipotiroidizm aynı zamanda diğer hastalıkların da seyrini etkilemektedir. Örneğin, statin intoleransı hipotiroidizmi olan bireylerde olmayanlara kıyasla daha yaygın görülmektedir (50).

Tablo 2. Hipotiroidizm klinik bulgu ve semptomları

Sistem	Klinik prezentasyon	Bulgular ve klinik önemi
Genel metabolizma	Kilo alma, soğuk intoleransı, yorgunluk	VKI’inde artış, metabolik hızın azalması, miksödem, hipotermi
Kardiyovasküler	Egzersizle ortaya çıkan yorgunluk, nefes darlığı	Dislipidemi, bradikardi, hipertansiyon, endotel disfonksiyonu, intima media kalınlığında artış, diastolik disfonksiyon, perikardiyal efüzyon, hiperhomosisteinemi, elektrokardiyogram değişiklikleri
Nörosensöryal	Ses kısıklığı, tadın, görme veya iştahın azalması	Nöropati, koklear disfonksiyon, Koku ve tat duyarlılığında azalma
Nörolojik ve psikiyatrik	Hafıza bozukluğu, parestezi, duygu durum bozuklukları	Kognitif fonksiyonlarda bozulma, tendon reflekslerinde relaksasyon gecikmesi, depresyon, demans, ataksi, sinir tuzak sendromları, miksödem koması
Gastrointestinal	Konstipasyon	Özefagiya motilitenin azalması, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, asit (nadir)
Endokrinolojik	İnfertilite, menstrüel bozukluklar, galaktore	Guatr, glukoz metabolizma bozuklukları, seksüel disfonksiyon, prolaktin artışı, hipofiz hiperplazisi
Muskuloskeletal	Kas güçsüzlüğü, kas krampları, artralji	Kreatin fosfokinaz yükselmesi, Hoffman sendromu, osteoporotik kırık (aşırı doz tedaviyle görülmektedir)
Hematolojik	Kanama, yorgunluk	Hafif anemi, kazanılmış von Willebrand hastalığı, protein C ve S’de azalma, RDW’de artış, MPV’de artış
Cilt ve saç	Kuru cilt, saç dökülmesi	Kaba deri, kaşların lateralinden kaybı, sarı avuç içi, alopesi areata
Elektrolitler ve böbrek fonksiyonları	Böbrek fonksiyonlarında bozulma	GFR’de azalma, hiponatremi

Hipotiroidizm klinik sunumu yaşamı tehdit edici miksödem komasından bulgu ve semptomların görülmediği forma kadar değişim göstermektedir. Miksödem koması ilk defa 1900'lü yıllarda, tedavi edilmemiş uzun süreli şiddetli hipotiroidi vakalarında tanımlanmıştır. Miksödem komasının tedaviye rağmen %40 mortal seyretmesi nedeniyle durumun erken tanınması önemlidir (51). Miksödem koması mental durumda değişim, hipotermi, progresif letarji, bradikardi ve sonrasında çoklu organ yetmezliği ve ölümle karakterizedir. Bu nedenle tiroid hormon tedavisi ve diğer destek tedavilerin erken başlanması hayati öneme sahiptir (52).

Hipotiroidizmin uzun dönem sonuçları aşikar hipotiroidi genellikle tedavi edildiği için sıklıkla subklinik hipotiroidi hastalarında değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalarda hipotiroidizm ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir (53). Diğer taraftan yaş ortalaması 85 olan 599 katılımcının değerlendirildiği prospektif bir çalışmada subklinik hipotiroidizmi olan yaşlı popülasyonda sağkalımın ötiroid veya TSH'ı baskılanmış bireylerden daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (54). Ancak bu bulgular 2500'den fazla katılımcının değerlendirildiği (>85 yaş) toplum tabanlı bir meta-analizde doğrulanamamıştır (55). Bu çalışmada aynı zamanda TSH konsantrasyonu yüksek olan bireylerde koroner kalp hastalığı ve ölümün daha fazla olduğu gösterilmiştir (özellikle de TSH>10 mIU/L). Hipotiroidizm ve koroner kalp hastalığı ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir (56). TSH seviyesi 10 mIU/L'in üzerinde olan subklinik hipotiroidide de kalp yetmezliği riski artmıştır (57). Bununla birlikte inme ile hipotiroidizm ilişkisi bu kadar belirgin değildir ve genellikle 65 yaşın altındaki bireylerde bu ilişki söz konusudur (58). Hipotiroidizm inme için risk faktörü olan hipertansiyon, hiperkolesterolemi, kardiyak disfonksiyon ve hipo-hiperkoagülabilitateye neden olmaktadır. Mevcut kanıtlar akut iskemik inme sonrasında, T3 seviyelerinde düşüklüğün mortalite artışıyla ilişkili olduğu yönündedir (59).

Hipotiroidizm non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kanser mortalitesi, artrit, böbrek yetmezliği ve diyabet ile de ilişkilendirilmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğu vaka-kontrol çalışmaları olup neden-sonuç ilişkisi net olarak gösterilememiştir (5).

2.1.5. Tanı

Primer hipotiroidizm çalışılan popülasyona ve kullanılan teste bağlı olarak, TSH konsantrasyonunun referans aralıktan (en sık kullanılan değerler 0.4-4.0 mIU/L) yüksek,

serbest tiroksin konsantrasyonunun referans aralıktan düşük olması şeklinde tanımlanmaktadır. US Preventive Service Task Force (60), aşikar hipotiroidizmi semptomu olan hastalar için kullanmaktadır. Ancak bu tanım, hipotiroidizm klinik prezentasyonlarının yaygın değişim göstermesi nedeniyle pratik uygulamalar içi zor bir tanımlamadır. Ek olarak, hastalar levotiroksin tedavisinin başlanmasından sonra önceki semptomları tekrar tecrübe edebilirler.

TSH sirkadyen ritme sahiptir ve akşamları konsantrasyonu daha yüksektir. Şiddetli hipotiroidizmi olan hastalarda TSH sekresyonunda düzensizlik görülür (61). Mevsimsel varyasyonlar da tanımlanmıştır. TSH konsantrasyonları kış ve sonbaharda, ilkbahar ve yazdan yüksek bulunmuştur (62). Total tri-iyodotironin, total tiroksin veya serbest tri-iyodotironin rutin olarak ölçümü için endikasyon bulunmamaktadır. Hipotiroidizm tanısı için tiroid peroksidaz antikorları keskin sınırlarla gerekmemektedir, ancak otoimmün primer hipotiroidizm tanısının doğrulanmasında yararlıdır. Hipotiroidizm tiroid ultrasonografisinde tiroid peroksidaz antikor seviyesi yüksek olmadığında sıklıkla hipo-ekojenik paternle karakterizedir. Ancak ek klinik endikasyonlar olmadığında (anoral tiroid palpasyonu vb.) ultrasonografi gerekli değildir.

2.1.5.1.Tiroid fonksiyon testleri referans aralığı

En sık kullanılan TSH ve serbest tiroksin testleri immünoassay tipindedir. Bu testlerin referans aralıkları sağlıklı populasyon için istatistiksel olarak 2.5 ve 97.5 persentil arasında ifade edilir. Bu nedenle, referans aralığı semptomları ve hastalık şiddetini dikkate almaz, ancak tiroid hormonları normal referans aralıkta olsa dahi semptomlar görülebilmektedir (63). Ek olarak referans aralıkları yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre değişim göstermektedir (64). Tiroid fonksiyonları için uygulanan referans aralıkları son yıllarda üzerinde sık durulan tartışma konularından olmuştur (65; 66). TSH referans aralığının üst sınırı yetişkinlerde yaşla birlikte artış göstermektedir. Daha genç bireylerde ise yaşa-spesifik referans aralıkları çelişkili sonuçlara sahiptir (67).

2016 Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından yayınlanan tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzunda (4)TSH üst sınırı sağlıklı genç populasyon için 4 mIU/L, 70-79 yaş arası 6 mIU/L, 80 yaş ve üzeri 7.5 mIU/L, gebelik planlayanlar ve gebeler için 2.5 mIU/L belirtilmiştir.

2.1.5.2.Tanıyı etkileyen durumlar

Tiroid hormon sonuçlarını etkileyen çeşitli durumlar mevcuttur. Tiroid fonksiyonları hastanın klinik durumuyla örtüşmediği durumda bu durumlardan şüphelenilmelidir. Hastaların serumunda bulunan insan anti-hayvan antikorları TSH konsantrasyonlarının yalancı yüksekliğine neden olabilir. Düşük molekül ağırlıklı heparin serbest tiroksin seviyelerinde yalancı yükselmeye neden olabilir (68). Yüksek miktarda biyotin alınması da benzer şekilde biyotin temelli hormon testlerini etkilemekte, sonuç olarak yanlış sonuçlara neden olmaktadır.

Serbest tiroksin ölçümü hipotiroidizm tanısında ve takiplerde önemlidir. Serbest tiroksin testlerinin doğruluğu, akut enfeksiyon, gebelik gibi bağlayıcı protein konsantrasyonlarını (albumin veya tiroksin bağlayıcı globulin) etkileyen durumlarda azalabilmektedir. Bu nedenle, serbest tiroksin seviyesinin likit kromatografisiyle ölçülmesi immünotestlere kıyasla daha başarılıdır, ancak çoğu merkezde ulaşılabilir değildir (69).

Ölçüm artefaktları haricinde, şiddetli hastalık tiroid hormon düşüklüğüne rağmen TSH konsantrasyonunun sıklıkla normal aralıkta olmasıyla karakterizedir. Ancak TSH seviyeleri tiroid dışı bir hastalıktan iyileşilirken artış gösterebilir (70). Tiroid hormon metabolizması, tiroid hormon transporterı ve tiroid hormon reseptörlerindeki değişim tiroid dışı hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Tiroid dışı hastalık farklı hastalık evrelerinde görülebilir, ancak kritik hastaların hemen tümünde görülmektedir (70). Bu nedenle tiroid fonksiyon testleri tiroid hastalığı veya santral hipotiroidizmden şüphelenilmediğinde bu hastalarda yapılmamalıdır. Tiroid hormon replasman tedavisinin kritik hastalarda faydalı olduğu hakkında kanıt bulunmamaktadır.

2.1.5.3.Tarama

Hipotiroidizm sıklığının fazla olması, tedavisinin ucuz ve tanısının kolay olmasına rağmen genel popülasyonda spesifik gruplarda TSH taraması için uzlaşa sağlanamamıştır. Çeşitli kuruluşlar (American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists, Latin American Thyroid Society) özellikle kadınlarda belirli bir yaşın üzerini (35 yaş üzeri bireylerde her 5 yılda bir) taramayı önermektedir (71; 72). US Preventive Services Task Force(60)tarama lehine veya aleyhine kanıt bulamazken, UK Royal College of Physicians (73) genel popülasyonun taranmasını önermemektedir. Ancak demans, infertilite, otoimmün hastalık, hiperkolesterolemi, dismenore, otoimmün hipotiroidizm için aile öyküsü

olması, amiodaron veya lityum alımı, iyatrojenik hipotiroidizm riski olanlarda taramayı destekleyen çalışmalar mevcuttur (71).

2.1.6. Tedavi

Hipotiroidizm tedavisini aç karna alınan levotiroksin monoterapisi oluşturmaktadır. Tedavi başlama endikasyonu hipotiroidizm klinik özelliklerinin olması, biyokimyasal olarak aşık hipotiroidizmin gösterilmesidir. Hangi levotiroksin preperatının (jenerik) yazılması gerektiğine dair bilgi yoktur, ancak stabil olan bir hastada levotiroksin çeşidinin değiştirilmesi önerilmemektedir (74). Aşık hipotiroidizmde optimal günlük levotiroksin dozu 1.5-1.8 µg/kg'dır (75). Koroner arter hastalarında, başlangıç dozu genellikle 12.5-25.0 µg/gün'dür ve semptomlara ve TSH konsantrasyonuna göre aşamalı olarak arttırılmalıdır. Bu tedavi dozları özellikle bir çok komorbiditesi olan yaşlı hastalarda da tercih edilmektedir (74). Komorbiditesi olmayan genç hastalarda, tedavinin başında aşırı dozla tedaviye dikkat edilerek tam doz tedaviyle başlanılabilir. Tedavi başlandıktan sonra, 4-12 hafta sonra TSH ölçümü tekrarlanmalıdır, 6 ay sonrasında tekrar bakılmalıdır, TSH seviyeleri istenen aralığa çekildikten sonra yıllık takiplerle devam edilmelidir. Doz ayarlamaları sıklıkla laboratuvar sonuçlarına dayanmaktadır. Hastaların bir kısmında tedavi dozunda küçük değişimler yapılması (vücut ağırlığı az olanlar, yaşlılarda vb.) serum TSH seviyelerinde büyük değişimlerle sonuçlanmaktadır. Normal TSH konsantrasyonlarına ulaşılmasına rağmen tri-iyodotrionin seviyelerinin düşük olmasının klinik olarak ne anlama geldiği bilinmemektedir. Tedavi etkinliğini değerlendirmek için tri-iyodotrionin seviyelerinin rutin ölçümü gerekli değildir (76).

2.1.6.1. Doğurganlık çağındaki kadınlar

Gebelikteki fizyolojik değişimler nedeniyle ötiroidizm sağlanması amacıyla levotiroksin dozunun arttırılması gerekmektedir (77). Bu nedenle levotiroksin tedavisi altındaki doğurganlık çağındaki kadınlarda tedavi dozunun gebe kaldıklarında %30 arttırılacağı unutulmamalıdır (78).

2.1.6.2. Tedavi hedefleri

Tedavi hedefleri TSH konsantrasyonlarının normale döndürülmesini, fiziksel ve mental şikayetlerin gerilemesini içermektedir, ayrıca aşırı dozla tedaviden kaçınılmalıdır (74). Ancak, levotiroksin tedavisi verilen hipotiroidizm hastalarının %35-60'ında hedef TSH aralığı yakalanamamaktadır (yetersiz dozla veya yüksek dozla tedavi) (79). 2016 TEMD tiroid hastalıkları tanı, tedavi ve izlem kılavuzunda (80) levotiroksin replasman tedavisi altındaki bireyler için tedavi hedefi şu şekilde belirtilmiştir:

- Risk taşımayan veya düşük riskli bireylerde TSH hedef değeri 0.5 – 2.5 mIU/L
- Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, ileri osteoporozu olanlarda, AF varlığında TSH: 1–4 mIU/L
- Gebelikte ilk trimesterde TSH 0.5–2.5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimester için 0.5–3 mIU/L
- Popülasyon çalışmalarında ileri yaşta TSH'nın arttığı, TSH üst sınırının 70–79 yaş için 6 mIU/L ,>80 yaş için 7.5 mIU/L olduğu hatırlanmalı ve replasman dozu ayarlanırken bu eşik değerler göz önüne alınmalıdır.

Birleşik Krallıkta yapılan retrospektif bir çalışmada (79), 5 yıllık levotiroksin tedavisi sonrasında, hastaların %6'sında TSH seviyeleri 0.1 mIU/L altındayken, %10'unda TSH seviyesi 10 mIU/L üzerindiydi. Yüksek dozla tedavinin atriyal fibrilasyon, osteoporoz gibi zararlı etkileri olduğu için kaçınılmalıdır. Bu riskler postmenapozal ve yaşlı hastalarda daha belirgindir. Yetersiz dozla tedavi ise kardiyovasküler hastalık riski, semptom ve bulgularda artışa neden olmaktadır.

2.1.6.3. Tedavi hedeflerine ulaşmakta yaşanan başarısızlıklar

Tedavi hedeflerine ulaşamamanın altında yatan nedenler içerisinde yetersiz doz alımı veya reçeteleme, diğer ilaçlarla etkileşim, eşlik eden diğer tıbbi durumlar, tedavi uyumsuzluğu yer almaktadır (Tablo 3). Yaşlılarda TSH sekresyonunu bastırmak için daha düşük levotiroksin dozları yeterli olmaktadır. Tam tersine tiroidektomi sonrasında daha yüksek dozlar gerekmektedir (5).

Levotiroksin ince barsaktan absorbe edilmektedir. Levotiroksin sabahleyin kahvaltıdan 30-60 dk öncesinde alınması önerilmektedir. Diğer bir alternatif kullanım önerisi ise gece yatmadan önce yine aç karna (yemekten en az 2-3 saat sonra) alınmasıdır. Yarı ömrü bir haftaya kadar uzadığı için ilaç uyumu kötü olan bireylerde haftalık dozlar da önerilmektedir (81). Çeşitli ilaçlar levotiroksinin absorpsiyonu, emilimi ve metabolizmasına etki etmektedir. Levotiroksin emilimine etki eden gastrointestinal durumlar içerisinde *Helicobacter pylori* gastriti, çölyak hastalığı ve otoimmün atrofik gastrit yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda likid veya soft jel formülasyonlarının levotiroksin absorpsiyonunda gastrik pH'dan etkilenmediğine işaret etmektedir. Bu durum, özellikle de kahvaltıdan önce alındığında emilim problemi olan hastalarda klinik öneme sahiptir. Çift kör randomize kontrollü bir çalışmada, daha önce tedavi başlanmamış 77 hipotiroid hastada, kahvaltı sırasında veya öncesinde likid formülasyon verildiğinde TSH fonksiyon testlerinin farklılık göstermediği ifade edilmiştir (82). Ancak bu konudaki çalışmalar kısıtlıdır.

Yüksek TSH konsantrasyonları sebat eden hastalarda diğer nedenler ekarte edilmelidir. Bu nedenler içerisinde tedavi uyumsuzluğu en önde gelmektedir ve hastayla birlikte ele alınmalıdır. Serbest tiroksin konsantrasyonlarının normal veya normal-yüksek olmasına rağmen TSH seviyelerinin yüksek kalması levotiroksin tabletlerinin kan örneği alınmadan hemen önce alınması olabilir. Yetersiz doz tedaviden şüphelenildiğinde gözetim altında tiroksin absorpsiyon testi tedavi uyumsuzluğunu diğer nedenlerden ayrılmasına yardımcı olabilir (5).

Tablo 3. Levotiroksin tedavi hedeflerine ulaşamama nedenleri ve öneriler

Dirençli semptomların eşlik edebildiği TSH yüksekliği	
Yetersiz doz	Özellikle de fonksiyonel tiroid kapasitesi olmayanlarda (total tiroidektomi sonrası vb.) yüksek dozla tedavi
Levotiroksinin gıdalarla eş zamanlı alınması absorpsiyonu etkileyebilir	Kahvaltıdan 30-60 dk öncesinde veya yatmadan önce (öğünden 2-3 saat sonra) alım, hastanın tercihinin dikkate alın
Bazı ilaçlar levotiroksin absorpsiyonunu etkileyebilir (kalsiyum karbonat, ferröz sülfat, proton pompa inhibitörleri, alüminyum içeren anti asitler, sükralfat, orlistat)	Başlangıçta TSH seviyelerini takip edin, gerektiğinde levotiroksin dozunu ayarlayın
Gastrointestinal hastalıklar veya durumlar nedeniyle malabsorpsiyon	Helicobacter pylori gastrit, çölyak hastalığı, otoimmün atrofik gastrit ve diyabetik gastropatiyi dikkate alın, mümkünse tedavi edin
Tedavi uyumsuzluğu	Yaygın görülmektedir, ancak diğer nedenler dışlandığında dikkate alın, tiroksin absorpsiyon testini dikkate alın
Persistan semptomların eşlik ettiği normal TSH seviyeleri	
Komorbid hastalıklar (otoimmün)	Pernisöz anemi, Addison hastalığı, diyabet, romatoid artrit eşlik ettiği otoimmün atrofik gastriti dikkate alın
Doku seviyesinde yetersiz tiroid hormon konsantrasyonu	Hastanın semptomlarını gözden geçirin, normal aralıkta olan farklı TSH konsantrasyonlarında hasta daha iyi hissediyor mu? Levotiroksin-liyotironin kombinasyon tedavisi planlanabilir
Persistan semptomların eşlik edebildiği düşük TSH seviyeleri	
Fazla dozla tedavi	Yaşlı hastalarda ve subklinik hipotiroidi hastalarında daha düşük dozları tercih edin, hastanın tiroid hormonu içeren başka bir ilaç alıp almadığını kontrol edin
Tıbbi durumlar (ilaçlar [metformin], kilo kaybı TSH konsantrasyonlarını azaltabilir)	Düşük dozları tercih edin

2.1.6.4. TSH seviyelerinin normale çekilmesine rağmen semptomların devam etmesi

Levotiroksin tedavisiyle biyokimyasal olarak başarı sağlanan hastaların yaklaşık %5-10'unda depresyon veya mental iyilik halinin bozulması gibi semptomlar devam edebilir (83). Bu şikayetlere eşlik eden hastalıklar veya postmenapozal durum neden olabilir. Hipotiroidi hastalarında otoimmün hastalık sıklığı genel popülasyondan daha yüksektir. Eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar da bu semptomların nedeni olabilir (84).

Dolaşımdaki tiroid hormon konsantrasyonu hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ile kontrol edilir. Bu aksta hem bireyler içinde hem de bireyler arasında varyasyonlar olabilmektedir. Bu durum tedaviyle birlikte benzer TSH seviyeleri olan bireylerin klinik tedavi yanıtının farklı olmasını açıklamaktadır. Ancak bu durumun önceden tahmin edilmesi zordur (85).

Belirli hastalarda şikayetlerin devam etmesinin altında levotiroksin tedavinin eksiklikleri yatmaktadır. Genellikle levotiroksin deiyodinaz 1 ve 2 enzimleri ile deiyodinize olarak tri-iyodotironine çevrilir. Ancak ötiroid bireylerde, dolaşımdaki tri-iyodotironinin yaklaşık %20'si tiroid bezinin direkt sekresyonundan kaynaklanırken, levotiroksin monoterapisi altındaki hastalarda dolaşımdaki tüm tri-iyodotironin periferel tiroksinin tri-iyodotironine çevrilmesinden kaynaklanır. Sonuç olarak levotiroksin monoterapisi kullanan hastaların serbest tiroksin/tri-iyodotironin oranı ötiroid bireylerden daha yüksektir. TSH seviyeleri normalize edilen bazı hastaların serum tri-iyodotironin seviyesi referans aralığının altındayken, serumdaki serbest tiroksin konsantrasyonları yüksektir (86; 87). Bu durumun klinik önemi tam olarak açıklanamamıştır. Ancak levotiroksin monoterapisi fizyolojik tri-iyodotironin konsantrasyonları tam olarak tamamlayamamaktadır (88). Normal TSH seviyeleri hipofiz seviyesinde ötiroidizmi yansıtmamasına rağmen, bu durum tüm dokularda ötiroidizmi yansıtmamaktadır. Deiyodinaz 2'nin inaktivasyonundaki dokulara spesifik farklılıklar bu durumda kısmen etkili olabilir. Bu durum aynı zamanda vücudun geri kalanında tri-iyodotironin konsantrasyonlarının tam olarak normalize edilmesinden önce hipotalamusta normalize edilmesiyle de sonuçlanmaktadır (88).

2.1.6.5. Levotiroksin-liyotironin kombinasyon tedavisi

Son yıllarda levotiroksin-liyotironin kombinasyon tedavisinin etkinliği değerlendiren çalışmalar yapılmıştır(89). Bu çalışmalarda bazılarında kombinasyon tedavisi başarılı bulunmuştur(89). Kombinasyon tedavisi hasta tercihi ve metabolik profili düzeltmesi yönünden etkili bulunmuştur. Ancak monoterapiye kıyasla sıklıkla benzer sonuçlar vermektedir (90).

Kombinasyon tedavisinin faydalı olacağı hasta grupları net bir şekilde tanımlanamamıştır. Çoğu çalışmaya sadece levotiroksin tedavisinden fayda görmeyen veya liyotironin konsantrasyonu düşük olan hastalar dahil edilmemiştir.

American Thyroid Association (74) ve European Thyroid Association (91) kombinasyon tedavisinin daha sık kullanımı desteklemektedir. European Thyroid Association levotiroksin tedavisine rağmen semptomları devam eden ve TSH seviyeleri kontrol altına alınabilen hastalarda 3 aylık kombinasyon tedavisini önermektedir, aynı zamanda kombinasyon tedavisinde nasıl doz ayarlanacağı hakkında yöntemler tariflenmektedir (91). Ancak tedavinin iç hastalıkları ve endokrinoloji uzmanları tarafından belirlenmesi gerektiği, yakından takip edilmesini ve gelişme sağlanamadığında tedavinin kesilmesini önermektedir. Ancak American Thyroid Association ve European Thyroid Association bu konuda daha fazla randomize kontrollü çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu belirtmektedir.

Hipotiroidizm tedavisinde diğer tedavilerin yeri sınırlıdır. Uzun dönem güvenlik verilerinin olmaması ve suprafizyolojik tri-iyodotironin konsantrasyonları nedeniyle Tiroid ekstrelerinin ya da liyotironin monoterapisinin kullanımı genellikle tavsiye edilmemektedir. Hipotiroidinin tedavisinde diğer kombine tiroid hormonları, diyet takviyeleri ve herhangi bir tezgah üstü ilaç kullanımı önerilmemektedir(5).

2.1.7. Subklinik tiroid hastalıkları

Subklinik ifadesi belirgin semptom olmaksızın hastalık varlığına işaret eden hastalığın erken evrelerinin bir göstergesidir (92). Birçok tıbbi durumda kullanılmaktadır (subklinik kardiyovasküler hastalık, subklinik Lyme hastalığı) ancak subklinik tiroid hastalığı daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Subklinik tiroid hastalığı biyokimyasal olarak tanımlanmaktadır:

- TSH seviyeleri düşükken serbest tiroksin (T4) ve tri-iyodotironin (T3) seviyelerinin normal olması subklinik hipertiroidi şeklinde,
- TSH seviyeleri yüksekken tiroid hormonlarının normal olması subklinik hipotiroidi şeklinde ifade edilmektedir.

2.1.7.1. Subklinik hipertiroidizm

Subklinik hipertiroidiyi iki kategoriye ayırmak mümkündür: İyatrojenik olarak tiroid hormon tedavisinin fazla dozda verilmesi (egzojen hastalık) ve endojen hastalık (çoğu aşikar hipertiroidizm formundan sorumlu olan nedenler). Egzojen subklinik hipertiroidizm, endojen nedenlerden daha sık görülmektedir. Tiroid hormon tedavisi alan hastaların %20-40'ında serum TSH konsantrasyonları normal referans aralığının altına düşebilmektedir (93). Egzojen hastalıkta ilaç dozu ayarlanarak kolayca tedavi sağlanabilmektedir. Bu nedenle burada endojen nedenler irdelenmiştir.

2.1.7.1.1. Epidemiyoloji

Subklinik hipertiroidizm prevalansı yaş, cinsiyet ve iyot alım miktarına bağlıdır. US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), çalışmasında, değerlendirilen katılımcıların %0.7'sinde serum TSH seviyeleri 0.1 mIU/L'nin altında bulunmuştur (94). Aynı zamanda bireylerin %1.8'inde TSH konsantrasyonları 0.4 mIU/L altında bulunmuştur. Diğer bir çalışmada populasyonun %0.6'sında subklinik hipertiroidizm izlenmiş, bunların %75'inde TSH seviyeleri 0.1-0.4 mIU/L arasındayken, geri kalanında 0.1 mIU/L altında

bulunmuştur (95). Subklinik hipertiroidi kadınlarda, yaşlılarda ve iyot eksikliği durumunda daha sık görülmektedir (92).

2.1.7.1.2. Tanı

Serum TSH seviyesi referans aralığının altındayken serbest T4 ve T3 seviyelerinin normal olmasıyla tanı almaktadır. Ancak serum TSH seviyesi düşük olan herkes hipertiroidi olarak değerlendirilmemektedir. Bazı yaşlı bireylerde tiroid hastalığı olmadan TSH seviyeleri düşebilmektedir (96).

Diğer taraftan düşük serum TSH seviyeleri geçici olabilir. İsrail’de yapılmış bir çalışmada, serum TSH seviyesi 0.35 mIU/L altında olan bireylerin %51.5’inde 5 yıllık hasta takiplerinde TSH seviyeleri normale döndüğü ifade edilmiştir (97). TSH seviyesi normale dönen hastalarda hafif bir Graves hastalığı veya tiroidit durumundan şüphelenilmektedir. Bu hastalardan bazılarında TSH seviyeleri normale dönerken, bazılarında ise aşikar hipertiroidi gelişmiştir. Altta yatan hastalığa göre aşikar hastalığa progresyon hızı değişebilmektedir. Subklinik hipertiroidizmin en sık nedeni Graves hastalığıdır, diğer nedenler içerisinde toksik multinodüler guatr ve soliter otonom nodüller yer almaktadır.

2.1.7.1.3. Kardiyovasküler sistem

T3 hormonunun kardiyak etkisi kronotropik, inotropik ve lusitropik (diyastolik relaksasyon) etkidir. Subklinik hastaların kalp hızları ötiroid bireylerden daha hızlıdır. Subklinik hipertiroid hastaların karotis intima-media kalınlığı kontrollere kıyasla artmıştır. Karotis intima-media kalınlığının artması aterosklerotik kardiyovasküler olay ve inme sıklığını arttırmaktadır (92). Bu hastalarda aynı zamanda atriyal fibrilasyon sıklığı da artmıştır. Yaşları 65-70 olan 23.000 hastanın değerlendirildiği retrospektif kesitsel bir çalışmada, atriyal fibrilasyon sıklığı subklinik hipertiroidizmde %13, aşikar hipertiroidizmde %14, ötiroid bireylerde %2 bulunmuştur (98).

2.1.7.1.4. Musküloskletal sistem

Tiroid hormonları osteoklast fonksiyonunu direkt olarak etkileyerek kemik rezorbsiyonunu stimüle etmektedir. Endojen subklinik hipertiroidide kemik turnoverı ve dolayısıyla osteoporoz ve kırık riski artıştır (99).

2.1.7.2. Subklinik hipotiroidi

Subklinik hipotiroidinin tiroid yetmezliğinin öncüsü veya erken dönemi olduğu düşünülmektedir. Serum TSH artışının büyüklüğüne bağlı olarak, subklinik hipotiroidizm hafif (TSH 4.5 -9 mIU/L) veya şiddetli (TSH>10 IU/L) olabilir (100). Hastaların %75'i hafif subklinik hipotiroidi grubundadır.

Çok çeşitli subklinik hipotiroidi nedenleri vardır. Vakaların %60-80'inde Hashimoto hastalığının bir göstergesi olan antitiroid peroksidaz antikorları pozitifdir. Aşık hipotiroidi tedavisi verilen hastalarda yetersiz tedavi, hasta uyumunun kötü olması, ilaç etkileşimleri nedeniyle görülebilmektedir.

2.1.7.2.1. Epidemiyoloji

İyot eksikliği olan bölgelerde daha sıktır. Yetişkin popülasyonda %4-20 arasında görüldüğü bildirilmiştir. Bu aralığın geniş olmasında çalışmalarda kullanılan TSH referans aralıklarının farklı olması, yaş, cinsiyet, VKİ, etnik köken, diyet alışkanlıkları ve iyot alımının farklılık göstermesi etkilidir. NHANES III çalışmasında prevalansı %4.3 bildirilmiştir (92).

2.1.7.2.2. Tanı

Otoimmün tiroiditlerde tiroid ultrasonografisi ile kan akımında artış ve tipik hipoekojen heterojen patern görülebilir. Antiroid antikor titrelerinin yüksek olması serum TSH konsantrasyonlarının kalıcı olarak yükselmesiyle ilişkilidir.

2.1.7.2.3. Ayırıcı Tanı

Subklinik hipotiroidizm diğer fizyolojik, iyatrojenik ve geçici TSH yükselmelerinden ayrılmalıdır. Laboratuvar hatalarını ekarte etmek için TSH düzeyleri 3-6 ay sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bazı immünolojik testlerde fare proteinlerine karşı gelişen heterofil antikorlar nedeniyle TSH seviyelerinde yalancı yükselmeler olabilir. Sağlıklı bireylerde TSH konsantrasyonları yaşlılarda gençlerden daha yüksektir. Ancak bu artış tiroid hormon eksikliğine işaret etmemektedir. Diğer taraftan TSH reseptör mutasyonlarının neden olduğu hafif TSH direnci subklinik hipotiroididen biyokimyasal olarak ayıramamaktadır. Hafif derecede TSH direnci beyaz ırkta %0.6 bildirilmiştir (101).

Bununla birlikte obez ve aşırı kilolu bireylerde serum TSH konsantrasyonları yükselmektedir, bu artış yalancı hipotiroidi tanılarına neden olabilir. Tiroid hormonlarındaki bu değişim kilo kaybıyla geri döndürülebilmektedir (102).

2.1.7.2.4. Aşık hipotiroidiye progresyon

Subklinik hipotiroidizm genellikle progresif özelliktedir, ancak serum TSH konsantrasyonları <10 mIU/L olanlarda geri dönebilmektedir (103). TSH'nın 10 mIU/L üzerinde olması, kadın cinsiyet, anti-tiroid peroksidaz antikor pozitifliği aşık hastalığa progresyon riskini arttırmaktadır. Anti-tiroid peroksidaz antikoru pozitif olan hastalarda yüksek miktarda iyot alımı yine riski arttırmaktadır. TSH seviyesinin 2.5 mIU/L üzerinde ve tiroid antikorları varlığı uzun dönem hipotiroidi riskinde major belirleyicilerdir (104). Serum TSH seviyesi yüksek, anti-tiroid antikorları pozitif olan kadınlarda aşık hipotiroidiye progresyon oranı yıllık %4, sadece TSH seviyesi yüksek olan kadınlarda %2-4, sadece antikoru pozitif olanlarda %1-3 bulunmuştur.

2.1.7.2.5. Semptomlar

Hipotiroidizm semptomlarının spesifitesi ve sensitivitesi düşüktür. ötiroid durumdaki hastaları subklinik hipotiroidi hastalarından ayırmak zordur. Yeni gelişen semptom veya çok sayıda semptom bildiren hastalarda tiroid hormon yetmezliği olasıdır. Subklinik hipotiroidi hastalarında yaşam kalitesinde azalma, anksiyete, depresyon semptomları ve kognitif fonksiyon-hafıza bozuklukları gelişebilir. Yaşlılarda subklinik hipotiroidizm daha az

semptomatiktir. Yapılan kesitsel bir çalışmada 65 yaş üzerindeki subklinik hipotiroidi hastalarında hastalık ile kognitif disfonksiyon, anksiyete veya depresyon arasında ilişki kurulamamıştır (105).

2.1.7.2.6. Kardiyovasküler risk

Subklinik hipotiroidi hastalarında istirahatta sistolik fonksiyonlarda baskılanma, hem istirahatta hem de egzersiz sırasında diastolik disfonksiyon görülebilir. Semptomatik hastalarda eforla birlikte egzersiz tolerasında azalma izlenebilir. Subklinik hipotiroidi hastalarında çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı tedavi kararlarını etkilemektedir. Bu faktörler içerisinde diastolik hipertansiyon, hiperkolesterolemi, insülin direnci, kilo fazlalığı ve izole diastolik disfonksiyon yer almaktadır (92). Hipotiroidizm dislipidemi – özellikle de total ve LDL kolesterol- ile ilişkilidir. Aşık hipotiroidizm ile lipid profili arasındaki ilişki aydınlatılmış olmasına rağmen subklinik hipotiroidi hastalarında bu ilişki tartışmalıdır. Aşık tiroid hormon eksikliğinde total kolesterol ve LDL artış göstermektedir. Aynı değişimin subklinik hipotiroidi hastalarında da olabileceği yönünde kanıtlar vardır. Bu ilişki TSH seviyesi 10 mIU/L üzerinde olanlar, sigara kullananlar ve insülin direnci olan subklinik hipotiroidi hastalarında daha belirgindir.

2.1.7.2.7. Gebelik veya doğurganlık yaşındaki kadınlar

Doğurganlık yaşındaki kadınlarda subklinik hipotiroidi sıklığı %0.5-5 arasındadır. Maternal subklinik hipotiroidizm ciddi obstetrik komplikasyonlara (düşük riskinde artış, plasenta ayrılması, preterm doğum) neden olabilir. Ancak aşık hipotiroidi’de daha sık görülmektedir. Subklinik hipotiroidili gebelerin %15’inde gestasyonel hipertansiyon ve düşük doğum ağırlığı bildirilmiştir (106).

2.1.7.2.8. Tedavi ve tedavi sonuçları

Çeşitli plasebo kontrollü çalışmalarda subklinik hipotiroidi hastalarında levotiroksin replasman tedavisinin semptom ve bulgular üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ancak birbiriyle çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Genellikle levotiroksin tedavisi TSH seviyesi 10 mIU/L olan subklinik hipotiroidi hastalarında duygu durum, kognisyon ve semptomları geliştirmemektedir (107).

Subklinik hipotiroidizmin kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki negatif etkisi levotiroksin replasman tedavisiyle gerilemektedir. Aynı zamanda tedavi edilen hastalarda kalp yetmezliği riskinde belirgin azalma yaşanmıştır (108).

Plasebo kontrollü çok sayıda çalışmada tedavinin serum lipitleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda 4'ünde levotiroksinin total kolesterolü azaltmadığı belirtilirken, 3 tanesinde azalttığı ifade edilmiştir (92). 13 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde levotiroksin replasman tedavisinin hipotiroidizm şiddeti ve lipitlerdeki artışlarla orantılı olduğu ifade edilmiştir (109). Levotiroksin tedavisiyle total kolesterol ve LDL seviyeleri azalırken, trigliserid ve HDL seviyelerinde değişim izlenmemiştir. Ancak lipit seviyeleri başlangıçta düşük olan bireylerin lipit profilinde belirgin değişim olmamıştır.

Tedavi edilmediğinde düşük ve prematür doğum sıklığında artış görülmektedir. Tiroid hormon eksikliğinin tedavi edilmesi istenmeyen perinatal sonuçlarla ilişkili değildir.

2.1.7.2.9. Tarama

Tarama programıyla tanı alan çoğu bireyde tedavinin etkinliği kanıtlanmamış olduğu için toplumların subklinik hipotiroidi açısından taranması tartışmalı bir konudur. Vaka raporlarında yüksek riskli bireylerin (gebeler, gebe kalmayı düşünenler) taranması gerektiğini ifade etmektedir. Bu çalışmalardan birinde gebe kadınların %30'unda subklinik hipotiroidinin tanı almadığı ifade edilmiştir(110).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Toplanması ve Veri Kayıtları

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Servisi ve Poliklinikleri ile İç Hastalıkları Polikliniklerinde Ocak 2015- Aralık 2016 tarihleri arasındakip edilmiş olan 18 yaş üzeri tiroid malignitesi olmayan Levotiroksin replasman tedavisi alan hipotroidi tanılı hastalar üzerinde retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Hastaların sosyodemografik bilgileri, antropometrik özellikleri (boy, kilo, vücut kitle indeksi [VKİ]), gebelik bilgisi, hipotiroidi nedeni, tedavi endikasyonları, tiroid hormonları, lipid profilleri, LT4 dozları, komorbid hastalıkları, hipotiroidi semptomları hastane arşivi, ENLİL otomasyon sistemi ve HASTA-PRO sistemi kayıtlarından elde edildi.

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16.12.2016 tarih ve 2016/765 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisine uyumlu bir şekilde gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1- >18 yaş
- 2- Primer hipotiroidi tanısının olması
- 3- Son 6 aydır sabit dozda levotiroksin (LT4) replasman tedavisi alması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1- <18 yaş
- 2- Tiroid malignitesi olması

3.2. Araştırmanın Tipi

Araştırma retrospektif tipte epidemiyolojik bir çalışmadır.

3.3. Çalışma Yöntemi

Verilerine ulaşılan 500 hastayla çalışma gerçekleştirildi. Hastaların tiroid hormonlarından fT3, fT4 ve TSH değerleri kaydedildi. Lipid profilinden LDL, HDL, TG ve TK değerleri kaydedildi. Çalışmanın primer değerlendirme ölçütü LT4 replasman tedavisi altındaki hastaların yetersiz doz veya fazla dozla tedavi edilme oranlarının belirlenmesi ve yanlış dozla tedavi edilmeye ilişkin değişkenlerin tanımlanmasıydı. Diğer değerlendirme ölçütleri içerisinde hipotiroidi hastalarının lipid profilleri ve komorbid hastalık varlığının incelenmesi yer almaktaydı.

Primer hipotiroidi tanısında American Thyroid Association (2016) tarafından önerilen tanı kriterleri kullanıldı (111). Çalışmamızda tedavi hedefi olarak TSH seviyeleri temel alınmıştır. 2016 TEMD(4) kılavuzlarında belirtilen, LT4 replasman tedavisinin TSH hedef seviyeleri; normal popülasyonda 0.5-2.5mIU/L, 70-79 yaşındaki hastalarda 0.5-6 mIU/L, >80 yaş için 0.5-7.5 mIU/L aralığında olması temel alındı. Normal veya risksiz hastalar; gebe olmayan, 18-70 yaş aralığındaki hastalar şeklinde tanımlandı. Yine TEMD kılavuzuna göre aşikar hipotiroidi sınırı olan 10 mIU/L eşik değeri de analizlere dahil edildi. Gebelerde ise “American Thyroid Association” ve “Endocrine Society” ve TEMD 2016 rehberlerinin ortak kararı olan ilk trimester için 0.5-2.5, ikinci ve üçüncü trimester için 0.5-3.0 mIU/L hedefi temel alınmıştır. Ancak gebelerin trimester bilgisi olmadığı için gebe hastalarda tedavi hedefi 0.5-2.5 mIU/L kullanıldı (112). TSH seviyeleri istenen aralığın üzerinde olması durumunda hastaların yetersiz dozla tedavi edildiği, istenen aralığın altında olması durumunda yüksek dozla tedavi edildiği, TSH seviyeleri istenen aralıkta olanlarınsa doğru (normal) dozla tedavi edildiği kabul edildi.

TSH seviyeleri 10 mIU/L üzerinde olması aşikar hipotiroidi, TSH seviyesinin istenen aralıktan yüksekken 10mIU/L altında olması subklinik hipotiroidi, TSH seviyesinin 0.1 – 0.5 mIU/L arasındayken T3 ve T4’ün normal olması subklinik hipertiroidi, TSH seviyesinin 0.1 mIU/L altındayken T3 ve T4 seviyesinin laboratuvar değerlerimize göre yüksek olması aşikar hipertiroidi şeklinde tanımlandı (111).

TSH, fT3 ve fT4 ölçümleri kemilüminesans yöntemiyle Siemens Advia Centaur cihazıyla ölçüldü. fT3 ve fT4 için hastanemiz laboratuvar referans değerleri kullanıldı. Bu değerler 18 yaş üstü hastalarda fT3 için 2.2-4.0 pg/mL, fT4 için 0.78-1.81 ng/dl’ydi.

Dislipidemi tanısında Teramoto ve ark’ı (113) tarafından önerilen tanı kriterleri temel alınmıştır .Buna göre tablo 1’de lipid parametrelerinin normal ve patolojik değerleri verilmiştir. Tablodaki HDL, LDL, TG ve TK değerlerinden herhangi birisinin patolojik olması dislipidemi şeklinde tanımlandı. Diğer taraftan HDL değerleri dikkate alınmadan da dislipidemi sıklığı hesaplandı. TK seviyesinin 200 mg/dl üzerinde olması hiperkolesterolemi, TG seviyesinin 150 mg/dl üzerinde olması hipertrigliseridemi şeklinde tanımlandı.

Tablo 4. Lipid metabolizma bozuklukları (113)

	Optimal	Normal	Sınırdan yüksek	Yüksek
Total kolesterol		< 200	200-239	>240
LDL	< 100	<130	130-159	>160
HDL		Erkek>40 Kadın>50		>60
TG		< 150	150-199	>200

*Değerler mg/dl şeklinde ifade edilmiştir

Hastaların boy ve kilo değerlerinden VKİ değerleri hesaplandı. VKİ değerleri Dünya Sağlık Örgütü’nün sınıflandırmasına göre 6 kategoride analiz edildi (114)

- Düşük kilolu <18.5
- Normal kilolu 18.5-24.9
- Fazla kilolu 25.0-29.9
- Evre I obez 30.0-34.9
- Evre II obez 35-39.9
- Morbid obez>40

3.4. Verilerin Analizi

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM® Inc, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler (yaş, VKİ, LDL, HDL, VLDL, TG, TK) iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi kullanılarak, üç grup arasında One-Way ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Anlamlı farklılık bulunan durumlarda Bonferonni testiyle post-hoc analizler gerçekleştirildi. Korelasyon analizlerinde Pearson ve spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler (TSH, fT4, fT3) iki grup arasında Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla grup Kruskal Wallis Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ordinal verilerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanılmıştır. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada retrospektif olarak 500 hastanın sonuçlarına ulaşıldı. Hastaların yaş ortalaması 45.0 ± 15.0 yılı (18-79 yaş aralığında). Hastaların %59.6'sı 18-50 yaş aralığında, %29.6'sı 50-65 yaş arasında, %10.8'i >65 yaşındaydı. Hastaların %95.4'ü 18-70 yaş arasındayken, %4.6'sı 70-79 yaş arasındaydı. Hastaların %86.2'si kadın, %13.8'i erkekti.

Hastaların ortalama VKİ 28.4 ± 4.6 'ydı (16.5-52.3 aralığında). VKİ'ne göre hastalar gruplandırıldığında hastaların %49.2'si aşırı kilolu, %21'i evre I obez, %20.6'sı normal kilolu, %6.4'ü evre II obez, %2.6'sı morbidobez ve %0.2'si düşük kiloluydu. Hipotiroidi hastalarının %30'u obezdi.

Tablo 5. Katılımcıların demografik ve antropometrik özellikleri

	Ortalama $\pm$ SD	Median	Min-Max
Yaş Genel	45.0 ± 15.0	45.0	18-79
VKİ Genel	28.4 ± 4.6	27.8	16.5-52.3
	Yüzde (%)	n (Sayı)	
Kadın	86.2	431	
Erkek	13.8	69	
Yaş 18-50	59.6	298	
Yaş 50-65	29.6	148	
Yaş >65	10.8	54	
VKİ <18.5	0.2	1	
VKİ 18.5-24.9	20.6	103	
VKİ 25.0-29.9	49.2	246	
VKİ 30.0-34.9	21.0	105	
VKİ 35.0-39.9	6.4	32	
VKİ >40	2.6	13	

Hastaların aldığı ortalama levotiroksin sodyum dozu 81.2 ± 52.9 mcg'ydi (median 75, 0 -275mcg aralığında).

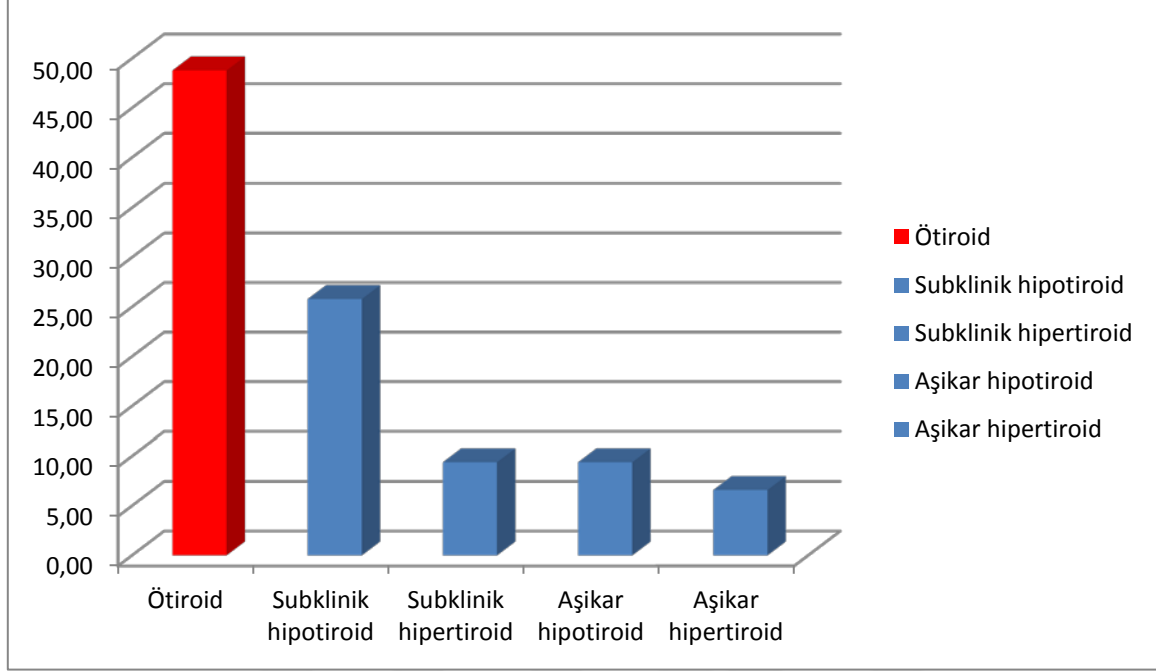
Hastaların ortalama TSH seviyesi 5.21 ± 10.59 (median 2.77, 0.01-100.8 aralığında) mIU/L'ydi. Katılımcılardan 107'sinin fT3, 236'sının fT4 değerlerine ulaşıldı. Bu hastaların ortalama fT3 seviyesi 2.79 ± 0.55 pg/ml (0.93-4.41 aralığında), fT4 seviyesi 1.23 ± 0.33 ng/dl'ydi (0.37-3.45 aralığında).

LT4 replasman tedavisi altındaki hastaların %66.8'inde (n=334) TSH seviyeleri istenen hedef aralığında değildi. Bu oran 18-70 yaş arası, gebe olmayan hastalarda %70.4(n=298), 70-79 yaş arasındaki hastalarda %37.9 (n=11), gebelerde ise %52.1'di (n=25). Hastaların %50.8'inde TSH seviyesi istenen hedef aralığından yüksekken (yetersiz doz ile tedavi edilenler) %16.0'sında TSH seviyesi istenen hedef aralığından düşüktü (yüksek dozla tedavi edilenler).18-70 yaş arası, gebe olmayan hastaların (n=423) %52.7'sinde (n=113) TSH seviyeleri 2.5 mIU/L üzerindeyken, %17.7'sinde (n=75) 0.5 mIU/L altındaydı.70-79 yaş aralığındaki hastaların (n=29) %24.1'inde (n=7) TSH seviyeleri 6 mIU/L üzerindeyken, %13.8'inde (n=4) 0.5 mIU/L altındaydı. Gebelerin (n=48) %50'sinde TSH seviyeleri 2.5mIU/L üzerindeyken %2.1'inde (n=1) 0.5 mIU/L altındaydı.

Tablo 6. LT4 replasman tedavisi altındaki hastaların TSH seviyeleri

TSH seviyesi		18-70 yaş arası, gebe olmayan hastalar	70-79 yaş arası hastalar	Gebe	Toplam
Düşük	Sayı	75	4	1	80
	%	17.7	13.8	2.1	16.0
Hedef aralığında	Sayı	125	18	23	166
	%	29.6	62.1	47.9	33.2
Yüksek	Sayı	223	7	24	254
	%	52.7	24.1	50.0	50.8
Toplam	Sayı	423	29	48	500

LT4 replasman tedavisi altındaki hastaların %48.8'i (n=244)ötiroid, %25.8'i (n=129) subklinik hipotiroid, %9.4'ü (n=47) subklinik hipertiroid, %9.4'ü'i (n=47) aşikar hipotiroid, %6.6'sı (n=33) aşikar hipertiroidti.

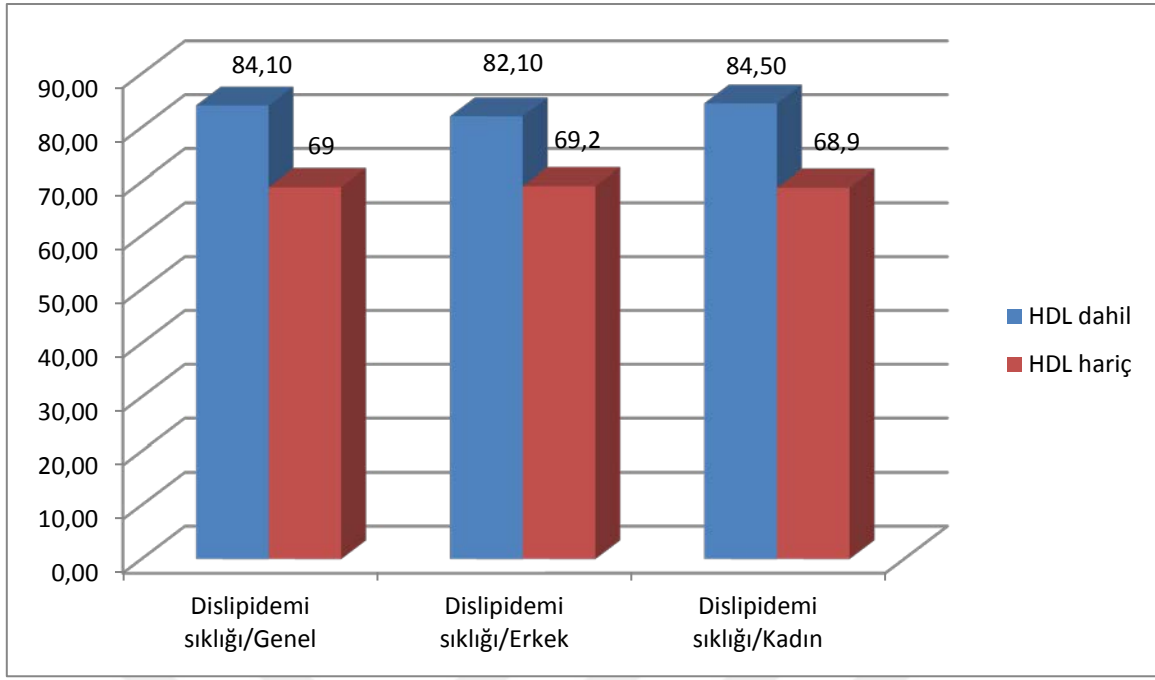


Şekil 1. LT4 tedavisi altındaki hastaların TSH seviyelerine göre sınıflandırılması

Hastaların %50.0'sinde (n=250) tedavi endikasyonu Hashimoto, %22.6'sında (n=113) tiroidektomi, %4.2'sinde (n=20) RAİ sonrasında, %23.2'sinde (n=116) diğer nedenlerdi. Diğer nedenler içerisinde en sık %10 (n=50) uninodüler guatr, %5.8 (n=29) gebelik, %1.2 (n=6) lityum tedavisi, %0.6 (n=3) multinodüler guatr yer almaktaydı.

Hastaların %11.1'i (n=48) gebeyken, %88.9'u (n=385) gebe değildi.

Hastaların 277'sinin LDL, HDL, VLDL, TG ve TK verisine ulaşıldı (39 erkek, 238 kadın). Tüm hastalardaki dislipidemi sıklığı %84.1'di. Dislipidemi sıklığı kadınlarda %84.5, erkeklerde %82.1'di. Dislipidemi analizlerine HDL değerleri dahil edilmediğinde, dislipidemi sıklığı %69.0 bulundu (Erkeklerde %69.2, kadınlarda %68.9). Hastaların %43.7'sinde hipertrigliseridemi varken, %52.7'sinde hiperkolesterolemi vardı. Hastaların %30.3'ünde ise hem hipertrigliseridemi hem de hiperkolesterolemi vardı. Dislipidemi varlığı cinsiyetler arasında değişim göstermiyordu (p=0.968).



Şekil 2. Katılımcılar arasında dislipidemi sıklığı

Hastaların ortalama LDL seviyesi 124.4 ± 37.4 mg/dL (median 123, 19-259 aralığında), ortalama HDL seviyesi 50.6 ± 12.5 mg/dL (median 49.0, 12-97 aralığında), ortalama VLDL seviyesi 30.7 ± 17.3 mg/dL'ydı (median 26, 6-136 aralığında), ortalama TG seviyesi 159.1 ± 94.4 mg/dL'ydı (median 135.0, 31-705 aralığında), ortalama total kolesterol seviyesi 206.7 ± 43.7 mg/dL'ydı (median 201, 44-340 aralığında).

Tablo 7. Katılımcıların lipid profili

		Ortalama $\pm$ SD	Sayı	Yüzde (%)
TK		206.7 $\pm$ 43.7	277	
	TK<200		131	47.3
	TK>200		146	52.7
TG		159.1 $\pm$ 94.4	277	
	TG<150		156	56.3
	TG>150		121	43.7
LDL		124.4 $\pm$ 37.4	277	
	LDL<130		170	61.4
	LDL>130		107	38.6
HDL_{genel}		50.6 $\pm$ 12.5	277	
HDL_{erkek}			39	
	HDL _{erkek} <40		14	35.9
	HDL _{erkek} >40		25	64.1
HDL_{kadın}			238	
	HDL _{kadın} <50		123	51.7
	HDL _{kadın} >50		115	48.3

Hastaların TSH seviyeleriyle LDL ($p=0.021$, $\rho=0.138$) ve TK ($p=0.010$, $\rho=0.154$) seviyeleri pozitif yönde koreleydi. TSH ile HDL ve TG seviyeleri arasında korelasyon izlenmedi. Benzer şekilde ft3 veya ft4 seviyeleri ile LDL, HDL, TG ve TK arasında korelasyon izlenmedi.

Tablo 8. Tiroid hormonları ve lipid profili ilişkisi

		LDL	HDL	TG	TK
TSH* n=256	Korelasyon katsayısı (rho)	0.138	0.017	0.073	0.154
	p	0.021	0.776	0.223	0.010
fT3* n=256	Korelasyon katsayısı (rho)	-0.108	-0.082	-0.175	-0.189
	p	0.418	0.543	0.190	0.155
fT4* n=256	Korelasyon katsayısı (rho)	-0.014	0.063	0.020	-0.002
	p	0.870	0.467	0.819	0.981

*Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır

Yetersiz doz, yeterli doz ve yüksek doz LT4 ile tedavi edilen hastaların LDL, HDL, TG ve TK seviyeleri karşılaştırılmıştır. Yetersiz doz LT4 tedavisi ile tedavi edilen hastaların ortalama LDL seviyesi 126.3 ± 38.1 , yeterli dozla tedavi edilenlerin 126.6 ± 38.6 , yüksek dozla tedavi edilenlerin 110.3 ± 28.4 mg/dL'ydı. Gruplar arasında LDL seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.059$).

Tablo 9. LT4 dozuna göre katılımcıların LDL seviyeleri

	Ortalama	SD	p
Yetersiz dozla tedavi	126.3	38.1	0.059
Yeterli dozla tedavi	126.6	38.6	
Yüksek dozla tedavi	110.3	28.4	

*One-way ANOVA kullanılmıştır

Yetersiz doz LT4 tedavisi ile tedavi edilen hastaların ortalama HDL seviyesi 50.4 ± 12.5 , yeterli dozla tedavi edilenlerin 51.9 ± 12.9 , yüksek dozla tedavi edilenlerin 47.9 ± 11.6 mg/dL'ydı. Gruplar arasında HDL seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.263$).

Tablo 10. LT4 dozuna göre katılımcıların HDL seviyeleri

	Ortalama	SD	p
Yetersiz dozla tedavi	50.4	12.5	0.263
Yeterli dozla tedavi	51.9	12.9	
Yüksek dozla tedavi	47.9	11.6	

*One-way ANOVA kullanılmıştır

Yetersiz doz LT4 tedavisi ile tedavi edilen hastaların ortalama TG seviyesi 167.7 ± 104.1 , yeterli dozla tedavi edilenlerin 146.3 ± 86.0 , yüksek dozla tedavi edilenlerin 159.6 ± 69.6 mg/dL'ydı. Gruplar arasında TG seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.224$).

Tablo 11. LT4 dozuna göre katılımcıların TG seviyeleri

	Ortalama	SD	p
Yetersiz dozla tedavi	167.7	104.1	0.263
Yeterli dozla tedavi	146.3	86.0	
Yüksek dozla tedavi	159.6	69.6	

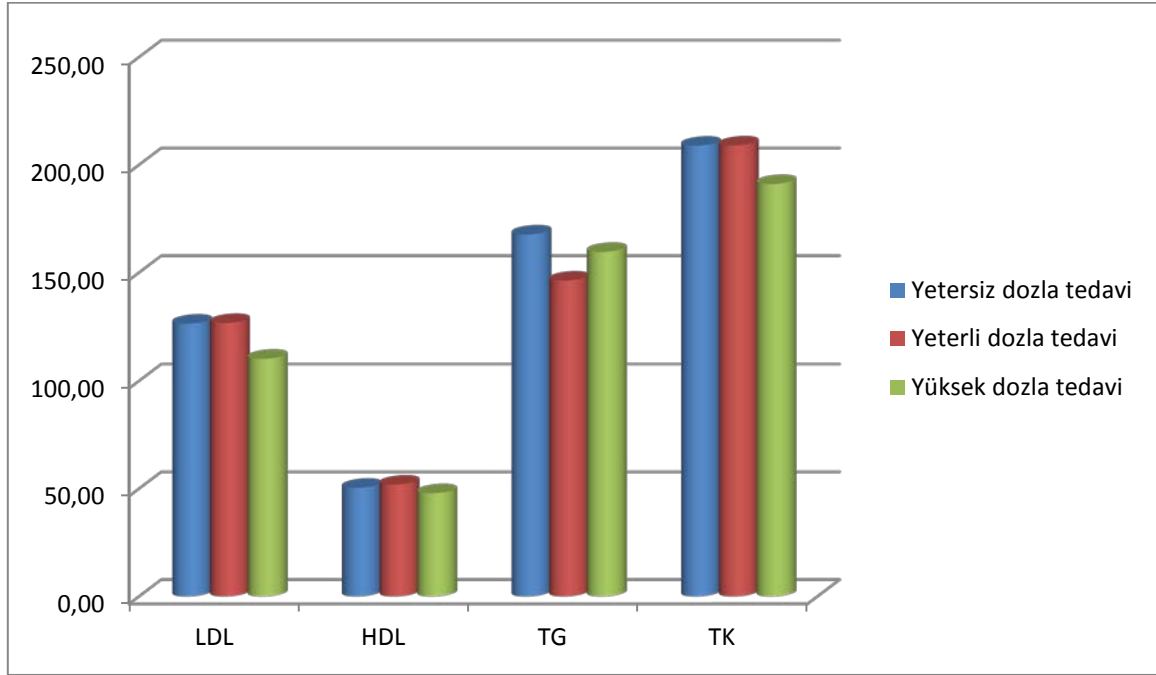
*One-way ANOVA kullanılmıştır

Yetersiz doz LT4 tedavisi ile tedavi edilen hastaların ortalama TK seviyesi 208.9 ± 44.6 , yeterli dozla tedavi edilenlerin 209.0 ± 45.5 , yüksek dozla tedavi edilenlerin 191.1 ± 31.5 mg/dL'ydı. Gruplar arasında TK seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.080$).

Tablo 12. LT4 dozuna göre katılımcıların TK seviyeleri

	Ortalama	SD	p
Yetersiz dozla tedavi	208.9	44.6	0.080
Yeterli dozla tedavi	209.0	45.5	
Yüksek dozla tedavi	191.1	31.5	

*One-way ANOVA kullanılmıştır



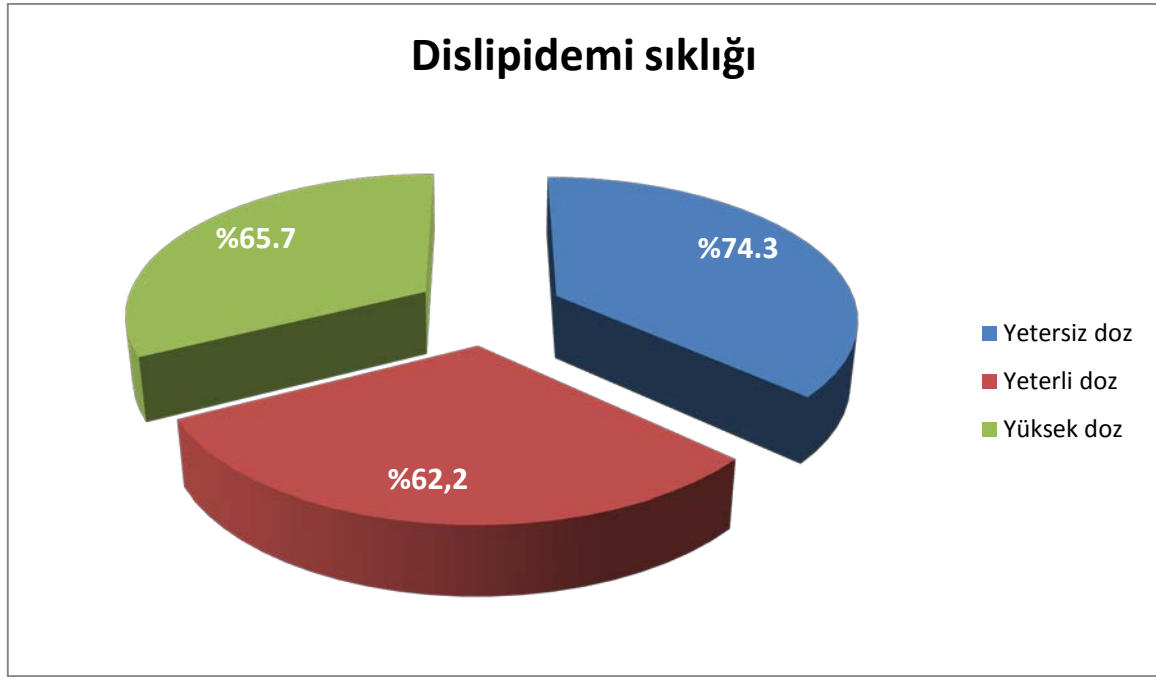
Şekil 3. Katılımcıların tedavi dozlarına göre lipid düzeyleri

Yetersiz doz LT4 ile tedavi edilen hastaların %74.3'sinde (n=107) dislipidemi varken, yeterli dozla tedavi edilenlerin %62.2'sinde (n=61), yüksek dozla tedavi edilenlerin %65.7'sinde (n=23) dislipidemi vardı. Gruplar arasında dislipidemi sıklığı açısından farklılık yoktu (p=0.125).

Tablo 13. LT4 dozuna göre katılımcıların dislipidemi sıklığı

		Yüksek doz LT4	Yeterli doz LT4	Yetersiz doz LT4	Toplam
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Dislipidemi	Var	23 (65.7)	61 (62.2)	107 (74.3)	191 (69.0)
	Yok	12 (34.3)	37 (37.8)	37 (25.7)	86 (31.0)

*Ki-kare testi kullanılmıştır



Şekil 4. Katılımcıların tedavi dozuna göre dislipidemi sıklığı

Hastaların %41'inde (n=205) komorbid hastalık mevcuttu. En sık komorbid hastalıklar DM, HT, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve astımdı. Hastaların %19.2'sinde (n=96) DM, %15.6'sında (n=78) HT, %6'sında (n=30) hiperlipidemi, %3.6'sında (n=18) astım, %3.0'ünde (n=15) koroner arter hastalığı mevcuttu. Hastaların %59.0'unun (n=295) ek hastalığı yokken, %24.2'sinin (n=121) bir komorbid hastalığı, %12.0'sinin (n=60) iki, %3.2'sinin (n=16) üç, %1.4'ünün (n=7) dört ve %0.2'sinin (n=1) beş komorbid hastalığı vardı.

Tablo 14. Hastaların komorbid hastalıkları

Komorbidite	Yüzde	n
DM	19.2	96
HT	15.6	78
Hiperlipidemi	6.0	30
Astım	3.6	18
Koroner arter hastalığı	3.0	15
Bipolar bozukluk	1.6	8
Anemi	1.4	7
Romatoidartrit	1.2	6
Depresyon	1.0	5
Kalp yetmezliği	1.0	5
Osteoporoz	1.0	5
KOAH	0.6	3
Aritmi	0.4	2
Komorbid hastalık sayısı		
0	59.0	295
1	24.2	121
2	12.0	60
3	3.2	16
4	1.4	7
5	0.2	1

Hastalarda en sık görülen semptom vücutta şişlik ve konsantrasyon bozukluğu (%45.0). Bunu dikkat eksikliği (%43.8), kabızlık (%43.4), üşüme (%42.0) ve sinirlilik (%40.6) izlemekteydi. Hipertiroid hastalarda en sık sinirlilik (%56.3), dikkat eksikliği (%51.3), konsantrasyon zorluğu (%50), ötiroid hastalarda en sık konsantrasyon zorluğu (%42.2), dikkat eksikliği (%41.8) ve üşüme (%41.8), hipotiroid hastalarda en sık kilo artışı (%55.1), vücutta şişlik (%51.1), kabızlık (%46.6) görülmekteydi.

Tablo 15. Hastaların hipotiroidi semptomları ve sıklıkları

	Hipertiroid	Ötiroid	Hipotiroid	Total
	N=80	N=244	N=176	N=500
Semptom	Yüzde	Yüzde	Yüzde	Yüzde
Vücutta şişlik	22.5	36.5	51.1	45.0
Konsantrasyon zorluğu	50.0	42.2	46.6	45.0
Dikkat eksikliği	51.3	41.8	43.2	43.8
Kabızlık	42.5	41.4	46.6	43.4
Üşüme	45.0	41.8	40.9	42.0
Sinirlilik	56.3	41.0	33.0	40.6
Kilo artışı	22.5	35.2	55.1	40.2
Fazla uyuma	26.3	41.4	43.2	39.6
Çarpıntı	47.5	23.8	33.5	31.0
Kaşıntı	23.8	25.4	26.1	25.4
Menstrüasyon düzensizliği*	22.5	22.1	21.0	21.8
İnfertilite	20.0	11.9	14.2	14.0
Sıcak intoleransı	18.8	7.0	8.0	9.2
Kilo kaybı	22.5	3.7	1.1	5.8

*Menstrüasyon düzensizliği sadece kadın cinsiyete göre analiz edilirken, diğerleri her iki cinsiyet için analiz edilmiştir.

Hastaların %66.8'i (n=334) levotiroksin sodyumu sabah açken, %20.8'i (n=104) öğlen açken, %7.4'ü (n=37) akşam açken, %3.8'i (n=19) sabah tokken, %1'i (n=5) öğlen tokken, %0.2'si(n=1) akşam tokken almaktaydı.

Hastalar TSH seviyeleri normal aralıkta olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplandırıldığında, yaş (p=0.280), cinsiyet (p= 0.104), komorbid hastalık varlığı (p=0.708) ve VKİ'nin (p=0.888) her iki grupta benzer olduğu görüldü.

Tablo 16. Katılımcıların TSH seviyeleri ile cinsiyet, VKİ ve yaş ilişkisi

TSH seviyeleri	Normal aralıkta	Normal aralığın altında veya üzerinde	p
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
Yaş*	47.1 ± 161	44.0± 14.4	0280
VKİ*	28.3 ± 4.7	28.4 ± 4.6	0888
Cinsiyet**	Sayı (%)	Sayı (%)	
Erkek	17 (24.6)	52 (75.4)	0.104
Kadın	149 (34.6)	282 (65.4)	
Komorbidite**			
Var	70 (34.1)	135 (65.9)	0.708
Yok	96 (32.5)	199 (67.5)	

*Bağımsız eşlerde t testi

**Ki-kare testi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın ilk dikkat çeken bulgusu hastaların %66.8'inde TSH seviyelerinin istenen aralıkta olmamasıydı. LT4 replasman tedavisi altındaki hastaların sadece %48.8'inde ötiroidizm sağlanabilmişti. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan "Colorado Thyroid Disease Prevalence" çalışmasında (115) LT4 replasmanı altındaki 1525 hastanın sadece %60.1'inin ötiroid olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları ile çalışmamızın sonuçları benzerdi. Her iki çalışma arasında, ötiroidizm sağlanan hasta oranlarındaki %11 farklılık, ötiroidizm tanımlamasının çalışmamızda yaş grupları ve gebelik durumuna göre ayrı ayrı tanımlanmış olması ve daha dar TSH aralığının kullanılmış olmasından kaynaklanmaktadır. "Colorado Thyroid Disease Prevalence" çalışmasında ise ötiroidizm, 0.3-5.1 mIU-L şeklinde daha geniş bir aralıkta tanımlanmıştır. Yine yapılan başka bir çalışmada (Crilly ve Esmail) (116) 332 primer hipotiroidizm hastasının sadece %50'sinin ötiroid olduğu bildirilmiştir. Vaisman ve ark'ı (117) ise hastaların %57.3'ünde ötiroidizm sağlayabilmiştir. . Vigario ve ark'ı (118) tarafından yapılan çalışmada bu oran %59.7, De Whalley ve ark'ı (119) tarafından ise %46.9, Parle ve ark'ı (120) tarafından yapılan çalışmada %52 bildirilmiştir. Çalışmamızla uyumlu olan bu bulgular, LT4 replasman tedavisi altındaki hastaların yaklaşık yarısında istenen tedavi hedeflerinin yakalanamadığına işaret etmektedir.

2013 yılında Vaisman ve ark'ı (117) tarafından yapılan çok merkezli çalışmada 2000'nin üzerinde hipotiroidi hastasının %42.7'sinin serum TSH seviyelerinin istenen seviyede olmadığı bildirilmiştir. Bu hastaların %28.2'sinde tedavi dozu yetersizken, %14.4'ünde tedavi dozu fazlaydı. Çalışmamızda ise hastaların %50.8'i yetersiz dozla tedavi edilirken, %16'sı yüksek dozla tedavi edilmekteydi. Vigario ve ark'ı (118) tarafından yapılan çalışmada

hastaların %40.3'ü yetersiz doz veya fazla dozla tedavi edilmekteydi. Hastaların %25.9'u yetersiz dozla tedavi edilirken (%21.5 subklinik hipotiroidi, %4.4 aşikar hipotiroidi), hastaların %14.4'ü fazla dozla tedavi (%13 subklinik hipertiroidi, %1.4'ü aşikar hipertiroidi) edilmekteydi. Çalışmamızda bu oranlar benzer şekilde %25.8'i subklinik hipotiroid, %9.4'ü subklinik hipertiroid, %9.4'ü aşikar hipotiroid, %6.6'sı aşikar hipertiroidti. De Whalley ve ark'ı (119) tarafından yapılan çalışmada hastaların %30'u yetersiz dozla, %23'ü fazla dozla tedavi edilmekteydi. Prospektif dizayndaki bu çalışmada yetersiz dozla tedavi edilen hastaların sadece %44'ünde LT4 dozunun artırıldığı, fazla dozla tedavi edilenlerin ise sadece %11'inde dozun azaltıldığı bildirilmiştir. Parle ve ark'ı (120) tarafından yapılan çalışmada ise hastaların %27'si yetersiz dozla, %21'i fazla dozla tedavi edilmekteydi. Sawin ve ark'ı (121) tarafından ABD'de yapılan diğer bir çalışmada ise tedaviye rağmen hastaların %37'sinin TSH seviyelerinin 10 mU/L üzerinde olduğu (aşikar hipotiroidi) bildirilmiştir. Parle ve Sawin tarafından yapılan bu çalışmalar 1990'lı yıllarda gerçekleştirilmiştir. Buna rağmen günümüzde yapılan çalışmalarda aynı sorunların devam ettiği, primer hipotiroidi hastalarında istenen tedavi hedefine ulaşmada başarısız kaldığı görülmektedir.

Tedavi başarısızlığı hastaların klinik sonuçları olumsuz yönde etkileyerek hastalık yükünü arttıracaktır. Vaisman ve ark'ı (117) tarafından yapılan çalışmada yetersiz dozla tedavi edilen hastaların yaşam kalitelerinin daha kötü olduğunu bildirilmiştir. Benzer sonuçlar Vigario ve ark'ı (118) tarafından da bildirilmiştir. Diğer taraftan semptomların devam etmesi, osteoporoz, kardiyovasküler risk artışı gibi komplikasyonlar tedavi başarısızlığının hasta üzerindeki yükünü daha da arttıracaktır.

Bu bulgular LT4 replasman tedavisi altındaki hastaların en az yarısında istenen tedavi hedeflerinin yakalanamadığına işaret etmektedir. Tedavi hedeflerine ulaşamamasından sorumlu tutulan bazı nedenler tanımlanmıştır. Farklı LT4 preparatları arasında aktivite, stabilite ve biyoyararlanım farkları olmasının yanında aynı üretici tarafından üretilen preparatlarda dahi farklılıklar izlenebilmektedir (122). Bunların yanında ilaç uyumunun kötü olması, proton pompa inhibitörü kullanımı, otoimmün atrofik gastrit gibi hipoklorhidriye neden olarak LT4 absorpsiyonunu bozan durumlar (123), luminal absorpsiyonu azaltan hastalıklar (124), kilo artışı, gebelik gibi LT4 ihtiyacının artması, Addison hastalığı gibi TSH seviyelerini değiştiren hastalıklar tedavi başarısızlığını arttırmaktadır. Çalışmamızda hastaların sadece %66.8'inin ilacı doğru zamanda ve açken alması, hastaların %41'inin komorbid hastalığının olması, hastaların %30'unun obez olması bu bulguları desteklemektedir.

Bu alışmalar ışığında Benvenga(125) tarafından yapılan derlemede LT4 replasman tedavisinin etkisiz olduğu durumlar incelenmiştir. Tedavi başarıszlığı ile ilişkilendirilen durumlar içerisinde yukarıda belirtilen durumlara ek olarak LT4 ilaçlarının yanlış yerde muhafaza edilmesi (yüksek sıcaklık, güneş ışığına maruziyet, yüksek nem), hayvan teması veya aşı yks (TSH test sonuçlarını etkileyecek heterofil antikor varlığı), TSH test sonuçlarını etkileyecek başka bir otoimmün hastalık, TSHoma veya nefrotik sendrom varlığı yer almaktadır. Çalışmamızda bu durumlar incelenmemiştir. Ancak tedavi başarıszlığında, bildirilen bu durumların değerlendirilmesi tedavi sonuçlarını arttıracaktır.

Koutras ve ark(126) hipotiroidide tedavi başarıszlığını önlemek için ilgili yetkililerin biyoyararlanım çalışmaları istemeleri ve bu çalışmaları denetlemelerini, ilacın en az 4 saatlik açlık halinde alınmasını, alındıktan sonra 20-30 dk boyunca gıda alımından kaçınılmasını, LT4 markalarının aynı dozda aynı etkinliği yapacakları varsayımının her zaman doğru olmadığının bilinmesini önermektedir. Bunların haricinde hastaların ilaç uyumunun kötü olması, hasta takiplerinin aksaması, hasta-doktor ilişkisi, hastaların komorbid psikiyatrik hastalıkları ve LT4'e etki eden hastalık ve ilaçların kullanılması ve bulunması tedavi başarıszlığıyla sonuçlanabilmektedir (127).

Levotiroksin tedavisinin gıdalar tarafından absorbsiyonunun engellenmesi nedeniyle kahvaltı öncesinde, a karna alınması önerilmektedir (128). Bununla birlikte yatmadan önce alındığında da benzer etkinlik düzeyinde olduğu ifade edilmektedir. Bolk ve ark'ı(81) gece yatmadan önce alındığında biyokimyasal kontrolün etkili bir şekilde sağlandığını bildirmiştir. Bu çalışmada gece yatmadan önce alınan levotiroksin dozuyla TSH seviyelerinde 1.25 mIU/L azalma, fT4 ve fT3 seviyelerinde ise sırasıyla 0.07 ng/dL ve 6.5 ng/dL artış sağlandığını ifade edilmiştir. Bu bulguların ışığında sabah aç karna ve gece yatmadan önce alınan levotiroksin dozlarının tercih edilmesi gerektiği anlaşılmaktadır. Çalışmamızda hastaların %66.8'i ideal doz zamanlamasını takip etmekteydi. Hastaların üçte biri levotiroksin replasman tedavisini yanlış bir zamanda kullanmaktaydı.

Bazı ilaç veya takviyeler levotiroksin absorbsiyonunu etkilemektedir (129), bu maddelerden sık karşılaşılanları arasında demir, kalsiyum, kolesitramin ve aliminyum yer almaktadır. Diğer taraftan fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve rifampisin gibi ilaçlar sitokrom enzimlerini indükleyerek levotiroksin metabolizmasını hızlandırmaktadır (128). Çalışmamızda hastaların %41'inin komorbid hastalığı olduğu düşünüldüğünde çoklu ilaç kullanımının levotiroksin absorbsiyonuna ve metabolizmasına etkisi olacağı anlaşılmaktadır.

Kronik hastalarda ilaç uyumu iyi bilinen bir problemdir. Farklı tıbbi durumlarda ilaç uyumunun sadece %50 olduğu bildirilmiştir (130). LT4 replasmanındaki ilaç uyumsuzluğunu değerlendiren bir çalışmada ise uyumsuzluk oranı (hastalar tarafından bildirilen) %22 bildirilmiştir (131). Tiroid replasman tedavisi TSH seviyeleriyle kolayca takip edilebilmesine ve tedavi şeklinin basit olmasına rağmen, hipotiroidideki ilaç uyumunun daha kompleks tedavi rejimleri olan ve izlem gerektiren diyabet, hipertansiyon veya osteoporoz gibi durumlarla benzer olduğu bildirilmiştir (132). İlaç uyumu çalışmamızda değerlendirilmemiştir. Ancak komorbid hastalıklar (depresyon, bipolar bozukluk vb), ileri yaş ve çoklu ilaç kullanımı gibi ilaç uyumunu etkileyen durumların hastalarımızı etkilediği düşünüldüğünde ilaç uyumunun istenen düzeyde olmadığı düşünülebilir. İlaç uyumunun kötü olması istenen tedavi hedefine ve etkinliğe ulaşamamaya neden olabilir. Bu durumun üstesinden gelmek için daha sıkı hasta takipleri, hasta yakınlarının bilgilendirilmesi ve tedavi hakkında eğitim ve bilgilendirme yapılmalıdır (116). Levotiroksinin yarı ömrünün yaklaşık 7 gün olduğu bilinmektedir (133). Bu nedenle haftada bir kullanımı diğer bir pozolojik alternatiftir. Özellikle ilaç uyumunun kötü olduğu riskli hasta grupları tanımlanarak, bu hastalarda haftada bir kullanımla ilaç uyumsuzluğu aşılabılır. Rangan ve ark'ı haftada bir pozolojiyle başarı sağlanamayan hastalarda haftalık dozlarda ötiroidizm sağladıklarını bildirmiştir (134).

Tedavi başarısızlığı ile ilişkilendirilen çok fazla durum olmasına rağmen bazı hastalarda neden aydınlatılamamaktadır. Bu hastalar bir çalışmada “dirençli tiroid” şeklinde ifade edilmiştir (135). Bu hastaların dünya çapında her ülkede ulaşılabilir olmayan parenteral LT4 replasman tedavisiyle başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir. Bunun yanında T3 ve T4 kombinasyon tedavileri de denenmektedir. Kombinasyon tedavileri benzer etkinlik sergilese de LT4 tedavisine dirençli hastalarda mantıklı bir alternatiftir (125).

Çalışmamızın diğer dikkat çeken bulgusu dislipidemi sıklığının yüksekliği idi. Dislipidemi sıklığı %69 bulunurken, hiperkolesterolemi sıklığı %52.7, hipertrigliseridemi sıklığı %43.7, hiperkolesterolemi+hipertrigliseridemi sıklığı %30.3 bulunmuştur. National Health and Nutrition Examination Survey çalışmasında (136) hipotiroidi hastalarında hiperkolesterolemi sıklığı yaklaşık %60 bildirilmiştir. O'Brien ve ark'ının (137) çalışmasında ise 295 hipotiroidi hastasının %56'sında hiperkolesterolemi, %34'ünde hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi, %1.5'inde ise sadece hipertrigliseridemi olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular çalışmamızla uyumluydu. Bu bulgular ışığında hipotiroidizmin dislipideminin sık bir nedeni olduğu söylenebilir (138). Hipotiroidizmle dislipidemi arasındaki ilişki için bazı olası nedenler öne

sürülmüştür. Tiroid fonksiyonlarındaki değişimin lipoprotein bileşimini ve transportunu etkilediği iyi bilinmektedir (139). Tiroid hormonunun kolesterol sentezinin ilk basamağında görevli olan HMG-CoA redüktaz enzimini stimüle etmesi (140)ve LDL reseptörlerini aktive etmesi (LDL oksidasyonunun artması) nedeniyle hipotiroidide kolesterol ve LDL seviyeleri artmaktadır (141). Bununla birlikte tiroid hormonları lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz aktivitesini arttırarak TG konsantrasyonunu arttırmaktadır (142). Bunların sonucunda ise kardiyovasküler hastalık riskinde artış görülmektedir (143). HDL değerleri için ise çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda HDL yüksek veya normal seviyelerde bulunurken bazı çalışmalarda hipotiroidide düşme eğiliminde olduğu bildirilmiştir (144; 145).

Hipotiroidi hastalarında dislipidemi sıklığının yüksek bulunmasına rağmen LT4 replasman tedavisiyle gerileyebileceği bildirilmiştir. Tanis ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada LT4 replasman tedavisiyle TK değerlerinde belirgin gerileme (310 mg/dl'den ortalama 131 mg/dl düşüş) olduğu bildirilmiştir (146). Çalışmamızda LT4 replasman tedavisine rağmen hastaların dislipidemi oranlarının yüksek olması tedavi başarısızlığını doğrulamaktadır. Diğer taraftan dislipidemiye neden olan sedanter yaşam stili, komorbid hastalıklar ve ilaçlar gibi diğer faktörler de dislipidemi sıklığının yüksekliğine katkı sağlamış olabilir. Ancak bu faktörler çalışmamızın dizaynı gereği değerlendirilmemiştir. Bunun yanında replasman tedavisiyle lipid profilinin etkilenmediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (147; 148).

Hipotiroidide dislipidemi sıklığının tam tersine dislipidemik hastalarda hipotiroidi sıklığı da incelenmiş ve benzer sonuçlar bildirilmiştir. National Cholesterol Education Program, the American Association of Clinical Endocrinologists, and the American Thyroid Association güncel rehberlerinde yeni tanı almış dislipidemi hastalarında tiroid fonksiyonlarının kontrol edilmesini önermektedir. Willard ve ark'ı (149)tarafından yapılan çalışmada yeni tanı almış dislipidemi hastalarının %5.2'sinde hipotiroidi olduğu bildirilmiştir. Tagami ve ark'ı (150)ise hiperkolesterolemi hastalarının %4.3'ünde hipotiroidizm olduğunu ifade etmiştir.

Çalışmamızda en sık hipotiroidi semptomları arasında vücutta şişlik (%45), konsantrasyon bozukluğu (%45), dikkat eksikliği (%43.8), kabızlık (%43.4) ve üşüme (%42.0) yer almaktaydı. Georgiou ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde bu semptomlar en sık semptomlar arasında bildirilmiştir (151). Bunların yanında çalışmamızda gösterilemeyen yorgunluk semptomu hipotiroidinin en sık bulguları arasındadır. Diğer taraftan TSH seviyeleri hipertiroidi aralığında olanlarda sinirlilik (%56.3), çarpıntı (%47.5), kilo kaybı (%22.5) ön plana çıkarken hipotiroidi aralığında olan hastalarda

vücutta şişlik (%51.1), kilo artışı (%55.1), fazla uyuma (%43.2) belirginleşmekteydi. McAninch ve ark'ı tarafından yapılan derlemede bulgularımızı destekler nitelikte, LT4 dozu arttıkça hipertiroidi semptomlarının, LT4 dozu azaldıkça hipotiroidi semptomlarının belirginleştiğini ifade etmiştir (152). Dolayısıyla tedavi başarısızlığının değerlendirilmesinde hastaların semptomların sorgulanması tedavinin normalize edilmesine yardımcı olacaktır. Hipertiroidi veya hipotiroidizmle ilişkilendirilen semptomların değişim göstermesi veya şiddetlenmesi tedavi başarısızlığı için uyarıcı olmalıdır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olması nedeniyle retrospektif bir çalışmanın tüm kısıtlılıklarını içermektedir. Çalışmamızda LT4 replasman tedavisi biyokimyasal açıdan sıklıkla tercih edilen TSH seviyeleriyle değerlendirilmişti. Ancak hipotiroidizmde TSH seviyeleri normal referans değerlerinde olsa dahi hastaların iyilik halinin azalabildiği, kognitif bozuklukların devam edebildiği bildirilmiştir (153). Bu nedenle tedavinin takibinde tek başına TSH'ın yeterli olmadığı söylenebilir. Diğer taraftan LT4 tedavisi öğünlerden önce alınmalıdır. Ancak hastaların diyet alışkanlıkları tam olarak bilinmediği için LT4 tedavisinin alınma zamanı bulgumuz gerçeği tam yansıtmamış olabilir. Ayrıca elde edilen sonuçlar çalışmanın dizaynı nedeniyle tanımlayıcı özelliktedir ve sebep-sonuç ilişkisine ulaşılamamaktadır. Hastaların oldukça büyük bir kısmında tedavi hedefinin ulaşılamamış olmasının altında yatan nedenleri çalışmamız aydınlatmamaktadır. Yapılacak olan daha kapsamlı prospektif ve kontrollü çalışmalarla bu konuya ışık tutulabilir.

6. SONUÇ

Hipotiroidizm hastalarında tedavi başarısızlığı sanıldığından daha fazladır. Çalışmamızda hastaların %66.8'inde TSH seviyeleri terapötik aralıkta değildi. Hastaların büyük bir kısmı eksik doz veya fazla doz levotiroksin ile tedavi edilmekteydi. Benzer şekilde hastaların üçte ikisine dislipidemi eşlik etmekteydi. Hipotiroidi tedavi edilemediğinde ciddi sonuçlara yol açmakta, hastaların yaşam kalitesini belirgin şekilde etkilemektedir. Tedavi başarısızlığını önlemek için hastalar yakın takip altında olmalı, tedavi başarısızlığıyla ilişkilendirilen hasta uyumsuzluğu, ilacın yanlış pozoloji ve zamanlama ile kullanımı, malabsorbsiyon, çoklu ilaç kullanımı, komorbid hastalıklar gibi durumlar tanımlanmalı, kontrol edilmeli ve her hastaya uygun bir şekilde düzeltilmelidir. LT4 replasman tedavisi başarısızlığını etkileyen çok fazla faktör olduğu için bu sorunun aşılması multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Diğer taraftan istenen tedavi hedefine ulaşamayan hastalarda dislipidemi sıklığının oldukça yüksek olması kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Hasta takiplerinin TSH seviyeleriyle yapıldığı hipotiroidi hastalarında tedavi dozlarının düzenlenmesi, ilacın doğru kullanımı hakkında hastaların bilgilendirilmesi, lipid profilinin değerlendirilmesi ve normalize edilmesi ile hastaların iyilik hali artacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Chakera, A. J., Pearce, S. H., & Vaidya, B. (2012). Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities. *Drug Design, Development and Therapy*, 6, 1–11.
2. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(1):55–68.
3. Leese GP, Flynn RV, Jung RT, Macdonald TM, Murphy MJ, Morris AD. Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology Audit and Research Study (TEARS) *Clin Endocrinol*. 2008;68(2):311–316.
4. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 6. baskı, Ankara, 2016.
5. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. (2017). Hypothyroidism. *Lancet*.
6. Åsvold BO, Vatten LJ, Bjørø T. Changes in the prevalence of hypothyroidism: the HUNT Study in Norway. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 613–20.
7. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526–34.
8. 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.
9. Yakar M., Yıldırım Z., Özay Y., Çaycı MK., Dayıoğlu H. (2012). Kütahya Bölgesinde Tiroid Metabolizmasına Bağlı Hastalıkların Araştırılması. *J Clin Anal Med*. 3(3): 311-5.
10. Çelik M, Aygan A, Oğuz MT. (2000). Bölgesel hipertiroidizm ve hipotiroidizmin değerlendirilmesi *Kahramanmaraş Fen ve Mühendislik Dergisi*. 3(2):10-15.

11. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 13–27.
12. Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med* 2006; 354: 2783–93.
13. Özbakır O, Doğukan A, Keleştimur F. The prevalenca of thyroid dysfunction among elderly subjects in an endemic goiter area of Central Anatolia. *Endocr J* 1995;42(5):713-716.
14. Urgancıoğlu I, Hatemi H. (1989). Türkiye’de Endemik Guatr. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD Yayın No.14, Emek Matbaacılık, İstanbul.
15. Erdogan MF, Agbaht K, Altunsu T, Özbas S, Yücesan F, Tezel B, Sargin C, Ilbeg I, Artık N, Köse, R, Erdogan G (2009). Current iodine status in Turkey. *Journal of Endocrinological Investigation* 32(7);617-622.
16. Hatun Ş, Baykal S, DüNDAR Y, Evliyaoğlu O. (2000). Prevalance of goitre and its relationship with iodine deficiency in school children in Kocaeli, Turkey. *Turk J Med Sci.* 30:285–287.
17. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahaffey KR. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). *Thyroid* 2007;17: 1211–23.
18. Sichieri R, Baima J, Marante T, de Vasconcellos MTL, Moura AS, Vaisman M. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 803–07.
19. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, et al. Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: a population-based case-control study. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 483–90.
20. Panicker V, Wilson SG, Spector TD, et al. Heritability of serum TSH, free T4 and free T3 concentrations: a study of a large UK twin cohort. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 652–59.
21. Hansen PS, Brix TH, Sørensen TI, Kyvik KO, Hegedüs L. Major genetic influence on the regulation of the pituitary-thyroid axis: a study of healthy Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1181–87.

22. Porcu E, Medici M, Pistis G, et al. A meta-analysis of thyroid-related traits reveals novel loci and gender-specific differences in the regulation of thyroid function. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003266.
23. Medici M, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Genetic determination of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: where do we stand? *Endocr Rev* 2015; 36: 214–44.
24. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3068–78.
25. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. 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; 87: 489–99.
26. 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.
27. Schultheiss UT, Teumer A, Medici M, et al. A genetic risk score for thyroid peroxidase antibodies associates with clinical thyroid disease in community-based populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: e799–807.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet* 2013; 382: 331–37.

32. Teng X, Shan Z, Chen Y, et al. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 9.
33. 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.
34. 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.
35. Shu M, Zai X, Zhang B, Wang R, Lin Z. Hypothyroidism side effect in patients treated with sunitinib or sorafenib: clinical and structural analyses. *PLoS One* 2016; 11: e0147048.
36. Kahraman D, Keller C, Schneider C, et al. Development of hypothyroidism during long-term follow-up of patients with toxic nodular goitre after radioiodine therapy. *Clin Endocrinol* 2012; 76: 297–303.
37. Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 197–202.
38. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JWA, Dekkers OM. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2243–55.
39. 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.
40. Grunenwald S, Caron P. Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. *Pituitary* 2015; 18: 169–75.
41. Huang SA, Tu HM, Harney JW, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000; 343: 185–89.
42. Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 3987–4003.

43. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Gender differences in symptoms of hypothyroidism: a population-based DanThyr study. *Clin Endocrinol* 2015; 83: 717–25.
44. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med* 1997; 12: 544–50.
45. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Hypothyroid symptoms and the likelihood of overt thyroid failure: a population-based case-control study. *Eur J Endocrinol* 2014;171: 593–602.
46. Gao X, Liu M, Qu A, et al. Native magnetic resonance T1-mapping identifies diffuse myocardial injury in hypothyroidism. *PLoS One* 2016;11: e0151266.
47. Tiller D, Ittermann T, Greiser KH, et al. Association of serum thyrotropin with anthropometric markers of obesity in the general population. *Thyroid* 2016; 26: 1205–14.
48. Shin YW, Choi YM, Kim HS, et al. Diminished quality of life and increased brain functional connectivity in patients with hypothyroidism after total thyroidectomy. *Thyroid* 2016;26: 641–49.
49. Muangpaisan W, Petcharat C, Srinonprasert V. Prevalence of potentially reversible conditions in dementia and mild cognitive impairment in a geriatric clinic. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 59–64.
50. Robison CD, Bair TL, Horne BD, et al. Hypothyroidism as a risk factor for statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 401–07.
51. Beynon J, Akhtar S, Kearney T. Predictors of outcome in myxoedema coma. *Crit Care* 2008; 12: 111.
52. Wiersinga WM. Myxedema and coma (severe hypothyroidism).In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al, eds. *Endotext*. South Dartmouth, MA: MD Text.com, 2000.
53. Grossman A, Weiss A, Koren-Morag N, Shimon I, Beloosesky Y, Meyerovitch J. Subclinical thyroid disease and mortality in the elderly: a retrospective cohort study. *Am J Med* 2016; 129: 423–30.

54. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292: 2591–99.
55. Rodondi N, den Elzen WPJ, Bauer DC, et al, for the Thyroid Studies Collaboration Study Group. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304: 1365–74.
56. Vanhaelst L, Neve P, Chailly P, Bastenie PA. Coronary-artery disease in hypothyroidism. Observations in clinical myxoedema. *Lancet* 1967; 2: 800–02.
57. Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al, for the Thyroid Studies Collaboration Study Group. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* 2012; 126: 1040.
58. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WPJ, et al, for the Thyroid Studies Collaboration Study Group. Subclinical hypothyroidism and the risk of stroke events and fatal stroke: An individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2181–9.
59. O’Keefe LM, Conway SE, Czap A, Malchoff CD, Benashski S, Fortunato G, et al. Thyroid hormones and functional outcomes after ischemic stroke. *Thyroid Research*. 2015;8(1):9.
60. LeFevre ML, the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015; 162: 641–50.
61. Roelfsema F, Pereira AM, Adriaanse R, et al. Thyrotropin secretion in mild and severe primary hypothyroidism is distinguished by amplified burst mass and Basal secretion with increased spikiness and approximate entropy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 9.
62. Kim TH, Kim KW, Ahn HY, et al. Effect of seasonal changes on the transition between subclinical hypothyroid and euthyroid status. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3420–29.
63. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, et al, for the Thyroid Studies Collaboration Study Group. Thyroid function within the reference range and the risk of stroke: an individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4270–82.
64. Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 496–502.

65. Surks MI. TSH reference limits: new concepts and implications for diagnosis of subclinical hypothyroidism. *Endocr Pract* 2013; 19: 1066–69.
66. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 5483–88.
67. Kahapola-Arachchige KM, Hadlow N, Wardrop R, Lim EM, Walsh JP. Age-specific TSH reference ranges have minimal impact on the diagnosis of thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol* 2012; 77: 773–79.
68. Jaume JC, Mendel CM, Frost PH, Greenspan FS, Laughton CW. Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum-free thyroxine concentration as measured by equilibrium dialysis. *Thyroid* 1996; 6: 79–83.
69. van Deventer HE, Mendu DR, Remaley AT, Soldin SJ. Inverse log-linear relationship between thyroid-stimulating hormone and free thyroxine measured by direct analog immunoassay and tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2011; 57: 122–27.
70. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 816–25.
71. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al, for the American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults Study Groups. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012; 18: 988–1028.
72. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, et al, for the Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS) Study Group. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013; 57: 265–91.
73. Vanderpump MP, Ahlquist JA, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. *BMJ* 1996; 313: 539–44.

74. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al, for the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement Study Group. Guidelines for the treatment of hypothyroidism. prepared by the American Thyroid Association Task Force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014; 24: 1670–751.
75. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2: 215–28.
76. Abdalla SM, Bianco AC. Defending plasma T3 is a biological priority. *Clin Endocrinol* 2014; 81: 633–41.
77. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004; 351: 241–49.
78. 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.
79. Taylor PN, Iqbal A, Minassian C, et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels-balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 32–39.
80. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 6. baskı, Ankara, 2016.
81. 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.
82. Cappelli C, Pirola I, Daffini L, et al. A double-blind placebo-controlled trial of liquid thyroxine ingested at breakfast: results of the TICO Study. *Thyroid* 2016; 26: 197–202.
83. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on ‘adequate’ doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 577–85.

84. Ott J, Promberger R, Kober F, et al. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case-control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter. *Thyroid* 2011; 21: 161–67.
85. Walsh JP, Ward LC, Burke V, et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2624–30.
86. Gullo D, Latina A, Frasca F, Le Moli R, Pellegriti G, Vigneri R. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients. *PLoS One* 2011; 6: e22552.
87. Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, Soldin SJ. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA* 2008; 299: 769–77.
88. Werneck de Castro JP, Fonseca TL, Ueta CB, et al. Differences in hypothalamic type 2 deiodinase ubiquitination explain localized sensitivity to thyroxine. *J Clin Invest* 2015; 125: 769–81.
89. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999; 340: 424–29.
90. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 2592–99.
91. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA guidelines: the use of LT-4 + LT-3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012; 1: 55–71.
92. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379(9821):1142-54.
93. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1342–45.

94. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489–99.
95. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 59–61.
96. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, et al. Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1130–34.
97. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1533–38.
98. Auer JA, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142: 838–42.
99. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk—a meta analysis. *Thyroid* 2003; 13: 585–93.
100. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228–38.
101. Jordan N, Williams N, Gregory JW, Evans C, Owen M, Ludgate M. The W546X mutation of the thyrotropin receptor gene: potential major contributor to thyroid dysfunction in a Caucasian population. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1002–05.
102. Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3614–17.
103. Diez JJ, Iglesias P, Burman KD. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4124–27.
104. Li Y, Teng D, Shan Z, et al. Antithyroperoxidase and antithyroglobulin antibodies in a five-year follow-up survey of populations with different iodine intakes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1751–57.

105. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006; 145:573–81.
106. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81: 349–53.
107. Meier C, Staub JJ, Roth CB, 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;86: 4860–66.
108. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1152–59.
109. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2993–3001.
110. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 203–07.
111. Ross, D. S., et al. (2016). "2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis." *Thyroid* 26(10): 1343-1421.
112. Amouzegar A., Mehran L., Sarvghadi F., Delshad H., Azizi F., Lazarus JH. Comparison of the American Thyroid Association with the Endocrine Society practice guidelines for the screening and treatment of hypothyroidism during pregnancy. *Hormones* 2014, 13(3):307-313.
113. Teramoto, T., et al. (2007). "Diagnostic criteria for dyslipidemia. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* 14(4): 155-158.
114. Flegal, K. M., Kit, B. K., & Graubard, B. I. (2014). Body Mass Index Categories in Observational Studies of Weight and Risk of Death. *American Journal of Epidemiology*, 180(3), 288–296.

115. Canaris, G. J., et al. (2000). "The Colorado thyroid disease prevalence study." *Arch Intern Med* 160(4): 526-534.
116. Crilly, M., & Esmail, A. (2005). Randomised controlled trial of a hypothyroid educational booklet to improve thyroxine adherence. *The British Journal of General Practice*, 55(514), 362–368.
117. Vaisman F, Coeli CM, Ward LS, et al. How good is the levothyroxine replacement in primary hypothyroidism patients in Brazil? Data of a multicentre study. *J Endocrinol Invest* 2013; 36:485–488.
118. Vigario Pdos, S., et al. (2013). "Inadequate levothyroxine replacement for primary hypothyroidism is associated with poor health-related quality of life-a Brazilian multicentre study." *Endocrine* 44(2): 434-440.
119. De Whalley P. Do abnormal thyroid stimulating hormone level values result in treatment changes? A study of patients on thyroxine in one general practice. *The British Journal of General Practice*. 1995;45(391):93-95.
120. Parle, J. V., et al. (1993). "Thyroxine prescription in the community: serum thyroid stimulating hormone level assays as an indicator of undertreatment or overtreatment." *Br J Gen Pract* 43(368): 107-109.
121. Sawin, C. T., et al. (1989). "The aging thyroid. The use of thyroid hormone in older persons." *JAMA* 261(18): 2653-2655.
122. Kostoglou-Athanassiou, I., & Ntalles, K. (2010). Hypothyroidism - new aspects of an old disease. *Hippokratia*, 14(2), 82–87.
123. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006;354:1787–95.
124. d'Estève-Bonetti L, Bennet AP, Malet D, et al. Gluten-induced enteropathy (coeliac disease) revealed by resistance to treatment with levothyroxine and alfacalcidol in a sixty-eight-year-old patient: a case report. *Thyroid* 2002;12:633–6.
125. Benvenga S. When thyroid hormone replacement is ineffective? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013 Oct;20(5):467-77.

126. Koutras DA. The treacherous use of thyroxine preparations. Stability of thyroxine preparations. *Hormones*. 2003;2:159–160.
127. Rangan, S., Tahrani, A. A., Macleod, A. F., & Moulik, P. K. (2007). Once weekly thyroxine treatment as a strategy to treat non-compliance. *Postgraduate Medical Journal*, 83(984), e1–e2.
128. Chakera, A. J., Pearce, S. H., & Vaidya, B. (2012). Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities. *Drug Design, Development and Therapy*, 6, 1–11.
129. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med*. 2001;344(23):1743–1749.
130. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, et al. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy*. 2008;28(4):437–443.
131. Crilly M. Thyroxine adherence in primary hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363:1558.
132. Kandukuri, R. C., Khan, M. A., & Soltys, S. M. (2010). Nonadherence to Medication in Hypothyroidism: A Case Report. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 12(3), PCC.09m00863.
133. Sethi MJ, Parr M, Bhatia V. Management strategies for hypothyroidism in non-compliant patients: a case report and review of literature. *S D Medicine*. 2008;61(10):368–369.
134. Rangan, S., Tahrani, A. A., Macleod, A. F., & Moulik, P. K. (2007). Once weekly thyroxine treatment as a strategy to treat non-compliance. *Postgraduate Medical Journal*, 83(984), e1–e2.
135. Hays MT. Absorption of oral thyroxine in man. *J Clin Endocrinol* 1968; 28:749–756.
136. Morris, M. S., Bostom, A. G., Jacques, P. F., Selhub, J., & Rosenberg, I. H. (2001). Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*, 155(1), 19.

137. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:860.
138. Stone NJ, 1994 Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am* 78: 117-141.
139. Duntas LH, 2002 Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 12: 287-293.
140. Ness GC, Dugan RE, Lakshmanan MR, Nepokroeff CM, Porter JW, 1973 Stimulation of hepatic ³H-hydroxy-methyl-glutaryl Coenzyme A reductase in hypophysectomized rats by L-triiodothyronine. *Proc Natl Acad Sci USA* 70: 3839-3842.
141. Liberopoulos E., Elisaf M. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones* 2002, 1(4):218-223.
142. Valdemarsson S, Hedner P, Nilsson-Ehle P (1982) Reversal of decreased hepatic lipase and lipoprotein lipase activities after treatment of hypothyroidism. *Eur J Clin Invest* 12:423-428.
143. Rizos, C. ., Elisaf, M. ., & Liberopoulos, E. . (2011). Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 5, 76–84.
144. Muls E, Rosseneu M, Bleton V, et al. Serum lipids and apolipoproteins A-I, A-II and B in primary hypothyroidism before and during treatment. *Eur J Clin Invest* 1984; 14:12.
145. Agdeppa D, Macaron C, Mallik T, Schnuda ND. Plasma high density lipoprotein cholesterol in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49:726.
146. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44:643.
147. Pazos F, Alvarez JJ, Rubiés-Prat J, et al. Long-term thyroid replacement therapy and levels of lipoprotein(a) and other lipoproteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:562.
148. Arem R, Escalante DA, Arem N, et al. Effect of L-thyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism, with special reference to lipoprotein(a). *Metabolism* 1995; 44:1559.

149. Willard, D. L., Leung, A. M., & Pearce, E. N. (2014). Thyroid Function Testing in Patients With Newly Diagnosed Hyperlipidemia. *JAMA Internal Medicine*, 174(2), 287–289. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.12188>.
150. Tagami, T., Kimura, H., Ohtani, S., Tanaka, T., Tanaka, T., Hata, S., . . . group, P. s. (2011). Multi-center study on the prevalence of hypothyroidism in patients with hypercholesterolemia. *Endocr J*, 58(6), 449-457.
151. Georgiou E, Ntalles K, Proukakis Ch, Anousis ST. Clinical manifestations and use of microcomputer in the differential diagnosis between hypothyroid and obese women. *Arch Hell Med*. 1987;4:30–33.
152. McAninch EA, Bianco AC. The History and Future of Treatment of Hypothyroidism. *Annals of internal medicine*. 2016;164(1):50-56.
153. Wiersinga, W. M., Duntas, L., Fadeyev, V., Nygaard, B., & Vanderpump, M. P. J. (2012). 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *European Thyroid Journal*, 1(2), 55-71.