

**TURKİYE CUMHURİYETİ  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**LEVOTİROKSİN SODYUM KULLANAN HASTALARDA  
YAN ETKİ FARKINDALIĞININ ARAŞTIRILMASI**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

**Prof. Dr. GÜNGÖR AKÇAY**

**TEZ ARAŞTIRMACISI**

**Dr. AHMET ERGİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**ERZURUM 2015**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	II
ONAY .....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	IV
ÖZET .....	V
ABSTRACT.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	12
4. BULGULAR.....	14
5. TARTIŞMA .....	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
KAYNAKLAR .....	41

## ONAY

“Levotiroksin Sodyum Kullanan Hastalarda Yan Etki Farkındalığının Araştırılması” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulu’nun 28.08.2013 tarih ve 25 no’lu oturumunun 4. Maddesine göre ve Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 24.09.2014 tarih ve 3 no’lu oturumunun 18 no’lu kararı ve ayrıca Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 27.11.2014 tarih ve 9 no’lu oturumunun 3 no’lu kararı ile Prof. Dr. GÜNGÖR AKÇAY denetiminde araştırma görevlisi Dr. Ahmet ERGİN tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>1,25(OH)2D</b>	: 1,25 OH D Vitamini, Kalsitriol
<b>25(OH)D</b>	: 25 OH D Vitamini, Kalsidiol
<b>A</b>	: Arter
<b>AF</b>	: Atriyal Fibrilasyon
<b>Anti-Tg</b>	: Anti Tiroglobülin
<b>Anti-TPO</b>	: Anti Tiroit Peroksidaz
<b>ATA</b>	: American Thyroid Association
<b>DBP</b>	: D Vitamini Bağlayıcı Protein
<b>DİT</b>	: Diiyodotirozin
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyogram
<b>GİS</b>	: Gastro İntestinal Sistem
<b>HT</b>	: Hashimoto Tiroiditi
<b>KMY</b>	: Kemik Mineral Yoğunluğu
<b>KVS</b>	: Kardiyo Vasküler Sistem
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>LT4</b>	: Levotiroksin Sodyum
<b>MİT</b>	: Monoiyodotirozin
<b>N</b>	: Nervus
<b>NOF</b>	: National Osteoporosis Foundation
<b>PTH</b>	: Parathormon
<b>T3</b>	: Triiyodotironin
<b>T4</b>	: Tiroksin
<b>TBG</b>	: Tiroksin Bağlayıcı Globülin
<b>TBPA</b>	: Tiroksin Bağlayıcı Prealbümin
<b>Tg</b>	: Tiroglobülin
<b>TPO</b>	: Tiroit Peroksidaz
<b>TRH</b>	: Tirotropin Releasing Hormon
<b>TSH</b>	: Tirotropin
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>V</b>	: Ven

## ÖZET

### Levotiroksin Sodyum Kullanan Hastalarda Yan Etki Farkındalığı Araştırılması

**Amaç.** Hipotiroidi, tiroit bezinin hormon üretiminde azalma olması ya da tiroit hormonlarına periferik dokuda direnç gelişmesi olarak tanımlanan bir hastalıktır. Tedavisinde, genellikle ömür boyu levotiroksin sodyum (LT4) kullanılması gerekir. LT4 tedavisinin aşırı kullanımına ait ortaya çıkan yan etkiler, hipertiroidiye ait klinik bulgulardaki gibidir. LT4'ün en ciddi yan etkileri ise iskelet ve kardiyovasküler sistem (KVS) üzerinedir. Bu yan etkiler ilacın aşırı dozlarından kaçınılarak, hastaların yeterince bilinçlenmesi sağlanarak önlenabilir. Çalışmamızda LT4 kullanan hastalarda ilaca ait yan etki farkındalığını araştırmayı amaçladık.

**Materyal ve Metot.** Çalışma Kasım 2013 ve Kasım 2014 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Genel Dâhiliye polikliniklerine başvuran, LT4 kullanan ve çalışmamıza katılmayı kabul eden 176 hasta üzerinde yapıldı. Katılımcıların LT4'ün yan etkileri hakkındaki farkındalıkları değerlendirildi.

Bu değerlendirme için hastalara:

1. Yaşları,
2. LT4 tedavisinin tiroidektomi sonrası mı yoksa otoimmün tiroidit nedeniyle mi başladığı,
3. LT4 tedavisinin kemik erimesi (osteoporoz) yapıcı yan etkisini bilip bilmedikleri,
4. Günde 4 su bardağı süt ya da muadili süt ürünü tüketip tüketmedikleri,
5. Ayda bir kez düzenli olarak vitamin D kullanıp kullanmadıkları,
6. Haftada en az 3 gün 1 saat yol yürüyüp yürümedikleri,
7. LT4 tedavisinin kardiyovasküler sistemle alakalı her hangi bir yan etkisini bilip bilmedikleri,
8. İstirahat halindeyken çarpıntı hislerinin olup olmadığı,
9. LT4 tedavisinin iştahı artırıcı yan etkisini bilip bilmedikleri,
10. İlaç başladıktan sonra kilolarında bir değişiklik olup olmadığı,
11. İyotsuz tuz kullanıp kullanmadıkları,

12. LT4 tedavisi ile beraber liyotironin içeren ilaç kullanıp kullanmadıkları soruldu.

Hastanemiz laboratuvarında tirotropin (TSH) düzeyleri çalışıldı, istirahat halinde 12 derivasyonlu standart elektrokardiyogram (EKG) çekilerek atriyal fibrilasyon (AF) “var” ya da “yok” olarak kaydedildi.

**Bulgular.** Çalışmaya katılan hastaların 154(%87,5)’ü kadın 22(%12,5)’si erkekti. Tüm hastaların yaş ortalaması 47,09±13,18 (20-80 yaş) yıl, kadınların yaş ortalaması 46,57±12,8 (20-76 yaş) yıl, erkeklerin yaş ortalaması 50,68±15,48 (20-80 yaş) yıl idi. En düşük serum TSH değeri 0,01 mIU/L, en yüksek serum TSH değeri 100 mIU/L, ortalama serum TSH değeri 7,93 mIU/L±15,52 idi. Hastaların %57,95’inde etiyoloji otoimmün tiroidit iken %42,05’inde neden tiroidektomi idi. Hastaların %14,77’si LT4’ün osteoporoz yapıcı yan etkisini biliyordu. Düzenli olarak vitamin D kullananların oranı %15,91, düzenli olarak süt tüketenlerin oranı %10,23 ve düzenli olarak yürüyüş yapanların oranı %26,7 olarak bulundu. Hastaların %5’i LT4’e bağlı kardiyovasküler yan etkiler olabileceğini biliyordu. İstirahat halindeyken çarpıntı hissedenlerin oranı %49 iken hastaların %4’de AF tespit edildi. LT4’ün iştah artırıcı yan etkisini bilenlerin oranı %14 iken tedavi sonrasında %46,6’sı kilolarının arttığını, %17,6’sı azaldığını, %35,8’i ise kilolarında değişiklik olmadığını belirttiler. İyotsuz tuz kullananların oranı %38 iken LT4 ile beraber T3 preparatı da kullananların oranı %1 olarak bulundu.

**Sonuç.** Çalışmamıza katılmayı kabul eden hastaların LT4’e bağlı yan etkilerden osteoporoz, kardiyovasküler hastalık ve iştah artışı ile ilgili bilinçlerinin düşük olduğu, LT4 ve T3 birlikte kullanımının çok az olduğu tespit edildi.

**Anahtar kelimeler:** Levotiroksin sodyum, Osteoporoz, Atriyal Fibrilasyon, İştah, Bilinçlilik, Liyotironin, İyotsuz Tuz.

## ABSTRACT

### **Awareness Research About Adverse Effects Among Patients Using Levothyroxine Sodium**

**Aim.** Hypothyroidism is a disease that develops when the thyroid gland's hormone production is insufficient or develops a resistance to thyroid hormone in the peripheral tissues. Often it requires life long treatment with levothyroxine sodium (LT4). Adverse effects due to over dose of LT4 are similar with clinical symptoms of hyperthyroidism. The most serious side effects are on the skeletal and cardiovascular system. Optimization of LT4 use and patient awareness raising can prevent these side effects.

**Material and methods.** In this case 176 patients who were using levothyroxine sodium (LT4) and sought treatment, between November 2013 and November 2014, at Atatürk University Internal Medicine Policlinics, accepted to participate in our survey that evaluates the LT4's adverse effect awareness of patients.

The following questions were asked to the participants:

- 1.How old are you?
- 2.What was the cause for starting LT4? Was it after thyroidectomy or autoimmune thyroiditis?
- 3.Do you know the adverse effect of LT4 which may cause osteoporosis?
- 4.Do you drink four glasses of milk or its equivalent of dairy products daily?
- 5.Do you use vitamin D regularly every month?
- 6.Do you walk at least 1 hour on a regular basis of three days per week?
- 7.Do you know any adverse effects of LT4 on the cardiovascular system (CVS)?
- 8.Do you feel palpitation when you are at rest?
- 9.Do you know the adverse effect of LT4 which causes increased appetite?
- 10.Did your weight change after begining the LT4 treatment?
- 11.Do you use non-iodised salt?
- 12.Do you use liothyronine (T3) containing drug additional LT4 treatment?

We measured patients' thyrotropin (TSH) levels in our hospital laboratory and evaluated the presence of atrial fibrillation (AF) on resting electrocardiogram (ECG).

**Results.** In relation to the gender of our survey samples 154(%87,5) were female and 22(%12,5) were male. The average age of participants on our survey was  $47,09 \pm 13,18$  (20-80 age). The average age of females was  $46,57 \pm 12,8$  (20-76 age) and  $50,68 \pm 15,48$  (20-80 age) for males. Lowest serum TSH was 0,01 mIU/L, highest serum TSH was 100 mIU/L and mean serum TSH was  $7,93 \text{ mIU/L} \pm 15,52$ . Etiology was autoimmune thyroiditis in %57,95 patient and thyroidectomy in %42,05. %14,77 knew the adverse effect of the osteoporosis due to LT4. The ratio of patients who used vitamin D regularly was %15,91, who regularly drank milk was %10,23 and who regularly walked %26,7. %5 of the patients knew the cardiovascular adverse effects due to LT4. The ratio of patients who felt palpitation while at rest was %49 and AF was detected in %4 of them. In our study %14 of the samples knew the adverse effect of increased appetite due to LT4. %46,6 of the patients gained weight , %17,6 lost and in %35,8 of patients there was no change. The ratio of patients using non-iodised salt was %38 and those taking LT4 and T3 together was %1.

**Conclusion.** Among the patients who accepted to participate on our survey the patients' awareness about the adverse affects of osteoporosis, cardiovascular disease and increased appetite due to LT4 was low. In addition, the combination therapy with LT4 and T3 was also very low.

**Keywords:** Levothyroxin Sodium, Liothyronine Osteoporosis, Atrial Fibrillation, Appetite, Awareness, Non-iodised Salt

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Levotiroksin sodyum (LT4) primer, sekonder ve geçici hipotiroidi tedavisinde kullanılır(1). LT4 tedavisinin aşırı kullanımına ait ortaya çıkan yan etkiler hipertiroideye ait klinik bulgulardaki gibidir(2).

LT4'ün en ciddi yan etkileri ise iskelet ve kardiyovasküler sistem (KVS) üzerinedir. LT4'ün fizyolojik dozlardan fazla kullanıldığı ve iyatrojenik subklinik hipertiroidi gelişen durumlarda kalp hızında ve atriyal fibrilasyon (AF) prevalansında artış ile özellikle postmenopozal kadın hastalarda kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma riski artar(1).

Diferansiye tiroit kanserli hastalar dışındaki hastalarda tirotropini (TSH) baskılayacak tedavilerden kaçınılmalıdır. Uzun süreli tiroit supresyon tedavisi gerektiğinde ise buna bağlı gelişecek KMY kaybını önlemek için kalsiyum ve vitamin D takviyesi yapılmalıdır(3). National Osteoporosis Foundation (NOF) düşme ve kırık riskini azaltmak için düzenli olarak yürüyüş ve kas güçlendirici egzersizler yapılmasını önerir. Yürüyüşle kemik ve kaslar yerçekimine karşı çalışır. Bu sayede çeviklik, güç, postür ve denge korunarak düşme ve kırık riski azaltılmış olur(4).

Fizyolojik dozların üzerindeki LT4 replasmanları ile ortalama kalp hızı artışında artış, egzersiz intoleransı ve bir sonraki dekada AF gelişim riskinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir(5-7).

Tiroit hormonlarının asıl etkilerini gösteren tiroit hormonu triiyodotironindir (T3). Küçük bir kısmı tiroit bezinden sentezlenirken büyük bir kısmı periferik dokuda tiroksinden (T4) 5'-deiyodinaz enzimi aracılığıyla elde edilir. Bu enzimin aktivitesi yüksek iyot konsantrasyonları tarafından inhibe edilir. Ayrıca fazla miktarda iyot tiroit bezinden hormon sentezini baskılar(8). Aşırı iyoda maruz kalmak tiroit bezi üzerine direk toksik etki yapar ve tiroit bezine karşı gelişen otoimmunitiyi de artırır(1). LT4 kullanmakta olan hastalarda bu nedenlerden ötürü iyot kısıtlanması uygulanmalıdır. LT4'ün bir diğer yan etkisi de iştahı artırmasıdır(2).

Hipotiroidinin standart tedavisi LT4'tür ancak LT4 kullanımı ile ötiroid durum sağlandığı halde bazı hastalarda özellikle kognitif fonksiyonlarda yeterince iyileşme sağlanamadığı gösterilmiştir(9). Azımsanmayacak sayıda hastada ise 5'-deiyodinaz polimorfizmi mevcut olup plazma ve doku T3 konsantrasyonları istenen düzeye

ıkarılamamaktadır(10). Bu vakalarda LT4 ile T3'ün beraber kullanılmasından kaçınılmamalıdır.

Çalışmamızda LT4 kullanan hastaların ilaca ait çoğu önlenebilir bu yan etkiler hakkında yeterli farkındalık düzeyine sahip olup olmadıklarını sorgulamayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiroit bezi

#### 2.1.1. Anatomi

Tiroit bezi boyun ön yüzünde sağlı sollu 2 lob ve bunları birbirine bağlayan isthmustan oluşur. Ortalama ağırlığı 25 -30 gram olan bu bez 5.servikal omur ile 1.torakal omur arasında uzanır. Tiroit bezi, tiroit kıkırdağının alt yarısı, krikoid kıkırdak ve üst 5. ya da 6. trakea halkaları üzerinde yer alır. Tiroit bezi ön dış yüzde infratiroid kaslar, Arter (A) ve Ven (V) tiroidealardan ile dışta arkada da boyun damar sinir paketi ile arkada 2, 3, 4. trakea halkaları, farinks, paratiroid bezleri, özefagus ve Nervus (N) laringeus inferior ile komşudur(11).

#### 2.1.2. Embriyoloji

Tiroit bezi embriyolojik dönemde 24.günde farinks tabanında orta hatta bir divertikül şeklinde başlayarak aşağı doğru göç eder. Bu sırada ventral ve her iki laterale doğru büyüyerek 7. hafta sonunda son şeklini alır. Bu göç sırasındaki bozukluklar ile ektopik tiroit dokusu meydana gelebilir. Tiroglossal kanalın kapanamaması ile tiroglossal kist meydana gelebilir(12).

#### 2.1.3. Fizyoloji

Erişkin tiroit dokusu follikül denen fonksiyonel alt ünitelerden meydana gelir. Follikül hücresi tiroglobulinden (Tg) zengin kolloid denen yapının tiroisitler tarafından çevrelenmesi ile oluşur. Hipotalamustan üretilen tirotropin salıcı hormon (TRH) ve hipofizden üretilen tirotropin (TSH) ile tiroisitlerin çoğalması, fonksiyonlarının düzenlenmesi sağlanarak tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) üretilir(13). Hücresel düzeyde asıl etkili hormon olan T3 kritik konsantrasyona ulaştığında negatif geri bildirim ile TSH ve TRH üretimini baskılar(14).

Tiroit hormon sentezi için ihtiyaç duyulan iyot büyük oranda dışardan besinlerle alınır. Tiroit follikül epitel hücreleri tarafından negatif yüklü iyodun tutulması ile hormon sentezi başlar, bu olaya “trapping (yakalama)” denir. Bu yakalama işleminde Na-I symporter sistemi rol alır. Yakalanan negatif yüklü iyodun tiroit hormon sentezinde kullanılabilmesi için pozitif yüklü iyoda çevrilmesi gerekir. Bu reaksiyon tiroit peroksidaz (TPO) enzimi tarafından katalizlenen bir oksidasyon işlemidir. Oksidasyona uğratılan bu iyot daha sonra yine TPO tarafından katalizlenen bir reaksiyon ile Tg üzerindeki tirozin residüleri ile birleştirilerek

organifikasyon gerçekleştirilir. Organifikasyon neticesinde monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) molekülleri oluşturulur. İki molekül MIT ile 1 molekül DIT bir araya getirilerek T3 ve 2 molekül DIT bir araya getirilerek T4 meydana getirilir. Bu birleşme olayına da coupling denir. Meydana getirilen bu tiroit hormonları Tg üzerinde kolloid boşluğunda depolanır ve gereğinde kana salınır buna da “releasing” denir. Dolaşıma salınan tiroit hormonları tiroksin bağlayan globülin (TBG), tiroksin bağlayan prealbümin (TBPA) ve albümine bağlanarak taşınırlar. Bu Şekilde tiroit bezinden sentezlenen tiroit hormonlarından %80’i T4 %20’si T3’tür. Periferik dokuda ise T4’den 5`-deiyodinaz enzimi aracılığıyla T3’e dönüştürülür. Bu olaya da “converting” denir(8).

Tiroit hormonlarının etkileri;

- Tiroit hormonları oksijen tüketimi ve ısı üretimini arttırlar.
- Katekolaminlerin postreseptör etkilerini Őiddetlendirirler. Hipertiroidide katekolaminlere artmış duyarlılıktan bu etki sorumludur.
- Kalp üzerinde pozitif inotrop ve kronotrop etkiye sahiptirler böylece kardiyak debiyi ve kalp hızını arttırlar.
- Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlarlar.
- Tiroit hormonları oksijen ihtiyacını arttırdıklarından eritropoezi uyarırlar, eritrosit turnoverinde hızlanmaya neden olurlar. Eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarını arttırlarak dokulara oksijen sunumunu kolaylaştırırlar.
- Gastrointestinal sistem (GİS) motilitesini arttırlar.
- İskelet sisteminde kemik rezorpsiyon ve formasyonunda artışa neden olarak kemik turnoverını arttırlar.
- Glukoneogenez, glukojenoliz ve bağırsaklardan glukoz emilimin arttırlar. Kolesterol sentezi ve lipolizde de artışa neden olurlar(15).

## **2.2. Hipotiroidizm**

### **2.2.1. Tanımı**

Hipotiroidizm tiroit bezinden tiroit hormonların sentezinde yetersizlik ya da üretilen hormonlara karşı gelişen direnç nedeniyle hedef organlarda bu hormonların etki gösterememesi ile ortaya çıkan klinik belirti ve bulgulara verilen isimdir(8). Azalmış serum serbest T4 seviyelerine bağlı olarak serum TSH sekresyonunun arttığı duruma aşıkâr hipotiroidi denir(1).

Serum serbest T4 ve serbest T3 seviyeleri normalken serum TSH seviyesinin yüksek olduğu tiroit fonksiyon bozukluğuna ise subklinik hipotiroidi denir(16). Hipotiroidi tiroit bezinin kendisinden kaynaklanıyorsa primer hipotiroidi, hipofiz kaynaklı ise sekonder hipotiroidi, hipotalamustan kaynaklanıyorsa tersiyer hipotiroidi denir(1) .

### 2.2.2. Epidemiyolojisi

Klinik hipotiroidi prevalansı % 0,1-2 arasında değişirken subklinik hipotiroidi prevalansı % 4-10 arasındadır. 20 yıl süren Wickham kohort çalışmasında ortalama yıllık hipotiroidi insidansı 1000 kadın için 3,5 iken 1000 erkek için 0,6 olarak bulunmuştur(17).

### 2.2.3. Etiyolojisi

Tüm dünya çapında hipotiroidinin en sık nedeni iyot eksikliği iken iyodun yeterli olduğu bölgelerde en sık neden Hashimoto tiroiditidir (HT)(18). Hipotiroidi nedenleri primer, sekonder ve geçici nedenler olarak sınıflandırılabilir (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** Hipotiroidi etiyolojisi(1)

<p><b>1. Primer hipotiroidi nedenleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Otoimmün hipotiroidi: HT, atrofik tiroidit</li><li>• İyatrojenik nedenler: I 131 tedavisi, subtotal veya total tiroidektomi, lenfoma ya da diğer kanserler nedeniyle boyun bölgesine eksternal radyoterapi uygulanması</li><li>• İlaçlar: Aşırı iyot alımı (iyot içeren kontrast maddeler, amiodaron), lityum, antitiroit ilaçlar, p-amino salisilik asit, interferon-alfa ve diğer sitokinler, aminoglutetimid, sunitinib, tirozin kinaz inhibitörleri</li><li>• Konjenital hipotiroidi</li><li>• İnfiltratif hastalıklar: Amiloidoz, sarkoidoz, hemakromatozis, skleroderma, sistinozis, riedel tiroiditi</li></ul> <p><b>2. Sekonder hipotiroidi nedenleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hipopituitarizm: Tümörler, hipofiz cerrahisi ya da radyoterapiye maruz kalmak, infiltratif hastalıklar, Sheehan sendromu, travma</li><li>• İzole TSH eksikliği veya inaktivitesi</li><li>• Bexarotene tedavisi</li><li>• Hipotalamik hastalıklar: Tümörler, travma, infiltratif hastalıklar, idiopatik</li></ul> <p><b>3. Geçici hipotiroidi nedenleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sessiz tiroidit, postpartum tiroidit</li><li>• Subakut tiroidit</li><li>• Graves hastalığı için gerçekleştirilen I 131 tedavisi veya subtotal tiroidektomi sonrası.</li></ul>
--

HT tiroit bezinin lenfositik infiltrasyonu ile seyreden otoimmün bir hastalık olup, serbest T4 düşük TSH artmış olan hastada dolaşımında anti tiroit peroksidaz (anti-TPO) , anti tiroglobulin (anti-Tg) ve TSH reseptörüne karşı antikorların tespit edilmesi ile tanı koyulur(19). HT’de diğer otoimmün hastalıklar gibi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. Şimdiye dek belirlenebilen en iyi genetik risk faktörleri HLA-DR polimorfizmleridir. Muhtemelen bu genetik bozukluklar diğer otoimmün hastalıkların da gelişmesinde rol aldığından bu hastalıkların beraber görülme sıklıkları artar. HT ile beraber görülebilen diğer otoimmün hastalıklar; tip 1 diyabetes mellitus (DM), addison hastalığı, pernisiyöz anemi ve vitiligodur. HT’nin kadınlarda daha sık görülmesinin nedeni immün yanıt üzerine seks steroidlerinin etkisinden ya da X kromozomu ilişkili faktörlerden olabilir(1).

İyot eksikliği tuz, ekmek, süt ve diğer mamullere iyot katkısı ile önlenabilir bir hipotiroidi nedenidir. Günlük ihtiyaç erişkinlerde 150 µg iken gebe ve emzirenlerde 225-350 µg’dır. Bu ihtiyacın karşılanamadığı bölgelerde hipotiroidinin en sık nedeni iyot eksikliğidir(19).

Tiroit dışı, baş boyun kanserleri nedeniyle eksternal radyasyon ışınlarına maruz kalan kişilerde hipotiroidi prevalansı %10-45’dir(20).

#### **2.2.4. Klinik bulgular**

Hipotiroidide sık görülen belirti ve bulgular kuru deri, aşırı yorgunluk, gode bırakmayan ödem, soğuğa karşı intolerans, kaba ve dökülen kıllar, kilo alma, kalın ses, kabızlık ve uyuşukluktur(8).

Fizik muayene bulguları ise kuru kaba cilt, periferik ekstremelerde soğukluk, yüzde şişlik, diffüz alopesi, periferal gode bırakmayan ödem, derin tendon refleksi gevşemesinde gecikme ve karpal tünel sendromuna ait bulgular olabilir (1).

#### **2.2.5. Tanı**

Serum serbest T4’ün azalmış TSH’nın ise buna uygun olarak artmış olduğunun tespiti ile primer hipotiroidi tanısı koyulur. Etiyolojinin tespiti için anti-TPO istenmelidir. Anti-TPO otoimmün hipotiroidili hastaların neredeyse tamamında pozitifdir(19). Hipotiroidi tanısı alan hastaların tiroit bezleri 2 boyutlu ultrasonografi (USG) ile değerlendirilmelidir. HT’de sıklıkla heterojen bir görünüm izlenir. Hastalığın derecesinin artması ile tiroit bezinin hipoekojenitesinin artması arasında korelasyon vardır(21).

Serum serbest T4'ün azaldığı ancak TSH'nin buna uygun olarak artmadığı durumlarda ise santral hipotiroidi söz konusudur. Sekonder ve tersiyer hipotiroidi ayırıcı tanısı için hipotalamik ve hipofiz glandın görüntülenmesi gerekir(19).

### 2.2.6. Tedavi

Çoğu hastada hipotiroidi kalıcı bir durum olduğundan ömür boyu sürecek tiroit hormon replasmanı gerekir. Genel kabul gören görüş TSH'nin 10 mIU/L üzerinde olduğu durumlarda tedavi başlanmasıdır. TSH'nin 5-10 mIU/L arasında olup gebe olmayan hastalarda tedavi başlanması açısından görüş birliği yoktur(22).

Hipotiroidi tedavisinde levotiroksin sodyum (LT4) kullanılır. LT4 tedavi dozu 1,6 µg/kg/gün olup hesaplama ideal kiloya göre yapılmalıdır(23). LT4'ün GİS'den emilimi birçok faktörden etkilenir bu yüzden sabahları kahvaltıdan veya diğer ilaçlardan en az 1 saat önce ya da son yemekten 4 saat sonra alınmalıdır(24). LT4 günlük alınabileceği gibi haftalık toplam doz bir seferde verilerek de herhangi bir yan tesir olmadan ötiroid durum sağlanabilir(25). LT4'ün yarılanma ömrü 7 gün olup doz ayarlamaları 4-6 haftada bir yapılmalıdır(26). Bir kez ötiroidi sağlanıp TSH seviyeleri stabilize edildikten sonra yılda bir kez kontrol yeterlidir, hatta bu süre 2-3 seneye kadar genişletilebilir(1).

Koroner arter hastalığı olduğu bilinenlerde veya şüphe duyulan hastalarda LT4 tedavisi başlanırken ve doz ayarlaması yapılırken dikkatli olunmalıdır. 1961'de yayınlanan bir raporda LT4 başlanan hastaların %2'sinde yeni anjina geliştiği, daha önceden bilinen anjinası olan hastaların ise %16'sında semptomların kötüleştiği belirtilmiştir(27). Bu yüzden bu hasta gruplarında 25-50 µg/gün dozunda başlayıp 4-6 haftada bir semptom gelişmediği takdirde doz artımına gidilmelidir(28).

Gebe olmayan hipotiroidili hastalarda LT4 dozu TSH'nin normal referans aralığa getirilmesini sağlayacak şekilde düzenlenmelidir. Güncel veriler TSH'yı normal referans aralığının alt yarısına (0,4-2,0 mIU/L) getirmeyi hedeflemenin kayda değer bir klinik fayda sağlamadığı, semptomlarda iyileşme olmadığı veya daha iyi bir hayat kalitesi sağlamadığını göstermektedir(29). Yüksek dozda LT4 (>200 mcg/gün) kullanımına rağmen tedavi hedeflerine ulaşılamayan hastalarda malabsorbsiyon sendromları (çölyak hastalığı, kısa bağırsak sendromu gibi), T4 absorpsiyonu ve klirensi ile etkileşen ilaçların kullanımı (östrojen tedavisi, kolestiramin, fenitoin, rifampisin, ferröz sülfat, kalsiyum preparatları, lovastatin, alüminyum hidroksit, amiodaron, karbamazepin gibi) değerlendirilmelidir(1).

Tedavi edilmeyen maternal hipotiroidi anne ve fetüste birçok istenmeyen duruma (erken doğum, intrauterin fetüs ölümü, düşük doğum ağırlıklı bebek, gestasyonel hipertansiyon, postpartum hemoraji, plasental ayrılma) neden olur. Bu nedenle gebelerde hipotiroidinin tedavi edilmesi önemlidir(30). Serbest T4 düzeylerine bakılmaksızın TSH 10 mIU/L ve üzerinde olan tüm gebeler tedavi edilmelidirler. Subklinik hipotiroidili olup anti-TPO negatif gebe hastaların tedavi edilmesi lehine kesin deliller olmamakla beraber tedavi edilmeleri önerilmektedir. Gebe hipotiroidili hastalarda biyokimyasal ötiroid durumun sürdürülebilmesi için LT4 ihtiyacı ortalama %30 artmaktadır. American Thyroid Association (ATA) ilk trimester için hedef TSH aralığını 0,1-2,5 mIU/L, ikinci trimester için 0,2-3 mIU/L, üçüncü trimester için ise 0,3-3 mIU/L olarak belirlemiştir. Bu hastaların takipleri 4 haftada bir yapılmalı, hedef TSH değerine ulaşılan dek doz ayarlaması yapılarak, takip gebelik sona erene kadar devam ettirilmelidir(31).

Sentetik T3 preparatları kısa yarı ömürlü olmaları, gün içinde çoklu kullanım gerektirmeleri, plazma T3 ve TSH konsantrasyonlarında dalgalanmalara neden olmaları nedeniyle genellikle tek başlarına kullanılmazlar(19).

2005 yılında Wekking ve arkadaşları primer hipotiroidisi olup LT4 replasmanı ile ötiroid durum sağlanan 141 hastanın nörokognitif fonksiyonlarını değerlendirmişlerdir. Bu hastaların özellikle dikkat ve hafızada, genel toplumla kıyaslandıklarında belirgin bir düzeyde geri oldukları tespit edilmiştir(9).

2007 yılında Samuels ve arkadaşları da sadece LT4 ile tedavi edilen ve ötiroidi sağlanan hastaları sağlıklı popülasyon ile karşılaştırdıklarında sağlık statülerinde, psikolojik fonksiyonlarında, çalışma hafızası ve motor öğrenmede geri olduklarını tespit etmişlerdir(32).

Escobar ve arkadaşları ise tiroidektomili olup tek başına LT4 verilmekte olan ratlar ile sağlıklı ratları plazma tirotropin, plazma ve doku T4 ve T3 konsantrasyonları açısından karşılaştırdıklarında LT4 tedavisi ile doku düzeyinde yeterli T3 konsantrasyonuna ulaşamadığını göstermişlerdir(33).

Bazı çalışmalarda ise 5'-deiodinaz polimorfizmi olan bireylerde serum serbest T3 düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir(34).

LT4'ün tek başına tedavisi ile ortaya çıkan bu sorunlardan dolayı bazı klinisyenler LT4 ve T3'ü birlikte kullanmışlardır. LT4-T3 beraber kullanımının LT4'ün tek başına kullanımına üstünlüğünü araştıran 9 klinik çalışmadan sadece bir tanesi kombinasyon tedavisinin ruh hali,

hayat kalitesi ve psikometrik performanslar açısından daha faydalı olduğunu göstermiştir, ancak bu çalışma daha sonra yapılan çalışmalarla desteklenmemiştir. LT4-T3 kombinasyon tedavisinin kesinleşmiş avantajları ortaya konana dek hipotiroidi tedavisinin LT4 replasmanı ile yapılması önerilmiştir(17, 28).

Subklinik hipotiroidinin tedavi edilip edilmemesi hususunda evrensel bir fikir birliği olmamakla birlikte son kılavuzlarda TSH 10 mIU/L altında olan hastalarda rutin tedavi başlanması önerilmemektedir. Tedavi verilecekse TSH yüksekliğinin 3 aylık bir dönem boyunca sebat ettiğinden emin olunmalıdır. TSH seviyeleri yüksek ve TPO antikorları pozitif olan hastalarda klinik hipotiroidi gelişme riski yüksek olduğundan bu hastalarda aşırı dozlardan kaçınılarak tedavi başlanmasında risk yoktur. Tedaviye 25-50 mcg/gün gibi düşük dozlarla başlanır, hedef TSH'nın normale getirilmesidir. Tiroksin tedavisi verilmemişse tiroit fonksiyonları yıllık değerlendirilmelidir(1).

#### **2.2.6.1. LT4 Tedavisi Yan Etkileri Ve Önlemler**

LT4 tedavisinin aşırı kullanımına ait ortaya çıkan yan etkiler hipertiroidiye ait klinik bulgulardaki gibidir. Taşikardi ve çeşitli aritmiler, tremor, sinirlilik, uyku bozuklukları, yüksek ateş, sıcağa tahammülsüzlük, terleme artışı, kilo kaybı, ishal, halsizlik ve kalp yetmezliğinin dekompanse olması gibi yan etkiler ortaya çıkabilir(2).

LT4'ün en ciddi yan etkileri ise iskelet ve KVS üzerinedir. Herhangi bir nedenden ötürü TSH suprese olan durumlarda ki; buna LT4 aşırı doz kullanımı da dâhil AF gelişiminde ve KMY'da azalma riski artar(1).

Osteoporoz kemik mineral yoğunluğunda azalma ve artmış kırık riski ile karakterize bir iskelet hastalığıdır. Osteoporoz açısından genetik ve edinsel risk faktörleri vardır. Edinsel riskler arasında farmakolojik ajanlar önemli yer tutar. Tiroit hormonları osteoporoza direk olarak kemik yıkımını artırarak ve dolaylı olarak da kemik yıkımına neden olan sitokinlerin üretimini sağlayarak neden olurlar. TSH'nın direk olarak kemik rezorpsiyonunu engelleyici etkisi vardır, LT4 tedavisi altında TSH'nın baskılanması ile bu etkisinden faydalanılamaz ve bu da kemik kaybına yol açar. İskelet üzerine subklinik hipertiroidinin etkisi yaşa, hastanın cinsiyetine, tiroksin tedavisinin süresine ve kemik kaybına neden olabilecek ek durumların varlığına bağlıdır. Tiroit supresyon tedavisi postmenopozal kadınlarda kemik kaybına neden olur, omurga ve kalça kemiğinde kırık riskini 3-4 kat artırır(3).

Kontrollü klinik çalışmalar ile kalsiyum ve vitamin D kullanımının kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. Total vücut kalsiyumunun %99'u iskelet sisteminde depo edilir. Dışardan kalsiyum alımı yetersiz olduğunda serum kalsiyumunun idame ettirilmesi için kemik rezorbsiyona uğrattılır. Osteoporozdan korunmak için 50 yaş üzeri bireylerin günlük almaları gereken kalsiyum miktarı 1200 mg/dl'dir. 225 mg süt 300 mg kalsiyum içerir. İlk yaklaşım diyetle alınan kalsiyum miktarını artırmak olmalıdır ancak diyetle alım mümkün olmayacaksa kalsiyum supplementleri kullanılmalıdır(4).

Vitamin D yağda çözünen bir prohormon olup büyük kısmı cildin güneş ışığına maruz kalması ile sentezlenirken küçük bir kısmı ise diyetle alınır. Solar ultraviyole B ışınları cilde penetre ettikten sonra 7-dehidrokolesterolü previtamin D3'e çevirirler. Bu da hemen hızlıca vitamin D3'e dönüştürülür. Doğal vitamin D3 kaynakları somon balığı, balık yağı ve süttür. Ciltte sentezlenen ya da diyetle alınan D2 ve D3 D vitamini bağlayıcı protein (DBP) ile kanda taşınarak karaciğere götürülür ve burada hidroksilasyona uğratarak kalsidiol (25(OH)D) meydana getirilir. Vitamin D'nin dolaşımdaki majör formu budur ve laboratuvarlar tarafından ölçülen formu da 25(OH)D'dir. Serumdaki normal aralığı 30-80 ng/ml olup 30 ng/ml'nin altındaki değerler vitamin D eksikliği olarak tanımlanır. 25(OH)D formu inaktif form olup böbrekte parathormonun (PTH) katalizörlüğünde kalsitriole (1,25(OH)2D) çevrilir. Vitamin D'nin en önemli rolü kalsiyum-fosfat metabolizmasının homeostazisini sağlamak olup eksikliğinde osteomalazi meydana gelir(35). D vitamini kalsiyumun ince bağırsaklardan emiliminde, kemiklerin sağlamlığında, kas performansında, denge ve düşme riskinin önlenmesinde büyük rol oynar.

50 yaş üzeri erişkinlerde günlük D vitamini ihtiyacı en az 600-800 IU'dur ancak D vitamininin iskelet sistemi haricindeki yararlı etkileri için bu dozların yetip yetmediği bilinmemektedir. 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml üzerine çıkarılması için çoğunlukla 1500-2000 IU/gün D vitaminine ihtiyaç vardır. Şişman hastalarda, malabsorbsiyon sendromlarında ve vitamin D metabolizması ile etkileşen ilaç kullananlarda günlük en az 6000-1000 IU vitamin D kullanılmalıdır(36).

HT ile vitamin D eksikliğinin ilişkisini ortaya koyan birçok çalışma vardır. 2011 yılında yapılan bir çalışmada HT'li hastaların sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldıklarında vitamin D eksikliği prevalansı ve tiroit oto antikor pozitifliği daha yüksek bulunmuştur(37). 2014 yılında Çin'den yayınlanan bir çalışmada premenopozal kadınlarda vitamin D eksikliği ile HT'nin ilişkili olduğu gösterilmiştir(38). Yine ülkemizden yapılan bir çalışmada da vitamin D eksikliği

ile HT'nin ilişkili olduğu gösterilmiştir(39). Bu ve buna benzer çalışmalar vitamin D eksikliğinin HT'nin nedenlerinden biri olabileceğini düşündürmekle beraber bunun bir nedeni yoksa sonuç mu olduğu henüz çok açık değildir(35).

NOF osteoporozla ilgili düşme ve kırık riskini azaltmak için düzenli olarak yürüyüş ve kas güçlendirici egzersizler yapılmasını önerir. Yürüyüşle kemik ve kaslar yerçekimine karşı çalışır. Bu sayede KMY'ü korunur, çeviklik, güç, postür ve denge korunarak düşme ve kırık riski azaltılmış olur(4).

AF inme için bağımsız bir risk faktörüdür, ayrıca kardiyak outputta azalmaya neden olarak hemodinamiyi bozar. Bu nedenle AF gelişimine predispozan faktörlerin tespiti ve mümkünse önlenmesi önemlidir. Yapılan bir çalışmada TSH düzeyleri 0,1 mIU/L ve daha düşük olan kişilerde TSH normal aralıkta (>0,4-5 mIU/L) olan kişilere göre bir sonraki dekatta AF gelişiminin 3 kat arttığı gösterilmiştir. Düşük serum TSH düzeyleri AF gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Diferansiyel tiroit karsinomu nedeniyle TSH baskılanması gereken hastalar dışında hipotiroidili hastalarda LT4 ile tedavi yapılırken TSH'nın normal aralıkta tutulmasını sağlayan en düşük dozlar verilmeli, hastalar iyatrojenik olarak subklinik hipertiroidiye sokulmamalıdır. Böylece LT4'e bağlı gelişebilecek AF'nin önüne geçilebilir (7).

Tiroit hormonlarının asıl etkilerini gösteren T3'tür. Küçük bir kısmı tiroit bezinden sentezlenirken büyük bir kısmı periferik dokuda T4'den 5'-deiyodinaz enzimi aracılığı ile elde edilir. Bu enzimin aktivitesi yüksek iyot konsantrasyonları tarafından inhibe edilir. Ayrıca fazla miktarda iyot tiroit bezinden hormon sentezini baskılar(8). Aşırı iyoda maruz kalmak tiroit bezi üzerine direkt toksik etki yapar ve tiroit bezine karşı gelişen otoimmunitiyi de artırır(1). LT4 kullanmakta olan hastalarda bu nedenlerden ötürü iyot kısıtlanması uygulanmalıdır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Kasım 2013 ve Kasım 2014 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Genel Dâhiliye polikliniklerine başvuran hipotiroidi tanısı olup levotiroksin sodyum (LT4) kullanan, anketimize katılmayı kabul eden tüm hastalar olmak üzere toplam 176 katılımcı değerlendirmeye alındı.

Çalışma yapılmadan önce Üniversitemiz Etik Kurulu'ndan onay alındı. Araştırmaya katılmayı, anket sorularını cevaplamayı kabul eden tüm hastaların öncelikle anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Bu değerlendirme için hastaların cinsiyetleri kaydedildikten sonra:

1. Yaşları,
2. LT4 tedavisinin tiroidektomi sonrası mı yoksa tiroidit nedeniyle mi başlandığı,
3. LT4 tedavisinin kemik erimesi (osteoporoz) yapıcı yan etkisini bilip bilmedikleri,
4. Günde 4 su bardağı süt ya da muadili süt ürünü tüketip tüketmedikleri,
5. Ayda bir kez düzenli olarak vitamin D kullanıp kullanmadıkları,
6. Haftada en az 3 gün 1 saat yol yürüyüp yürümedikleri,
7. LT4 tedavisinin kardiyovasküler sistem ile (KVS) alakalı her hangi bir yan etkisini bilip bilmedikleri,
8. İstirahat halindeyken çarpıntı hislerinin olup olmadığı,
9. LT4 tedavisinin iştahı artırıcı yan etkisini bilip bilmedikleri,
10. İlaç başlandıktan sonra kilolarında bir değişiklik olup olmadığı,
11. İyotsuz tuz kullanıp kullanmadıkları,
12. LT4 tedavisi ile beraber liyotironin (T3) içeren ilaç kullanıp kullanmadıkları soruldu.

Hastanemiz laboratuvarında tirotropin (TSH) düzeyleri çalışıldı, istirahat halinde 12 derivasyonlu standart elektrokardiyografi (EKG) çekilerek atriyal fibrilasyon (AF) var ya da yok olarak kaydedildi.

### **3.1. İstatistiksel incelemeler**

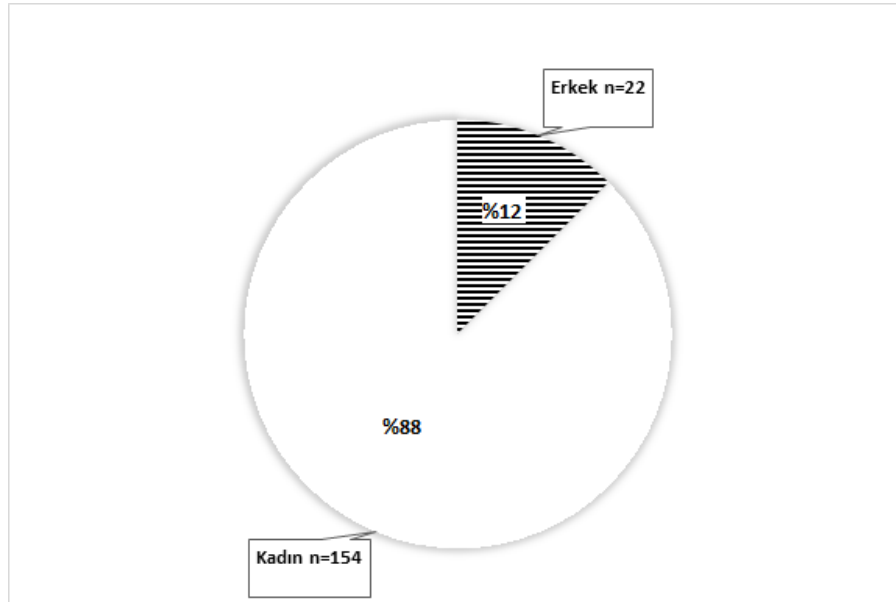
Tanımlayıcı istatistikler yapılırken numerik verilerde ortalama  $\pm$  standart sapma kullanıldı, kategorik verilerde ise sayı ve yüzde hesabı kullanıldı. Hipotez testleri yapılırken normal dağılım gösteren numerik değişkenlerde Student t testi, normal dağılım göstermeyen numerik değişkenlerde ise Mann Whitney U testi, kategorik değişkenlerde ise Ki Kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi(40).

### **3.2. Kaynakların Dizilmesi**

Kaynakların metin içerisinde dizilmesinde ve kullanılmalarında Vancouver yöntemi kullanıldı(41).

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda Kasım 2013 ve Kasım 2014 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dâhiliye Poliklinikleri'ne başvuran, hipotiroidi tanısı mevcut olup levotiroksin sodyum (LT4) kullanan ve anketimize katılmayı kabul eden tüm hastalar olmak üzere toplam 176 hasta değerlendirmeye alındı. Çalışmaya katılan hastaların 154(%87,5)'ü kadın 22(%12,5)'si erkekti (Şekil 4.1). Tüm hastaların yaş ortalaması  $47,09 \pm 13,18$  yaş (20-80 yaş), kadınların yaş ortalaması  $46,57 \pm 12,8$  yaş (20-76 yaş), erkeklerin yaş ortalaması  $50,68 \pm 15,48$  yaş (20-80 yaş) idi. Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımı Tablo 4.1' de gösterildi.

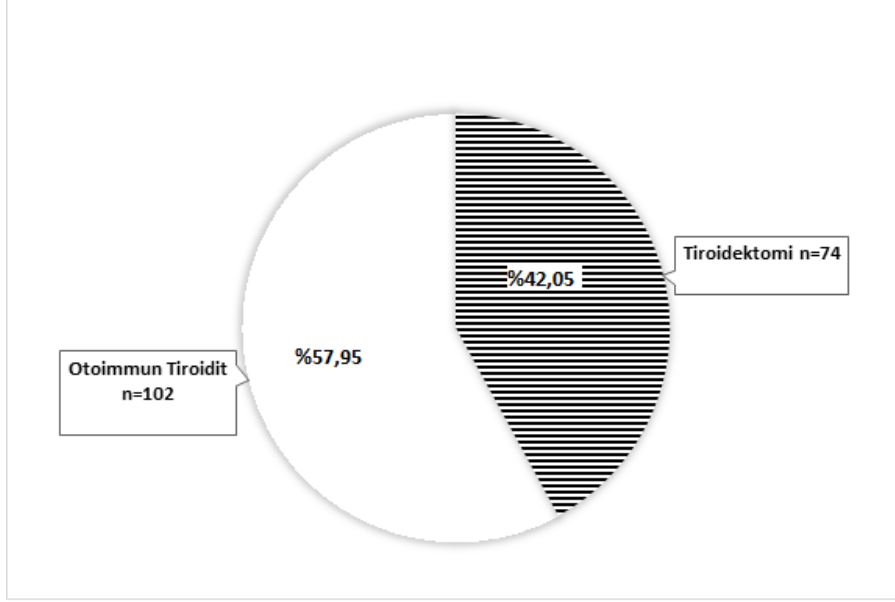


Şekil 4.1. Çalışmaya Katılanların Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

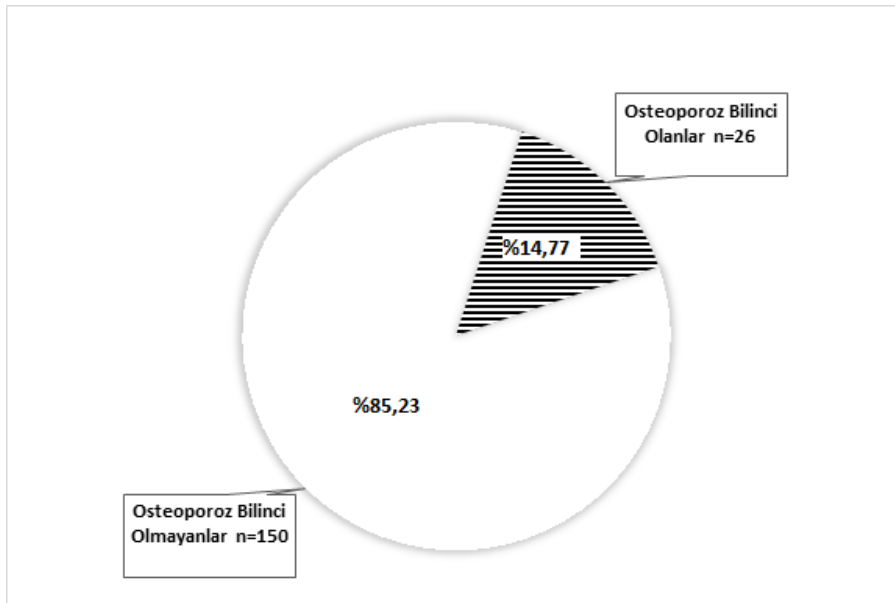
	n	En Düşük (yaş)	En Yüksek (yaş)	Ortalama (yaş)	Standart Sapma
<b>Erkek</b>	22	20	80	50,68	15,481
<b>Kadın</b>	154	20	76	46,57	12,802
<b>Tüm Hastalar</b>	176	20	80	47,09	13,187

Etiyolojilerine göre değerlendirildiklerinde hastaların 74(% 42)'de neden tiroidektomi, 102(% 58)'inde Hashimoto tiroiditi (HT) idi (Şekil 4.2). Cinsiyetler arasında etiyojik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,29$ ).



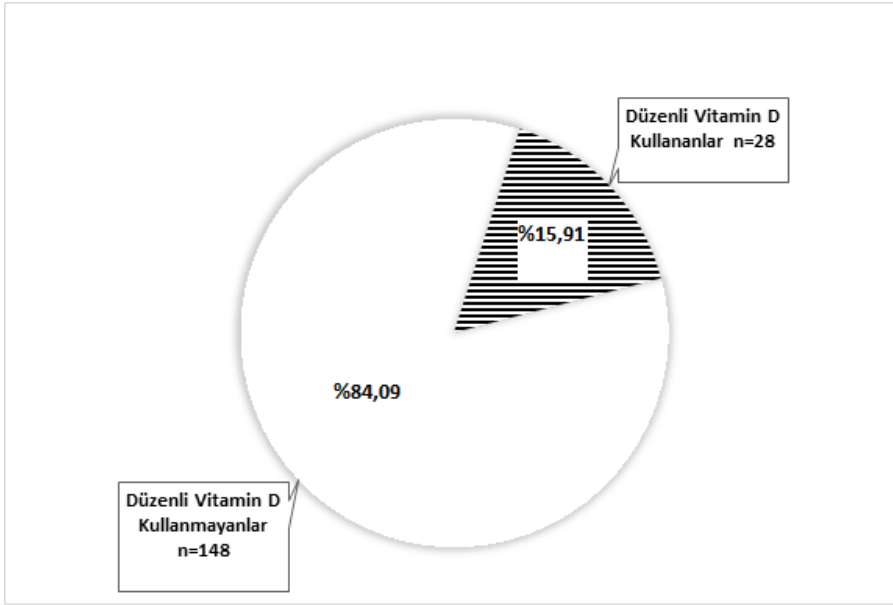
Şekil 4.2. Çalışmaya Katılanların Etiyolojiye Göre Dağılımı

LT4 tedavisinin yan etkisi olarak osteoporoz gelişebileceğini bilenler 26 kişi (%14,8), bilmeyenler ise 150 kişi (%85,2) idi (Şekil 4.3). Cinsiyetler arasında osteoporoz bilinci açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,148$ ).



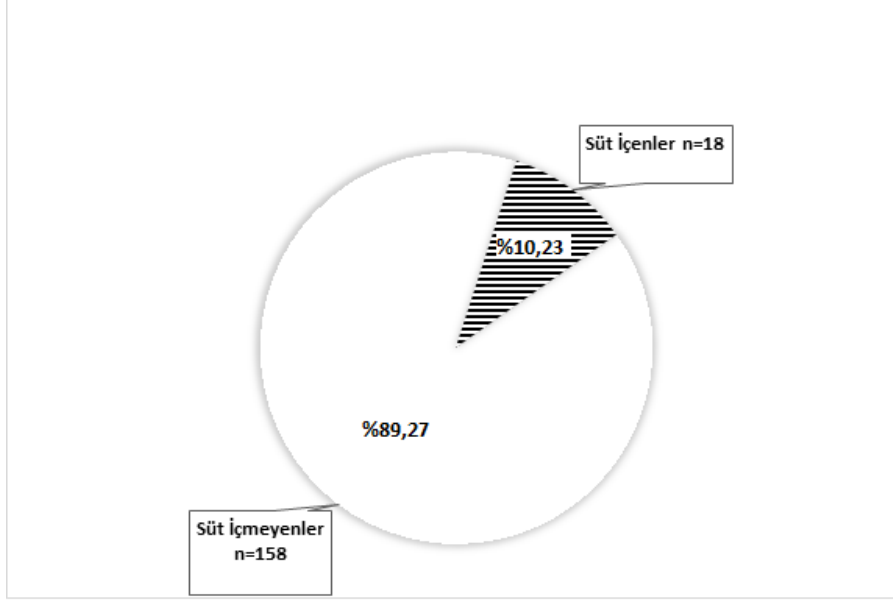
Şekil 4.3. LT4 Kullanan Hastalarda Osteoporoz Bilinci Sonuçları

Anketimizin bir diğ er sorusu d uzenli olarak ayda 1 ampul vitamin D kullanıp kullanmadıkları idi. Hastaların 28(%15,91)'i kullandığını belirtirken 148(%84,09)'i kullanmadıklarını belirtti (Şekil 4.4). Cinsiyetler arasında vitamin D kullanımını a ısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,148$ ). Osteoporoz bilinci olanların %46,1'i d uzenli olarak Vitamin D kullanırken osteoporoz bilinci olmayanlarda bu oran %10,6 idi, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ).



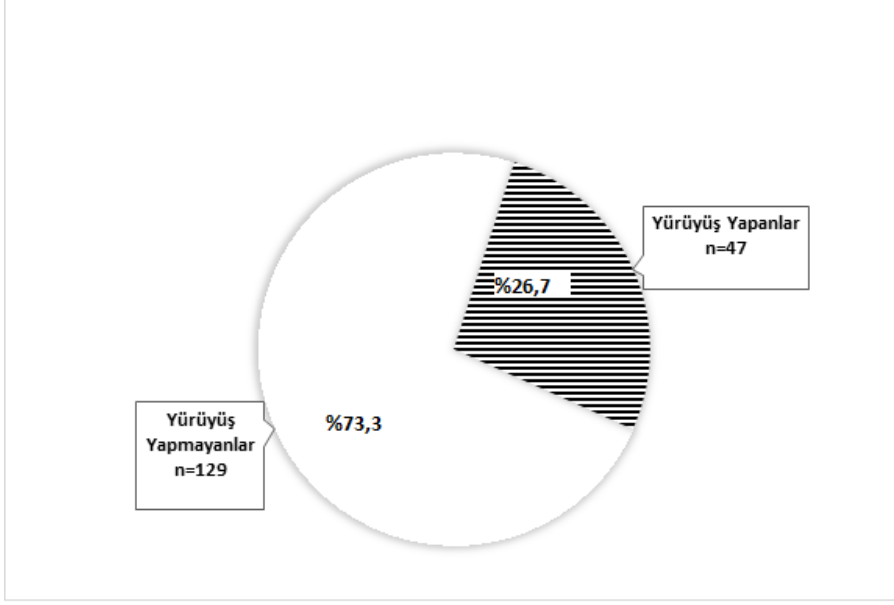
Şekil 4.4. LT4 Kullanan Hastalarda Vitamin D Kullanımı Sonu ları

Hastaların 18(%10,23 )'i düzenli olarak süt tükettiğini belirtirken 158(%89,77)'i ise düzenli süt tüketmediklerini belirtti (Şekil 4.5). Cinsiyetler arasında süt tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0,188$ ). Osteoporoz bilinci olan grupta süt içenlerin oranı %15 iken, osteoporoz bilinci olmayan hastalarda süt içme oranı %9 bulundu. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,347$ ).



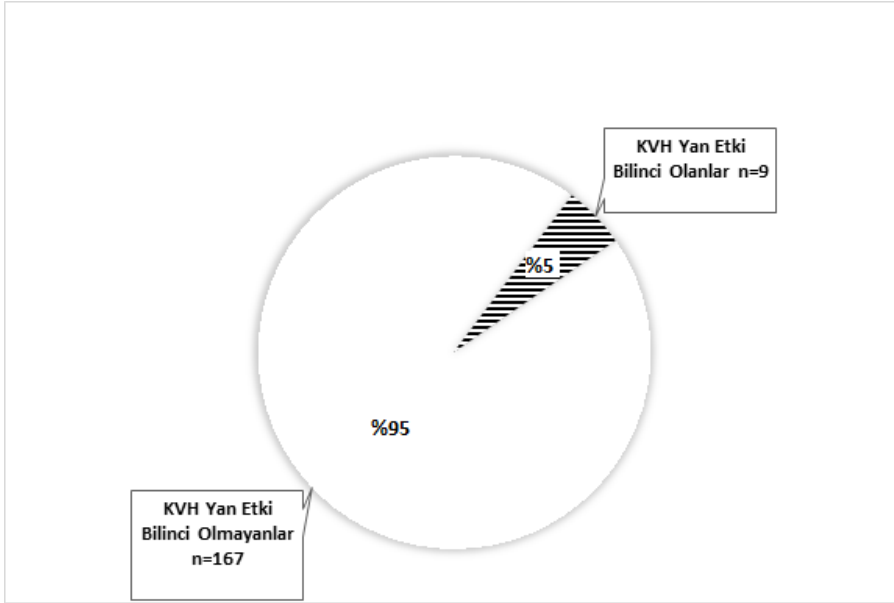
Şekil 4.5. LT4 Kullanan Hastalarda Süt Tüketim Alışkanlığı Sonuçları

Düzenli yürüyüş yapan 47(%26,7) kişi iken, yapmayan 129(%73,3) kişi idi (Şekil 4.6). Erkeklerin kadınlara göre yürüme alışkanlıklarının daha iyi olduğu belirlendi (%45,5'e karşı %24), aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,03$ ). Osteoporoz bilinci olan grupta düzenli yürüyüş yapanların oranı %34 iken, osteoporoz bilinci olmayan grupta düzenli olarak yürüyüş yapanların oranı %25 olarak bulundu. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,323$ ).



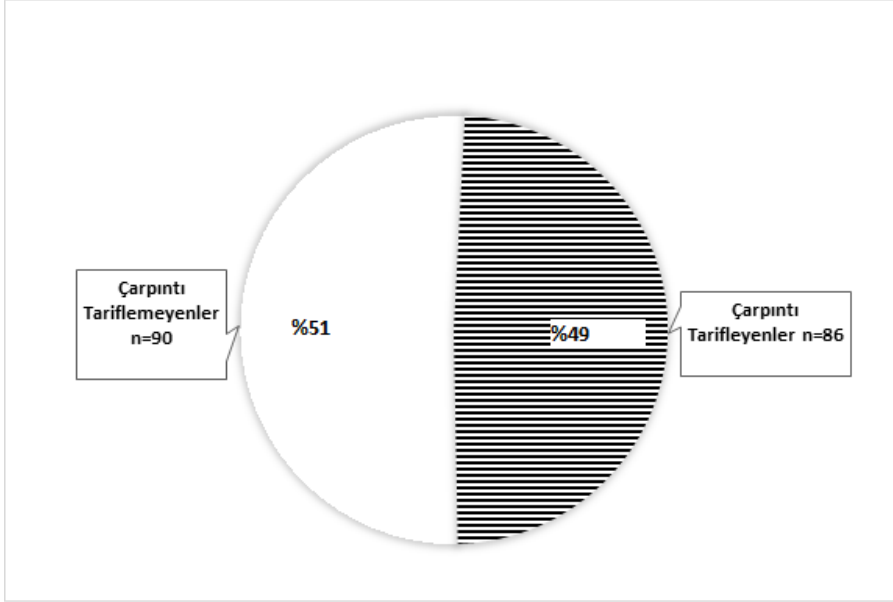
**Şekil 4.6.** LT4 Kullanan Hastalarda Düzenli Yürüyüş Alışkanlığı Sonuçları

LT4'e bağlı kardiyovasküler yan etkileri bilenler 9(%5,1) kişi, bilmeyenler ise 167(%94,9) kişi idi (Şekil 4.7). Cinsiyetler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p=0,897$ ).



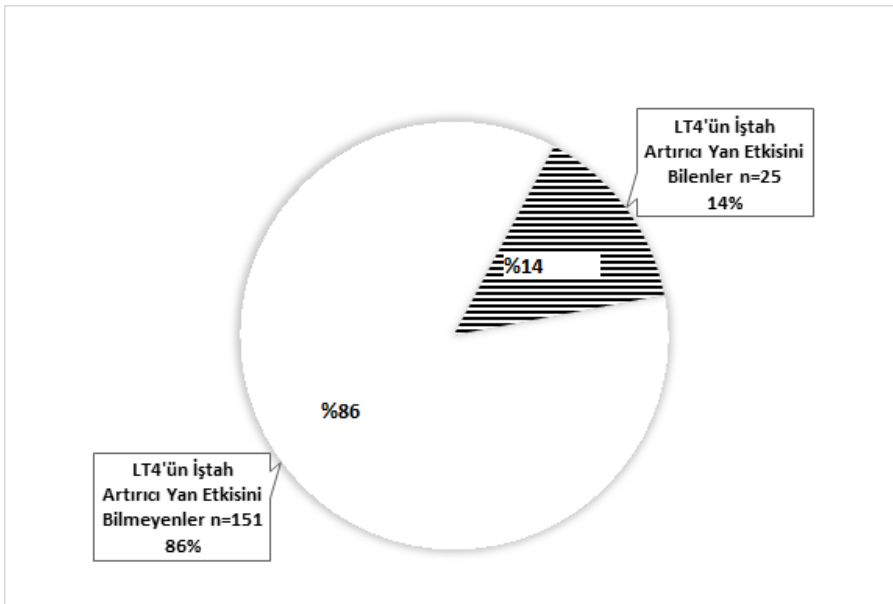
**Şekil 4.7.** LT4 Kullanan Hastalarda Kardiyovasküler Yan Etki Bilinci Sonuçları

İstirahat halindeyken çarpıntı hisseden 86(%48,9) kişi iken 90(%51,1)'i çarpıntı hissetmediklerini belirtti (Şekil 4.8). Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,087$ ).



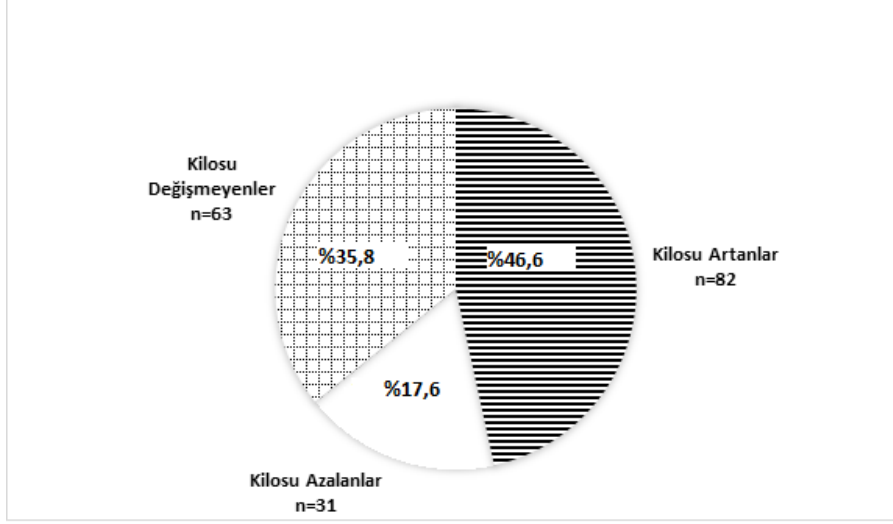
Şekil 4.8. LT4 Kullanan Hastalarda Çarpıntı Oranları

Anketimizin bir diğer sorusu LT4 tedavisinin iştah artırıcı yan etkisini bilip bilmedikleri idi. Hastaların 25(%14,2)'i bu yan etkiyi bildiklerini belirtirken 151(%85,8)'i bilmediklerini belirtti(Şekil 4.9). Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,221$ ).



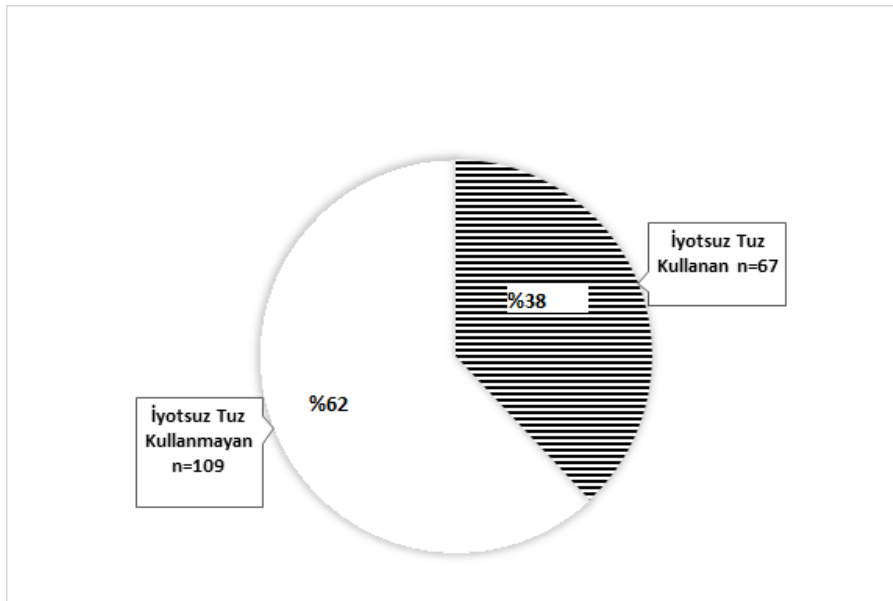
Şekil 4.9. LT4 Kullanan Hastalarda İştah Bilinci Sonuçları

Anketimizin bir diğ er sorusu LT4 tedavisi sonrasında kilolarında bir değişiklik olup olmadığı idi. Hastaların 82(%46,6)'i kilolarında artış olduğunu belirtirken 31(%17,6)'i azaldığını, 63(%35,8)'ü değişmediğini belirtti (Şekil 4.10). Cinsiyetler arasında LT4 tedavisi sonrasında kilo değişikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p=0,760$ ).



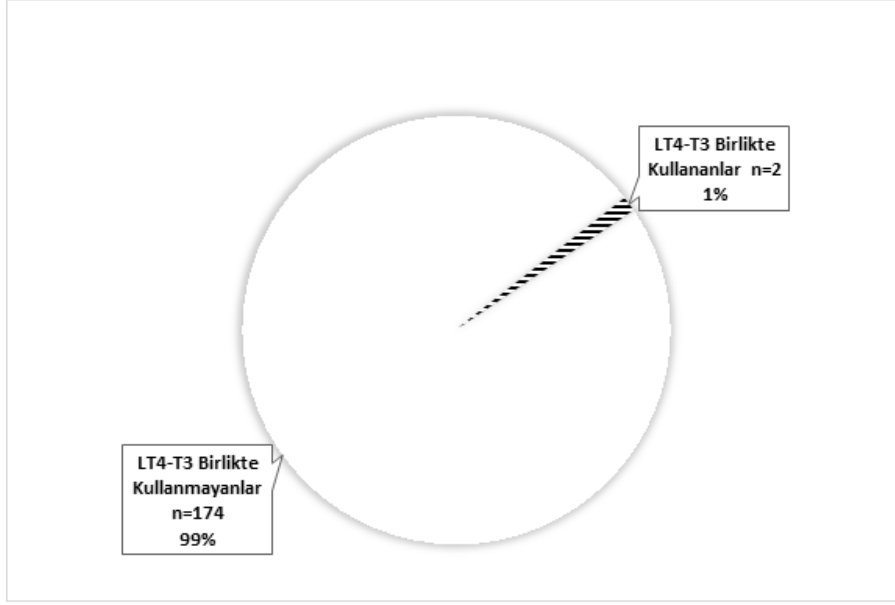
Şekil 4.10. LT4 Tedavisi Sonrası Kilo Değişikliği Oranları

Hastaların 67(%38,1)'i iyotsuz tuz kullandıklarını belirtirken 109(%61,9)'u kullanmadıklarını belirtti (Şekil 4.11). Cinsiyetler arasında iyotsuz tuz kullanımını açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p=0,860$ ).



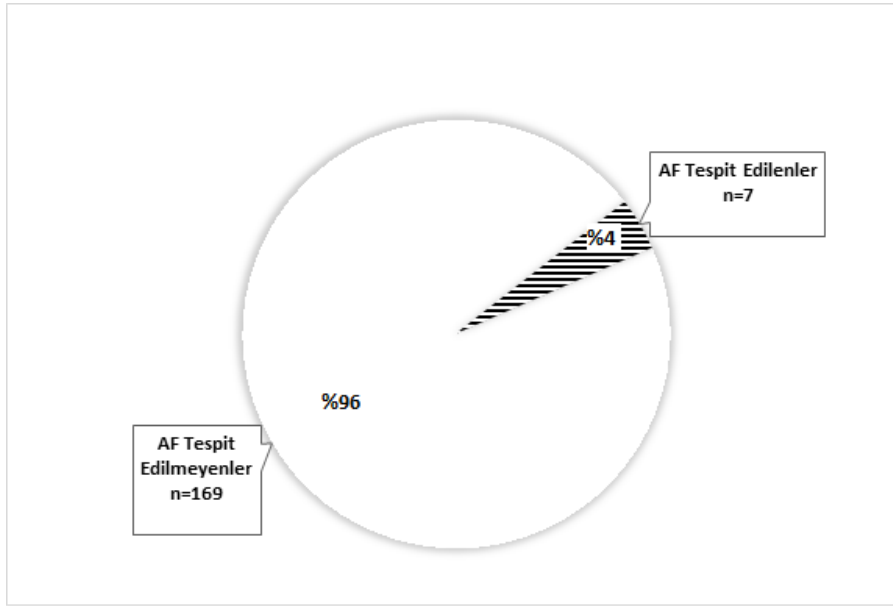
Şekil 4.11. LT4 Kullanan Hastalarda İyotsuz Tuz Kullanım Oranları

LT4 ve liyotironin (T3) birlikte kullanan 2 kişiye karşılık kullanmayan 174 kişi idi (%1,1'e karşı %98,9) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. LT4 Kullanan Hastalarda T3 Kullanım Oranları

Çalışmamızda araştırdığımız bir diğer parametre LT4 kullanan hastalarda atriyal fibrilasyon (AF) varlığı idi. Standart 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) ile istirahat halindeyken çekilen EKG'lerinde hastaların 7(%4)'sinde AF tespit edilirken 169(%96)'unda AF tespit edilmedi (Şekil 4.13). AF tespit edilen hastaların yaş ortalaması  $56 \pm 12$  yıl (43-76 yıl), AF tespit edilemeyen hastaların yaş ortalaması  $46,7 \pm 13,1$  yıl (20-80 yıl) idi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ). LT4 kullanan hastalarda AF mevcudiyeti açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p = 0,884$ ). Tirotropin (TSH) ortalaması baskılı ( $< 0,4$  mIU/L) olan grupta AF prevalansı 2(%10), normal aralıkta (0,4-5 mIU/L) olan grupta 3(%3,1) ve TSH artmış ( $> 0,5$  mIU/L) olan grupta 2(%3,3) idi. Aralarındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0,342$ ). AF tespit edilen 7 hastanın hiç birisinin düzenli olarak Vitamin D kullanmadığı tespit edildi, ancak AF gelişimi açısından Vitamin D kullanma ve kullanmama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p = 0,24$ ).



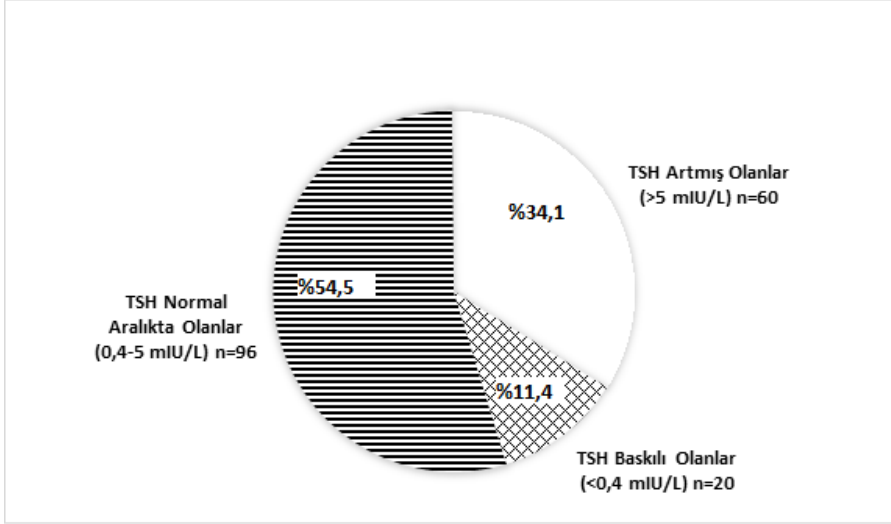
Şekil 4.13. LT4 Kullanan Hastalarda AF Oranları

Bir diğer incelediğimiz parametre hastaların serum TSH değerleri idi. Çalışmamıza katılan hastaların en düşük serum TSH değeri 0,01 mIU/L, en yüksek serum TSH değeri 100 mIU/L, ortalama serum TSH değeri 7,93 mIU/L±15,52 idi. Düzenli olarak vitamin D kullanan hastaların TSH ortalaması 3,29±4,28 idi. Cinsiyet, etiyoloji, vitamin D kullanımını, süt içme alışkanlığı ve iyotsuz tuz kullanımına göre serum TSH verileri Tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Değişik Parametrelere Göre Hastaların Serum TSH Değerleri

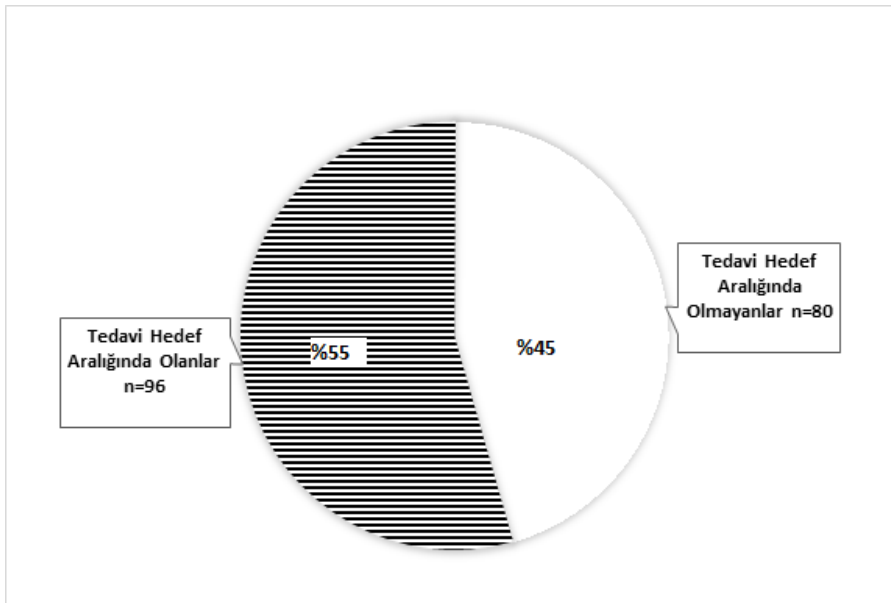
		n	En Düşük (TSH)	En Yüksek (TSH)	Ortalama (TSH)	Standart Sapma
Cinsiyet	Erkek	22	0,04	100	17,06	29
	Kadın	154	0,01	100	6,62	12,1
	Toplam	176	0,01	100	7,93	15,5
Etiyoloji	Tiroidektomi	74	0,01	100	8,48	15,3
	Hashimoto	102	0,07	100	7,5	15,6
Vitamin D Kullanımı	Kullananlar	28	0,11	19,75	3,29	4,28
	Kullanmayanlar	148	0,01	100	8,81	16,69
Yürüyüş	Yapanlar	47	0,03	41,8	5,4	8
	Yapmayanlar	129	0,01	100	8,8	17,4
Süt İçme Alışkanlığı	İçenler	18	0,17	63,6	10,7	16,7
	İçmeyenler	158	0,01	100	7,6	15,4
İyotsuz Tuz	Kullananlar	67	0,03	42,4	6,2	9,4
	Kullanmayanlar	109	0,01	100	8,9	18,2

Hastalar, TSH değerlerine göre normal referans aralığında olanlar (0,4-5 mIU/L), TSH baskılı olanlar (<0,4 mIU/L) ve TSH artmış olanlar (>5 mIU/L) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların 20(%11,4)'sinde TSH baskılı, 96(%54,5)'sında TSH normal aralıkta ve 60(%34,1)'ında TSH artmış olarak tespit edildi (şekil 4.14).



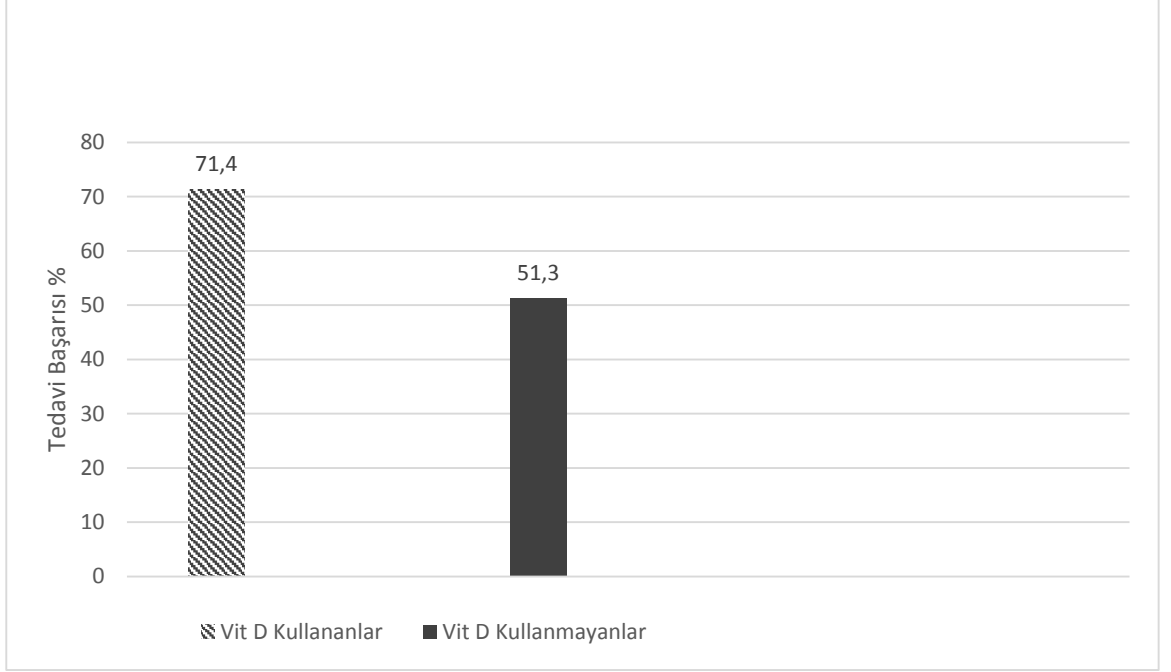
şekil 4.14. LT4 Kullanan Hastaların TSH Referans Aralıklarına Göre Oranları

Hastaların %54,5'inde tedavi hedefi sağlanmış iken, %45,5'de tedavi hedefine ulaşılamadığı belirlendi (şekil 4.15).



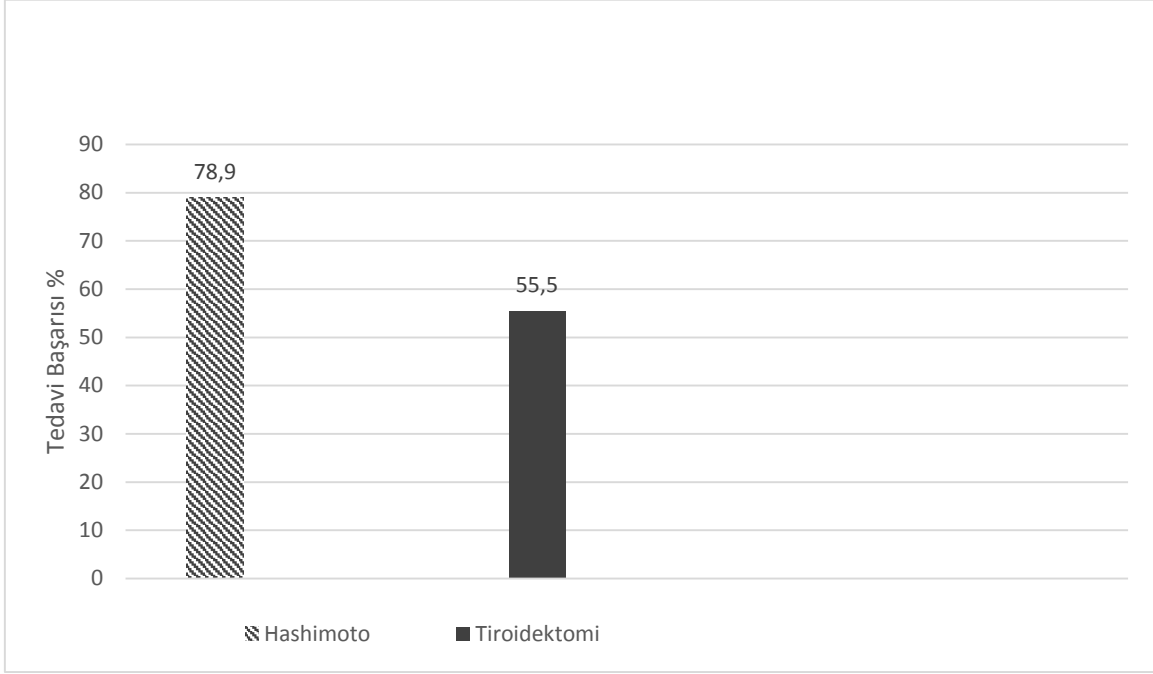
şekil 4.15. LT4 Kullanan Hastalarda Tedavi Başarısı Oranları

Düzenli olarak Vitamin D kullanan hastaların %71,4'ü tedavi hedef aralığında iken düzenli olarak Vitamin D kullanmayan hastaların %51,3'ü tedavi hedef aralığında idi (Şekil 4.16) aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,05$ ).



**Şekil 4.16.** Vitamin D Kullanan ve Kullanmayanlar Arasında Tedavi Başarısı Karşılaştırılması

Vitamin D kullanan otoimmün tiroidit tanılı hastaların %78,9'unun TSH düzeyi tedavi aralığında bulunurken, vitamin D kullanan tiroidektomili hastaların ise %55,5'inde TSH düzeyleri tedavi hedef aralığında bulundu (Şekil 4.17). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,2$ ).



**Şekil 4.17.** Vitamin D Kullanan Hastalarda Etiyolojiye Göre Tedavi Başarısı Karşılaştırılması

Diğer parametrelerin TSH tedavi hedef aralığına ulaşma ile ilişkileri Tablo 4.3'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.3.** Hastalarda Diğer Değişkenlerin Tedavi Hedef Aralığına Ulaşma İle İlişkileri

Değişkenler		n	Tedavi Hedefinde Olanlar (%)	p değeri
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek</b>	22	40,9	0,170
	<b>Kadın</b>	154	56,4	
<b>Etiyoloji</b>	<b>Tiroidektomi</b>	74	47,2	0,1
	<b>Otoimmün Tiroidit</b>	102	59,8	
<b>Osteoporoz Bilinci</b>	<b>Olan</b>	26	65,3	0,229
	<b>Olmayan</b>	150	52,6	
<b>Vitamin D Kullanımı</b>	<b>Kullanan</b>	28	71,4	0,05
	<b>Kullanmayan</b>	148	51,3	
<b>Süt İçme Alışkanlığı</b>	<b>İçen</b>	18	50	0,683
	<b>İçmeyen</b>	158	55	
<b>Yürüyüş Alışkanlığı</b>	<b>Yapan</b>	47	61,7	0,250
	<b>Yapmayan</b>	129	51,9	
<b>Kardiyovasküler Hastalık Bilinci</b>	<b>Olan</b>	9	77,7	0,151
	<b>Olmayan</b>	167	53,2	
<b>İştah Bilinci</b>	<b>Olan</b>	25	64	0,305
	<b>Olmayan</b>	151	52,9	
<b>İyotsuz Tuz Kullanımı</b>	<b>Kullanan</b>	67	61,1	0,165
	<b>Kullanmayan</b>	109	50,4	

## 5. TARTIŞMA

Hipotiroidi tiroit bezinden tiroit hormonların sentezinde yetersizlik ya da üretilen hormonlara karşı gelişen direnç nedeniyle hedef organlarda bu hormonların etki gösterememesi ile ortaya çıkan klinik belirti ve bulgulara verilen isimdir(8).

20 yıl süren Wickham kohort çalışmasında ortalama yıllık hipotiroidi insidansı 1000 kadın için 3,5 iken 1000 erkek için 0,6 olarak bulunmuştur(17). Hipotiroidinin kadınlarda daha sık görülmesinin nedeni muhtemelen östrojenin immün sistemde T ve B hücreleri üzerinde meydana getirdiği dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Diğer otoimmün hastalıkların da kadınlarda daha sık görülmesi bu şekilde izah edilebilir(1, 42). Çalışmamızda benzer bir şekilde kadın hastalar çoğunlukta idi. Hastalarımızın %88'i kadın iken %12'si erkek idi.

Hipotiroidi tiroit bezinin kendinden, hipofiz ya da hipotalamustan kaynaklanabilir ancak tüm hipotiroidi vakalarının %90'dan fazlasından primer tiroit patolojileri sorumludur. İyot yeterli olan bölgelerde ise primer hipotiroidinin en sık nedeni kronik otoimmün tiroidittir(18). Diğer primer hipotiroidi nedenleri, iyatrojenik nedenler (subtotal veya total tiroidektomi, eksternal radyoterapi), ilaçlar, infiltratif hastalıklardır(1). Hashimoto tiroiditi (HT) tiroit bezinin lenfositik infiltrasyonu ile seyreden, dolaşımında çoğunlukla anti tiroit peroksidaz (anti-TPO) antikörlerinin bulunduğu otoimmün bir hastalıktır. Tiroglobulin (Tg) ve tirotropin (TSH) reseptörü gibi yapılara karşı da oto antikörler tespit edilebilir. Tanı, hipotiroidisi olan bir hastada bu oto antikörlerin gösterilmesi ile koyulur(19). Total ya da subtotal tiroidektomi ise çeşitli endikasyonlarla uygulanır (tiroit nodüllerinin tedavisinde, tiroit kanserlerinin tedavisinde, hipertiroidi tedavisinde, bası bulgularına neden olan ya da retrosternal uzanım gösteren guatr tedavisinde). Bu hastaların ömür boyu levotiroksin sodyum (LT4) kullanması gerekmektedir(1).

Diez J ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada 55 yaş üzeri hipotiroidi tanılı 655 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların hipotiroidi nedenleri değerlendirildiğinde 308(%47) hastada sebep otoimmün tiroidit, 175(%26,7) hastada sebep tiroidektomi, 172(%26,3) hastada diğer nedenler bulunmuştur(43). Çalışmamızda hipotiroidinin nedenleri; 102(%57,95) hastada HT iken 74(%42,05) hastada tiroidektomi idi. İki çalışma karşılaştırıldığında HT ve tiroidektomi oranlarının bizim çalışmamızda daha fazla olduğu görülmektedir. İki çalışma arasında çalışma popülasyonlarının büyüklüğü açısından fark vardır.

Çalışma grubumuz 20-80 yaş aralığında dağılırken Diez J ve arkadaşlarının çalışmasında sadece 55 yaş üzeri hipotiroidi tanılı hastalar yer almakta idi.

Çoğu hastada hipotiroidi kalıcı bir durum olduğundan ömür boyu sürecek tiroit hormon replasmanı gerekir. Genel kabul gören görüş TSH'nın 10 mIU/L üzerinde olduğu durumlarda tedavi başlanmasıdır(22). Hipotiroidi tedavisi temel olarak LT4 ile yapılır ve ideal kilo üzerinden hesaplanarak günlük replasman dozu 1,6 µg'dır(23). Ancak primer hipotiroidisi olan hastalarda LT4 tedavisi ile biyokimyasal olarak ötiroid durum sağlanmasına rağmen özellikle nörokognitif fonksiyonlarda tam bir iyileşme sağlanamadığı gösterilmiştir.

2005 yılında Wekking ve arkadaşları primer hipotiroidisi olup LT4 replasmanı ile ötiroid durum sağlanan 141 hastanın nörokognitif fonksiyonlarını değerlendirmişlerdir. İncelenen parametreler arasında kognitif veya psikomotor hız, dikkat, hafıza, öğrenme ve psikolojik iyilik hali yer alıyordu. Bu hastaların özellikle dikkat ve hafızada genel toplumla kıyaslandıklarında belirgin geri oldukları tespit edilmiştir(9). LT4 tedavisindeki bu yetersizlik araştırmacıları başka arayışlara yöneltmiş, kimi araştırmacılar sentetik T3'ün de primer hipotiroidi tedavisinde yer alması gerektiğini öne sürmüşlerdir.

2011 yılında Celi ve arkadaşları günde 3 kez tek başına T3 tedavisi ile günde tek doz LT4 tedavisini metabolik etkiler ve yan etkiler açısından karşılaştırmışlar, T3'ün tek başına kullanıldığı grupta LT4 tek başına verilen gruba göre kilo verme, total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolde anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Kalp hızı, kan basıncı, egzersiz toleransı veya insülin duyarlılığında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır(44).

Escobar ve arkadaşları ise tiroidektomili olup tek başına LT4 verilmekte olan ratlar ile sağlıklı ratları plazma TSH, plazma ve doku T4 ve T3 konsantrasyonları açısından karşılaştırmışlardır. Sonuçta sadece LT4 tedavisi ile doku düzeyinde yeterli T3 konsantrasyonlarına ulaşılamadığını göstermişlerdir(33).

Bununla birlikte Jonklass, J ve arkadaşları 2008 yılında tiroidektomi planlanan ve ötiroid durumda olan 50 hastada, operasyon sonrasında tek başına LT4 kullanımı ile ameliyat öncesindeki plazma normal T3 konsantrasyonlarına ulaşıldığını göstermişlerdir(34).

2008 yılında Torlontano ve arkadaşları tip 2 deiodinaz polimorfizmi olan tiroidektomili hastalarda ötiroid durumun sağlanması için daha yüksek LT4 dozlarına ihtiyaç olabileceğini gösterdiler(45). Panicker ve arkadaşları da yaptıkları bir çalışmada çalışma

popülasyonunun %16'sında tip 2 deiodinaz polimorfizmi olduğunu ve bu hasta grubunun LT4 ile T3 kombinasyonundan tek başına LT4'e oranla nörokognitif fonksiyonların düzelmesinde daha çok fayda gördükleri gösterilmiştir(10).

LT4 tedavisinin özellikle nörokognitif fonksiyonları düzeltmedeki yetersizliğini ortaya koyan bu çalışmalara rağmen 1200'den fazla hastayı içeren bir meta analizde ise vücut ağrısı, depresyon, anksiyete, güçsüzlük, hayat kalitesi, vücut ağırlığı ve lipit profilleri açısından kombinasyon tedavisinin ek bir faydası gösterilememiştir(46).

2014 yılında Young-Jin Ko ve arkadaşlarının Kore'den yayınladıkları bir çalışmada 2005 ve 2006 yılları arasında hipotiroidi tanısı ile 32743 kadına reçete yazılmış olup 29081 (%88,8)'ine tek başına LT4, 3662(%11,2)'sine ise LT4 ile beraber T3 kombinasyon tedavisinin reçete edildiği tespit edilmiştir(47). Çalışmamızda ise sadece 2(%1,1) hastanın LT4 ile beraber T3 preparatı kullandığını tespit ettik. Çalışmamızla Young-Jin Ko ve arkadaşlarının sundukları çalışma karşılaştırıldıklarında hasta popülasyonları arasında ve LT4-T3 kombinasyonunun kullanımı arasında büyük fark mevcut olup bizde LT4-T3 kombinasyonunun tercih edilmediğini tespit etmiş bulunmaktayız.

LT4 tedavisi ile ötiroidi sağlanmasına rağmen hipotiroidiye ait semptomları sürmekte olan hastaların oranı kıyaslandığında bu çok düşük bir oran. Bunun altında yatan temel nedenler hastaların poliklinik ziyaretlerinde sadece laboratuvar ötiroidi açısından değerlendiriliyor olmaları, hipotiroidiye ait belirtilerin sorgulanmaması olabilir. T3 tedavisinin tercih edilmemesinin bir diğer nedeni ise T3 'ün kısa yarı ömürlü olması ve gün içerisinde çoklu doz kullanımı gerektirmesi olabilir. Ayrıca hekimlerin bu konuda bilgi eksikliği ya da T3 tedavisi ile beraber oluşabilecek kardiyak yan etkilerden çekinmeleri olabilir. Oysa günlük total LT4 dozunun 50 mcg azaltılıp, 12,5 mcg T3 ile ikame edildiği bir çalışmada kombinasyon tedavisi uygulanan grupta nabız hızında bir miktar artma tespit edilmiş ancak kan basıncında bir değişiklik olmamıştır(48).

LT4 tedavisi vererek vücudun kendi ihtiyacı kadar T3'ü periferde kendi oluşturmasını beklemek daha uygun bir yaklaşım olabilir ancak normal fizyolojik koşullarda da tiroit bezinden salgılanan tüm tiroit hormonlarının %20'sinin T3 olarak sentezlendiği unutulmamalıdır. Tiroit bezinden sentezlenen bu miktar önemsiz midir? Azımsanmayacak kadar çok hastada da tip 2 deiyodinaz polimorfizmi mevcuttur(10). Bu polimorfizm LT4 ile

ötiroidi sağlanmasına rağmen plazma ve doku düzeyinde istenen T3 konsantrasyonlarına ulaşmamıza, dolayısıyla semptomları gidermemize engel olabilir diye düşünöldü.

Hipotiroidi tedavisinde elbette ana ilaç LT4 olmakla birlikte tek başına LT4 tedavisi ile biyokimyasal olarak ötiroidi sağlandığı halde semptomları süren hastalarda, 5'-deiodinaz polimorfizmi olan bireylerde T3 ile kombinasyon tedavisinin kullanılması gerektiği kanaatine varıldı.

LT4 tedavisinin aşırı kullanımına ait ortaya çıkan yan etkiler hipertiroidiye ait klinik bulgulardaki gibidir(2). LT4'ün en ciddi yan etkileri ise iskelet ve kardiyovasküler sistem (KVS) üzerinedir(1). Hipertiroidi osteoporoz için bilinen bir risk faktörüdür, benzer şekilde eksojen tiroksinle subklinik hipertiroidi gelişen kişilerde de bu risk mevcuttur(49). Özellikle diferansiye tiroit karsinomlu hastalarda endojen TSH üretiminin baskılanması için fizyolojik dozların üzerinde LT4 verilerek iyatrojenik olarak subklinik hipertiroidi oluşturulmaktadır. Ancak TSH supresyon tedavisine ihtiyacı olmayan hipotiroidili hastaların da %25'inin aşırı LT4 ile tedavi edilerek subklinik hipertiroidi geliştiği belirlenmiştir(50). Subklinik hipertiroidi ise AF, kardiyak disfonksiyon, yaşlılarda ve postmenopozal kadınlarda kemik kaybına neden olur. Tiroit hormonları kemik rezorbsiyonunu direk olarak kemik turnoverini artırarak ve indirek yolla ise kemiği yıkan sitokinlerin üretimine neden olarak artırılırlar. TSH'nın bizzat kendisinin kemik rezorbsiyonunu inhibe edici etkisi vardır, TSH baskılandığında bu etkisinden de faydalanılamaz ve bu da kemik yıkımına katkıda bulunur. Tiroit supresyon tedavisi ile postmenopozal kadınlarda omurga ve kalça kemiklerinde kırık riski 3-4 kat artar(3).

Ross ve arkadaşları 1987 yılında yaptıkları bir çalışmada 10 yıl veya daha uzun süredir LT4 kullanmakta olan premenopozal dönemdeki 28 kadını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında kemik mineral yoğunluklarında (KMY) %9 azalma olduğunu tespit etmişlerdir(51).

Paul ve arkadaşları da 1988 yılında benzer bir çalışma yapmışlar ve en az 5 yıldır LT4 kullanmakta olan 31 premenopozal kadın hastanın kemik mineral yoğunluklarını değerlendirmişlerdir. LT4 kullanan hastalarda sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında femur boynunda %13 ve femoral trokanterde %10 azalma olduğunu göstermişlerdir(52).

Reverter, J ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınladıkları bir çalışmada ise diferansiye tiroit karsinomu nedeni ile uzun dönem supresif dozda LT4 kullanmakta olan erkek hastalar ile

aynı yaş grubunda sağlıklı erkekler kemik mineral yoğunlukları açısından karşılaştırılmışlar ancak KMY'lerinde bir fark tespit edilememiştir(53).

Uzun süreli tiroit supresyon tedavisi gerektiğinde buna bağlı gelişecek osteoporozu önlemek için spesifik bir kılavuz mevcut değildir. Kalsiyum ve vitamin D takviyesi yapılmalı, kemik kırığı riski artan hastalar antirezorptif ilaçlarla tedavi edilmelidirler(3). Kontrollü klinik çalışmalar ile suplemental kalsiyum ve vitamin D kullanımının kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. Osteoporozdan korunmak için 50 yaş üzeri bireylerin günlük almaları gereken kalsiyum miktarı 1200 mg/dl'dir. 225 mg süt 300 mg kalsiyum içerir. İlk yaklaşım diyetle alınan kalsiyum miktarını artırmak olmalıdır ancak diyetle alım mümkün olmayacaksa kalsiyum supplementleri kullanılmalıdır(4).

D vitamini, kalsiyumun ince bağırsaklardan emiliminde, kemiklerin sağlamlığında, kas performansında, denge ve düşme riskinin önlenmesinde büyük rol oynar. 50 yaş üzeri erişkinlerde günlük D vitamini ihtiyacı en az 600-800 IU'dur ancak D vitamininin iskelet sistemi haricindeki yararlı etkileri için bu dozların yetip yetmediği bilinmemektedir. Kalsidiol 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml üzerine çıkarılması için çoğunlukla 1500-2000 IU/gün D vitaminine ihtiyaç vardır. Obez hastalarda, malabsorbsiyon sendromlarında ve vitamin D metabolizması ile etkileşen ilaç kullananlarda günlük en az 6000-10000 IU vitamin D güvenle kullanılabilir(36).

National Osteoporosis Foundation (NOF), düşme ve kırık riskini azaltmak için düzenli olarak yürüyüş ve kas güçlendirici egzersizler yapılmasını önerir. Yürüyüşle kemik ve kaslar yerçekimine karşı çalışır. Bu sayede çeviklik, güç, postür ve denge korunarak düşme ve kırık riski azaltılmış olur(4).

LT4 tedavisi kullanmakta olan hastalar arasında ilacın yan etkisine bağlı osteoporoz bilinci açısından yapılmış bir farkındalık çalışmasına ulaşamadık. Çalışmamızda katılımcılardan sadece 26(%14,77)'si ilacın bu yan etkisini biliyor iken 150(%85,23)'si ise bilmiyor idi. Çalışmamızda LT4'ün osteoporoz yaptığını bilen hastaların bilmeyenlere göre daha çok süt ve eşdeğeri süt ürünü tükettiklerini, daha çok Vitamin D kullandıklarını, daha çok yürüdüklerini belirledik. Osteoporoz bilinci olan hastaların %46,1'i düzenli olarak Vitamin D kullanmakta iken, osteoporoz bilinci olmayanların ise %10,6'sının düzenli olarak Vitamin D kullandıklarını tespit ettik. LT4 kullanmakta olup osteoporoz bilinci olan ve olmayan gruplar Vitamin D kullanımını açısından karşılaştırıldıklarında aralarındaki fark istatistiksel olarak

anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Bu verilerle, LT4'e bağı gelişebilecek osteoporozun önlenmesinde hastaların farkındalığının artırılmasının önemli olduğu kanaatine vardık. İncelemelerimizde çalışmamızı kıyaslayacağımız başka bir çalışmaya rastlayamasak da, çalışmamıza katılan hastalar arasında LT4'e bağı osteoporoz bilincinin düşük olduğu kanaatindeyiz. Bunun nedenleri; hastaların sosyokültürel düzeylerinin düşüklüğü, hekimler tarafından bu yan etkilerin ve alınması gereken önlemlerin hastalara yeterince anlatılmaması olabilir.

Osteoporoz gelişimini önlemek için ihtiyaç duyulan kalsiyum miktarı 1200 mg/dl olup 4 su bardağı süt ya da eş değeri süt ürünü tüketilerek karşılanabilir. Çalışmamızda 4 su bardağı süt ya da muadili süt ürünü tüketenleri "süt içen", daha az tüketenleri ise "süt içmeyen" olarak ayırdık, amacımız hastaların ne kadarlık bir kısmının günlük kalsiyum gereksinimini karşılayacak miktarda süt tükettiğini belirlemek idi. Hastalarımızdan 18(%10,23)'i düzenli olarak süt tükettiklerini belirtirken 158(%89,27)'i ise düzenli olarak süt tüketmediklerini belirttiler.

Daha önce LT4 kullanmakta olan hastalara özgü olarak süt tüketimini inceleyen bir çalışmaya rastlayamadık. Ancak Amer S ve arkadaşları tarafından Güney Asyalı kadınlar arasında osteoporoz bilincini değerlendirmek üzere yapılan bir çalışmada her gün düzenli bir şekilde süt içenlerin oranı % 59 olarak tespit edilmiştir(54). Bu çalışma ile kıyaslandığında bizim hasta grubumuzda süt tüketimi oldukça düşüktür, ancak Amer S ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada günlük süt ihtiyacının 2 su bardağı ile karşılanabileceği varsayılarak bu oran belirlenmiştir. Dolayısıyla bu iki çalışmayı karşılaştıramadık.

Ülkemizde 2013 yılında Güngör. A, tarafından Erzurum'da postmenopozal 402 kadın üzerinde yapılan osteoporoz bilinci araştırmasında süt içme oranı %35 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada günde en az 1 su bardağı ve daha fazla süt içenler "süt içiyor" olarak kabul edilmiştir. Yine aynı çalışmada günde 4 su bardağı ve daha fazla süt içenlerin sayısı 4(%1)'tür(55). Günde en az 4 su bardağı süt içenler açısından bu çalışma ile bizim çalışmamız karşılaştırılacak olursa bizim çalışmamızda süt içenlerin oranı daha fazladır. Buna rağmen bizim sunduğumuz çalışmada da süt içenlerin oranı oldukça düşüktür.

LT4 kullanan hastalar arasında vitamin D kullanımı ile alakalı daha önce yapılmış bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamızda hastalarımızın 28(%15,91)'i düzenli olarak vitamin D kullandıklarını belirtirken 148(%84,09)'i kullanmadıklarını belirttiler. LT4 kullanan hastalarda osteoporoz gelişimini engellemek için vitamin D kullanımı çok önemlidir ancak bunun dışında

henüz tam kanıtlanmamış olsa da vitamin D eksikliği ile otoimmün tiroitit gelişimi arasında ilişki olabileceği yönünde bazı çalışmalar yapılmıştır(37, 39). Bu çalışmalardan bir tanesi Tamer G ve arkadaşları tarafından 2011 yılında İstanbul'da HT'li 161 hasta ve sağlıklı 162 kişinin vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması ile yapılmış ve neticede vitamin D eksikliği ile otoimmün tiroitit arasında ilişki olduğu bulunmuştur(39).

Kivity S ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışmada HT'li 50 hasta ile non-otoimmün tiroit hastalığı olan 42 hasta ve kontrol grubu olarak 98 sağlıklı katılımcının vitamin D düzeyleri, tiroit oto antikoru ve tiroit fonksiyon testleri karşılaştırılmıştır. Sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında HT'li hastalarda vitamin D eksikliği prevalansı oldukça yüksek bulunmuştur (%72'ye %36 p<0,001). HT'li hastalar ile nonotoimmün tiroit hastalığı olan grup karşılaştırıldıklarında ise HT olan grupta vitamin D eksikliği prevalansı daha fazla bulunmuştur (%72'ye %52 p<0,005). Ayrıca vitamin D eksikliği ile tiroit oto antikor varlığı arasında korelasyon bulunmuşlardır (p=0,01). Bu verilerden hareketle vitamin D eksikliğinin otoimmün tiroitit nedenlerinden birisi olduğunu ileri sürmüşlerdir(37).

Çalışmamızda hastaların vitamin D düzeylerini ölçmediğimiz için bir karşılaştırmada bulunamayacağız, ancak sunduğumuz çalışmada düzenli olarak vitamin D kullanan hastaların TSH ortalaması 3,29±4,28 iken, düzenli olarak vitamin D kullanmayan hastaların TSH ortalaması 8,81±16,69 olarak bulunmuştur. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Çalışmamızda vitamin D kullanan grup ile kullanmayan grup "TSH hedef aralığında olma" (TSH 0,4-5 mIU/L) açısından değerlendirildiklerinde vitamin D kullanan grubun TSH hedef aralığında olma yüzdesi daha fazla bulunmuştur (%71,4'e karşı %51,3 p=0,05). Bu verilerden hareketle düzenli olarak vitamin D kullanan hipotiroidili hastalarının tedavi hedeflerine daha çok ulaştığı söylenebilir. Düzenli olarak vitamin D kullanan HT'li hastalar ile düzenli olarak vitamin D kullanan tiroidektomili hastaların tedavi hedefine ulaşmaları arasında da fark mevcuttur (%78,9'a %55,5 p=0,2). Buradan hareketle düzenli vitamin D kullanımının HT'li hastalarda hastalığın progresyonunu düzelttiği söylenebilir mi? Bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündük.

Bununla beraber vitamin D eksikliği HT'nin bir nedeni değil sonucu da olabilir. Bunun nedeni de eşlik eden başka otoimmün hastalıklarla beraber malabsorbsiyon sendromu ya da azalmış aktivite ile beraber, açık havada az bulunma ile güneş ışınlarına maruziyette azalma olabilir(35).

Sonuç olarak çalışmamızda LT4 kullanan hastalarda osteoporoz bilincinin artması ile vitamin D kullanımının arttığını, vitamin D kullanan hastalarda da tedavi hedeflerine ulaşmada kullanmayanlara göre belirgin bir üstünlük olduğunu bulduk. Bu nedenle LT4 kullanan hastaların düzenli olarak vitamin D kullanmaları ve poliklinik ziyaretlerinde de mutlaka 25 (OH)D düzeylerinin ölçülmesi gerektiği kanaatine varıldı.

Ulaşabildiğimiz kaynaklarda LT4 kullanan hastaların düzenli egzersiz yapıp yapmama açısından araştırıldıkları bir çalışma bulunamadı. Çalışmamızda hastalarımızın 47(%26,7)'si düzenli olarak haftada en az 3 gün 1 saat yürüyüş yaptıklarını belirtirken, 129(%73,3)'u düzenli yürüyüş yapmadıklarını belirttiler. Cinsiyetler arasında karşılaştırma yapıldığında erkeklerin kadınlara göre daha çok yürüdüklerini tespit ettik (%45,5'e karşı %24 p=0,03).

Swan SY ve arkadaşlarının Malezya' da osteoporoz bilincini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada 338 kadın katılımcının %57'si düzenli olarak yürüyüş yaptıklarını belirtmişlerdir(56).

Ülkemizde 2013 yılında Güngör A tarafından Erzurum'da postmenopozal 402 kadın üzerinde yapılan osteoporoz bilinci araştırmasında günlük düzenli egzersiz yapanların oranı %23,4 olarak bulunmuştur(55). Bu iki çalışma ile bizim sunduğumuz çalışma kıyaslandığında Güngör A'ninkine benzer olduğu Malezya'da yapılan çalışmaya göre ise hayli düşük olduğu tespit edildi. Bu fark iklim şartları ve sosyal yaşayıştan kaynaklanabilir diye düşündük.

Eksojen tiroit hormonlarının aşırı dozlarının kalp üzerine etkileri endojen tirotoksikozdaki gibidir(5). Biondi B ve arkadaşları 1999 yılında aşırı LT4 tedavisinin kalp üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Çalışma LT4 ile TSH suprese olan 51'i kadın 9'u erkek 60 hasta ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılarak yapılmıştır. LT4 ile TSH suprese olan grupta kontrol grubuna göre holter EKG'de 24 saatlik ortalama kalp hızında anlamlı artış tespit etmişlerdir (p<0,001). LT4 ile TSH suprese olan grupta supraventriküler aritmilerin de kontrol grubuna göre daha çok geliştiğini tespit etmişlerdir (42 hastaya karşı 12 hasta, p<0,003). Ekokardiyografide de sol ventriküler kitle indeksinde anlamlı artış olduğunu göstermişlerdir (p<0,001). Subklinik hipertiroidili hasta grubunda egzersiz toleransının da kontrol grubuna göre daha çok bozulduğunu göstermişlerdir (p<0,001)(5).

Yine Biondi B ve arkadaşları 2000 yılında endojen subklinik hipertiroidinin kalp fonksiyonları ve morfolojisi üzerine etkilerini inceledikleri bir çalışma yayınladılar. 23

subklinik hipertiroidili hasta ile yaş ve cinsiyet açısından benzer 23 sağlıklı kişinin karşılaştırıldığı çalışmada holter EKG ile endojen subklinik hipertiroidisi olan grupta daha yüksek prevelansta atriyal prematür vurular tespit ettiler, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadılar. Ortalama kalp hızı da bu subklinik hipertiroidili grupta artmıştı ( $p<0,001$ )(6).

Biondi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada subklinik hipertiroidi ile AF gelişimi arasında bir bağlantı bulamadıklarını rapor ettiler (5). Buna karşın Sawin ve arkadaşları 1994'de yaptıkları çalışmada TSH düzeyleri  $<0,1$  mIU/L olan hastalarda TSH düzeyleri normal aralıkta ( $>0,4-5$  mIU/L) olan kişilere göre bir sonraki dekatta AF gelişiminin 3 kat arttığını gösterdiler. Düşük serum TSH düzeylerinin AF gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu rapor ettiler(7).

Gammage ve arkadaşları 2007 yılında yayınladıkları bir çalışmada 65 yaş üzeri daha önceden bilinen tiroit hastalığı olmayan 5860 kişiyi serum serbest tiroksini ile AF arasındaki ilişki açısından incelemişlerdir. Katılımcılar serum serbest T4, TSH ve EKG'de AF varlığı açısından değerlendirilmişlerdir. 14 hastada daha önceden tanı almamış aşikâr hipertiroidi, 126 hastada subklinik hipertiroidi, 167 hastada subklinik hipotiroidi ve 23 hastada aşikâr hipotiroidi olduğu belirlenmiştir. 5519 hastada ise ötiroidi olduğunu bulmuşlar. Tüm grupta erkekler arasında AF prevelansı %6,6, kadınlar arasında %3,1 olarak bulmuşlar. Subklinik hipertiroidili hastalarda AF prevelansı ötiroid gruba göre artmış olarak bulmuşlar (%9,5'e karşı %4,7  $p=0,01$ ). Ayrıca AF olan grupta ortalama serum serbest T4 konsantrasyonu AF olmayan gruba göre artmış bulmuşlar ( $p=0,001$ ). Subklinik hipertiroidi ve yüksek serum serbest T4 konsantrasyonlarının AF ile ilişkili olduğunu rapor etmişler(57).

Ulaşabildiğimiz kaynaklarda LT4 kullanan hastalarda kardiyovasküler hastalık bilincini araştıran bir çalışmaya rastlayamadık. Bizim sunduğumuz çalışmada LT4 kullanmakta olan hastaların 9(%5)'u ilacın kardiyak bazı yan etkilere neden olabileceğini bildiğini belirtirken, 167(%95)'i bu yan etkilerden hiç birini bilmediklerini belirttiler. Kıyaslayacak bir çalışma olmasa da hastalarımızın LT4'e bağlı KVH yan etki farkındalığı oldukça düşük idi.

Daha önce LT4 kullanan hasta grubuna özel bir çarpıntı prevelans çalışmasına rastlayamadık. Sunduğumuz çalışmada LT4 kullanan hastalardan 86(%49)'sı istirahat halinde çarpıntı hissettiklerini belirtirken, 90(%51)'i ise çarpıntı hissetmediklerini belirttiler. Bu oldukça yüksek bir orandır. TSH baskılı, normal ve artmış olmak üzere 3 grupta hastalarımızı çarpıntı prevelansları açısından incelediğimizde aralarında bir fark bulamadık ( $p=0,164$ ). Diğer

yapılan çalışmalarda ortalama kalp hızında artış ile subklinik hipertiroidi arasında hep bir ilişki ortaya konulmuştu. Bizim çalışmamızda bunu tespit edemememizin nedeni standart 12 derivasyonlu EKG ya da 24 saatlik holter EKG ile değil de hastaların ifadesine göre çarpıntı varlığını kabul etmemizden olabilir. Ayrıca çarpıntı bir semptom olup her zaman sinüs taşikardisi, supraventriküler taşikardi ya da AF gibi somut bir karşılığı olması gerekmez.

LT4 kullanan hastalar arasında AF prevalans çalışmasına literatür taramasında rastlayamadık. Standart 12 derivasyonlu EKG ile istirahat halindeyken çekilen EKG'lerinde hastalarımızdan 7(%4)'de AF tespit edilirken 169(%96)'da AF tespit edilemedi. TSH baskılı olan grupta AF prevalansı 2 (%10), TSH normal olan grupta 3 (%3,1) ve TSH artmış olan grupta 2 (%3,3) idi. Aralarındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,342$ ). Gammage ve arkadaşlarının çalışması ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında tüm hasta popülasyonunun AF prevalansı ve subklinik hipertiroidili hastalarda AF prevalansı benzerdir. Bizim çalışmamızda AF gelişen hastaların yaş ortalaması  $56\pm 12$  yıl (43-76 yıl) iken AF gelişmeyen hastaların yaş ortalaması  $46,7\pm 13,1$  yıl (20-80 yıl) idi ( $p<0,001$ ). Bizim çalışmamızda da LT4 kullanan hastalarda yaş AF ile ilişkili bulundu. Bizim çalışmamızda cinsiyetler arasında AF gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,884$ ). Hem erkek cinsiyet hem de subklinik hipertiroidi Gammage ve arkadaşlarının çalışmasında AF gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmesine rağmen bizim çalışmamızda bunun gösterilemeyişinin nedeni hasta popülasyonları arasındaki büyük farklılıktan kaynaklanabilir. Ayrıca Gammage ve arkadaşları hasta popülasyonunu oluştururken 65 yaş üzeri hastaları seçmişti ve kadın erkek dağılımı hemen hemen eşitti (%50,9 kadın %49,1 erkek), bizim çalışmamızda ise kadın hasta sayısı çoktu (%88'e karşı %12). Çalışmamızda tespit ettiğimiz bir diğer sonuç ise düzenli olarak vitamin D kullanan hastalardan hiçbirisinde AF tespit edilmemiş iken, AF gelişen 7 hastanın da düzenli olarak vitamin D kullanmadığı idi. Ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak önemsiz idi ( $p=0,24$ ). Vitamin D düzeyleri ile AF gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulamadık. Daha büyük hasta popülasyonları ile vitamin D ile AF arasında ilişki olup olmadığı incelenebilir diye düşündük.

Sonuç olarak istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da bizim çalışmamızda da TSH baskılı olan grupta AF prevalansı diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Diferansiye tiroit kanseri nedeniyle TSH'nın suprese edilmesi gereken hasta grupları dışında diğer hastalarda klinik yanıtın ve biyokimyasal ötiroidinin sağlandığı en düşük LT4 dozları ile tedaviye devam edilmelidir. Bu şekilde LT4'e bağlı AF gelişiminin önüne geçilebilir.

LT4'ün bir diğer yan etkisi iştahı artırmasıdır. Malandrino ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka-kontrol çalışmasında HT'i olup LT4 tedavisi ile ötiroid durumda olan hastaların grelin seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olduğu gösterilmiştir(58).

LT4 kullanan hastalar arasında LT4'ün iştah artırıcı yan etkisinin farkındalığı ile ilgili daha önceden yapılmış bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamıza katılan hastalardan 25(%14)'i LT4'ün iştah artırıcı yan etkisini bildiğini belirtirken 151(%86)'i bu yan etkisini bilmediklerini belirttiler. Çalışmamızı kıyaslayacak başka bir çalışma yoktur ancak hastalarımız arasında LT4'e bağlı iştah artışı yan etkisi farkındalığı oldukça düşüktür.

LT4 tedavisi sonrasında hastaların kilo değişikliğini inceleyen bir çalışma bulunamadı. Sunduğumuz çalışmada hastalarımızın 82(%46,6)'si LT4 tedavisi sonrasında kilolarında artış olduğunu belirtirlerken, 63(%35,8)'ü kilolarında değişiklik olmadığını, 31(%17,6)'i ise kilolarında azalma olduğunu belirttiler. Hastaların büyük bir kısmında tedavi sonrası kilo artışı olduğunu tespit ettik. Bu yüzden farkındalık çalışmalarında hekimlere büyük görev düşmektedir. Hem hastalara LT4'ün iştah artırıcı yan etkisi hakkında bilgiler verilmeli, hastalar diyet programlarına ve egzersiz programlarına yönlendirilerek kilo almalarının önüne geçilmelidir. LT4 kullanan hastalar poliklinik ziyaretlerinde kiloları ölçülerek takip edilebilir, diyet ve egzersizlerine uymaları konusunda motive edilebilirler. Zira biliyoruz ki; obezite kardiyak mortaliteyi tek başına artırabilen bağımsız bir risk faktörüdür.

Tiroit hormonlarının asıl etkilerini gösteren tiroit hormonu T3'tür. Yüksek iyot konsantrasyonları tip 2 deiyodinaz enziminin aktivitesini inhibe ederek yeterli T3'ün elde edilmesini engelleyebilir. Ayrıca fazla miktarda iyot tiroit bezinden hormon sentezini baskılar(8). Aşırı iyot maruziyetinin tiroit bezi üzerine direk toksik etkisi vardır ve tiroit bezine karşı gelişen otoimmunitiyi de artırır(1). HT'li hastaların rezidü tiroit fonksiyonlarının korunması için LT4 kullanmakta olan hastalarda iyot kısıtlaması uygulanmalıdır. LT4 kullanmakta olan hastaların iyotsuz ürünler kullanıp kullanmaması gerektiğine dair yapılmış herhangi bir çalışma yoktur. Ayrıca LT4 kullanan hastalar arasında iyotsuz tuz kullanımı prevelansını değerlendiren bir çalışma bulunamadı. Hastalarımızın 67(%38)'si iyotsuz tuz kullandıklarını belirtirken, 109(%62)'u kullanmadıklarını belirtmişlerdir. İyotsuz tuz kullanma bilinci aynı hasta grubunun osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık bilincine göre kıyaslandığında daha yüksektir.

Bir diğer incelediğimiz parametre hastaların serum TSH değerleri idi. Çalışmamıza katılan hastaların en dūřuk serum TSH değerleri 0,01 mIU/L, en yūkssek serum TSH değerleri 100 mIU/L, ortalama serum TSH değerleri 7,93 mIU/L±15,52 idi. Bu hasta grubu, TSH değerlerine gōre normal referans aralığında olanlar (0,4-5 mIU/L), TSH baskılı olanlar (<0,4 mIU/L) ve TSH artmış olanlar (>5 mIU/L) olmak ūzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların 20 (%11,4)'sinde TSH baskılı, 96 (%54,5)'sında TSH normal aralıkta ve 60 (%34,1)'inde TSH artmış olarak tespit edildi (şekil 4.14). Hastaların 96(%54,5)'sında tedavi hedefi sağlanmış iken 80(%45'5)'inde tedavi hedefine ulaşılamadığı belirlendi. Diez J ve arkadaşlarının 2002 yılında 55 yař ūzeri 385 hastayı tedavi hedefine ulaşma açısından değerlendirdikleri bir çalışmada hastaların 260(%67,5)'inde tedavi başarısının yakalandığı, 125(%32,5)'inde ise istenen tedavi hedefine ulaşılamadığı tespit edilmiştir(43). Bu alışma ile kıyaslandığında bizim tedavi hedefine ulaşmada daha başarısız olduğumuz gōrūlmektedir. Bu durum hastaların LT4 tedavilerini dūzenli olarak kullanmamalarına, ūtiroidi sağlanana kadar uygulanması gereken sıklı poliklinik takiplerinin ihmal edilmesine bağlanabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Levotiroksin sodyum (LT4), hipotiroidi tanılı hastaların birçoğunda ömür boyu kullanılması gereken bir ilaç olup aşırı dozlarında hipertiroidi kliniğine benzer yan etkilere neden olur. Kardiyovasküler sistem (KVS), iskelet sistemi, iştah artışı üzerine olan yan etkileri önce hekimlerin sonrasında da hastaların bilinçlendirilmesi ve uygun kontrollerin sağlanması ile önlenabilir yan etkilerdir.

Çalışmamızda hastalar arasında LT4'e bağlı osteoporoz, KVS, iştah artışı yan etkileri farkındalığı düşük bulunmuş, bunlara kıyasla iyotsuz tuz kullanım bilinci biraz daha yüksek bulunmuştur.

Osteoporoz bilinci olan hastaların diğer hastalara kıyasla daha çok vitamin D kullandıkları, daha çok süt içtikleri ve yürüme alışkanlıklarının daha çok olduğunu tespit ettik. Düzenli olarak vitamin D kullanan hastalarda kullanmayanlara nazaran tedavi hedefine ulaşmada daha başarılı olduğunu tespit ettik. Tedavi hedefine ulaşma açısından düzenli olarak vitamin D kullanan hastalar arasında ise HT'li hastalarda tiroidektomilere göre daha başarılı olduğunu tespit ettik. Bu bulgu bize vitamin D ilacının düzenli kullanımının HT'li hastalarda progresyonu düzeltebileceğini düşündürdü. Ancak bu hipotezin yapılacak çalışmalar ile desteklenmesi gerekeceğini düşündük. LT4 kullanan hastalarda düzenli olarak vitamin D kullanımı hem osteoporozun önlenmesi hem de otoimmünite ile olan ilişkisi nedeniyle çok önemlidir. Bu nedenle bu hastaların rutin poliklinik ziyaretlerinde 25(OH)D düzeyleri ölçülmeli, 10000 IU/gün vitamin D3 almaları sağlanmalıdır. Osteoporozun önlenmesi için tirotropin (TSH) supresyonu gerekmeyen hastalarda aşırı LT4 dozlarından kaçınılarak TSH'nın normal referans aralığında tutulması hedeflenmelidir. LT4'e bağlı osteoporoz yan etkisi özellikle kadın cinsiyette daha fazla olduğundan bu hastalarda osteoporoza predispozan diğer faktörler ortadan kaldırılmalıdır. Düzenli olarak yürüyüş ve ağırlık kaldırıcı egzersizlerle kemik ve kas kütlelerinin güçlenmesi sağlanmalıdır. Günlük ihtiyaç duydukları 1200 mg kalsiyumun 4 su bardağı süt ya da muadili süt ürünü ile almaları sağlanmalıdır. Bu mümkün olmadığında ise kalsiyum supplementleri tedaviye eklenmelidir.

LT4'e bağlı atriyal fibrilasyon (AF) gelişimi için yüksek T4 konsantrasyonlarından ve TSH'nın suprese edilmesinden kaçınılmalıdır. Düzenli takiplerle TSH'yı normal referans aralığında tutan dozlarla tedaviye devam edilmelidir. Özellikle TSH suprese olan gruplarda ise

düzenli olarak elektrokardiyografi (EKG) çekilerek yeni gelişen AF varlığı tanınmalı, antikoagülasyon tedavileri ile muhtemel inme riski azaltılmalıdır.

Çalışmamızda LT4 kullanmakta olan hastaların neredeyse yarısında tedavi sonrasında kilo artışı olduğunu tespit ettik. Bunun önüne geçilebilmesi için hekimler ve hastalar arasında LT4'ün iştah artırıcı yan etkisinin farkındalığı artırılmalıdır. Hastalar düzenli egzersiz ve diyet programlarına alınmalı, düzenli kilo takipleri yapılmalıdır.

Geniş çaplı çalışmalarda henüz LT4 ile T3 kombinasyon tedavisinin objektif faydaları gösterilememiş olsa da LT4 tek başına kullanım tedavisi ile ötiroid durum sağlandığı halde hipotiroidiye ait semptomları sürmekte olan hastalarda kombinasyon tedavisi denenmelidir.

LT4 tedavisine ait tüm bu yan etkilerin, öncelikle hekimler sonrasında ise hastalar arasında farkındalık düzeyi artırılarak önlenebileceği kanaatindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of The Thyroid Gland. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York. Nobel Tıp Kitapevleri; 2012. p. 2911-2939.
2. Kayaalp SO, Gürlek A. Tiroid İlaçları: Tiroid Hormonları, Antitiroid İlaçlar, Tirotropin ve Tirotropin Salıverici Hormon. In: Kayaalp SO, ed. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12. Baskı. Ankara. Pelikan Yayıncılık; 2009. s. 1108-1125.
3. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. The American Journal of Medicine. 2010 Oct;123(10):877-884.
4. Dawson-Hughes B. A revised clinician's guide to the prevention and treatment of osteoporosis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(7):2463-2465.
5. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Tremalaterra R, Angellotti G, Bone F, et al. [Effects of chronic subclinical hyperthyroidism from levothyroxine on cardiac morphology and function]. Cardiologia (Rome, Italy). 1999 May;44(5):443-449.
6. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Sacca L, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000 Dec;85(12):4701-4705.
7. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. New England Journal of Medicine. 1994;331(19):1249-1252.
8. Akçay MN, Akçay G. Tiroid Bezinin Hastalıkları. In: Akçay MN, Akçay G, Orbak R, eds. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları. Erzurum. Aktif Yayınevi; 2012. s. 65-107.
9. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2005 Dec;153(6):747-753.
10. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, et al. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(5):1623-1629.
11. Arıncı K, Elhan A. İç Organlar. Anatomi. Ankara. Güneş Kitabevi; 1995. s. 442-443.
12. İşgör A, Uludağ M. Fonksiyonel Embriyoloji. In: İşgör A, Uludağ M, eds. Tiroit. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri; 2013. s. 13-21.
13. Çolak N. Fizyoloji. In: İşgör A, Uludağ M, eds. Tiroit. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri; 2013. s. 31-69.
14. Kleinau G, Krause G. Thyrotropin and homologous glycoprotein hormone receptors: structural and functional aspects of extracellular signaling mechanisms. Endocrine Reviews. 2009;30(2):133-151.
15. Sayımalp S. Tiroid Hastalıklarına Giriş. In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, eds. İç Hastalıkları. 3. Baskı. Ankara. Güneş Kitabevi; 2012. s. 1967-2027.
16. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. The New England Journal of Medicine. 2001 Jul 26;345(4):260-265.
17. Vanderpump M. The epidemiology of thyroid disease. British Medical Bulletin. 2010;99:39-51.

18. Rapoport B. Pathophysiology of Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism. *Annual Review of Medicine*. 1991;42:91-96.
19. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *Medical Clinics of North America*. 2012;96(2):203-221.
20. Grande C. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: multivariate analysis of risk factors. *Radiotherapy and Oncology : Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1992 Sep;25(1):31-36.
21. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*. 2002;12(8):725-731.
22. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*. 2004;291(2):228-238.
23. Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, Valeriano R, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(1):124-127.
24. Bach-Huynh T-G, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(10):3905-3912.
25. Grebe SK, Cooke RR, Ford HC, Fagerström JN, Cordwell DP, Lever NA, et al. Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(3):870-875.
26. Devdhar M, Drooger R, Pehlivanova M, Singh G, Jonklaas J. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*. 2011;21(8):821-827.
27. Keating Jr F, Parkin T, Selby J, Dickinson L. Treatment of heart disease associated with myxedema. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1961;3:364.
28. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(15):1714-1720.
29. Boeving A, Paz-Filho G, Radominski RB, Graf H, de Carvalho GA. Low-normal or high-normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*. 2011;21(4):355-360.
30. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Reviews*. 1997;18(3):404-433.
31. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*. 2011;21(10):1081-1125.
32. Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, Carello P, Janowsky JS. Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in L-thyroxine-treated hypothyroid subjects. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*. 2007 Mar;17(3):249-258.
33. Escobar-Morreale HF, Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *The Journal of Clinical Investigation*. 1995 Dec;96(6):2828-2838.

34. Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, Soldin SJ. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*. 2008 Feb 20;299(7):769-777.
35. Mazokopakis EE, Kotsiris DA. Hashimoto's autoimmune thyroiditis and vitamin D deficiency. Current aspects. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*. 2014 Jan-Apr;17(1):37-40.
36. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):1911-1930.
37. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy EV, Danko K, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cellular & Molecular Immunology*. 2011 May;8(3):243-247.
38. Choi YM, Kim WG, Kim TY, Bae SJ, Kim HK, Jang EK, et al. Low levels of serum vitamin D3 are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2014 Apr;24(4):655-661.
39. Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*. 2011 Aug;21(8):891-896.
40. Aktürk Z, Acemoğlu H. Önemlilik Testleri ve Kullanım Yerleri. *Sağlık Çalışanları İçin Araştırma ve Pratik İstatistik*. 2.Baskı.İstanbul.Anadolu Matbaası; 2011. s. 2.
41. Editors ICoMJ. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE): Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: writing and editing for biomedical publication. *Haematologica*. 2004;89(3):264.
42. Ahmed SA, Hissong B, Verthelyi D, Donner K, Becker K, Karpuzoglu-Sahin E. Gender and risk of autoimmune diseases: possible role of estrogenic compounds. *Environmental Health Perspectives*. 1999;107(Suppl 5):681.
43. Diez JJ. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy. *The Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2002 May;57(5):M315-320.
44. Celi FS, Zemsanova M, Linderman JD, Smith S, Drinkard B, Sachdev V, et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011 Nov;96(11):3466-3474.
45. Torlontano M, Durante C, Torrente I, Crocetti U, Augello G, Ronga G, et al. Type 2 deiodinase polymorphism (threonine 92 alanine) predicts L-thyroxine dose to achieve target thyrotropin levels in thyroidectomized patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008 Mar;93(3):910-913.
46. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(7):2592-2599.
47. Ko YJ, Kim JY, Lee J, Song HJ, Kim JY, Choi NK, et al. Levothyroxine dose and fracture risk according to the osteoporosis status in elderly women. *Journal of Preventive Medicine and Public Health = Yebang Uihakhoe chi*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2014 Jan;47(1):36-46.
48. Bunevičius R, Kažanavičius G, Žalinkevičius R, Prange Jr AJ. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(6):424-429.

49. Franklyn J, Sheppard M. Thyroxine replacement treatment and osteoporosis. *BMJ: British Medical Journal*. 1990;300(6726):693.
50. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine prescription in the community: serum thyroid stimulating hormone level assays as an indicator of undertreatment or overtreatment. *The British Journal of General Practice : The Journal of the Royal College of General Practitioners*. 1993 Mar;43(368):107-109.
51. Ross DS, Neer RM, Ridgway EC, Daniels GH. Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine. *The American Journal of Medicine*. 1987 Jun;82(6):1167-1170.
52. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*. 1988 Jun 3;259(21):3137-3141.
53. Reverter JL, Colome E, Holgado S, Aguilera E, Soldevila B, Mateo L, et al. Bone mineral density and bone fracture in male patients receiving long-term suppressive levothyroxine treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2010 Jun;37(3):467-472.
54. Shakil A, Gimpel NE, Rizvi H, Siddiqui Z, Ohagi E, Billmeier TM, et al. Awareness and prevention of osteoporosis among South Asian women. *Journal of Community Health*. 2010 Aug;35(4):392-397.
55. Güngör A. Postmenopozal kadınlarda osteoporoz ve osteoporoz tedavi bilincinin sorgulanması [Yan Dal Uzmanlık Tezi]. Erzurum. Atatürk Üniversitesi; 2013.
56. Yeap SS, Goh EM, Das Gupta E. Knowledge about osteoporosis in a Malaysian population. *Asia-Pacific Journal of Public Health / Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health*. 2010 Apr;22(2):233-241.
57. Gammage MD, Parle JV, Holder RL, Roberts LM, Hobbs FD, Wilson S, et al. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. *Archives of Internal Medicine*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 May 14;167(9):928-934.
58. Malandrino N, Miceli A, Leggio L, Mingrone G, Capristo E. High ghrelin levels in post-treatment euthyroid patients with Hashimoto's Thyroiditis: a case-control preliminary study. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes : Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2014 Jun 11.

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 24.04.2015 tarih ve 42190979-01-02/1878 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Ahmet ERGİN'in "Levotiroksin Sodyum Kullanan Hastalarda Yan Etki Farkındalığının Araştırılması" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 07.05.2015 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr. Mehmet GÜNDOĞDU  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr. GÜNGÖR AKÇAY  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Doç.Dr. Ayşe ÇARLIOĞLU  
Türkiye Kamu Hastaneleri Birliği  
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi