

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

HİPOTİROİDİLİ OLGULARDA THYDQOL (UNDERACTIVE THYROID-DEPENDENT
QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE) YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİNİN TÜRKÇE'YE
UYARLANMASI VE TÜRKÇE SÜRÜMÜNÜN GEÇERLİLİĞİNİN VE GÜVENİRLİLİĞİNİN
SINANMASI

UZMANLIK TEZİ
Bülent Ogün HATİBOĞLU

Tez Danışmanı
Prof.Dr.Bilgin ÖZMEN

Manisa, 2012

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
I. GİRİŞ	
II. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Hipotiroidizm	2
2.1.1.Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Nedenler	3
2.1.4. Klinik Bulgular	5
2.1.4.1. Deri ve Ekleri	5
2.1.4.2. Kardiyovasküler Sistem	6
2.1.4.3. Solunum Sistemi	7
2.1.4.4. Gastrointestinal Sistem	7
2.1.4.5. Santral ve Periferik Sinir Sistemi	8
2.1.4.6. İskelet Sistemi : Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması	9
2.1.4.7. Renal fonksiyon : Su ve Elektrolit Metabolizması	9
2.1.4.8. Hematopoetik Sistem	10
2.1.4.9. Hipofiz ve Adrenokortikal Fonksiyon	10
2.1.4.10. Reprodüktif Sistem	11
2.1.4.11. Enerji Metabolizması:Protein,Karbonhidrat ve Lipid Metabolizması	12
2.1.5.Laboratuvar Değerlendirme	13
2.1.6.Sınıflandırma	
2.1.6.1.Kazanılmış Nedenler	13

2.1.6.1.1.Hashimoto Tiroiditi	13
2.1.6.1.1.1. Patogenez	14
2.1.6.1.1.2. Patoloji	15
2.1.6.1.1.3. Klinik	15
2.1.6.1.1.4. Tanı	15
2.1.6.1.1.5.Tedavi	16
2.1.6.1.2. İyot Yetersizliği	16
2.1.6.1.3. İyot Fazlalığı	17
2.1.6.1.4. İlaçlar	17
2.1.6.1.5. Konjenital Nedenler	18
2.1.6.1.5.1. İyot Transport Defekti	18
2.1.6.1.5.2. Tiroid Peroksidaz Fonksiyonunda ve Ekspresyonunda Defekt	18
2.1.6.1.5.3. Pendred Sendromu	19
2.1.6.1.5.4. Defektif Tiroglobulin Sentezi	19
2.1.6.1.5.5. İyodotirozin Dehalogenaz Defekti	19
2.1.6.1.6. İnfiltratif Nedenler	19
2.1.6.1.7. Postablatif Hipotiroidizm	19
2.1.6.1.8. Geçici Hipotiroidizm	20
2.1.6.1.8.1. Subakut Granülamatöz Tiroidit (De Quervain Tiroiditi)	20
2.1.6.1.8.2. Ağrısız (Sessiz) Tiroidit	21
2.1.6.1.8.3. Postpartum Tiroidit	21
2.1.6.1.9. Tüketime Bağlı Hipotroidizm	21
2.1.7. Tedavi	22
2.1.7.1.Tiroid Hormon Replasmanı Prearatlarının Farmakolojisi	22
2.1.7.2. Replasman Tedavisi	23
2.1.7.3. Tedavinin Yan Etkileri	24
2.1.7.4. Doz Değişikliğine Neden Olabilen Durumlar	24

2.2. Yaşam Kalitesi	26
2.2.1. Tanım	26
2.2.2. Yaşam Kalitesinin Bileşenleri	27
2.2.3. Sağlıkta Yaşam Kalitesinin Klinik Yararları	27
2.2.4. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi	28
2.3. Hipotiroidizm ve Yaşam Kalitesi	29
III.YÖNTEM VE GEREÇLER	32
3.1. Yöntem	32
3.2. Gereçler	33
3.2.1.Sosyodemografik Form	33
3.2.2. EUROHIS (Avrupa Sağlık Etki Ölçeği) (WHOQOL-8.Tr)	33
3.2.3. ThyDQoL-TR	33
3.3. İstatistik Çözümleme	35
IV. BULGULAR	38
4.1.Sosyodemografik Veriler	38
4.2. Tanımlayıcı Bulgular	40
4.3. Güvenilirlik Analizi	49
4.4. Geçerlilik Bulguları	54
4.4.1. Tanımlayıcı Özellikler	54
4.4.2. Yapı Geçerliliği	59
4.4.3. Ölçüt Geçerliliği	62
4.4. Değişime Duyarlılık	64
V. TARTIŞMA VE SONUÇ	68
VI. ÖZET	74
VII. İNGİLİZCE ÖZET	75
VIII. KAYNAKLAR	76

I. GİRİŞ

Tiroid hormonlarının çeşitli nedenlere bağlı olarak yetersiz salınması sonucunda gelişen klinik tabloya hipotiroidi adı verilir. Yıllık insidansı, kadınlarda % 0.41 oranında olarak bildirilmektedir. Hastalık bütün vücut organlarını olumsuz etkilemekte, her yaş grubunda görülebilmekte ve 60 yaşından sonra hastalığın görülme sıklığında artış olmaktadır. Tiroid bezinin kendisine ait nedenlere bağlı olarak gelişen (primer) hipotiroidi hastalığının en sık gözükten formunu oluşturur. Otoimmün patolojiler, tiroidektomi, radyoaktif iyot (RAI) tedavisi ve ilaçlar primer hipotiroidizmin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (2,3).

Sağlıklılık, yıllar boyunca morbidite, mortalite ve beklenen yaşam süresi gibi kavramlar esas alınarak tanımlanmaya çalışılmıştır. Bu terimlerle, fizyolojik veya ruhsal bir hasarın ya da işlev bozukluğunun yalnızca bireyin kendisinde nesnel olarak saptanan etkisini açıklamak mümkün olabilmektedir. Son zamanlarda kişinin mevcut patolojinin olumsuz etkileri hakkında kendi değerlendirmesi ve farkındalığı daha çok önem kazanır olmuştur. Bu noktadan hareketle, hastayı bütün olarak değerlendirme, fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan iyilik durumunu ölçme girişimleri sonucunda “yaşam kalitesi” kavramı ortaya çıkmıştır (80, 81).

Yaşam kalitesi ölçekleri klinik değerlendirmede kullanılmaktadır. Ölçekler; genel sağlığa ait ölçekler, herhangi bir sisteme özgü ölçekler ya da hastalığa ait ölçekler olarak gruplandırılabilirler. Literatür gözden geçirildiğinde, hipotiroidili hastalarda kullanılmak üzere, Bradley ve arkadaşları tarafından, 2004 yılında, hipotiroidili hastalarda kullanılmak üzere geliştirilen hastalığa özgü The Underactive-Thyroid-Dependent Quality of Life Questionnaire (ThyDQoL) ölçeği dışında hastalığa özgü yaşam kalitesi ölçeği bulunmamaktadır (91). Çalışmamızda, hipotiroidili hastalarda, hastalığa özgü yaşam kalitesini değerlendirmeye yönelik literatürdeki bu tek ölçek, dilimize çevrilerek geçerliliği ve güvenilirliği sınanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipotiroidizm

2.1.1. Tanım

Hipotiroidizm kabaca tiroid bezinden yetersiz tiroid hormonu salınması olarak tanımlanabilir. Primer hipotiroidizmde, esas olarak tiroid bezinin kendisine ait nedenlere bağlı olarak tiroid hormon sentezinde azalma ve serum TSH düzeyinde artış görülür. TSH'ın tiroid bezini yetersiz uyarısı sonucu ortaya çıkan tiroid hormon sentezindeki azalma, TSH'ın hipofizden salınımindaki kusura bağlı olarak meydana geldiğinde sekonder hipotiroidi, hipotalamustan TRH uyarısındaki bozukluk sonucunda meydana geldiğinde ise tersiyer hipotiroidi olarak adlandırılır. Her ne kadar sekonder ve tersiyer hipotiroidi ayrımının yapılması TRH uyarı testi ile mümkün olabilse de, pratik yaşamda söz konusu her iki durum, santral hipotiroidi olarak değerlendirilip tedavi edilmektedir.

Ayrıca, nükleer tiroid hormon reseptörlerindeki mutasyon nedeniyle, tiroid hormonlarının dokular üzerinde yetersiz etkisi sonucu hipotiroidizmin semptom ve bulguları ortaya çıkabilir. Bu durum tiroid hormon rezistansı olarak adlandırılır. Söz konusu rezistansı aşmak için tiroid bezinden aşırı tiroid hormon üretimi ile birlikte serum TSH düzeylerinde artış görülür (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

Tiroid hormonuna direnç sendromları ve santral hipotiroidizm, hipotiroidizme yol açan nadir nedenler arasında yer alırken; primer hipotiroidizm, iyot eksikliği bulunan bölgelerde endemik olarak görülebilir. İyodun yeterli olduğu bölgelerde de prevalansı ve insidansı yüksek olarak bildirilmektedir. Örneğin, Büyük Britanya'da, 2779 erişkinin randomize olarak 1972-1974 yılları arasında ve 20 yıl sonra tekrar değerlendirildiği, en büyük gözlem çalışması olan Whickham çalışmasında; hipotiroidizm insidansı, kadınlarda %0.41/yıl, erkeklerde %0.06/yıl olarak saptanmıştır. Hipotiroidizm

görülme olasılığı yaşla birlikte artmaktadır ve ortalama tanı yaşı kadınlarda 60 yaşı olarak saptanmıştır.

Whickham gözlem çalışmasında aşikar hipotiroidizm gelişme oranı; başlangıçta TSH yüksekliği ve tiroid otoantikör pozitifliği olanlarda yılda %4.3, yalnız TSH yüksekliği olanlarda yılda %2.6, yalnız tiroid otoantikörü pozitifliği olanlarda ise yılda %2.1 olarak bulunmuştur. 20 yıllık gözlem sonucunda, başlangıçta TSH yüksekliği ve tiroid otoantikör pozitifliği olanlarda %55, yalnız TSH yüksekliği olanlarda %33, yalnız tiroid otoantikörü pozitifliği olanlarda %27, başlangıçta serum TSH düzeyleri normal ve tiroid otoantikörleri negatif olan kişilerin sadece %4'ünde aşikar hipotiroidizm geliştiği tespit edilmiştir (2,3).

2.1.3. Nedenler

Çeşitli yapısal ve fonksiyonel bozukluklar, hipotiroidizme neden olabilir. Tiroid hormonlarında meydana gelen yetersizliğin süresi ve şiddetine bağlı olarak da hastalığın yaygınlığı kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Etyolojiye göre primer hipotiroidi ve santral hipotiroidi olarak iki ana kategoride incelenebilir. Hipotiroidizmin diğer ve oldukça seyrek görülen formları arasında, periferik dokularda tiroid hormonuna direnç olması ve masif hemanjiomlarda hormonların inaktivasyonu sonucu gelişen bozukluklar sayılabilir.

Primer hipotiroidizm:

1.Fonksiyonel tiroid dokusunda kayıp

- a. Kronik otoimmün tiroidit
- b. Geçici otoimmün hipotiroidiler (sessiz ve postpartum tiroiditler, sitokin ilişkili tiroiditler)
- c. Cerrahi ve irradyasyon (I-131 veya eksternal radyasyon)
- d. İnfiltratif veya enfeksiyöz hastalıklar,(subakut tiroiditler)
- e. Tiroid disgenezisi

2.Tiroid hormonu sentezi veya salınımdaki defektler

- a. Tiroid hormonu sentezinde konjenital defektler
- b. İyot yetersizliği veya fazlalığı
- c. İlaçlar (antitiroid ilaçlar, lityum, tirozin kinaz inhibitörleri)

Santral hipotiroidizm (hipotalamik/hipofizer)

1.Fonksiyonel dokuda kayıp

- a. Tümörler (hipofiz adenomları, kraniyofaringioma, meningioma, disgerminom, glioma, metastazlar)
- b. Travma (cerrahi, iradyasyon, yaralanmalar)
- c. Vasküler (iskemik nekroz, hemoraji, stalk kesisi, internal karotis arter anevrizması) nedenler
- d. Enfeksiyonlar (abseler, tüberküloz, sifiliz, toksoplazmozis)
- e. İnfiltratif hastalıklar (sarkoidoz, histiyositozis, hemokromatozis)
- f. Kronik lenfositik hipofizit
- g. Konjenital nedenler (hipofizer hipoplazi, septooptik displazi, bazal ensefalosel)

2. TSH sentezinde veya salınımindaki fonksiyonel defektler

- a. TRH, TSH β reseptörlerini kodlayan genlerde veya transkripsiyon faktörlerinde (Pit-1, PROP1, LHX3, HESX1) görülen mutasyonlar
- b. İlaçlar (dopamin, glukokortikoidler, bexaroten)

Periferal (ekstratiroidal) hipotiroidizm

- a. Tüketim hipotiroidisi (masif infantil hemonjiom)

b. MCT8, SECISBP2 veya TR β kodlayan genlerde mutasyon (tiroid hormon rezistansı)

2.1.4. Klinik Bulgular

Hipotiroidizm tiroid hormonlarının yetersizliğinin derecesine ve altta yatan hastalığın türüne bağlı olarak, hemen hemen tüm organları değişik oranlarda etkileyebilir.

2.1.4.1. Deri ve Ekleri

Hipotiroidizm, dermis ve diğer dokuların yapılarında bulunan hyaluronik asidin birikimine neden olur (4). Bilindiği gibi hyaluronik asit, ileri derecede yerleşmiş hipotiroidizm tablosunda miksödem görünümünü ve cildin kalınlaşmasına neden olan müsinöz ödeme yol açar. Miksödematöz doku, karakteristik olarak gode bırakmaz ve el, ayak sırtlarıyla supraklavikular bölgede yerleşir. Hyaluronik asit, dilde büyümeye neden olabildiği gibi, faringeal ve laringeal mukoz membranların kalınlaşmasına da yol açabilir.

Deri, şiş görünüme ek olarak kutanöz vazokonstrüksiyon nedeniyle soluk ve soğuktur. Anemi solukluğa katkıda bulunabilir, hiperkarotenemi nedeniyle de cilt sarımsı renkte görünür fakat skleralarda ikter tablosu görülmez. Ter ve yağ bezlerinin sekresyonlarının azalması, ihtiyoz benzeyen, cildin kuru ve kaba görünümüne neden olur. Yara iyileşmesi gecikebilir, kapiller frajilite arttığı için kolay morarma görülebilir. Saçlar kuru, kırılabilir, palaklığı azalmış ve dökülmeye meyillidir. Hipotiroidiye özgü olmamakla birlikte, kaşların lateralinde kayıp meydana gelebilir, tırnaklar kırılabilir ve büyüme hızı yavaştır.

Hashimoto tiroiditi olan hastalarda, pigmentasyon kaybıyla karakterize otoimmün bir durum olan vitiligo, birlikte bulunabilir. Vitiligo, azalmış hormon etkisiyle değil, otoimmün poliendokrinopati sendromlarının komponenti olarak görülür (5).

2.1.4.2. Kardiyovasküler Sistem

Tiroid hormonlarının pozitif inotropik ve kronotropik etkileri vardır. Bu nedenler hipotiroidizmde istirahatte kardiyak output ve kan volümü azalmış, periferik vasküler direnç artmıştır. Söz konusu hemodinamik değişiklikler sonucunda da nabız basıncı daralır, dolaşım zamanı uzar ve dokulara ulaşan kan akımı azalır. Çoğu dokuda kan akımı azalması ile orantılı olarak oksijen tüketimi de azalmış olduğundan, arteriovenöz oksijen gradiyenti korunur (6, 7).

Yaygın primer hipotiroidizmde, direk grafilerde kalp gölgesi büyümüştür ve oskültasyonda kalp sesleri yoğunluğunda azalma hissedilir. Bu bulgular, glikozaminoglikan ve proteinden zengin sıvının perikardiyal kese içerisinde büyük oranda birikmesi sonucu veya kalp boşluklarındaki dilatasyona bağlı oluşabilir. Perikardiyal effüzyon, nadiren tamponada yol açar (8).

Elektrokardiyografik değişiklikler arasında; sinüs bradikardisi, PR aralığında uzama, P dalga ve QRS kompleksi amplitüdünde azalma, ST segment değişiklikleri, düzleşmiş ve ters dönmüş T dalgaları sayılabilir. Ekokardiyografik değerlendirmede, aşikar hipotiroidi veya bazı subklinik hipotiroidili olgularda da, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptanmıştır. Bu değişiklikler hipotiroidizm düzeltildiğinde normale dönmüştür (9).

Hipotiroidizm total ve LDL-K düzeylerinin yükslemesine neden olur ve bu değişiklikler tiroksin replasmanı ile normale döner. Bazı hastalarda serum trigliserid ve C-reaktif protein yükseklikleri de görülebilir. HDL-K düzeyleri tiroid hormonu düzeylerinden etkilenmemektedir (10).

Hipotiroidizmin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu gösterilse de, bazı çalışmalarda bu ilişki kanıtlanamamıştır. TSH düzeyi 4.0 mU/L üzerinde ve FT4 düzeyleri normal olan 1149 postmenopozal kadın hastanın prospektif olarak izlendiği Rotterdam çalışmasında; lipid düzeyleri ve vücut ağırlığı kontrol edildikten sonra bile, aort aterosklerozu prevalansı 1.7, myokard infarktüsü prevalansı 2.3 kat yüksek bulunmuştur. The Whickham çalışmasında ise subklinik hipotiroidi

hastalarında 20 yıl sonunda kardiyovasküler mortalite artışı izlenmemiştir. Amerika'da 65 yaş ve üstü aşikar ve subklinik hipotiroidi hastaların 10 yıldan daha uzun süre izlendiği çalışmada ise, kardiyovasküler sonuçlarda ve mortalite de artış saptanmamıştır (3, 11, 12).

2.1.4.3. Solunum Sistemi

Hipotiroidizmde plevral efüzyon, genellikle radyolojik değerlendirme sırasında tespit edilir ve sıklıkla dispneye yol açmaz. Akciğer volümleri genellikle normal olmasına karşın, maksimal solunum ve diffüzyon kapasiteleri azalmıştır. Ağır hipotiroidizmde, solunum kaslarının miksömatöz tutulumu ve depresyonuna bağlı olarak gelişebilen hipoventilasyon ve CO₂ retansiyonu, miksödem komasının ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir. Obstruktif uyku apne sendromu siktir ve ötiroidinin sağlanması ile düzelir (13).

2.1.4.4. Gastrointestinal Sistem

Çoğu hastada iştah azalmasına rağmen kilo artışı mevcuttur. Bu kilo artışı dokularda hidrofilik glikoprotein depositlerinin retansiyonuna bağlı olarak görülür ve genellikle vücut ağırlığının %10'unu aşmaz. Azalmış gıda alımıyla birlikte peristaltizmin de azalması sık görülen kabızlık şikayetinin ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Azalmış peristaltizm fekal impaksiyona yol açabilir. Abdominal distansiyon görülebilir, kolik ağrısı ve kusma eşlik ettiğinde mekanik ileus ile karışabilir (14).

Organik obstruksiyonlarda görülebilen serum karsinoembriyonik antijen yüksekliği, yalnız hipotiroidizm durumlarında da görülebilir. Asit, hipotiroidizmde sık görülmez, görüldüğünde genellikle plevral ve perikardiyal efüzyonla birlikte. Perikardiyal ve plevral efüzyonlarda görüldüğü gibi asit sıvısında protein ve glikozaminoglikanlardan zengindir (15). Karaciğer fonksiyon testleri genellikle normal olmakla birlikte, bozulmuş klirens nedeniyle yüksek bulunabilir. Safra kesesi kontraksiyonu azalmış olup safra kesesi taşı oluşumuna etkisi bilinmemektedir (16).

Maksimal histamin stimülasyonu sonrası aklorhidri, primer hipotiroidizmi hastalarda görülebilmektedir. Gastrik paryetal hücrelere karşı gelişen antikolar, hipotiroidizmi olguların üçte birinde görülmektedir. Hipotiroidizmi hastalarda pernisiyöz anemi sıklığı %12 olarak bildirilmiştir. Pernisiyöz anemi ve gluten enteropatisi gibi hastalıklarla birlikteliği, primer hipotiroidizmin patogeneğinde otoimmünitenin rolünün bulunduğunu telkin etmektedir (17).

2.1.4.5. Santral ve Periferik Sinir Sistemi

Santral sinir sisteminin gelişiminde tiroid hormonları önemli bir rol oynamaktadır. Tiroid hormonlarının fetal yaşamda ya da doğumdaki yetersizliği, nörolojik defisitlere neden olabilir. Söz konusu bu durum doğum sonrası erken dönemde düzeltilmediğinde hasarlar kalıcı olabilir. Erişkin dönemdeki sorunlar ise çoğu kez tiroid hormon replasmanı ile iyileşir.

Serebral kan akımı azalır fakat oksijen tüketimi genellikle normaldir, bu bulgu diğer dokularda olanın aksine, beyin dokusunda oksijen tüketiminin tiroid hormonundan bağımsız olduğunu göstermektedir. Şiddetli durumlarda ise, azalmış serebral kan akımı serebral hipoksiye neden olabilir (18).

Tiroid hormon yetersizliğinde, tüm entellektüel fonksiyonlarda yavaşlama görülür. Harekete başlamada ve anlama kabiliyetinde güçlük, unutkanlık, uyuşukluk hali ile birlikte uyuklama bulunabilir. Bu nedenle söz konusu durum yaşlı hastalarda senil demans ile karıştırılabilir. Paranoid ve depresif tipte psikiyatrik bozukluklar da sıktır. Özellikle miksödem komasında epileptik nöbetlerin görülebildiği bildirilmiştir. Karanlığa adaptasyondan sorumlu pigment sentezindeki yetersiz sentez nedeniyle gece körlüğü görülebilir. Sekizinci kranial sinirin miksödemi ve seröz otit perseptif tipte işitme kaybına neden olabilir. Bu tip işitme kaybı, iyodun organifikasyon defekti ile karakterize Pendred sendromunda görülebilir ancak işitme kaybı hipotiroidiye bağlı değildir (19).

Dil ve larinksin miksömatöz infiltrasyonu nedeniyle, boğuk, anlaşılmaz, kaba ses görülebilir. Vücut hareketleri yavaşlamıştır, serebellar ataksi ortaya

çıkabilir. Median sinir etrafında glizkoaminoglikan depolanmalarına bağlı karpal tünel sendromu görülebilir. Tendon refleksleri özellikle gevşeme fazı süresince yavaşlamıştır. Bu durum sinir iletiminde gecikmeden ziyade, kas kontraksiyonu ve gevşemesindeki yavaşlamaya bağlıdır (20).

2.1.4.6. İskelet Sistemi : Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması

Tiroid hormonu, normal büyüme ve iskelet maturasyonu için gereklidir. Büyüme gelişme geriliği, protein sentezinde meydana gelen bozukluk, büyüme hormonu ve insülin like growth faktör 1 (IGF-1) düzeylerindeki azalma nedeniyle ortaya çıkar. Puberte öncesi kemik matürasyonunda önemli rol oynayan tiroid hormonunun eksikliği, yaşamın erken yıllarında epifizyal disgenezise neden olabilir. Lineer büyümede bozulma dwarfizme yol açar. Hipotiroidizme uzun süre maruz kalan çocuklar, yeterli tedavi edilseler bile hedeflenen boy uzunluğuna erişememektedir (21,22).

Kalsiyumun üriner atılımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalmıştır. Ancak kalsiyumun fekal atılımı ile fosforun üriner ve fekal atılımı değişiklik gösterir. Kalsiyum depoları ve döngü hızı azalmıştır ve bu değişiklikler kemik formasyonu ve rezorbsiyonun azaldığını göstermektedir. Parathormon (PTH) ve aktif D vitamini (1,25(OH)2D₃) düzeyleri de artmıştır. Çoğu kez serum fosfor ve kalsiyum düzeyleri normaldir ancak serum kalsiyum düzeyinde ılımlı artış görülebilir. Alkalen fosfotaz seviyeleri infantil ve juvenil hipotiroidizmde genellikle düşük bulunur (23, 24, 25).

2.1.4.7. Renal Fonksiyon : Su ve Elektrolit Metabolizması

Hipotiroidizmde renal kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı, tubuler reabsorbsiyon ve maksimal sekretuar kapasite azalmıştır. Üre ve kreatinin düzeyleri normaldir fakat ürik asit düzeyleri artmış bulunabilir. Su eksresyonu,renal perfüzyon azalmasına benzer olarak, nefronun distal segmentine gelen volümün azalmasına bağlı olarak, konsantrasyon yeteneği bozulabilir ve proteinüri görülebilir. Bu değişiklikler, tiroid hormon tedavisi ile normale döner.

Dokularda biriken hidrofilik depozitler sonucunda meydana gelen su eksresyonundaki azalma ve su retansiyonu sonucunda plazma volümü azalmış olmasına rağmen total vücut suyu artar. Bu artış hiponatremiye neden olabilir. Potasyum düzeylerinde değişiklik beklenmezken, magnezyum konsantrasyonlarında artış görülebilir (26, 27).

2.1.4.8. Hematopoetik Sistem

Azalmış oksijen gereksinimi ve eritropoetinin üretimindeki azalma sonucunda eritrosit miktarında azalma görülür ve sıklıkla normokromik normositik anemi tablosu izlenir. Daha seyrek olarak B12 vitaminindeki eksiklik nedeniyle anemi makrositik olabilir. Primer hipotiroidizmde pernisiyöz anemi insidansı yüksek iken, pernisiyöz anemili hastalarda aşikar hipotiroidi %12, subklinik hipotiroidi %15 oranında görülmektedir. Malabsorbsiyon veya diyetteki folat eksikliğine bağlı olarak makrositik anemi gelişebilir. Menoraji sıklığındaki artış ve aklorhidri nedeniyle demir absorpsiyonundaki azalma da mikrositik hipokromik aneminin gelişmesine neden olabilir (28).

Lökosit ve trombositlerin sayıları yeterli iken, trombosit adezyonunda bozukluklar görülebilir. Pernisiyöz anemi veya belirgin folat eksikliğinde periferik kanda ve kemik iliğinde karakteristik değişiklikler bulunabilir. Faktör VIII ve Faktör IX düzeylerinde meydana gelen azalma neticesinde intrinsek pıhtılaşma mekanizmaları bozulabilir. Bu durum artmış kapiller frajilite ve azalmış trombosit adezyonu ile birlikte olduğunda hemorajik olay görülme olasılığı artar (29, 30).

2.1.4.9. Hipofiz ve Adrenokortikal Fonksiyon

Primer hipotiroidizmin uzun sürmesi durumunda, tirotrof hücrelerin hiperplazisi hipofiz bezinde büyümeye neden olabilir. Seyrek olarak bu büyüme sonucunda diğer hipofiz hormonlarının fonksiyonlarına azalma meydana gelebilir ve hipofiz yetersizliği tablosu veya kitle etkisine bağlı görme alanı defekti gelişebilir. Ağır hipotiroidizmlili hastalarda TRH düzeylerindeki artış, TSH ile birlikte prolaktin hormonunun yükselmesine neden olabilir. Söz konusu bu durum bazı hastalarda da galaktorenin

görülmeye yol açabilir. Tiroid hormonu tedavisi ile prolaktin ve TSH düzeylerinin normale dönmesi ile galaktore kaybolur (31, 32).

Hepatik 11 β -hidroksi steroid dehidrogenaz tip 1 (11 β HSD) enzimindeki azalmaya bağlı olarak kortizolün döngü hızı azaldığı gibi, 24 saatlik idrarda kortizol atılımı ve 17 OH kortikosteroid miktarında da azalma görülür fakat plazma kortizol düzeyleri genellikle normal sınırlardadır. İnsülin hipoglisemi testinde plazma kortizol yanıtı bozulmuş bulunabilir. Subklinik adrenal yetersizlik, uzun süreli hipotiroidizmde, ağır stress veya hipotiroidizmin L-tiroksin ile tedavisine bağlı olarak aşikar adrenal yetersizlik haline dönüşebilir. Aldosteron döngü hızı azalmış fakat plazma düzeyi normaldir. Plazma renin aktivitesi azalmıştır, buna karşın anjiyotensin II'ye karşı hassasiyet artmıştır (33, 34).

2.1.4.10. Reprodüktif Sistem

Tiroid hormonları erkek ve kadınlarda seksüel gelişimi ve üreme fonksiyonlarını etkiler. Tedavi edilmediğinde infantil hipotiroidizm, seksüel maturasyon bozukluklarına neden olur. Juvenil hipotiroidizm ise pubertede gecikme ve anovulatuvar siklus görülebilir. Paradoksik olarak, yükselmiş TSH düzeylerinin LH reseptörünü uyarması sonucu nadir de olsa, puberte prekoks gelişebilir (35).

Kadınlarda, yaygın hipotiroidizm azalmış libido ve ovulasyon yetersizliği ile ilişkili olabilir. Progesteron sekresyonunda yetersizlik nedeniyle endometrial proliferasyon devam eder ve menstrüel siklus düzeninde bozukluklara yol açabilir. Bu değişiklikler LH sekresyonu ve/veya pulse sıklığında ve amplitüdündeki yetersizliğe bağlı olarak gelişebilir.

Fertilite azalmıştır, spontan abortuslar ve preterm doğum eylemi sıklığı artmasına rağmen çoğu gebelik başarılı şekilde sonlanır. Hashimoto tiroiditi olan hastalarda, otoimmün poliendokrin sendromların bir parçası olarak primer ovaryan yetersizliğe de rastlanabilir. Erkeklerde ise, azalmış libido, impotans ve oligospermiye neden olabilir (36, 37).

2.1.4.11. Enerji Metabolizması: Protein, Karbonhidrat ve Lipid Metabolizması

Hipotiroidizmde, yavaşlamış metabolik hız nedeniyle ısı üretimi ile birlikte enerji metabolizması azalır; iştahsızlık, soğuk intoleransı ve hafifçe düşük vücut ısısı görülebilir. Protein sentezi ve yıkımı azalır, özellikle yıkımdaki azalma nedeniyle üre dengesi hafifçe pozitifdir. Protein sentezindeki azalma, iskelet ve yumuşak doku büyümesindeki azalmaya neden olan faktörlerden birisidir. Proteine karşı kapiller permeabilite artmıştır, bu nedenle efüzyonda ve serebrospinal sıvıda protein içeriği yüksek bulunur. Albumin sentezine göre yıkım daha fazla azaldığından albumin havuzu artmıştır.

İskelet kası ve adipoz dokusundaki glukoz kullanımı azalmıştır. Tiroid hormonu, GLUT-4 ekspresyonunu uyarmaktadır ancak hipotiroidizmde GLUT-4 düzeyi azalmıştır. Bununla birlikte glukoneogenez de azaldığından hipotiroidizmin glukoz düzeyi üzerine net etkisi oldukça azdır. İnsülin degradasyonunun yavaşlamasına bağlı olarak eksojen insüline duyarlılık artabilir. Diyabetik hastalarda gelişen hipotiroidi sonucunda, insülin gereksiniminde azalma görülebilir (38).

Lipidlerin sentez ve yıkımında da azalma gözlenir. Yıkım, senteze göre daha fazla azaldığından net etki LDL ve trigliserid birikimi lehinedir. Lipid yıkımında azalma, post heparin lipolitik aktivite ile birlikte azalmış LDL reseptör düzeylerinde azalmayı yansıtır. Plazma serbest yağ asidi düzeyleri azalmıştır, açlık, katekolaminler ve büyüme hormonuna serbest yağ asidi yanıtı bozulmuştur. Tüm bu anormallikler L-T4 tedavisi ile düzelebilmektedir (39).

Hipotiroidisi nedeniyle tedavi gören ve hipotiroidi tanısının farkında olmayan olguların da dahil edildiği 25 862 kişilik bir çalışmada, TSH düzeyleri ve total kolesterol arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. LDL kolesterolde yükselme, çok sayıda subklinik ve aşikar hipotiroidi çalışmalarında

gösterilmiştir. Çoğu çalışma, serum HDL ve trigliserid düzeylerinin hipotiroidizmden etkilenmediğini ortaya koymuştur (40,41).

2.1.5. Laboratuvar Değerlendirme

Hipotiroidizmin en sık nedeni olan primer hipotiroidizmde, serum TSH düzeyleri yüksektir. Hipotiroidizmden şüphelenilen bir hastanın değerlendirmesine serum TSH ve FT4 düzeyleri ile başlanmalıdır. Hipotiroidizm ilerledikçe serum TSH düzeyindeki artış daha belirginleşir, serum FT4 düzeyindeki azalma dikkati çeker. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte serum FT3 düzeyinde de düşüş görülür. Normal serum FT3 düzeyleri, periferal sentez yoluyla ve artan TSH düzeylerinin tiroid dokusundan T3 hormon sekresyonunu artırması ile sağlanır. Ek olarak serum T4 düzeyi düştüğünde D2 enzimi ile T4'ün T3'e dönüşümünün artmasına bağlı olarak serum T3 konsantrasyonu genellikle normal sınırlar içerisinde bulunur (42).

Santral hipotiroidizm; laboratuvar olarak genellikle serum FT4 düzeylerinin azalmasına karşın serum TSH düzeylerinin normal veya düşük olması ile primer hipotiroidizmden ayrılabilir. Antitiroid ilaçlarla tirotoksikoz tedavisinden bir süre sonrasında kadar, serum TSH ve FT4 düzeyleri birlikte düşük bulunabilir. Primer hipotiroidizimli hastalarda anti TPO pozitifliği otoimmün tiroid hastalığını işaret ederken, anti TPO negatifliği geçici hipotiroidizm, infiltratif tiroid hastalıkları, eksternal radyasyon öyküsünü düşündürür. Hashimoto hastalığında anti TPO antikoru %80-90 oranında pozitif bulunur. Anti TPO antikorunun negatif bulunması Hashimoto hastalığını reddettirmez.

2.1.6. Sınıflandırma

2.1.6.1. Kazanılmış Nedenler

2.1.6.1.1. Hashimoto Tiroiditi

İlk kez 1912 yılında Dr. Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanan ve Hashimoto tiroiditi, kronik tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr, otoimmün guatr olarak da adlandırılmaktadır. Klasik olarak genç-orta yaş

grubundaki kadınlarda, tiroid bezinde ağrısız ve diffüz büyüme ile ortaya çıkar. Önceleri seyrek olduğu düşünülen, genellikle cerrahlar tarafından operasyon sırasında veya patoloğlar tarafından operasyon sonrasında tanınabilen hastalık, günümüzde ince iğne biyopsisin yaygın kullanımı ve otoantikörlerin serolojik olarak tespit edilebilmesi sayesinde artan sıklıkla görülmektedir. Bugün için en sık görülen tiroid bezi rahatsızlıklarından biri haline gelmiştir (43).

2.1.6.1.1.1. Patogenez

Otoimmün tiroiditte, immünolojik etki, Graves hastalığında görüldüğü gibi uyarıcı değil, agresif ve destrüktiftir. Hastalığın HLA-DR3 ile ilişkili olabilen atrofik formu ve HLA-DR5 ile ilişkili olabilen guatröz formu olmak üzere iki formu rapor edilmiştir. UK Caucasian vaka kontrol çalışmasında, Hashimoto tiroiditi ile Graves hastalığı arasındaki farkın HLA-class II bölgesindeki farklardan kaynaklanabileceği gösterilmiştir (44). Yakın zamanlarda non-MHC class II genler de araştırılmış, T-hücre aracılı immün fonksiyonda negatif düzenleyici olan sitotoksik T hücre antijen-4 (CTLA-4) arasında ilişki gösterilmiştir. Literatürde ZFAT (zinc-finger gene in AITD susceptibility region gene), tiroglobulin geni ve PTPN22 (protein tyrosine phosphatase-22) genleri ile otoimmün tiroid hastalığı arasında ilişkiyi gösteren yayınlar da bulunmaktadır (45).

Otoimmüniteye yol açan faktörler arasında, yüksek miktarda iyot alımı, selenyum yetersizliği, sigara içimi, infeksiyöz hastalıklar (kronik hepatit C) ve ilaçlar sayılabilir. Yüksek miktarda iyoda maruziyet, tiroglobulin iyodinasyonunu artırarak özellikle genetik zemini bulunan bireylerde antijeniteyi artırabilmekte ve otoimmün süreci başlatabilmektedir. Selenyum eksikliği, glutatyon peroksidaz gibi selenoproteinlerin aktivitelerini azaltmakta, böylece hidrojen peroksit düzeylerinin artmasına yol açarak inflamasyonu ve hastalığı başlatabilmektedir (46).

2.1.6.1.1.2. Patoloji

Guatr genellikle simetriktir. Tutulan hücreler pembemsi renkten sarımsı renk görünümüne kadar değişen renklerde ve lastik kıvamında olma eğilimindedirler. Mikroskopik olarak, diffüz şekilde epitelyal hücre yıkımı, lenfoid selüler infiltrasyon ve fibrozis mevcuttur. Daha sonraları Hurthle veya Askenazi hücreleri olarak adlandırılan tiroid hücreleri hafifçe büyük , asofilik boyanma karakterindedir. Folliküler aralık ince ve kolloid sıvısı seyrek veya bulunmaz. Genellikle hafif ve orta derecede fibrozis görülür ancak bazı ilerlemiş vakalarda yoğun fibrozis görülür (47).

2.1.6.1.1.3. Klinik

Guatr, Hashimoto hastalığının klasik bulgusudur. Tiroid bezi yavaşça büyür ve rutin değerlendirme veya ultrasonografik inceleme sırasında fark edilebilir. Bazen bezin büyümesi hızlı olabilir, bu durumda ağrı ve hassasiyet izlenebilir. Fizik muayenede bez yüzeyi düz veya pürüzlü olabilir, nodül formasyonu beklenmez. Genellikle her iki lob da büyümüştür, fakat tek taraflı büyüme de görülebilir. Piramidal lobta da büyüme görülebilir ve çevre dokulara bası izlenebilir. Bölgesel lenf nodlarında patolojik büyüme beklenmez.

Klinik olarak, tedavi edilmediğinde mevcut guatr yıllar boyunca değişmeden kalabilir veya yavaşça büyümeye devam edebilir. Başlangıçta ötiroid olan hastalarda hipotiroidizm yıllar sonra gelişebilir. Tiroid lenfoması, Hashimoto hastası olanlarda, hızlı gelişen, ağrılı tiroid bezinin büyüdüğü durumlarda akla getirilmelidir. Guatröz Hashimoto hastalığının atrofik duruma ilerlemesi nadirdir.

2.1.6.1.1.4. Tanı

Tirotoksikoz belirtilerinin olmadığı, diffüz ve sert bir guatr Hashimoto tiroiditini düşündürür. Bu evre laboratuvar olarak değerlendirildiğinde serum TSH düzeyleri normal veya yüksek, FT4 düzeyleri normal veya düşük bulunabilir. Seyrek olarak, tiroid hormonlarında artmış üretim olmadan baskılı

TSH düzeyleri izlenebilir. Bu grup hastalarda RAİU yüksek bulunabilir, fakat serum T4 ve T3 düzeyleri normaldir. Tanı serumda tiroid otoantikörlerinin genellikle yüksek seviyelerde pozitif tespit edilmesi ile doğrulanır. Özellikle Anti TPO antikoru, tiroglobulin antikörüne göre daha sık ve daha yüksek konsantrasyonda pozitif bulunur. Genç hastalarda daha düşük değerler ve bazen saptanamayan otoantikör düzeyleri görülebilir. Bu tür hastalarda düşük titrede otoantikörlerin varlığı, tiroid otoimmünitesinin varlığını telkin edebilir.

2.1.6.1.1.5. Tedavi

TSH düzeyleri normal olan ve asemptomatik hastalarda çoğu kez tedaviye gereksinim duyulmaz. Hipotiroidizmi ya da diffüz guatr olan hastalarda tiroid hormon tedavisi verilebilir. Levotiroksin tedavisi, çevre dokulara bası bulguları olanlar, iri guatrlı olgularda ve kozmetik sorun yaratanlarda endikedir.

Glukokortikoid tedavisi guatr regresyonuna ve otoantikör düzeylerinde azalmaya yol açsa da, önerilmemektedirler.

2.1.6.1.2. İyot Yetersizliği

Endemik guatr, iyot yetersizliğinin görüldüğü bölgelerde ortaya çıkmaktadır. Bu tablo, dünyada 200 milyon insandan fazlasını etkilemesi nedeniyle büyük halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. En sık Alpler, Himalayalar, Ant Dağları gibi dağlık bölgelerle, Amerika'da Missisipi Vadisi ve Büyük Göller yöresinde görülmektedir. İyot yetersizliği ülkemizde de büyük bir halk sağlığı problemi nedenidir (48).

İyot klirens hızı ve RAİU artmış, üriner atılımı azalmıştır, gerçek iyot tutulumu ise normal veya azalmıştır. İlimli iyot yetersizliği bölgelerinde, serum T4 konsantrasyonu genellikle normalin alt sınırındadır fakat yaygın yetersizlik bölgelerinde ise azalmıştır. Yine de bu bölgelerde yaşayanların çoğunda, T3 sentezindeki artış ve tiroidal D1 ve D2 aktivitelerindeki artıştan dolayı hipotiroidi tablosu görülmez. Serum TSH değerleri tipik olarak normalin üst sınırındadır.

Endemik guatr insidansı, iyotlu tuz ve un kullanımı ile büyük oranda azaltılmıştır. Tiroid hormon sentezinin yeterli olması için günlük 150-300 mcg iyot alımı gereklidir (49, 50).

2.1.6.1.3. İyot Fazlalığı

İyodun organik veya inorganik olarak büyük dozlarda uygulanması ile hipotiroidizm ortaya çıkabilmektedir. İyot içeren radyokontrast ajanların veya amiodarone kullanımına bağlı olarak hipotiroidizm görülebilmektedir. Deniz ürünlerini fazla miktarlarda tüketildiği Japonya'daki Hokkaido adasında olduğu gibi endemik olarak da görülebilmektedir.

Yüksek dozlarda alınan inorganik iyot alımı, Wolff-Chaikoff etkisi olarak bilinen iyodun organifikasyonunu inhibe etmektedir. Birkaç hafta sonrasında tiroid bezi bu etkiden kurtulur. Wolff-Chaikoff etkisinin uzun süreli devam etmesi hipotiroidizme neden olur (51).

2.1.6.1.4. İlaçlar

Tiroid hormon sentez veya salınımında bozukluklara yol açabilen ilaçlar, değişen derecelerde hipotiroidizme neden olabilirler. Örneğin hipertiroidizmin tedavisinde kullanılan antitiroid ilaçlar (metimazole, karbimazol, propiltiourasil) uzun süre, yüksek dozda verildiklerinde hipotiroidizme neden olurlar. Perklorat ve tiyosiyanat gibi günümüzde nadir olarak kullanılan ajanlar, tiroidin iyot alımını bloke ederek hipotiroidizme yol açabilirler. Lityum iyotla benzer etki gösterir ve tiroid hormon sentez ve salınımını inhibe eder. Uzun süreli lityum kullanımı sonrası guatr %50, subklinik hipotiroidizm %20, aşikar hipotiroidizm %20 oranında görülür. Fenol deriveleri, benzoik asit bileşikleri, oral sulfanilüre bileşikleri, fenilbutazon, aminoglutetimid ve çok sayıda ajan tiroid fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek hipotiroidizme neden olabilirler. Tirozin kinaz inhibitörleri de tiroid fonksiyonlarını ve hormon metabolizmasını sıklıkla etkilemektedirler. İmatinib ve motesanib tiroid fonksiyonları üzerine etkili değilken, hipotiroidili hastaların kullanmakta

olduğu tiroid hormonu replasman dozlarında artışa neden olabilirler. Buna karşın, sunitinib ve sorafenib kullanımına bağlı primer hipotiroidizm gelişme sıklığında artış gözlenebilir (52, 53, 54).

Hepatit B/C ve çeşitli malignitelerin tedavisinde kullanılan interlökin-2 veya interferon- α , %5-20 hastada anti-TPO antikörlerinin pozitifleşmesine ve tiroid hormon testlerinin bozulmasına neden olabilirler. İnterferon- α , otoimmün veya non-otoimmün hipotiroidiye sebep olabilir. Bu nedenle, tedaviye başlamadan önce hastaların hipotiroidi açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (55).

2.1.6.1.5. Konjenital Nedenler

Konjenital hipotroidizm her 3500 yenidoğanın birinde görülür. Hormon sentezindeki genetik geçişli defektler, bu hastaların %10-15 kadarından sorumlu olup, genellikle otozomal resesif olarak kalıtılır. Konjenital hipotiroidizm, TSH reseptör blokan antikörlerin varlığı ve iyot fazlalığına bağlı iyodun transplasental geçişinin artması nedeniyle geçici olarak görülebilmektedir (56).

2.1.6.1.5.1. İyot Transport Defekti

Sodyum iyot simporter (NIS) proteinindeki defekte bağlı olarak iyodun transportundaki kusur, tiroid bezi, tükrük bezi ve gastrik mukozada iyot transportunu bozmaktadır. Hafif NIS mutasyonlarında, iyot verilmesiyle normal hormon sentezi sürdürülebilir (57).

2.1.6.1.5.2. Tiroid Peroksidaz Fonksiyonunda ve Ekspresyonunda Defekt

İyodotironinlerin normal sentezi için gerekli TPO proteinindeki kantitatif ve kalitatif anormallikler, 1/66 000 infantta görülmektedir. Bugüne kadar literatürde 16 mutasyon bildirilmiştir (58).

2.1.6.1.5.3. Pendred Sendromu

En sık presentasyonu, sensörinöral işitme kaybının eşlik ettiği iyod organifikasyonunda defekt birlikteliğidir. İyodun folliküler lümen içine alınmasını sağlayan pendrini kodlayan PDS geninde anormallik sonucu görülür (59).

2.1.6.1.5.4. Defektif Tiroglobulin Sentezi

Konjenital hipotiroidizmli ailelerde çok düşük bir oranda görülür. Bazı defektler translasyon anomalilerine yol açarken, bazı defektler de tiroglobulin molekülünün endoplazmik retikulumda işleme sürecinde bozukluklara yol açmaktadır (60).

2.1.6.1.5.5. İyodotirozin Dehalogenaz Defekti

İyodotirozin Dehal1b genindeki anormallik sonucunda, iyodun intratiroidal ve periferal deiyodinizasyonunda defekt meydana gelir. Bu defekt sonucu iyot, tiroid glandında hızlıca birikir ve hızlıca salınır (61).

2.1.6.1.6. İnfiltratif Nedenler

İnfiltratif hastalıklar veya fibrozis ile seyreden hastalıklar hipotiroidizme neden olabilirler. Riedel struması'nda guatr eşlik edebilir ve %30-40 hastada hipotroidi izlenir. Amiloidozis, hemokromatozis, sistinozis ve skleroderma gibi hastalıkların seyrinde de hipotroidi gelişebilir (62).

2.1.6.1.7. Postablatif Hipotiroidizm

Cerrahi. Tiroid karsinomları nedeni ile uygulanan total tiroidektomi sonrası hipotiroidizm, neredeyse tüm hastalarda görülür. Fonksiyonel remnant doku varlığında ise hipotiroidizm değişik oranlarda görülebilir. Graves hastalığı veya multinodüler guatr nedeniyle subtotal rezeksiyon uygulanan hastalarda hipotroidi görülme sıklığı, rezidü doku miktarı, devam eden otoimmün destrüksiyona bağlı olarak değişebilir. Hipotiroidizm, genellikle cerrahi sonrası ilk bir yıl içinde sık görülür (63).

Radyoaktif iyot tedavisi (RAİ). Daha sık Graves hastalığının tedavisi için kullanılan RAİ tedavisi sonrasında görülür. Hipotiroidizm sıklıkla RAİ tedavi sonrası ilk bir yıl içinde gelişir, sonraki yıllarda ise görülme sıklığı yıllık olarak %0.5-2 oranında artmaktadır. Tedavi sonrası hipotiroidizm insidansının, tedaviden 10 yıl sonrasında %70'e varan oranlarda görüldüğü bildirilmiştir. Toksik nodüler ya da toksik multinodüler guatr nedeniyle uygulanan RAİ tedavisi sonrası hipotiroidizmin gelişme sıklığı daha seyrekdir (%6-13) (64).

Eksternal Radyasyon. Malign hastalıkların seyrinde boyun bölgesine uygulanan radyasyon sonrası hipotiroidi gelişebilir. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastalarda, uygulanan radyasyon sonrası hipotiroidizm gelişme sıklığı %25-50 olarak bildirilmiştir. Özellikle, tedavi sırasında boyun bölgesine koruma uygulanmayanlarda ve tedavi öncesinde iyot içeren radyokontrast madde verilen hastalarda hipotiroidizm daha sık görülmektedir. Baş boyun kanserleri için uygulanan radyoterapi tedavisinin üçüncü yılında aşikar hipotiroidizmin görülme oranı %15 olarak rapor edilmiştir. Akut lösemi veya aplastik anemi nedeniyle kemik iliği transplantasyonu uygulanan hastalarda, total vücut ışınlaması sonrası hipotiroidizm, bir yıl sonrasında %25 hastada izlenmiş olup, bunların yarısında da tiroid fonksiyonları daha sonra normale dönmüştür (65).

2.1.6.1.8. Geçici Hipotiroidizm

2.1.6.1.8.1. Subakut Granülamatöz Tiroidit (De Quervain Tiroiditi)

Genellikle boyunda hassasiyet, ağrı ve rahatsızlık hissi ile birlikte tiroid bezi diffüz olarak irermiştir. Hastalığın başlangıcında geçici tirotoksikoz ardından çoğu kez ötiroidi, nadiren de olsa kalıcı hipotiroidi gelişebilir. Hastalığın yıllık insidansı 12/100000 olup, kadınlarda erkeklere oranla 3-5 kat daha fazla görülür. Subakut granülamatöz tiroiditler %90-95 oranında viral nedenlere bağlı olarak gelişir. Bu tabloda otoimmünitenin primer rolü yok denecek kadar azdır. Hastalığın başlangıç döneminde klinik bulgulara ek olarak, laboratuvar bulgusunda genellikle hipertiroidizm tablosu izlenir,

yaklaşık 2-6 hafta süren bu tabloyu genellikle asemptomatik, subklinik veya aşikar hipotiroidi tablosu izler. Eritrosit sedimentasyon hızı (> 100 mm/h), C-reaktif protein ile tiroglobulin seviyeleri yüksektir ve tiroid otoantikörleri genellikle negatiftir veya düşük titrelerde saptanır. Hastaların büyük çoğunluğunda nonsteroid antiinflatuar veya steroid tedavisi ile semptomlar kontrol altına alınır. Hastalarda gelişen hipotiroidizm genellikle tedavi gerektirmez fakat semptomatik hipotiroidizmi olanlarda kısa süreli L-T4 tedavisi düşük dozda verilebilir (66).

2.1.6.1.8.2. Ağrısız (Sessiz) Tiroidit

Kronik otoimmün tiroiditlerin bir varyantı olarak kabul edilen bu tablo, geçici hipertiroidizmi izleyen ötiroidizm-hipotiroidizm ve sonrasında ötiroidizm tablosu ile karakterizedir. Çoğu hastada tedavi gerekmez. Tiroid fonksiyon testleri her dört-sekiz haftada bir kontrol edilmelidir. Yaklaşık %10 hastada ağrısız tiroidit epizotları tekrarlar, olguların %20'sinde kalıcı hipotiroidizm gelişebilir (67).

2.1.6.1.8.3. Postpartum Tiroidit

Doğum yapan kadınlarda, doğum sonrası ilk yıl içinde görülen, otoimmün mekanizmalarla oluşturulan destrüktif tiroidit tablosudur. Hastalık daha önce postpartum tiroidit öyküsü bulunanlarda, anti TPO pozitifliği olanlarda ve Tip 1 diyabetli hastalarda daha sık görülmektedir. Hastaların %20-30'unda, doğum sonrası birinci ve dördüncü aylar arasında ortaya çıkan hipertiroidizm tablosu, ardından gelişen ve iki ile altı ay kadar sürebilen hipotiroidi tablosunu ötiroidizm izler. Postpartum tiroiditli hastaların %30 kadarında, başlangıçta görülen hipotiroid ilk faz, düzelmeyerek kalıcı hipotiroidizme ilerleyebilir. Bu yüzden yıllık serum TSH izleminin yapılması önerilmektedir (68).

2.1.6.1.9. Tüketime Bağlı Hipotroidizm

Hipotiroidizmin nadir nedenleri arasında yer alan bu tablo, dev visseral hemanjiomlu ve ilişkili tümörleri olan infantlarda tanımlanmıştır. Klinik ve

laboratuvar bulguları olarak yaygın hipotiroidizm tablosu mevcuttur. Tiroid bezi normaldir, fakat tümörün aşırı miktardaki tip 3 deiyodinaz aktivitesine sahip olması nedeniyle, ekstra tiroidal dokularda üretimden daha fazla oranda tiroid hormon yıkımı mevcuttur. Mümkünse tümörün çıkarılması ile ötiroidizm sağlanabilir (69).

2.1.7. Tedavi

2.1.7.1. Tiroid Hormon Replasmanı Preparatlarının Farmakolojisi

L-tiroksin, ince barsaklardan emiliminin artırılması için sodyum tuzlarıyla birlikte hazırlanmaktadır. Oral olarak alınan T4'ün yaklaşık %80 kadarı intestinal sistemden emilir ve bu emilim açlık durumunda tokluğa göre daha fazladır. Oral alım sonrasında pik konsantrasyonlarına 2-4 saat sonra ulaşır ve günlük replasman tedavisi alanlarda yaklaşık 6 saat süreyle normal düzeyinin üzerinde kalır. T4'ün büyük çoğunluğu, çeşitli dokularda T3'e dönüşür. Dönüşüm sonrasında T3 konsantrasyonlarındaki artış çok yavaş olur ve bu nedenle T3 seviyelerindeki değişiklikler oldukça nadirdir. T4'ün yarılanma ömrü yaklaşık 7 gündür, günde tek doz olarak, sabah kahvaltıdan 20-30 dakika önce kullanılması önerilir. Unutulması durumunda, öğlen yemeğinden 20-30 dakika önce alınması uygun olabilir. Ortalama günlük dozu, yaklaşık 1.6-1.8 mcg/kg dır. Bu doz günlük T4 üretiminden yaklaşık %20 daha fazla olup, primer hipotiroidizmlili hastalarda genellikle normal TSH düzeylerinin sağlanması için yeterlidir. Yaklaşık 7 günlük yarılanma ömründen dolayı, FT4 seviyelerinin kararlı seviyeye ulaşması 6 haftayı bulmaktadır (70).

Liyotironin, L-tiroksine göre daha hızlı emilir ve oral alımdan 2-4 saat sonra pik serum seviyesine ulaşır. Yarılanma ömrü 12-24 saattir. 25-50 mcg dozlarında bile yüksek serum konsantrasyonlarına ulaşılabilir. L-T3 preparatları, genellikle tiroid kanserlerinin I-131 ile ablasyonu veya taramalar öncesinde hipotiroidizm periyodunu kısaltmak veya hipotiroidi semptomlarını azaltmak için kullanılır.

2.1.7.2. Replasman Tedavisi

Hipotiroidili bir olgunun tiroid hormon düzeyinin ötiroidizme ulaşması için gerekli süre, hastanın yaşı, hipotiroidizmin yaygınlığı ve süresi, eşlik eden hastalıkların mevcudiyeti gibi çok sayıda faktöre bağlıdır. Genellikle genç hastalarda, ideal kilo başına 1.6-1.8 mcg L-T4 dozu ile replasmana başlanabilir. Randomize çift kör bir çalışmada, doz artışı yapılmaksızın 1.6 mcg/kg dozunda L-T4 ile tedaviye başlanan grup ile 25 mcg/gün ile tedaviye başlanıp, her dört haftada bir titrasyon yapılarak optimal dozda L-T4 kullanan olgular karşılaştırıldığında; doz artışı yapılmaksızın başlanan tedavinin daha güvenli ve daha pratik olduğu gösterilmiştir. L-T4 tedavisinin sabah ve akşam kullanılmasının tiroid fonksiyonları üzerindeki etkisini karşılaştıran bir çalışmada, akşam L-T4 kullanan olgularda serum FT4 ve FT3 düzeyleri daha yüksek, serum TSH düzeyi daha düşük bulunmuştur. Bu yüzden tabletlerin sabah ya da gece alınması önerilebilir. Tedavi öncesi TSH düzeyleri ile yaklaşık replasman dozu arasında korelasyon bulunmaktadır (71, 72).

L-T4 doz gereksinimi, kişinin ideal vücut ağırlığı ile ilişki gösterir. ideal vücut ağırlığı, L-T4 stabil dozunu sağlamada, özellikle obeslerde veya kas kitlesi artmış olanlarda önemli belirleyicidir. Bu yüzden çoğu kadında 100-150 mcg, çoğu erkekte de 125-200 mcg dozları yeterli olmaktadır (73).

Yaşlı hastalarda, koroner arter hastalığı veya aritmisi bulunan olgularda ya da uzun süredir ileri derecede hipotiroidizmi olan hastalarda tam replasman dozu ile tedaviye başlamaktan kaçınılmalıdır. L-T4 replasman tedavisi ile, kardiyak output artıp sistemik vasküler direnç ve diastol sonu volüm azalacağından, myokardın oksijen ihtiyacı artacaktır. Myokardiyal iskemiden kaçınmak için, günlük 25 mcg ile tedaviye başlanıp, normal serum TSH düzeyleri sağlanana kadar 6-8 haftada bir 25 mcg dozlarındaki artışlarla titrasyon yapılmalıdır. Aynı şekilde, uzun süre yaygın hipotiroidizme maruz kalanlarda, olası psikoz ve ajitasyona neden olmamak için düşük doz titrasyonu ile idame dozuna ulaşılması tercih edilmelidir (74).

Tam doz ile replasman tedavisine başlanan hastalarda, tedavinin etkinliğini değerlendirmek için yaklaşık 6-8 hafta sonra serum TSH ve FT4 düzeylerinin bakılması uygundur. Serum TSH düzeyine göre hafif doz değişiklikleri yapılmalıdır. Doz değişikliği yapılacak olguların değerlendirmeleri 6-8 hafta sonra tekrarlanmalı, ötiroidi sağlandığında 6 ay sonra, daha sonra da yıllık kontrollerle izlenmelidir. Santral hipotiroidi ve TSH supresyonu istenen durumlarda replasman dozu değerlendirmeleri için serum TSH ölçümü yerine serum FT4 ve FT3 ölçümleri kullanılmalıdır.

2.1.7.3. Tedavinin Yan Etkileri

Uzun süreli L-T4 tedavisi sırasında, takipler uygun şekilde yapıldığında tedavinin komplikasyonlara neden olması beklenmemektedir. Yapılan çalışmalarla uzun dönem tedavinin mortalite ve morbiditeyi artırmadığı gösterilmiştir (75). Serum TSH düzeyini baskılayacak düzeylerde verilen L-T4 tedavisi ise kalp ve kemik metabolizması üzerinde bazı olumsuzluklara neden olabilir. Serum TSH düzeyinin 0.1 mU/L'nin altında bulunmasının atrial fibrilasyon gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (76). Bu dozlar sol ventrikül hipertrofisine neden olabildiği gibi iskemik kalp hastalığı riskinde de artışa yol açabilmektedir.

Serum TSH düzeyini baskılayan dozlarda L-T4 kullanılmasının kemik kaybına neden olabileceği gösterilmişse de, bazı çalışmalarda bu durum doğrulanmamıştır. L-T4 replasman tedavisi kullanan 17684 kişinin fatal ve nonfatal kardiyovasküler hastalıklar, aritmiler ve kırıklar açısından değerlendirildiği bir çalışmada, olgular serum TSH düzeyine göre yüksek (>4.0 mU/L), normal (0.4-4.0 mU/L), ve baskılı (< 0.03 mU/L) olarak üç gruba ayrılmış ve yüksek ve baskılı grupta her üç komplikasyonda da artış gözlenmiştir (78). Buna göre, TSH düzeylerini baskılamadan optimal seviyede tutabilen L-T4 dozlarının güvenli olduğu söylenebilir.

2.1.7.4. Doz Değişikliğine Neden Olabilen Durumlar

Tiroid hormonu gereksinimi çeşitli durumlarda değişebilmektedir. Meme kanseri nedeniyle anti östrojen tedavi alanlarda doz ihtiyacı azalırken, çoğu

koşulda ve ilaçların büyük bir kısmı doz ihtiyacında artışa yol açmaktadır. Doz değişikliğine neden olabilen durumlar aşağıda gösterilmiştir.

Tiroid hormonu doz ihtiyacını artıran durumlar

Gebelik

Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

İnce barsak mukozal hastalıkları (sprue)

Jejunioileal by-pass, ince barsak rezeksiyonu

Bozulmuş gastrik asit sekresyonu (atrofik gastrit)

Diyabetik gastroprezi

İlaçlar

Absorbsiyonu engelleyenler (kolestiramin, sukralfat, alüminyum hidroksit, kalsiyum karbonat, ferröz sülfat)

Enzim indüksiyonu yapanlar (rifampisin, karbamazepin, östrojen, fenitoin, sertralin)

T4'ün T3'e dönüşümünü bozanlar (amiodarone)

Deiyodinaz sentezini engelleyenler

Selenyum yetersizliği

Siroz

Tiroid hormonu doz ihtiyacını azaltan durumlar

Androjen tedavisi alan kadınlar

Yaşlılık

2.2.Yaşam Kalitesi

Yıllar boyunca “sağlıklılık” tanımı için morbidite, mortalite ve beklenen yaşam süresi gibi kavramlar esas alınmıştır. Bu terimler fizyolojik veya ruhsal bir hasarın ya da işlev bozukluğunun yalnızca bireyin kendisinde nesnel olarak saptanan etkisini açıklamaya yöneliktir. Son yıllarda bu yaklaşımın, sağlıklılığın değerlendirilmesi ve ölçümünde yeterli olmadığı düşüncesi ortaya çıkmış, kişinin fizyolojik ya da ruhsal bir patolojinin olumsuz etkileri hakkında öznel değerlendirmesi ve farkındalığı daha çok önem kazanmıştır. Bu düşünceyle, hastayı daha bütüncül olarak ele alma, fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan iyilik durumunu ölçme girişiminin bir sonucu olarak “yaşam kalitesi” kavramı ortaya çıkmıştır. İzleyen dönemlerde iyilik hali ve yaşam kalitesini ölçülebilir kılma girişimleri artmış, sağlığın ekonomik, sosyal ve benzeri farklı boyutları da değerlendirme kapsamına alınmıştır (79).

2.2.1. Tanım

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), sağlığı “sadece bir hastalığın veya sakatlığın olmaması değil, aynı zamanda fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir huzur ve iyilik hali içinde olmaktır” şeklinde tanımlamaktadır. Bu tanımda yer alan “tam bir huzur ve iyilik hali içinde olma” vurgusu yaşam kalitesi ile ilişkilidir (80).

Yaşam kalitesi kavramı farklı şekillerde tanımlanabilmektedir. Yaşamın niceliksel değerlendirilmesinin aksine, yaşam kalitesi kişinin öznel olarak yaşamdan memnuniyetini, genel iyilik halini ve işlevselliğini yansıtan bir kavramdır. Farklı kişilere hayatlarının değişik dönemlerinde farklı şeyler ifade eden bir kavram olmasından dolayı belki de en basit tanımı hasta gözüyle hastalık yaşantısı olabilir. Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Grubu'nun tanımı “kişinin yaşadığı kültür ve değer sistemleri çerçevesinde amaçları, beklentileri, standartları ve ilgileri ile ilişkili olarak yaşamdaki pozisyonunu algılayış biçimi” şeklindedir. Bu kavram içinde fiziksel sağlık, ruh sağlığı,

bağımsızlık düzeyi, sosyal ilişkiler, çevre etkenleri ve kişisel inançlar yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre hastalık; "vücudun yapı ve işlevinin bir patoloji veya bozukluk sonucu değişime uğraması hali" olarak tanımlanmıştır. Hastalık kavramında fizyolojik ya da ruhsal bir patolojinin olumsuz etkilerine olan farkındalık yani öznel değerlendirme esastır. Yaşam kalitesi kavramı hastalık ve onun oluşturduğu işlevsellik kaybı ile ilişkili olmakla birlikte daha kapsayıcı ve ondan bağımsız olabilmektedir (81).

2.2.2. Yaşam Kalitesinin Bileşenleri

Yaşam kalitesinin dört temel bileşeni bulunmaktadır. Bunlar; ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik, fiziksel durum ve hastalık/tedavi ile ilişkili belirti ya da bulgulardır. Söz konusu bu durum hem hastanın anlaşılmasında çok yol gösterici olmakta, hem de hastalığın çok boyutlu değerlendirilmesine katkıda bulunmaktadır (82).

2.2.3. Sağlıkta Yaşam Kalitesinin Klinik Yararları

Hekimler için yaşam kalitesi konularının günlük uygulamaları içine dâhil edilmesi ile rutin pratikte göz ardı edilen hasta gözüyle hastalık yaşantısı daha iyi anlaşılabilir. Böylece tıpta hüküm süren paternalistik (babacıl) bakış açısının terk edilerek daha bütünsel (holistik) bir bakış açısına ulaşılabilir. Hasta-hekim işbirliği ile hastanın beklentilerine daha fazla yaklaşılmış ve hastanın yaşamının diğer alanlarına odaklanması sağlanarak hastalıkla aşırı uğraşı içine girmesi önlenmiş olacaktır. Bu sayede, hasta başvuru odaklı olarak iyileştirilirken, yeni gelişebilecek diğer sorunlardan da (psikososyal sorunlar gibi) uzaklaşması sağlanabilir. Hasta ile hekim arasındaki ilişki gelişir ve daha gerçekçi bir zemine oturması sağlanır. Ayrıca hastalıkla ilişkili yaygın ama göz ardı edilen sorunlar ortaya konularak hastanın öncelikleri belirlenir ve bu durum hekimle hastanın uyumunu artırır. Yaşam kalitesinin ölçülmesi öncelikle hastalıkların kişinin psikolojik ve sosyal yaşantısına etkilerinin saptanması, hastaların hastalığı nasıl algıladıklarının anlaşılması, tedavi sonuçlarının hastanın psikososyal durumu üzerinde yaptığı değişikliklerin belirlenmesi için uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin

kullanım alanları arasında sağlık ekonomisi, klinik araştırma/değerlendirme çalışmaları, hastaların gereksinimlerine yanıt verebilme ve denetleme yer almaktadır. Ayrıca hesap denetimi, finansal ve politik amaçlı da kullanılmakta olup, klinik değerlendirme ise en sık kullanım alanını oluşturmaktadır. Hasta sorunlarının daha iyi anlaşılmasında, tedavinin takibinde, klinik gelişmelerin saptanmasında ve kronik hastalıklarda, hastanın durumundaki değişikliklerin değerlendirilmesinde katkı sağlamaktadır (83).

Klinik araştırmalarda yaşam kalitesinin lölmesi tedavi seçeneklerinin ve özellikle yeni tedavi yöntemlerinin yaşam kalitesine etkilerinin değerlendirilmesinde çok önemlidir. Tedavi seçeneklerinin hastaların yaşam kalitesi üzerine etkilerinin bilinmesi hastaları çok daha fazla tatmin edecektir. Bu çerçevede hasta, elde edeceği iyilik durumunu, ulaşacağı sonucu bilecek ve tedavi onun bireysel gereksinimlerine de cevap verecektir (84).

Hekimlerle hastaların dřtęő ayrılıklar, yaşam kalitesi parametrelerinin sorgulanmasının ne kadar gerekli olduğunu da ortaya koymaktadır. Örneğin göz hekimleri maküla hastalıklarının hasta üzerinde yarattığı etkisini, allerji hekimleri rinit belirtilerinin hastalar üzerinde toplumdaki kaçınmaya yol açan etkisini ya da alerjik rinokonjonktivit belirtilerinin hastaların cinsel hayatını ne kadar etkilediğine ilişkin yeterince değerlendirme yapamamaktadır. Sonuçta yaşam kalitesi parametreleri ilgili kliniğin hekimi tarafından etkili bir biçimde araştırılırsa, hastaların biyopsikososyal bütünlük içinde değerlendirilmesi sağlanılmış olacaktır. Yaşam kalitesini doğru biçimde ve zamanında sorgulamak hastayı bir bütün olarak ele almak için gereklidir. Hastalıklar, hastaların kendilerine özgü biricik deneyimleri olduğu için tek çeşitli bir klinik tablo oluşturmaktan çok her hastaya özgü değişik tablolara neden olabilmektedirler (85).

2.2.4. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Yaşam kalitesi ölçekleri klinik değerlendirmede kullanılmaktadır. Böylece tedavi kararı alınırken hastanın bakış açısı ve tedaviden beklentisi göz önünde bulundurulmuş olur. Bu lekler klinik çalışmalarda tedavi

sonuçlarını tamamlayan kalitatif ölçüm yöntemleri olarak yer almaktadır. Sağlık ekonomisi ölçümlerinde maddi kaynakların tüketimi hesaplanırken, tedavilerin sadece kantitatif etkinliği değil, yaşam kalitesine katkıları da değerlendirilmelidir .

Yaşam kalitesi ölçüm yöntemlerin temel ortak özellikleri güvenilir, geçerli ve duyarlı yöntemler olmalarıdır. Ölçekler; genel sağlığa ait ölçekler, herhangi bir sisteme özgü ölçekler (dermatolojik hastalıklar, ürolojik hastalıklar, solunum sistemi hastalıkları) ya da hastalığa ait ölçekler olarak gruplandırılabilirler (86, 87).

Genel yaşam kalitesi ölçekleri toplumdaki tüm bireylerin sağlık durumunu tanımlamada kullanılabilir. Genellikle herhangi bir hastalığa ya da sağlık durumuna özgü değildirler. Diğer yaşam kalitesi ölçekleri gibi sağlık durumunu fiziksel fonksiyon, ruhsal durum, günlük ve sosyal aktiviteler gibi genel başlıklar altında incelerler. Genel ölçeklerin en önemli avantajı farklı hastalık grupları ve bu gruplarla toplum arasında karşılaştırmaları olası kılmasıdır. Ancak belirli bir hastalık için tasarlanmamış olduklarından bazı hastalık grupları için daha az duyarlı olabilirler ve özellikle yaşam kalitesindeki küçük değişiklikleri saptayamayabilirler. En sık kullanılanlar; SF-36 (short form-36), Hastalık Etki Profili (SIP=sickness impact profile), Genel Sağlık Anketi (GHQ=General Health Questionnaire), Nottingham Sağlık Profili (NHP=Nottingham Health Profile), EQ-5D (EuroQol) ve WHOQOL-BREF-TR anketleridir (81).

2.3. Hipotiroidizm ve Yaşam Kalitesi

Kronik bir hastalık olan, fizyolojik ve psikolojik istenmeyen semptomlara yol açan hipotiroidizm, yaşam kalitesini de olumsuz etkilemektedir. Hipotiroidizmin ve tedavi sonrası klinik etkilerinin değerlendirilmesi geniş bir ilgi alanı oluştururken, psikososyal değerlendirme ise oldukça yetersizdir. Sanino ve Fava, tiroid bozukluklarının tedavisinin etkilerinin, çok boyutlu olarak değerlendirilmesi gerektiğine dikkat çekmişlerdir (88). Literatürde, hipotiroidili hastaların kendilerinin tamamladığı yaşam kalitesi ölçeği

bulunmamaktadır. Tiroid hastalıkları ile ilgili ölçeklere bakıldığında ise iki tane ölçek karşımıza çıkmaktadır; birincisi sağlık profesyonelleri tarafından doldurulan, hipotiroidizme özgü olmayıp tüm tiroid hastalıklarında kullanılan *Kanada kronik tiroid hastalığı anketi*, ikincisi de yine sağlık profesyonelleri tarafından doldurulan, tiroid kanseri nedeniyle tiroidektomi sonrası tarama protokolü sırasında gelişen hipotiroidizmin etkisini değerlendirmek için gerçekleştirilen *QOL-Tiroid skalası*dır. Söz konusu ölçekleri hipotiroidizimli hastaların büyük çoğunluğunda kullanmak, uygun görünmemektedir (89).

Razvi ve arkadaşlarınca 2005 yılında yayınlanan derlemede, MEDLINE veri tabanında “hypothyroidism”, “symptoms”, “quality of life”, “health status” kelimeleri kullanılarak yapılan arama sonucunda; hastalığa özgü spesifik yaşam kalitesi ölçeği olarak iki sonuç elde edilmiştir. Birincisi; sağlık profesyonelleri tarafından sorulan ve birey tarafından verilen cevabın değerlendirildiği kronik tiroid hastalığı anketi (The Chronic Thyroid Questionnaire - CTQ) , ikincisi ise Bradley ve arkadaşları tarafından geliştirilen, hipotiroidizimli hastaların kendilerinin doldurduğu anket olan hipotiroidizme özgü yaşam kalitesi anketidir (The Underactive-Thyroid-Dependent Quality of Life Questionnaire - ThyDQoL) (90).

Bradley ve arkadaşları tarafından, 2004 yılında, hipotiroidili hastalarda kullanılmak üzere, hastalığa özgü The Underactive-Thyroid-Dependent Quality of Life Questionnaire (ThyDQoL) ölçeği geliştirilmiştir. Diyabete özgü the ADDQoL ölçeği baz alınarak geliştirilen bu ölçekte, sosyal yaşam, iş durumu, evlilik/ilişki durumu, seks hayatı, ev ile ilgili görevler, tatiller gibi hayatın değişik yönlerini sorgulayan 18 soru bulunmaktadır. Bu sorularda, tiroid hastalığının “olmaması” durumunda hayatın bu yönlerinin her biri için, nasıl değişebileceği sorulmakta ve “çok daha iyi”den “daha kötü”ye kadar değişen cevaplardan oluşan ölçekte ilgili cevabı işaretlenmesi beklenmektedir. Bu sorularla hipotiroidizmin olumsuz ya da olumlu etkileri değerlendirilmektedir ve daha sonra, cevaplanan her bir yönün (yaşam, iş durumu, evlilik/ilişki durumu, seks hayatı, ev ile ilgili görevler, tatiller gibi), kişi için ne kadar önemli olduğu sorulmakta, sonrasında da önem derecesi ile etki

düzeyi çarpılarak “ağırlıklı etki skoru” hesaplanmaktadır. ThyDQoL ölçeğinin, 110 hipotiroidi hastası ile yapılan değerlendirme sonucunda geçerliliği sınanmış, yüksek iç tutarlılık ve güvenilirlik düzeyleriyle de iyi bir psikometrik değerlendirme aracı olduğu gösterilmiştir. Bu ölçek, henüz klinik çalışmalarda kullanılmamış ve duyarlılığı değerlendirilmemiştir (91, 92).

III. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Yöntem

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18.05.2011 tarih ve 141 sayı numaralı yazısı ile etik kurul onayı alındıktan sonra, ThyDQoL ölçeğinin Türkçe'ye uyarlanması için, mevcut ölçeğin telif haklarına sahip olan Prof.Claire Bradley (Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London) ile yazılı protokol imzalandı. İki çevirmen ile Türkçe'ye çevrilen anket, her iki çevirmenin cümleleri, koordinatör tarafından değerlendirilerek tek cümle haline getirildi. Daha sonra İngilizceye çevrilen (geri çeviri) anket Bradley ve ekibine gönderildi. İngilizce olarak da aynı işlemler sonrası ortak kelimeler/cümlelerde uzlaşıldı ve kavramsal sorgulama öncesi son Türkçe sürüm oluşturuldu. Beş hipotiroidi hastası ile görüşmeler yapılarak (kavramsal sorgulama) ayrıntılı olarak değerlendirilen ve gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra, anketin klinikte uygulanacak son hali meydana getirildi ve ThyDQoL-TR olarak adlandırıldı.

2011 yılı Eylül ayından itibaren Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğimize başvuran, serum TSH düzeyi > 5.0 mIU/L olan her hasta araştırmaya uygunluk açısından değerlendirildi. Dışlama kriterleri bulunmayan hastalar (gebelik, eşlik eden sistemik hastalıkların bulunması, tiroid hormon sentezini etkileyen ilaçların kullanılması), araştırmanın konusu ve amacı hakkında bilgilendirildi, sonrasında araştırmaya gönüllü olarak katılmak isteyenler, "bilgilendirilmiş gönüllü olur formu" doldurularak ve imzaları alınarak araştırmaya dahil edildi.

Hastaların rutin değerlendirilmeleri tamamlandıktan sonra, her hasta için tarafımızdan hazırlanan, sosyodemografik verilerin bulunduğu form,

tarafımızdan dolduruldu. Sonrasında hastaya ThyDQoL –TR ve EUROHIS anketleri verilerek doldurmaları istendi. Okuma, değerlendirme ve cevaplama için gerekli fiziki şartlar sağlanan hastalara aynı yöntemler, 3. ve 6. ay kontrollerine geldiklerinde de uygulandı. Başlangıçta değerlendirilen ve ilk değerlendirmeleri yapılan 112 hastadan, 0., 3. ve 6. aylarda olmak üzere, üç kez anketi dolduran 90 hasta araştırmaya dahil edildi.

3.2. Gereçler

3.2.1.Sosyodemografik form

Tarafımızdan hazırlanan bu forma, hastanın adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, başvuru tarihi, araştırma sıra numarası, eğitim düzeyi, medeni durumu, çalışıp çalışmadığı, çalışıyorsa mesleği, hane nüfus sayısı, gelir dengesi, ikamet yeri, sosyal güvencesi, alışkanlıkları, hipotiroidi nedeni, süresi, almakta olduğu L-T4 dozu, vücut kitle indeksi ve her kontroldeki serum TSH, serbest T4 ve T3 düzeyleri kaydedildi.

3.2.2. EUROHIS (Avrupa Sağlık Etki Ölçeği) (WHOQOL-8.Tr)

Eser ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerliliği yapılan WHOQOL ölçeğinin belirli maddelerinden seçilerek oluşturulmuş bu 8 maddelik form hastalar tarafından dolduruldu. “Çok kötü” ile “çok iyi” arasındaki, her biri 1 ile 5 puan arasında değişen cevapların işaretlendiği ölçekte toplam skor, maddelerin toplamları alınarak oluşturuldu ve 100'lük sisteme dönüştürüldü (93).

3.2.3. ThyDQoL-TR

Gerekli izinler alınarak Türkçe'ye uyarlanan ve kısaca ThyDQoL-TR olarak sembolize edilen bu ölçek, genel olarak kişinin şu anki yaşam kalitesini (G1) ve bu rahatsızlığın yaşam kalitesi üzerine etkisini sorgulayan iki giriş sorusu (G2) ve sonrasında hayatın her bir yönünün tiroid rahatsızlığı ile nasıl değiştiğini ve bu yönün kişi için önemini sorgulayan 18 sorudan oluşmaktadır (92). Sorgulanan her bir yön ve yanıt aralıkları aşağıda belirtilmiştir.

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

Bahsedildiği gibi her bir soru iki alt maddeden oluşmaktadır. Birinci alt madde ((a)) rahatsızlığın o yönü nasıl etkilediğini değerlendirmektedir, kişiden “rahatsızlığın olmaması durumunda o yönün nasıl olabileceğini değerlendirmesi” istenmektedir ve cevaplar -3 ile +1 arasında puanlanmaktadır. İkinci alt madde ((b)) ise, o yönün kişi için önemini belirlemeye çalışmaktadır ve önem derecesine göre +3 ile 0 arasında puanlanmaktadır. Sonrasında da bu iki alt maddenin çarpımı ile, her madde için -9 ile +3 arasında (maksimum negatif etki ile maksimum pozitif etki) değişebilen Ağırlıklı Alan Etki Skoru (Weighted Impact score -WI) elde edilmektedir. Olası puan aralığı -9 ile +3 arasındadır.

3.3. İstatistik Çözümleme

ThyDQoL ölçeği, 18 tanesi hayat alanına ve 2 tanesi de genel olarak yaşam kalitesine etkisini değerlendiren toplam 20 sorudan oluşmaktadır. Her soruyu oluşturan iki alt maddenin çarpımı ile, her soru için -9 ile +3 arasında (maksimum negatif etki ile maksimum pozitif etki) değişebilen Ağırlıklı Etki Skoru (Weighted Impact score -WI) elde edilmektedir. Ortalama ağırlıklı etki skoru (AWI) değeri ise, WI değerlerinin ortalaması olup, 18 alan için hesaplanmıştır.

Geçerlilik ve güvenilirlik analizlerinde “Doğrulayıcı yaklaşım” kullanıldı. İngilizce dilde geliştirilmiş olan ölçeğin orijinal yapısı korunarak, elde edilen istatistik göstergelere dayanarak, hazırlanan Türkçe sürümün orijinal ölçeğe ne düzeyde uyum gösterdiği ortaya kondu.

Analizlerde,

1-Ölçeğin dağılım özellikleri (tanımlayıcı özellikler),

2-Güvenilirlik göstergeleri ve

3-Geçerlilik göstergeleri ortaya kondu.

Dağılım özelliklerinde normal dağılım, taban ve tavan yüzdelerine bakıldı. %20'nin altındaki tavan ve taban yüzde değerleri kabul edilir

sınırlarda bir dağılım olarak değerlendirildi. Ayrıca sosyodemografik değişkenlerin alt gruplarında ölçek skorlarının farklılaşması incelendi.

ThyDQoL ölçeğinin *güvenilirlik analizinde* iç tutarlılık, Cronbach alfa ve soru analizi ile ortaya kondu. ThyDQoL ölçeğinin 0. , 3. ve 6. ay değerlendirmelerinin her biri için ayrı Cronbach alfa değerleri ve soru madde tutarlığı hesaplanmıştır. İç tutarlılığın kabul edilebilir alt sınırı olarak Cronbach alfa değerinin en az 0.7 olması kabul edilmiştir.

Soru analizinde iki yöntem uygulandı:

1- Her bir sorunun değerlendirmeden çıkarılması durumunda hesaplanan Cronbach alfa değerinin, ölçeğin toplam Cronbach alfa değerinden yüksek olmaması kabul edilebilir sınır olarak değerlendirildi. Soru çıkarıldığında elde edilen alfa değeri toplam alfa değerinden yüksekse o soru “olası problemlili soru “ olarak değerlendirildi.

2- Soru analizinde kullanılan ikinci yöntem de her bir sorunun ölçeğin toplam skoru ile korelasyonunun belirlenmesidir. Doğallıkla küçük korelasyon katsayısı, o sorunun “olası problemlili soru “ olması anlamına geliyordu. Her iki yöntemde de problemlili olan soru “kesin sorunlu soru” olarak değerlendirildi.

Ölçek geçerliliğinin derlendirilmesinde, Yapı geçerliliği, Ölçüt geçerliliği ve Duyarlılık analizleri yapıldı.

Yapı Geçerliliği. ThyDQoL ölçeğinin Türkçe sürümünün orjinal ölçeğe uyumunu değerlendirmeyi amaçlayan doğrulayıcı faktör analizi ölçümlerinin değerlendirilmesinde Lisrel 8.05 istatistik paket programı kullanılmıştır. Bu değerlendirmelerde, birçok uyum indeksinden en sık kullanılan iki temel uyum indeksi; Karşılaştırmalı Uyum İndeksi (KUI) (Comperative Fit Index) ve Root Mean Square Error of Approximation(RMSEA) kullanılmıştır. Karşılaştırmalı Uyum İndeksi'nin (KUI) 0.90'ın üzerinde olması, Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA) değerinin 0.10'un altında (0.08'in altında olması daha da iyi olarak değerlendirilmektedir) olması iyi uyum göstergesi olarak değerlendirilmektedir.

Ölçüt Geçerliliği. Ölçüt geçerliliğinden dışsal ölçüt olarak, ölçeğin puanlamaya dahil edilmeyen “Genel Sağlık” sorusu ile “hastalığa özel sağlık sorusu” kullanıldı. Aynı amaçla diğer dışsal ölçütler olarak ayrıca Tiroid Hormon değerleri hipotiroidi şiddet parametresi olarak kullanıldı.

Değişime Duyarlılık (cevaplılık). Aslında ölçüt geçerliliğinin bir diğer formu olan ölçeğin değişime olan yanıtı (yani duyarlılığı) ardışık ölçüm değerleri (0 3 ve 6. Ay ölçüm değerleri) kullanılarak ortaya kondu. Tiroid hormon değerleri hastanın bu üç dönemdeki hastalık şiddet durumu hakkında referans olarak kullanıldı.

İki ortalamanın karşılaştırıldığı durumlarda Student’s t-testi, 3 veya daha fazla ortalamanı karşılaştırıldığı parametrik durumlarda tek yönlü varyans analizi, non parametrik durumlarda ise Kruskal-Wallis Varyans analizi kullanıldı. Değişime duyarlılık ve kriter geçerliliği değerlendirmesinde de tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, iki sürekli değişkenin karşılaştırıldığı durumlarda ise Spearman korelasyonu kullanıldı.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 15.0 ve Lisrel 8.05 paket programları kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ alındı.

IV.BULGULAR

4.1.Sosyodemografik veriler

Araştırmaya dahil edilen 90 hastanın 79'u (% 87.80) kadın, 11'i (%12.20) erkekti. Yaşları 19 ile 66 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş $40.55 \pm 12,74$ yıldı. Hastaların cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni hali, gelir durumu, ikamet yeri, sosyal güvenlik durumu, sigara ve alkol alımı, ailede tiroid hastalığı öyküsüne göre kategorik dağılımı Tablo 1 de sunulmuştur. Yaş, hane nüfus sayısı, tanı süresi, tedavi dozu ve vücut kitle indekslerini içeren sayısal yapıdaki veriler Tablo 2 de sunulmuştur.

Tablo 1. Kategorik yapıdaki demografik özelliklerin dağılımı

Kategorik demografik özellikler	Kategorisi	Toplam (n=90)	
		Sayı	%
Cinsiyet	Erkek	11	12,20
	Kadın	79	87,80
Eğitim düzeyi	İlkokul	39	43,30
	Ortaokul	11	12,20
	Lise	23	25,60
	Üniversite	16	17,80
	Öğrenci	1	1,10
Medeni hali	Bekar	13	14,40
	Evli	71	78,90
	Eşinden ayrılmış veya ayrı yaşıyor	2	2,20
	Eşi ölmüş	4	4,40

Gelir	Gelirim giderimden fazla	16	17,80
	Gelirim giderime eşit	47	52,20
	Giderim gelirimden fazla	27	30,00
İkamet Yeri	Manisa merkez	47	52,20
	İlçe	41	45,60
	Belde-köy	2	2,20
Sosyal güvenlik durumu	Var	86	95,60
	Yeşilkart	3	3,30
	Yok	1	1,10
Sigara	İçmiyorum	41	45,60
	İçiyorum	48	53,30
	İçiyordum,bıraktım	1	1,10
Alkol	İçiyorum	9	10,00
	İçmiyorum	81	90,00
Tiroid hastalığı açısından aile öyküsü	Var	58	64,40
	Yok	32	35,60
Aile öyküsü türü	Hipotiroidi	21	36,80
	Hipertiroidi	6	10,50
	Noduler guatr	29	50,90
	Tiroid kanseri	1	1,80

Tablo 2. Sayısal yapıdaki demografik özelliklerin dağılımı

Sayısal demografik özellikler	Total (n=90)	
	Ortalama	Std. Sapma
Yaş	40,56	12,74
Hane nüfus	3,14	1,37
Tanıdan bu yana geçen süre (ay)	12,28	14,68

Tedavi dozu	95,50	49,12
Vücut kitle indeksi (kg/m2)	27,77	4,42

4.2. Tanımlayıcı bulgular

Hastaların, anti TPO düzeyleri ile bazal, 3. ve 6. ay serum TSH, FT4 ve FT3 düzeyleri Tablo 3 te belirtilmiştir. Çalışmaya dahil edildiği zaman $29,78 \pm 28,09$ mIU/L olan TSH düzeyleri, tedavinin 3. ayında $9,71 \pm 14,52$ mIU/L, 6. ayında $3,44 \pm 3,29$ mIU/L olarak ölçülmüştür. Beklendiği gibi, tedavi ile FT4 ve FT3 düzeylerinde artış gözlenmiştir. Tedavi başlangıcında ölçülen Anti TPO düzeyleri ise $315,73 \pm 396,40$ IU/ml olarak bulunmuştur.

Tablo 3. Anti TPO, TSH, FT4 ve FT3 düzeyleri *
(TSH: mIU/L, FT4: ng/dl, FT3: pg/ml, Anti TPO : IU/ml)

	TSH 0.ay	TSH 3.ay	TSH 6.ay	FT4 0.ay	FT4 3.ay	FT4 6.ay	FT3 0.ay	FT3 3.ay	FT3 6.ay	Anti TPO
N	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
Ortalama	29,78	9,71	3,44	,59	,82	,92	2,66	3,06	3,08	315,73
Std. Sapma	28,09	14,52	3,29	,25	,22	,24	,60	,49	,42	396,40

*Her üç parametre de zaman içinde istatistiksel açıdan anlamlı değişim göstermiştir ($p < 0.05$)

ThyDQoL anketinde her soru iki alt maddeden oluşmaktadır. İlk madde ((a) ile gösterilen) tiroid hastalığının, hayatın o alanında nasıl etkili olduğunu saptamaya çalışmaktadır. ("Tiroid rahatsızlığınız olmasaydı, tatilleriniz, evliliğiniz, iş hayatınız, ev işlerinizi yapabilme beceriniz, cinsel yaşamınız vs nasıl olurdu?" gibi) Ve işaretlenen her cevaba uyan puan belirlenmektedir.

(a)	Tiroid rahatsızlığım <u>olmasaydı</u> , iş hayatım olurdu.				
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	çok daha iyi	daha iyi	biraz daha iyi	aynı	daha kötü

-3

-2

-1

0

1

Buna göre başlangıç, 3. ve 6.ayda hastaların tiroid hastalığının hayatın farklı yönlerini nasıl etkilediğine dair verdiği cevaplar Tablo 4, 5 ve 6 da sunulmuştur. ThyDQoL ölçeğini oluşturan sorulardan 2., 3., 6., 7., 14., 15., 16. ve 17. soruların girişinde sorulan sorulara (çalışıyor musunuz, evli misiniz vs) “hayır” cevabı verenlerden ileride bu durumu isteyip istemedikleri tekrar sorulmuş (çalışmak ister misiniz, evlenmek ister misiniz vs), yine “hayır” cevabı verenlerde mevcut sorunun (a) ve (b) maddeleri doldurulmamıştır. Sonuçlara göre, tüm sorularda ve her üç değerlendirmede de, hipotiroidinin hayatın her alanında negatif bir etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo 4. ThyDQoL ölçeği 0.ay (a) sorusu puanları

	n		Ortalama	Std. Sapma
	Sayı	Boş		
ThyDQoL1	90	0	-1,34	1,00
ThyDQoL2	54	36	-1,51	,98
ThyDQoL3	85	5	-1,25	1,05
ThyDQoL4	90	0	-1,26	1,09
ThyDQoL5	90	0	-1,28	1,12
ThyDQoL6	80	10	-1,13	1,09
ThyDQoL7	73	17	-,98	1,13
ThyDQoL8	90	0	-1,47	1,03
ThyDQoL9	90	0	-1,92	1,03
ThyDQoL10	90	0	-1,91	1,06

ThyDQoL11	90	0	-1,60	1,15
ThyDQoL12	90	0	-1,65	1,15
ThyDQoL13	90	0	-1,47	1,24
ThyDQoL14	70	20	-1,77	1,03
ThyDQoL15	56	34	-2,07	,75
ThyDQoL16	60	30	-1,96	1,10
ThyDQoL17	63	27	-2,11	,95
ThyDQoL18	90	0	-1,65	1,10

Tablo 5. Tablo 4. ThyDQoL ölçeği 3.ay (a) sorusu puanları

	n		Ortalama	Std. Sapma
	Sayı	Boş		
ThyDQoL1	90	0	-1,43	,92
ThyDQoL2	53	37	-1,47	1,01
ThyDQoL3	83	7	-1,13	,93
ThyDQoL4	90	0	-1,34	,98
ThyDQoL5	90	0	-1,35	1,00
ThyDQoL6	79	11	-1,15	1,06
ThyDQoL7	73	17	-,93	1,05
ThyDQoL8	90	0	-1,58	,93
ThyDQoL9	90	0	-1,75	,96
ThyDQoL10	90	0	-1,70	,97
ThyDQoL11	90	0	-1,46	1,05
ThyDQoL12	90	0	-1,58	1,02
ThyDQoL13	90	0	-1,50	1,10
ThyDQoL14	65	25	-1,83	,82
ThyDQoL15	42	48	-2,07	,71
ThyDQoL16	54	36	-1,88	,81
ThyDQoL17	56	34	-1,89	,84
ThyDQoL18	90	0	-1,51	1,00

Tablo 6. ThyDQoL ölçeği 6.ay (a) sorusu puanları

	n		Ortalama	Std. Sapma
	Sayı	Boş		
ThyDQoL1	90	0	-1,43	,73
ThyDQoL2	52	38	-1,23	,75
ThyDQoL3	84	6	-1,02	,76
ThyDQoL4	90	0	-1,44	,73
ThyDQoL5	90	0	-1,46	,75
ThyDQoL6	79	11	-1,12	,77
ThyDQoL7	74	16	-,71	,80
ThyDQoL8	90	0	-1,44	,76
ThyDQoL9	90	0	-1,55	,75
ThyDQoL10	90	0	-1,55	,68
ThyDQoL11	90	0	-1,40	,69
ThyDQoL12	90	0	-1,51	,69
ThyDQoL13	90	0	-1,36	,77
ThyDQoL14	68	22	-1,72	,51
ThyDQoL15	43	47	-1,86	,46
ThyDQoL16	51	39	-1,88	,43
ThyDQoL17	41	49	-1,92	,34
ThyDQoL18	90	0	-1,52	,70

ThyDQoL anketini oluşturan her sorunun iki maddesinin puanlarının çarpılması ile -9 (hipotiroidinin maksimum olumsuz etkisi) ile +3 (hipotiroidinin maksimum olumlu etkisi) arasında değişebilen Ağırlıklı Etki Skoru (Weight Impact score – WI) elde edilmiştir. ThyDQoL anketinin hayatın farklı alanları için sorulan 18 sorusu için hesaplanan puanların 0., 3. ve 6. aylardaki değerleri Tablo 7, Tablo 8 ve Tablo 9 da sunulmuştur.

Tiroid hastalığının, hayatın her bir yönünü ne kadar etkilediği ve bu yönün hasta için ne kadar önemli olduğunu değerlendiren soruların çarpımı sonucunda, her üç ayda da yaşam kalitesinin her alanda olumsuz etkilediğini gösteren sonuçlar elde edilmiştir.

(a)	Tiroid rahatsızlığım <u>olmasaydı</u> , iş hayatım olurdu.				
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	çok daha iyi	daha iyi	biraz daha iyi	aynı	daha kötü

-3

-2

-1

0

1

(b) Benim için bir iş hayatımın olması:

çok önemlidir

önemlidir

biraz önemlidir

hiç önemli değildir

3

2

1

0

WI : (a) (-3 ile 1 arasında) X (b) (3 ile 0 arasında)

-9 (maksimum olumsuz etki) ----- +3 (maksimum olumlu etki)

Tablo 7. Ağırlıklı etki puanı (WI), 0.ay

	n		ortalama	Std. Sapma
	Sayı	Boş		
ThyDQoL1	90	0	-2,72	2,16
ThyDQoL2	54	36	-3,48	2,96
ThyDQoL3	85	5	-2,32	2,36
ThyDQoL4	90	0	-3,62	3,30
ThyDQoL5	90	0	-3,18	3,06
ThyDQoL6	80	10	-3,00	3,19
ThyDQoL7	73	17	-2,17	2,85
ThyDQoL8	90	0	-3,78	3,07
ThyDQoL9	90	0	-5,36	3,23
ThyDQoL10	90	0	-4,84	3,36
ThyDQoL11	90	0	-3,36	3,01

ThyDQoL12	90	0	-4,26	3,33
ThyDQoL13	90	0	-3,72	3,54
ThyDQoL14	70	20	-4,57	3,11
ThyDQoL15	56	34	-5,62	2,44
ThyDQoL16	60	30	-5,40	3,36
ThyDQoL17	63	27	-5,33	2,82
ThyDQoL18	90	0	-4,48	3,35

Tablo 8. Ağırlıklı etki puanı (WI), 3.ay

	n		ortalama	Std. Sapma
	Sayı	Boş		
ThyDQoL1	90	0	-3,24	2,59
ThyDQoL2	53	37	-3,52	2,79
ThyDQoL3	83	7	-2,32	2,38
ThyDQoL4	90	0	-3,71	2,92
ThyDQoL5	90	0	-3,16	2,75
ThyDQoL6	79	11	-2,81	2,82
ThyDQoL7	73	17	-2,06	2,68
ThyDQoL8	90	0	-3,97	2,75
ThyDQoL9	90	0	-4,70	2,95
ThyDQoL10	90	0	-4,16	2,83
ThyDQoL11	90	0	-3,34	2,77
ThyDQoL12	90	0	-3,92	2,88
ThyDQoL13	90	0	-3,82	3,21
ThyDQoL14	65	25	-4,49	2,70
ThyDQoL15	42	48	-5,47	2,28
ThyDQoL16	54	36	-5,01	2,48
ThyDQoL17	56	34	-4,71	2,64
ThyDQoL18	90	0	-3,94	2,99

Tablo 9. Ağırlıklı etki puanı (WI), 6.ay

	n		ortalama	Std. Sapma
	Sayı	Boş		
ThyDQoL1	90	0	-2,83	1,51
ThyDQoL2	52	38	-2,53	1,63
ThyDQoL3	84	6	-2,01	1,64
ThyDQoL4	90	0	-3,92	2,15
ThyDQoL5	90	0	-3,30	1,96
ThyDQoL6	79	11	-2,50	1,96
ThyDQoL7	74	16	-1,50	1,96
ThyDQoL8	90	0	-3,17	1,98
ThyDQoL9	90	0	-3,32	1,87
ThyDQoL10	90	0	-3,22	1,65
ThyDQoL11	90	0	-2,86	1,60
ThyDQoL12	90	0	-3,44	1,81
ThyDQoL13	90	0	-2,80	1,63
ThyDQoL14	68	22	-3,44	1,17
ThyDQoL15	43	47	-4,18	1,34
ThyDQoL16	51	39	-4,49	1,59
ThyDQoL17	41	49	-4,21	1,25
ThyDQoL18	90	0	-3,57	1,87

Ortalama ağırlıklı etki puanı (AWI), 18 soru içerisinde hesaplanabilen soru sayısının puanlarının (WI) toplamlarının, hesaplanabilen soru sayısına bölünmesine elde edilerek hesaplanmıştır. Aynı şekilde sonuçlar -9 (hipotiroidinin maksimum olumsuz etkisi) ile +3 (hipotiroidinin maksimum olumlu etkisi) arasında değişebilen değerlerde elde edilebilmektedir. AWI-18 skorlarının aylara göre değişimi Tablo 10'da belirtilmiştir.

*AWI-18 : Uygulanabilen soruların toplam puanı /
uygulanabilen soru sayısı*

Ağırlıklı etki puanları aylara göre değerlendirildiğinde, başlangıçta en düşük değerde olan olan değerler tedavi ile daha sonraki aylarda giderek yükseldiği görülmektedir.

Tablo 10. Ortalama ağırlıklı etki puanları,18 soru için (AWI-18)

	AWI-18 0.ay	AWI-18 3.ay	AWI-18 6.ay
N	90	90	90
Ortalama	-3,81	-3,63	-3,08
Std. Sapma	2,12	2,06	1,14

ThyDQoL ölçeğinin 9., 14., 15. ve 16. soruları dışarıda bırakılarak AWI-14 skoru elde edilebilmektedir. Bu skorun daha çok, ThyDQoL ölçeğinin, Hipotiroidi hastalarında tedavi memnuniyeti ölçeği (ThyTSQr) ile birlikte kullanıldığında tekrarlanabilecek hesaplamaları ortadan kaldırmak amacıyla kullanılması önerilmektedir. ThyDQoL ölçeğinin 9., 14., 15. ve 16. soruları dışarıda bırakılarak hesaplanan AWI-14 skorları Tablo 11’de sunulmuştur.

Bir önceki tabloda da gösterildiği gibi, AWI-14 skoru da aynen AWI-18 skorunda olduğu gibi, daha sonraki aylarda önceki değerlendirmelere göre yükselme göstermiştir

Tablo 11. Ortalama ağırlıklı etki puanları,14 soru için (AWI-14)

	AWI-14 0.ay	AWI-14 3.ay	AWI-14 6.ay
N	90	90	90
Ortalama	-3,55	-3,44	-2,98
Std. Sapma	2,11	2,03	1,15

ThyDQoL ölçeği ile birlikte, hastalardan doldurulması istenen diğer bir form olan ve 8 sorudan oluşan Avrupa Sağlık Etki Ölçeği (EUROHIS – WHOQOL-8.TR), 5 seçenekten oluşmakta ve her bir cevap karşılığında puan verilmektedir. Toplanarak elde edilen puanlar 8 ile 40 arasında değişebilmekte ve sonrasında bilgisayarda 100'lük sisteme dönüştürülmektedir. Aylara göre Avrupa Sağlık Etki Ölçeği (EUROHIS – WHOQOL-8.TR) puanları Tablo 12'de sunulmuştur.

Avrupa Sağlık Etki Ölçeği (EUROHIS) Türkçe sürümü (Mart 2010)

Lütfen her soruyu okuyunuz, duygularınızı değerlendiriniz ve her bir sorunun yanıt seçenekleri içinde size en uygun olan seçeneğe ait rakamı daire içine alınız.

1	Yaşam kalitenizi nasıl buluyorsunuz?	Çok kötü	Biraz kötü	Ne iyi, ne kötü	Oldukça iyi	Çok iyi
		1	2	3	4	5

2	Sağlığınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	Hiç hoşnut değil	Çok az hoşnut	Ne hoşnut, ne de değil	Epeyce hoşnut	Çok hoşnut
		1	2	3	4	5

Bizim sonuçlarımıza göre Avrupa Sağlık Etki Ölçeği ile değerlendirmede, 3. ayda gözlenen olumlu sonuçlar 6. ayda devam etmemektedir.

Tablo 12. Avrupa Sağlık Etki Ölçeği (EUROHIS – WHOQOL-8.TR) puanları

	EUROHIS 0.ay	EUROHIS 3.ay	EUROHIS 6.ay
N	90	90	90
Ortalama	59,51	71,32	60,76
Std. Sapma	13,94	99,54	10,10

4.3. Güvenilirlik analizi

Güvenilirlik analizinde; hipotiroidi durumunda , belli zaman dilimlerinde hastalığın seyirinde ve klinik bulgularda değişiklik olabileceğinden, aynı klinik durumda ve farklı zamanlarda uygulanabilen test-retest değerlendirmeleri yapılmamıştır. ThyDQoL ölçeğinin iç tutarlılık ve soru analizinde Cronbach alfa katsayısı kullanıldı ve hesaplanan değerler Tablo 13, Tablo 14 ve Tablo 15'de verilmiştir. Cronbach alfa değerleri 0.ay için 0,91, 3.ay için 0,92, 6.ay için 0,87 olarak hesaplanmaktadır. Ve bu alfa değerleri ile ThyDQoL ölçeğinin her üç değerlendirmede de iç tutarlılığının oldukça yüksek güvenilirlikte ($0,70 < \text{alfa} < 1,00$) olduğu görüldü. Daha sonra her bir sorunun çıkarıldıktan sonra hesaplanan Cronbach alfa değerlerinin artmaması nedeniyle de, her bir sorunun da anket içinde tutarlı olduğu belirlendi.

Tablo 13. ThyDQoL 18 soruluk ölçek

0. ay iç tutarlılık ve soru madde tutarlılığı

0.ay Cronbach alfa 0,91	Soru çıkarıldığında hesaplanan Cronbach alfa
ThyDQoL1	,90
ThyDQoL2	,93
ThyDQoL3	,90
ThyDQoL4	,90
ThyDQoL5	,90
ThyDQoL6	,90
ThyDQoL7	,90
ThyDQoL8	,90
ThyDQoL9	,90
ThyDQoL10	,90
ThyDQoL11	,90
ThyDQoL12	,90
ThyDQoL13	,90
ThyDQoL14	,90
ThyDQoL15	,90
ThyDQoL16	,91
ThyDQoL17	,90
ThyDQoL18	,90

Tablo 14. ThyDQoL 18 soruluk ölçek

3. ay iç tutarlılık ve soru madde tutarlılığı

3.ay Cronbach alfa 0,92	Soru çıkarıldığında hesaplanan Cronbach alfa
ThyDQoL1	,92
ThyDQoL2	,92
ThyDQoL3	,92
ThyDQoL4	,92
ThyDQoL5	,92

ThyDQoL6	,92
ThyDQoL7	,92
ThyDQoL8	,91
ThyDQoL9	,91
ThyDQoL10	,91
ThyDQoL11	,92
ThyDQoL12	,91
ThyDQoL13	,91
ThyDQoL14	,92
ThyDQoL15	,92
ThyDQoL16	,92
ThyDQoL17	,92
ThyDQoL18	,91

Tablo 15. ThyDQoL 18 soruluk ölçek

6. ay iç tutarlılık ve soru madde tutarlılığı

6.ay Cronbach alfa 0,87	Soru çıkarıldığında hesaplanan Cronbach alfa
ThyDQoL1	,86
ThyDQoL2	,87
ThyDQoL3	,86
ThyDQoL4	,86
ThyDQoL5	,86
ThyDQoL6	,86
ThyDQoL7	,87
ThyDQoL8	,86
ThyDQoL9	,86
ThyDQoL10	,86
ThyDQoL11	,86
ThyDQoL12	,86
ThyDQoL13	,86
ThyDQoL14	,87
ThyDQoL15	,87

ThyDQoL16	,87
ThyDQoL17	,87
ThyDQoL18	,86

Tablo 16. ThyDQoL 14 soruluk ölçek

0. ay iç tutarlılık ve soru madde tutarlılığı

0.ay	Soru çıkarıldığında hesaplanan Cronbach alfa
Cronbach alfa 0,89	
ThyDQoL1	,89
ThyDQoL2	,89
ThyDQoL3	,88
ThyDQoL4	,88
ThyDQoL5	,89
ThyDQoL6	,89
ThyDQoL7	,88
ThyDQoL8	,89
ThyDQoL10	,88
ThyDQoL11	,89
ThyDQoL12	,89
ThyDQoL13	,90
ThyDQoL17	,88
ThyDQoL18	,90

Tablo 17. ThyDQoL 14 soruluk ölçek

3. ay iç tutarlılık ve soru madde tutarlılığı

3.ay	Soru çıkarıldığında hesaplanan Cronbach alfa
Cronbach alfa 0,91	
ThyDQoL1	,91
ThyDQoL2	,91
ThyDQoL3	,91
ThyDQoL4	,90

ThyDQoL5	,91
ThyDQoL6	,91
ThyDQoL7	,91
ThyDQoL8	,90
ThyDQoL10	,90
ThyDQoL11	,91
ThyDQoL12	,90
ThyDQoL13	,91
ThyDQoL17	,91
ThyDQoL18	,90

Tablo 18. ThyDQoL 14 soruluk ölçek

6. ay iç tutarlılık ve soru madde tutarlılığı

6.ay Cronbach alfa 0,87	Soru çıkarıldığında hesaplanan Cronbach alfa
ThyDQoL1	,86
ThyDQoL2	,86
ThyDQoL3	,86
ThyDQoL4	,85
ThyDQoL5	,85
ThyDQoL6	,85
ThyDQoL7	,86
ThyDQoL8	,85
ThyDQoL10	,85
ThyDQoL11	,85
ThyDQoL12	,86
ThyDQoL13	,86
ThyDQoL17	,87
ThyDQoL18	,85

4.4. Geçerlilik bulguları

4.4.1. Tanımlayıcı özellikler

ThyDQoL ölçeğinin AWI-18 ve AWI-14 skorlarının sosyodemografik verilerle ilişkisi Student's t-test ve Kruskal-Wallis Testlerinden uygun olanı ile değerlendirildi. Sonuçlara göre AWI-18 ve AWI-14 skorlarının hiçbir sosyodemografik veri ile ilişkisinin olmadığı tespit edildi. Bu sonuçlara göre, eğitim düzeyi, medeni durum, hane nüfus sayısı, sigara alışkanlığı, hastalık süresi, vücut kitle indeksi, hipotiroidi nedenleri, gelir seviyesi ve yaş ile, hipotiroidiye bağlı yaşam kalitesi düzelmesi arasında ilişki saptanmamıştır. (Tüm değişkenlerde $p > 0.05$) (Tablo 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27)

Tablo 19. Eğitim düzeyi ile AWI skorları arasındaki ilişki

	N	Ortalama	Std. sapma	
AWI 14 ilk 0.ay	39	-3,3866	2,08699	p > 0.05
AWI 18 orta ve ustü	51	-3,6792	2,14853	
AWI 18 ilk 0.ay	39	-3,6723	2,12372	
AWI 18 orta ve ustü	51	-3,9216	2,13730	
AWI 14 ilk 3.ay	39	-3,6164	1,85973	
AWI 14 orta ve ustü	51	-3,3149	2,16889	
AWI 18 ilk 3.ay	39	-3,8367	1,88310	
AWI 18 orta ve ustü	51	-3,4886	2,20033	
AWI 14 ilk 6.ay	39	-3,0314	,95838	
AWI 14 orta ve ustü	51	-2,9452	1,29797	
AWI 18 ilk 6.ay	39	-3,1560	,96489	
AWI 18 orta ve ustü	51	-3,0229	1,27120	

Tablo 20. Medeni durum ile AWI skorları arasındaki ilişki

	N	Ortalama	Std. sapma	
AWI 14 0.ay evli	70	-3,6406	2,21089	p > 0.05
evli değil	20	-3,2438	1,75451	
AWI 18 0.ay evli	70	-3,8851	2,20498	
evli değil	20	-3,5632	1,83643	
AWI 14 3.ay evli	70	-3,5991	2,09124	
evli değil	20	-2,9080	1,76893	
AWI 18 3.ay evli	70	-3,7851	2,11540	
evli değil	20	-3,1295	1,83599	
AWI 14 6.ay evli	70	-3,0553	1,16074	
evli değil	20	-2,7278	1,13948	
AWI 18 6.ay evli	70	-3,1577	1,13951	
evli değil	20	-2,8107	1,14935	

Tablo 21. Hane nüfus sayısı ile AWI skorları arasındaki ilişki

	N	Ortalama	Std. sapma	
AWI 14 0.ay 1-3 kişi	57	-3,6848	2,16406	p > 0.05
> 4 kişi	33	-3,3237	2,04044	
AWI 18 0.ay 1-3 kişi	57	-3,9137	2,15848	
> 4 kişi	33	-3,6406	2,08189	
AWI 14 3.ay 1-3 kişi	57	-3,3018	1,99785	
> 4 kişi	33	-3,6939	2,10585	
AWI 18 3.ay 1-3 kişi	57	-3,4812	2,02701	
> 4 kişi	33	-3,9128	2,13245	
AWI 14 6.ay 1-3 kişi	57	-2,9705	1,25836	
> 4 kişi	33	-3,0032	,97798	
AWI 18 6.ay 1-3 kişi	57	-3,0395	1,24851	
> 4 kişi	33	-3,1515	,95220	

Tablo 22. Sigara alışkanlığı ile AWI skorları arasındaki ilişki

	N	Ortalama	Std. sapma	
AWI 14 0.ay içiyor	43	-3,5166	2,09358	p > 0.05
AWI 18 0.ay içmiyor	47	-3,5852	2,15698	
AWI 14 0.ay içiyor	43	-3,7203	2,05407	
AWI 18 0.ay içmiyor	47	-3,8989	2,20297	
AWI 14 3.ay içiyor	43	-3,3094	2,00294	
AWI 18 3.ay içmiyor	47	-3,5701	2,07793	
AWI 14 3.ay içiyor	43	-3,4940	2,00484	
AWI 18 3.ay içmiyor	47	-3,7725	2,13126	
AWI 14 6.ay içiyor	43	-2,9352	1,18124	
AWI 18 6.ay içmiyor	47	-3,0259	1,14696	
AWI 14 6.ay içiyor	43	-3,0214	1,16639	
AWI 18 6.ay içmiyor	47	-3,1347	1,13386	

Tablo 23. Hastalık süresi ile AWI skorları arasındaki ilişki

Sigara	N	Ortalama	Std. sapma	
AWI 14 0.ay < 1 yıl	50	-3,5195	2,07242	
AWI 18 0.ay > 1 yıl	40	-3,5936	2,19346	
AWI 14 0.ay < 1 yıl	50	-3,8226	2,12980	
AWI 18 0.ay > 1 yıl	40	-3,8022	2,14169	
AWI 14 3.ay < 1 yıl	50	-3,2257	2,03427	
AWI 18 3.ay < 1 yıl	50	-3,2257	2,03427	
AWI 14 6.ay < 1 yıl	50	-3,2257	2,03427	
AWI 18 6.ay < 1 yıl	50	-3,2257	2,03427	

AWI 18 3.ay	> 1 yıl	40	-3,7203	2,02819	p > 0.05
	< 1 yıl	50	-3,4258	2,09487	
AWI 14 6.ay	> 1 yıl	40	-3,9065	2,02124	
	< 1 yıl	50	-2,8883	1,16633	
AWI 18 6.ay	> 1 yıl	40	-3,1003	1,15079	
	< 1 yıl	50	-2,9768	1,14843	
	> 1 yıl	40	-3,2102	1,14052	

Tablo 24. VKİ ile AWI skorları arasındaki ilişki

VKİ , kg/m2	N	Ortalama	Std. sapma	
AWI 14 < 29 0.ay	55	-3,3585	2,26573	p > 0.05
> 30	35	-3,8572	1,84455	
AWI 18 < 29 0.ay	55	-3,5842	2,32073	
> 30	35	-4,1740	1,73960	
AWI 14 < 29 3.ay	55	-3,2768	2,11397	
> 30	35	-3,7107	1,90429	
AWI 18 < 29 3.ay	55	-3,4133	2,11169	
> 30	35	-3,9948	1,96640	
AWI 14 < 29 6.ay	55	-2,8747	1,30212	
> 30	35	-3,1520	,87617	
AWI 18 < 29 6.ay	55	-2,9553	1,28701	

Tablo 25. Hipotiroidi nedenleri ile AWI skorları arasındaki ilişki

		N	Ortalama	Std. sapma	
AWI 14	otoimmün	56	-3,4073	2,17508	p > 0.05
0.ay	tiroidit				
AWI 18	tirodektomi	34	-3,7914	2,02176	
	otoimmün	56	-3,6670	2,19711	
0.ay	tiroidit				
AWI 14	tirodektomi	34	-4,0549	2,00361	
	otoimmün	56	-3,5855	2,07222	
3.ay	tiroidit				
AWI 18	tirodektomi	34	-3,2150	1,98142	
	otoimmün	56	-3,7769	2,12670	
3.ay	tiroidit				
AWI 14	tirodektomi	34	-3,4130	1,96901	
	otoimmün	56	-2,9472	1,17703	
6.ay	tiroidit				
AWI 18	tirodektomi	34	-3,0407	1,14046	
	otoimmün	56	-3,0576	1,18269	
6.ay	tiroidit				
	tirodektomi	34	-3,1183	1,09486	

Tablo 26. Yaş grupları ile AWI skorları arasındaki ilişki

	AWI18	AWI18	AWI 18	AWI 14	AWI 14	AWI 14
	0.ay	3.ay	6.ay	0.ay	3.ay	6.ay
p değeri	,121	,780	,418	,144	,713	,420

Yaş grupları: 18-30, 31-50, 51 ve üstü.

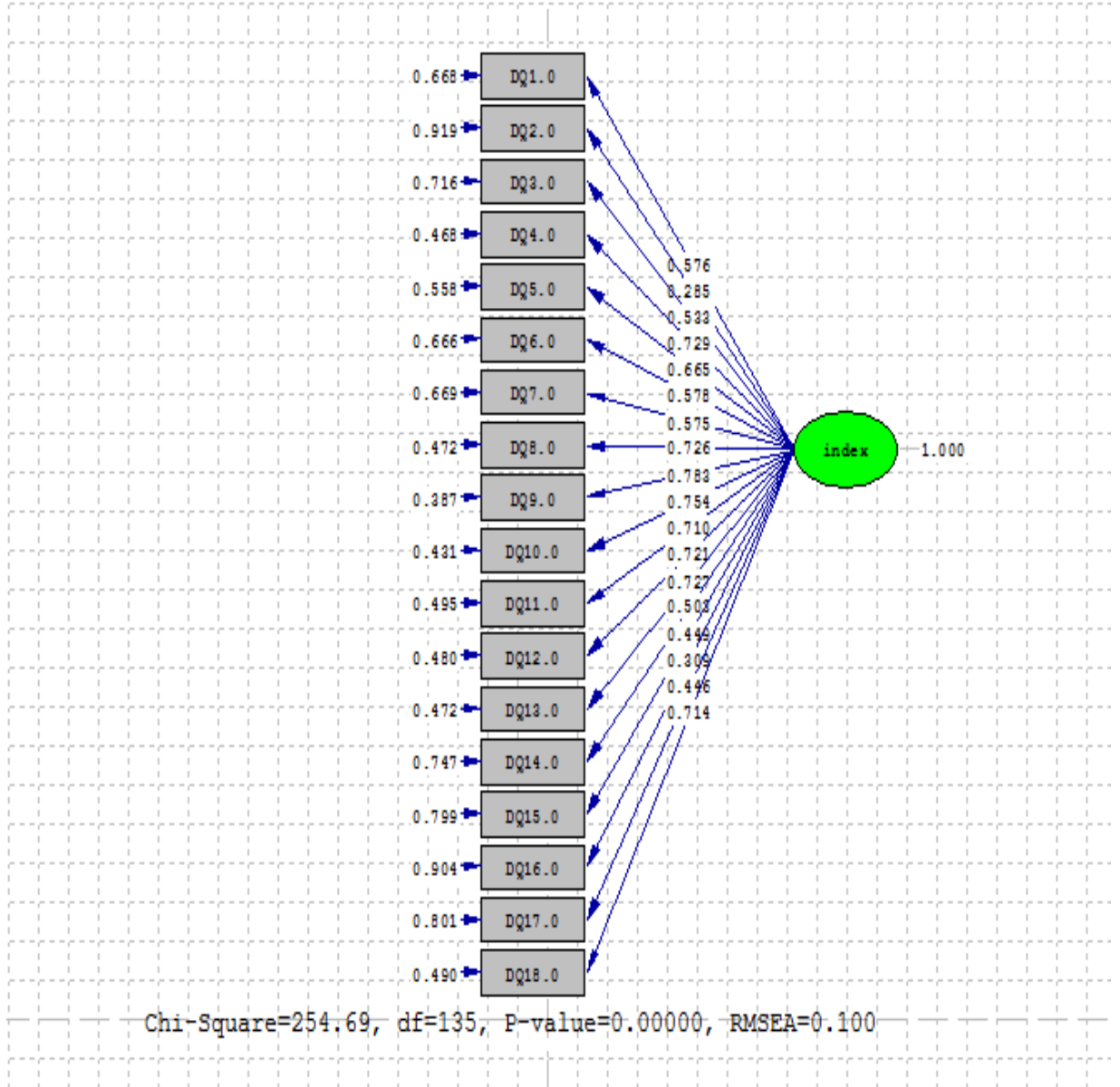
Tablo 27. Gelir düzeyleri ile AWI skorları arasındaki ilişki

	AWI18 0.ay	AWI18 3.ay	AWI 18 6.ay	AWI 14 0.ay	AWI 14 3.ay	AWI 14 6.ay
p değeri	,456	,163	,331	,308	,200	,412

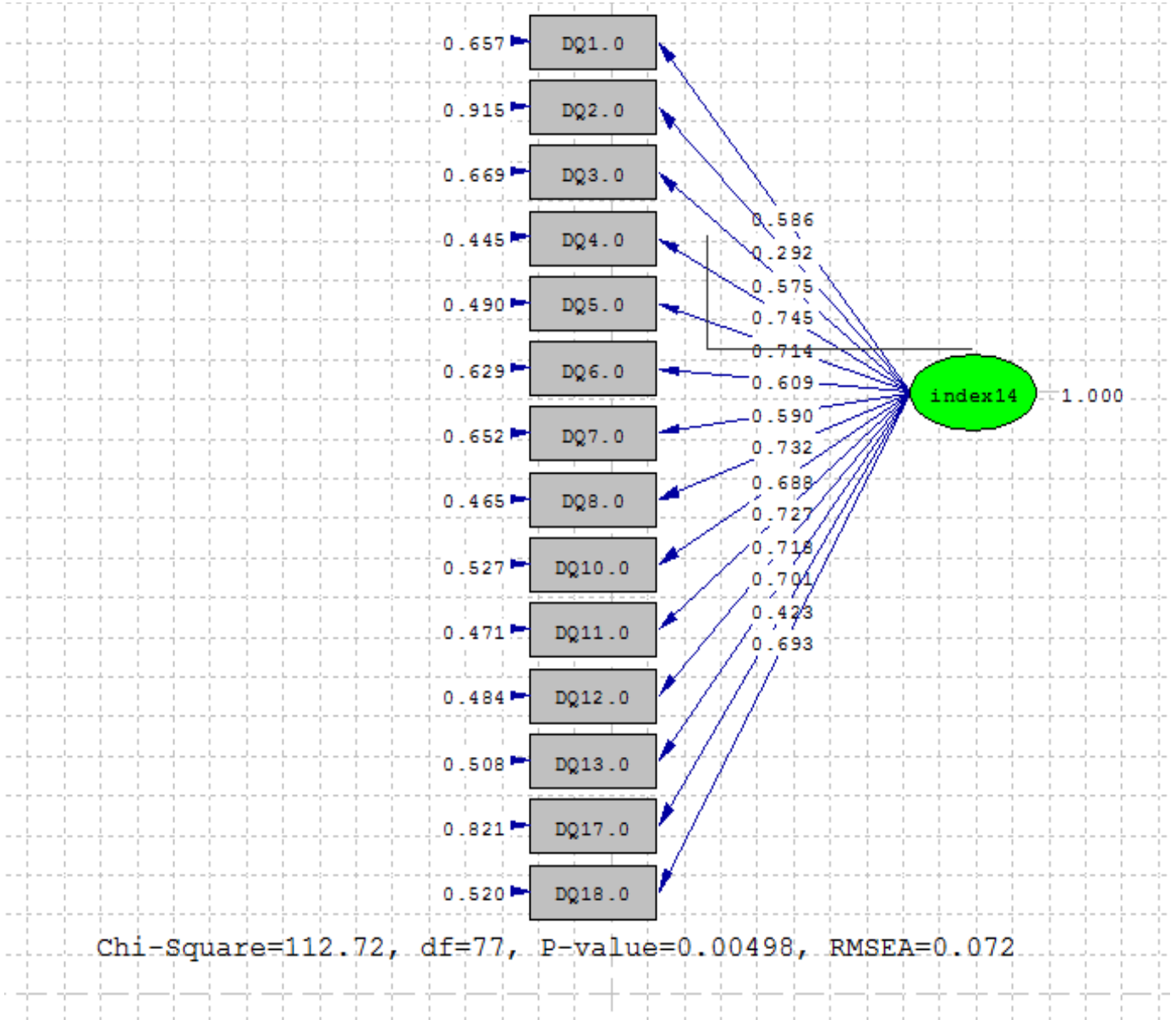
Gelir düzeyleri: gelirim giderimden fazla, gelirim giderime eşit, giderim gelirimden fazla

4.4.2. Yapı geçerliliği

ThyDQol ölçeğinin Türkçe sürümünün orjinal ölçeğe uyumunu değerlendirmeyi amaçlayan doğrulayıcı faktör analizi sonucuna göre ölçeğin uyumu, Şekil 1’de gösterilmiştir. Buna göre bir çok uyum indeksinden en sık kullanılan iki temel uyum indeksi; Karşılaştırmalı Uyum İndeksi (KUI) (Comperative Fit Index) ve Root Mean Square Error of Approximation(RMSEA) değerlendirilmede kullanılmıştır.



Şekil 1: ThyDQol ölçeğinin 18 sorulu Türkçe sürümünün orjinal ölçeğe uyumunu gösteren doğrulayıcı faktör analizi sonucu



Şekil 2: ThyDQol ölçeğinin 14 sorulu Türkçe sürümünün orjinal ölçeğe uyumunu gösteren doğrulayıcı faktör analizi sonucu

Karşılaştırmalı Uyum İndeksi'nin (KUI) 0.90'ın üzerinde olması, Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA) değerinin 0.10'un altında (0.08'in altında olması daha da iyi olarak değerlendirilmektedir) olması iyi uyum göstergesi olarak değerlendirilmektedir.

Araştırma başlangıcındaki ilk değerlendirmede;

18 soruluk sürümde KUI 0.941, RMSEA 0.098 (Şekil 1);

14 soruluk sürümde ise KUI 0.978, RMSEA 0.072 (Şekil 2) olarak hesaplanmıştır.

Görüldüğü gibi her iki sürüm de uyum açısından kabul edilebilir sınırlar içindedir. Ancak 14 soruluk Türkçe sürüm 18 soruluk sürüme göre daha iyi bir uyum göstermiştir.

4.4.3. Ölçüt geçerliliği

Ölçüt geçerliliğinin değerlendirmesinde, ThyDQoL ölçeğinin genel yaşam kalitesine yönelik giriş sorusu (G1) ile hipotiroidiye özgü yaşam kalitesine yönelik sorusunun (G2), 0., 3. ve 6. aylarda, AWI-18, AWI-14 ve EUROHIS ile korelasyonu Tablo 28, 29, 30'da gösterilmiştir.

Başlangıç değerlendirmesinde, genel yaşam kalitesi sorusu olan G1, EUROHIS ile korelasyon göstermiş, AWI-14 ve AWI-18 ile korelasyon göstermemiştir.

Hipotiroidiye özgü yaşam kalitesine yönelik soru olan G2, AWI-14 ve AWI-18 ile korelasyon göstermiş fakat EUROHIS ile korelasyon göstermemiştir. (Tablo 28)

Tablo 28. G1, G2 ile AWI-18, AWI-14 ve EUROHIS korelasyonu, 0.ay

		G1	G2	AWI-14	AWI-18	EUROHIS
G1	Pearson Correlation	1	-,236(*)	,079	,077	,580(**)
	P değeri		,025	,458	,469	,000
G2	Pearson Correlation		1	,409(**)	,396(**)	,034
	P değeri			,000	,000	,747
AWI-14	Pearson Correlation			1	,987(**)	,237(*)
	P değeri				,000	,024
AWI-18	Pearson Correlation				1	,234(*)
	P değeri					,027

3.ay değerlendirmesinde; G1 hiçbir ölçekle korelasyon göstermemiş, G2; daha önceki ayda olduğu gibi AWI-14 ve AWI-18 ile güçlü korelasyon göstermiştir. (Tablo 29)

Tablo 29. G1, G2 ile AWI-18, AWI-14 ve EUROHIS korelasyonu, 3.ay

		G1	G2	AWI-14	AWI-18	EUROHIS
G1	Pearson Correlation	1	-,143	,145	,115	,090
	P değeri		,180	,171	,281	,397
G2	Pearson Correlation		1	,438(**)	,452(**)	-,025
	P değeri			,000	,000	,816
AWI-14	Pearson Correlation			1	,994(**)	,062
	P değeri				,000	,564
AWI-18	Pearson Correlation				1	,055
	P değeri					,608

6.ay değerlendirmesinde ise G1; ilk değerlenmede grldğu gibi EUROHIS ile korelasyon göstermiş fakat yine daha önce olduğu gibi AWI-14 ve AWI-18 ile korelasyon göstermemiştir. İlk iki değerlendirmede yüksek korelasyon saptanan G2 ile AWI-14 ve AWI-18 arasında da, daha öncekiler gibi güçlü olmamakla beraber yine korelasyon saptanmıştır. (Tablo 30) Bu bulgular, ThyDQoL leğinin tiroid sorununa özel bir yaşam kalitesi değerlendirmesi yaptığıının önemli bir kanıtı olarak değerlendirilebilir.

Tablo 30. G1, G2 ile AWI-18, AWI-14 ve EUROHIS korelasyonu, 6.ay

		G1	G2	AWI-14	AWI-18	EUROHIS
G1	Pearson Correlation	1	-,029	-,073	-,043	,284(**)
	P değeri		,784	,491	,685	,007
G2	Pearson Correlation		1	,236(*)	,234(*)	,010
	P değeri			,025	,026	,928
AWI-14	Pearson Correlation			1	,991(**)	,208(*)
	P değeri				,000	,050

AWI-18	Pearson Correlation				1	,248(*)
	P değeri					,019

TSH 0, 3, 6. ay değerleri ile AWI-14 ve AWI-18 skorlarının 0, 3, 6. ay korelasyonu aşağıdaki tabloda verilmiştir.(Tablo 31) Buna göre, başlangıçtaki serum TSH düzeyleri AWI-14 ve AWI-18 değerleri ile korelasyon gösterirken, 3. ve 6. aylardaki serum TSH düzeyleri ile AWI-14 ve AWI-18 değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 31. TSH 0, 3, 6. ay ile AWI-14 ve AWI-18 0, 3, 6. ay korelasyonu

	awi14 0.ay	awi18 0.ay	awi14 3.ay	awi18 3.ay	awi14 6.ay	awi18 6.ay
tsh0 Correlation Coefficient	-,275(**)	-,266(*)				
p değeri	,009	,011				
tsh3 Correlation Coefficient			,152	,142		
p değeri			,152	,181		
tsh6 Correlation Coefficient					,045	,040
p değeri					,675	,706

4.4. Değişime duyarlılık

Bir ölçeğin zaman içinde ortaya çıkan değişimleri saptayabilme yeteneği olan değişime duyarlılık analizinde, AWI-18, AWI-14 skorları, TSH, FT4 ve FT3 düzeyleri ile G1 sorusunun her birinin, her üç değerlendirme arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptandı ve bu parametreler değişime duyarlı olarak değerlendirildi. G2 sorusunun değişime duyarlılık değerlendirmesinde ise, zamanla puanlarda artış olmasına rağmen fark, istatistiki anlama ulaşmadı. (p : 0,432) (Tablo 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38)

Tablo 32. Aylara göre AWI-18 skorlarının değişimi

	ortalama	Std. Sapma	p değeri
AWI 18 0.ay	-3,8136	2,06496	
AWI 18 3.ay	-3,6394	2,12308	0,001
AWI 18 6.ay	-3,0806	1,14444	

Tablo 33. Aylara göre AWI-14 skorlarının değişimi

	ortalama	Std. Sapma	p değeri
AWI 14 0.ay	-3,5524	2,11525	
AWI 14 3.ay	-3,4455	2,03519	0,007
AWI 14 6.ay	-2,9825	1,15779	

Tablo 34. Aylara göre TSH düzeylerinin değişimi *

	ortalama	Std. Sapma	p değeri
TSH 0.ay	29,7804	28,09633	
TSH 3.ay	9,7167	14,52795	< 0,001
TSH 6.ay	3,4416	3,29475	

*Her üç parametre de zaman içinde istaistiksel açıdan anlamlı değişim göstermiştir ($p < 0.05$)

Tablo 35. G1 puanlarının aylara göre değişimi

	ortalama	Std. Sapma	p değeri
G1 0.ay	,6222	,80137	
G1 3.ay	,8556	,78699	0,019
G1 6.ay	,8667	,63952	

Tablo 36. G2 puanlarının aylara göre değişimi

	ortalama	Std. Sapma	p değeri
G2 0.ay	-1,7333	,94572	
G2 3.ay	-1,7000	1,01062	0,432
G2 6.ay	-1,6667	,59963	

Tablo 37. Aylara göre FT4 dzeyelelerinin değişimi*

	ortalama	Std. Sapma	p değeri
FT4 0.ay	,5907	,25005	
FT4 3.ay	,8243	,22445	< 0,001
FT4 6.ay	,9222	,24239	

*Her üç parametre de zaman içinde istaistiksel açıdan anlamlı değişim göstermiştir ($p < 0.05$)

Tablo 38. Aylara göre FT3 dzeyelelerinin değişimi*

	ortalama	Std. Sapma	p değeri
FT3 0.ay	2,6668	,60128	
FT3 3.ay	3,0629	,49902	< 0,001
FT3 6.ay	3,0871	,42717	

*Her üç parametre de zaman içinde istaistiksel açıdan anlamlı değişim göstermiştir ($p < 0.05$)

TSH dzeyelelerinin takipler arasındaki değişimleriyle, aynı kontrollerdeki AWI-18 ve AWI-14 skorlarının değişimleri arasındaki ilişinin değerlendirilmesinde, TSH ile AWI-18 skoru arasında sadece 6.ay ve başlangıç değerlendirmesi arasındaki değişimlerin korele olduğu gözlendi. 3.-6.ay ve 0.-3. ay arasındaki değişimler arasında ilişki tespit edilemedi. TSH dzeyeleleri değişimleri ile AWI-14 skoru arasında ise 0.-3. ay, 0.-6.ay, 3.-6.ay arası değişimlerin hiçbirinde ilişki gözlenmedi. (Tablo 39, 40)

Tablo 39. Aylara göre TSH ve AWI-18 skorları arasındaki değişimlerin korelasyonu

		AWI-18 0.-3. aylar arasındaki değişim	AWI-18 0.-6. aylar arasındaki değişim	AWI-18 3.-6. aylar arasındaki değişim
TSH 0.-3. aylar arasındaki değişim	Correlation Coefficient	,123		
	p değeri	,248		
TSH 0.-6. aylar arasındaki değişim	Correlation Coefficient		,215(*)	
	p değeri		,042	
TSH 3.-6. aylar arasındaki değişim	Correlation Coefficient			-,137
	p değeri			,199

Tablo 40. Aylara göre TSH ve AWI-14 skorları arasındaki değişimlerin korelasyonu

		AWI-14 0.-3. aylar arasındaki değişim	AWI-14 0.-6. aylar arasındaki değişim	AWI-14 3.-6. aylar arasındaki değişim
TSH 0.-3. aylar arasındaki değişim	Correlation Coefficient	,086		
	p değeri	,422		
TSH 0.-6. aylar arasındaki değişim	Correlation Coefficient		,201	
	p değeri		,058	
TSH 3.-6. aylar arasındaki değişim	Correlation Coefficient			-,164
	p değeri			,122

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hipotiroidizm, çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen, tiroid bezinin oldukça sık görülen kronik bir hastalığıdır. Hastalığın görülme sıklığında yaşla birlikte artış olur, kadınlarda yıllık insidansının % 0.041 oranında olduğu bildirilmektedir. Primer hipotiroidizm santral nedenli hipotiroidizme göre çok daha sık görülür. En sık nedenler arasında otoimmün tiroidit, tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi ve ilaçlar yer almaktadır (2,3).

Hipotiroidizmin laboratuvar olarak tanınması genellikle sorun yaratmamaktadır. Çünkü genellikle TSH yüksekliği ile birlikte FT4 düzeylerinin düşük saptanması durumunda aşikar hipotiroididen, buna karşın artmış serum TSH yüksekliği ile birlikte alt-normal FT4 düzeyleri saptanması durumunda da subklinik hipotiroididen bahsedilir. Anti TPO pozitifliği Hashimoto tiroiditi için tanı koydurucudur. Anti TPO negatifliği geçici hipotiroidizm, infiltratif tiroid hastalıkları, eksternal radyasyon öyküsünü düşündürür. Ancak anti TPO negatifliği, Hashimoto hastalığını reddetmez çünkü Hashimoto hastalarının yaklaşık %10'unda anti TPO antikoru negatif bulunabilir (42).

Hipotiroidinin tedavisi genellikle ömür boyu sürmektedir, tedavide kullanılan L-tiroksin dozu kişiden kişiye değişmekle birlikte ortalama günlük kullanılan doz 1.6-1.8 mcg/kg kadardır. Tedavide çoğu kez T4 preparatı olan Levotiroksin kullanılmaktadır. Dozun yeterliliğine ilişkin değerlendirmeler 6-8 haftalık periyotlar halinde yapılmalı ve doz artışları özellikle ileri yaştaki hastalarda, düşük doz artırımları şeklinde yapılmalı, TSH düzeyi normalleştikten sonra 6-12 aylık aralıklarla serum TSH takibi yapılmalıdır (70,71,72).

Yaşam kalitesi kavramı farklı şekillerde tanımlanabilmektedir. Yaşamın niceliksel değerlendirilmesinin aksine yaşam kalitesi, kişinin öznel olarak yaşamdan memnuniyetini, genel iyilik halini ve işlevselliğini yansıtan bir kavramdır. En basit olarak “hasta gözüyle hastalık yaşantısı” tanımlanabilir.

Hekimler için yaşam kalitesi konularının günlük uygulamaları içine dâhil edilmesi ile rutin pratikte göz ardı edilen hasta gözüyle hastalık yaşantısı daha iyi anlaşılabilir. Hasta-hekim işbirliği ile hastanın beklentilerine daha fazla yaklaşmış ve hastanın yaşamının diğer alanlarına odaklanması sağlanarak hastalıkla aşırı uğraşı içine girmesi önlenmiş olacaktır(83, 84, 85).

Klinik araştırmalarda yaşam kalitesinin ölçülmesi tedavi seçeneklerinin ve özellikle yeni tedavi yöntemlerinin yaşam kalitesine etkilerinin değerlendirilmesinde çok önemlidir. Tedavi seçeneklerinin hastaların yaşam kalitesi üzerine etkilerinin bilinmesi hastaları çok daha fazla tatmin edecektir. Bu çerçevede hasta elde edeceği iyilik durumunu, ulaşacağı sonucu bilecek ve tedavi onun bireysel gereksinimlerine de cevap verecektir.

Yaşam kalitesi ölçekleri klinik değerlendirmede kullanılmaktadır. Böylece tedavi kararı alınırken hastanın bakış açısı ve tedaviden beklentisi göz önünde bulundurulmuş olur. Bu ölçekler klinik çalışmalarda tedavi sonuçlarını tamamlayan kalitatif ölçüm yöntemleri olarak yer almaktadır. Yaşam kalitesi ölçüm yöntemlerin temel ortak özellikleri güvenilir, geçerli ve duyarlı yöntemler olmalarıdır. Ölçekler; genel sağlığa ait ölçekler, herhangi bir sisteme özgü ölçekler ya da hastalığa ait ölçekler olarak gruplandırılabilirler.

Yaşam kalitesi ölçümleri sadece klinik araştırmalarda değil, hasta sorunlarının daha iyi anlaşılması, tedavilerden sonraki gelişmelerin takip edilmesi, klinik gelişmelerin saptanmasında da kullanım alanı bulmuşlardır. Klinik araştırmalarda ise yaşam kalitesinin ölçümü özellikle yeni tedavilerin yaşam kalitesini arttırmaya yönelik etkilerini değerlendirmek için kullanılmıştır. Yaşam kalitesi indeksleri hastalıkların psikolojik, fiziksel ve sosyal etkileri ile beraber, tedavi etkilerini, hastaların tedavi ile ilgili

beklentilerini, farklı tedavi seçeneklerinin karşılaştırılmasını da mümkün kılar (94).

Hipotiroidizm, tüm sistemleri etkileyebildiği gibi, yaşam kalitesini de olumsuz etkilemektedir. Hipotiroidizmin ve tedavi sonrası etkilerinin klinik değerlendirilmesi geniş bir ilgi alanı oluştururken, psikososyal değerlendirme ise çok daha az ilgi alanı yaratmıştır.

Genel yaşam kalitesi ölçekleri toplumdaki tüm bireylerin sağlık durumunu tanımlamada kullanılabilir. Genellikle herhangi bir hastalığa ya da sağlık durumuna özgü değildirler. Genel ölçeklerin en önemli avantajı farklı hastalık grupları ve bu gruplarla toplum arasında karşılaştırmaları olası kılmasıdır. Genel ölçekler, farklı hastalıklar arasında karşılaştırma imkanı sağlarken, hastalığa özgü ölçekler ise, hastalıkla ilişkili boyutlar üzerine daha çok odaklanırlar. Dolayısıyla genel ölçekler, hastalık şiddetindeki değişikliklere, hastalığa özgü spesifik ölçeklerden daha az duyarlıdırlar. Literatürde, hipotiroidili hastalarının kendilerinin tamamladığı hastalığa özgü yaşam kalitesi ölçeği bulunmamaktadır.

Bradley ve arkadaşları tarafından, 2004 yılında, hipotiroidili hastalarda kullanılmak üzere, hastalığa özgü The Underactive-Thyroid-Dependent Quality of Life Questionnaire (ThyDQoL) ölçeği geliştirilmiştir (91). Araştırmamızda, hipotiroidili hastalarda, hastalığa özgü yaşam kalitesini değerlendirmeye yönelik literatürdeki bu tek ölçek, dilimize çevrilerek geçerliliği ve güvenilirliği sınanmıştır.

Araştırmaya dahil edilen hastaların 79'u (% 87.80) kadın, 11'i (%12.20) erkekti. Yaşları 19 ile 66 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş $40.55 \pm 12,74$ idi. Ve cinsiyet oranı ve ortalama yaşı literatürde belirtilenlere benzerdi. Büyük çoğunluğu ilkokul mezunu (%43,30), evli (%78,90), geliri giderine eşit (%52,20), merkezde ikamet etmekteydi (%52,20). Sigara içenlerle içmeyenlerin oranı birbirine yakındı. McMillan veBradley tarafından orijinal ölçeğin değerlendirildiği grupta ise yaş ortalaması 55 ve ortalama eğitim sonlanım yaşı 16.4 olarak bildirilmişti. Eğitim süresi gibi yaşam kalitesini

etkileyebileceği düşünölen bu farka rağmen araştırmamızda yaşam kalitesinin, eğitim düzeyi dahil hiçbir demografik özellikten etkilenmediğini tespit ettik.

Ölçeği oluşturan 18 sorunun (a) maddesinde sorulan “tiroid rahatsızlığınız olmasaydı, nasıl olurdu?” sorusu, tüm sorularda negatif puan almıştır. Buna göre hipotiroidi, ölçekte belirtilen tüm alanları olumsuz etkilemektedir. Ortalama ağırlıklı etki puanı ise başlangıçta -3,81, 3.ayda -3,63, 6.ayda -3,08 olarak hesaplanmış, yükselme göstermiştir. Hipotiroidinin negatif etkilediği yaşam kalitesi, tedavi ile bir miktar düzelebilmektedir.

Cronbach alfa ve soru analizi ile değerlendirildiği iç tutarlılık analizinde, ölçeğin her üç değerlendirmede de oldukça yüksek güvenilirlikte olduğu göröldü. Her değerlendirmedeki her soru da, anket içinde yüksek tutarlılığa sahipti. Elde edilen bu sonuçlar , ölçeğin Türkçe güvenilirliğinin sağlandığını göstermektedir.

İç tutarlılık analizinde, soru madde tutarlılığı değerlendirmesinde hiçbir sorunlu soruya rastlanmadı. Yalnız, başlangıç değerlendirmesindeki 2.soruda, Cronbach alfa değerinde hafif bir yükseklik tespit edildi. “şu anda çalışıyor musunuz” sorusunu soran soruya, hastalarımızın %83’ü (75 hasta) “hayır yanıtı vermiş, bunların da %46’sı (35 hasta) “hayır” %54’ü de (40 hasta) “evet” cevabı vermiştir. Soru daha sonra, şu anda çalışmayan ve çalışmak isteyenlere “tiroid rahatsızlığınız olmasaydı iş hayatınız nasıl olurdu?” sorusunu sormaktadır. Hem çalışmamış/çalışmayan birisine olası bir durumda hastalığın etkilerini sormasından ve de anketin en düşük sayıda ölçekli sorusu olmasından dolayı, bu sorunun tutarlılığı bir miktar azalmış olabilir. Yine de bu sorunun daha sonraki değerlendirmelerde sorun oluşturmadığı gözlemlenmiştir.

ThyDQoL-TR ölçeğinin orjinal sürüme uyumu için yapılan Karşılaştırmalı Uyum İndeksi (KUI) (Comperative Fit Index) ve Root Mean Square Error of Approximation(RMSEA) kullanılarak yapılan faktör analizi

sonucunda, Türkçe sürümün orijinal sürüme uyumu kabul edilebilir sınırlar içerisinde değerlendirildi.

Ölçüt geçerliliği değerlendirmesinde, “hastalığa özgü sağlık sorusu (G2)” ile ağırlıklı etki skoru (AWI-18 ve AWI-14) arasında ilişki saptandı. “Genel sağlık sorusu (G1)” ile ağırlıklı etki skoru arasında ilişki saptanamadı. Bu sonuçlar neticesinde, anketin hastalığa özgü yaşam kalitesini beklendiği gibi, genel sağlığa bağlı yaşam kalitesine göre daha iyi değerlendirdiğini söyleyebiliriz.

Bu bulgular, ThyDQoL ölçeğinin hipotiroidiye özel bir yaşam kalitesi değerlendirmesi yaptığının önemli bir kanıtı olarak değerlendirilebilir. Bir diğer deyişle ThyDQoL ölçeğinin Türkçe sürümü, ölçmesi beklenen şeyi ölçmektedir. Yani geçerlidir.

Olguların 3 ay arayla 3 kez değerlendirilmesi sonucunda, olguların hipotiroidi açısından biyokimyasal olarak anlamlı düzeyde iyileşme gösterdikleri tiroid hormonlarının zaman içindeki anlamlı değişimiyle ortaya konmuştur. Yani olgular, klinikte uygulanan rutin tedaviden yarar görmüşlerdir. Geçerlilik türlerinin en önemlilerinden biri olan “değişime duyarlılık” açısından hastalardaki bu iyileşmenin, ölçek puanlarında da karşılık bulması beklenmektedir. Diğer bir deyişle, ölçeğin değişime duyarlı olarak değerlendirilmesi beklenir. Beklendiği gibi, ThyDQoL-TR ölçek puanları da tiroid hormonlarındaki değişime paralel olarak istatistiksel olarak yükselmiştir, bir anlamda tiroide özel yaşam kalitesinde düzelme saptandığı ölçekle de gösterilmiştir.

Bu sonuçlarla da, ölçeğin Türkçe dili için geçerliliği sağlanmıştır.

Sonuç olarak hipotiroidi, hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine belirgin olumsuz etkiye ve belirgin psikososyal morbiditeye sahiptir. ThyDQoL, Bradley ve arkadaşları tarafından, hipotiroidili hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmeye yönelik geliştirilmiş ilk özgün ölçektir. Dünyada pek çok ülkede kabul gören ölçek farklı dillere çevrilerek çalışmalarda kullanılmaktadır. Çalışmamız, yapılan istatistik çözümler

ve güvenilirlik ölçümleri sonucunda ThyDQoL-TR leğinin, ülkemizde hipotiroidi hastalarının değerlendirilmesinde kullanılabilir, Türkçe'ye uygun bir ölçek olduğunu göstermektedir.

VI. ÖZET

Hipotiroidili olgularda ThyDQoL (Underactive Thyroid-Dependent Quality of Life Questionnaire) yaşam kalitesi ölçeğinin Türkçe'ye uyarlanması ve Türkçe sürümünün geçerliliğinin ve güvenilirliğinin sınanması

Bu araştırmada, ThyDQoL yaşam kalitesi ölçeği, dilimize çevrilerek hipotiroidisi olan hastalarda geçerliliğinin ve güvenilirliğinin sınanması amaçlanmıştır.

Araştırmaya, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran 90 gönüllü hipotiroidi hastası alındı. Hastalardan ThyDQoL-TR yaşam kalitesi ölçeğini tamamlaması istendi.

Geçerlilik ve güvenilirlik analizinde ölçeğin dağılım özellikleri, güvenilirlik ve geçerlilik göstergeleri ortaya kondu. Yapı geçerliliği değerlendirmesi ile orijinal ölçeğe iyi uyum gösteren ThyDQoL ölçeğinin iç tutarlılığı yüksek saptandı, olası problemleri soru saptanmadı. Ölçüt geçerliliği değerlendirmesinde hastalığa özel sağlık sorusu ile ölçek skorları aras korelasyon saptandı ve uygun incelemeler sonucunda da değişime duyarlı olarak değerlendirildi.

Bu araştırma ile Türkçe dilinde geçerliliği ve güvenilirliği sınanan ThyDQoL-TR ölçeğinin, klinik çalışmalarda, ülkemizdeki hipotiroidi hastalarının yaşam kalitelerinin değerlendirilmesinde kullanabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar sözcükler: Yaşam kalitesi, hipotiroidi, ThyDQoL, ThyDQoL-TR

VII. SUMMARY

The Validity and Reliability of the Underactive Thyroid-Dependent Quality of Life Questionnaire (ThyDQoL)-Turkish Version in Hypothyroid Patients

The purpose of this study was to translate the Underactive Thyroid-Dependent Quality of Life Questionnaire (ThyDQoL) into Turkish (ThyDQoL-TR), and subsequently test its validity and reliability in patients with hypothyroidism. In all, 90 hypothyroid patients that presented to Celal Bayar University, School of Medicine, Endocrinology and Metabolism Clinic voluntarily enrolled in the study. The patients were administered the ThyDQoL-TR.

Statistical analysis was used to determine the distribution characteristics, and the validity and reliability of ThyDQoL-TR. The scale's structural validity and internal coherence were observed to be high and in good compliance with the original scale; no potential problematic questions were identified. Criterion validity analysis showed that the scale's correlation between disease-specific health questions and scale score was change-sensitive following appropriate examinations .

Based on the present findings, we think that ThyDQoL-TR can be used in clinical trials to measure quality of life in hypothyroid patients in Turkey.

Keywords: Quality of life, hypothyroidism, ThyDQoL, ThyDQoL-TR

VIII. KAYNAKLAR

1. Wiersinga WM. Adult hypothyroidism and myxedema coma. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds): Endocrinology (5th ed.). Philadelphia, WB Saunders Company, 2004, ch. 107
2. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al.: The spectrum of thyroid disease in the community: the Whickham Survey. Clin Endocrinol 1977; 7: 481-493.
3. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al.: The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol 1995; 43: 55-68
4. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA: Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. Endocr Rev 1989; 10:366-391.
5. Eisenbarth GS, Gottlieb PA: Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med 2004; 50:2068-2079.
6. Klein I, Ojamaa K: Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 2001; 344:501-509.
7. Kahaly GJ, Dillmann WH: Thyroid hormone action and the heart. Endocr Rev 2005; 26:704-728.
8. Hardisty CA, Naik DR, Munro DS: Pericardial effusion in hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 1980; 13:349-354.
9. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, et al: Subclinical hypothyroidism and cardiac function. Thyroid 2002; 12:505-510.
10. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, et al: Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:2993-3001.
11. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al: Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in

- elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132:270-278.
12. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al: Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295:1033-1041.
 13. Orr WC, Males JL, Imes NK: Myxedema and obstructive sleep apnea. *Am J Med* 1981; 70: 1061.
 14. Tachman ML, Guthrie Jr GP: Hypothyroidism: diversity of presentation. *Endocr Rev* 1984; 5:456-465.
 15. Depczynski B, Ward R, Eisman J: The association between myxedematous ascites and extreme elevation of serum tumor markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4175.
 16. Malik R, Hodgson H: The relationship between the thyroid gland and the liver. *Q J Med* 2002; 95:559-569.
 17. Donaich D, Roitt IM: An evaluation of gastric and thyroid auto-immunity in relation to hematologic disorders. *Semin Hematol* 1964; 1: 313.
 18. Smith CD, Ain KB: Brain metabolism in hypothyroidism studied with ³¹P magnetic-resonance spectroscopy. *Lancet* 1995; 345: 619-620.
 19. Dugbartey AT: Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Int Med* 1998; 158: 1413-1418.
 20. Frymoyer JW, Bland JH: Carpal-tunnel syndrome in patients with myxedematous arthropathy. *J Bone Joint Surg* 1973; 55A: 78.
 21. Brent GA: Regulation of gene expression by thyroid hormones; relation to growth and development. In: Kostyo JL, ed. *Hormonal Control of Growth: Handbook of Physiology*, New York: Oxford University Press; 1999:757-782.
 22. Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD: Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med* 1988; 31:599-602.
 23. Greenspan SL, Greenspan FS: The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med* 1999; 130:750-758.
 24. Bouillon R, De Moor P: Parathyroid function in patients with hyper- or hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 999.

25. Bouillon R, Muls E, De Moor P: Influence of thyroid function on the serum concentration of 1,25-dihydroxy vitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 793.
26. Bleifer KH, Belsky JL, Saxon L, Papper S: The diuretic response to administered water in patients with primary myxedema. *J Clin Endocrinol Metab* 1960; 20: 409.
27. Glesias P, Diez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 503-515.
28. Shalet M, Coe D, Reisman KR: Mechanism of erythropoietic action of thyroid hormone. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966; 123: 443.
29. Tachman ML, Guthrie Jr GP: Hypothyroidism: diversity of presentation. *Endocr Rev* 1984; 5:456-465.
30. Squizzato A, Roumadi E, Buller HR, Gerdes VEA. Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2415-2420.
31. Yamamoto K, Saito K, Takai T, et al.: Visual field defects and pituitary enlargement in primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 283.
32. Honbo KS, Van Herle AJ, Kellett KA: Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med* 1978; 64: 782.
33. Kamilaris TC, DeBold CR, Pavlou SN, et al.: Effect of altered thyroid hormone levels on hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 994.
34. Saruta T, Kitajima W, Hayashi M, et al.: Renin and aldosterone in hypothyroidism: relation to excretion of sodium and potassium. *Clin Endocrinol* 1980; 12: 483.
35. Yoshimura M, Hershman JM: Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid* 1995; 5:425-434.
36. Eisenbarth GS, Gottlieb PA: Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 50:2068-2079.
37. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al: Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12:63-68.
38. Chidakel A, Mentuccia D, Celi FS: Peripheral metabolism of thyroid hormone and glucose homeostasis. *Thyroid* 2005; 15:899-903.

39. O'Brien T, Katz K, Hodge D, et al: The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII, and E. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46:17-20.
40. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160:526-534.
41. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F: Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1533-1538.
42. Lum SM, Nicoloff JT, Spencer CA, Kaptein EM: Peripheral tissue mechanism for maintenance of serum triiodothyronine values in a thyroxine-deficient state in man. *J Clin Invest* 1984; 73: 570-575.
43. McConahey WM, Keating FR Jr, Beahrs OH, Woolner LB. On the increasing occurrence of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 22:542, 1962.
44. Zeitlin AA, Heward JM, Newby PR, Carr-Smith JD, Franklyn JA, Gough SC, Simmonds MJ. Analysis of HLA class II genes in Hashimoto's thyroiditis reveals differences compared to Graves' disease. *Genes Immun.* 2008 Jun;9(4):358-63.
45. D A Chistiakov, R I Turakulov. CTLA-4 and its role in autoimmune thyroid disease. *Journal of Molecular Endocrinology* 2003; 31: 21–36.
46. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Jul 8.
47. Hayashi Y, Tamai H, Fukata S, et al.: A long-term clinical, immunological, and histological follow-up study of patients with goitrous chronic lymphocytic thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 1172-1178.
48. Wang C, Crapo LM: The epidemiology of thyroid disease and implication for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 189-218.
49. Braverman LE: Iodine and the thyroid: 33 years of study. *Thyroid* 1994; 4: 351-356.
50. Pearce EN, Pino S, He X, Bazrafshan HR, Lee SL, Braverman LE 2004 Sources of dietary iodine: Bread, cows' milk, and infant formula in the Boston area. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3421–3424.

51. Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-induced hypothyroidism. *Thyroid* 2001; 11: 501-510.
52. Berens SC, Bernstein RS, Robbins J, Wolff J: Antithyroid effects of lithium. *J Clin Invest* 1970; 49: 1357.
53. Braverman LE, He X, Pino S et al. The effect of perchlorate, thiocyanate, and nitrate on thyroid function in workers exposed to perchlorate long-term. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 700-706.
54. Illouz F, Laboureau-Soares S, Dubois S, Rohmer V, Rodien P. Tyrosine kinase inhibitors and modifications of thyroid function tests: a review. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 331-336.
55. Mandac JC, Chaudrhy S, Sherman KE, Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology* 2006; 43: 661-672.
56. LaFranchi S: Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid* 1999; 9:735-740.
57. Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, et al: The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev* 2003; 24:48-77.
58. Bakker B, Bikker H, Vulsma T, et al: Two decades of screening for congenital hypothyroidism in The Netherlands: TPO gene mutations in total iodide organification defects (an update). *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3708-3712.
59. Kopp P: Pendred's syndrome and genetic defects in thyroid hormone synthesis. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1:109-121.
60. Vono-Toniolo J, Rivolta CM, Targovnik HM, et al: Naturally occurring mutations in the thyroglobulin gene. *Thyroid* 2005; 15:1021-1033.
61. Kerstin Krause, Stefan Karger, Oliver Gimm, et al: Characterisation of DEHAL1 expression in thyroid pathologies. *Eur J Endocrinol* March 1, 2007; 156:295-301.
62. Barsano CP: Other forms of hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD (eds): *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text* (7th ed.). Philadelphia, JB Lippincott, 1996, pp 768-778.
63. Rees Smith B, McLachlan SM, Furmaniak J: Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr Rev* 1988; 9:106-121.

64. Nofal MN, Beierwaltes WH, Patno ME: Treatment of hyperthyroidism with sodium iodide I-131, a 16-year experience. *JAMA* 1966; 197: 605-610.
65. Tell R, Sjodin H, Lundell G, et al.: Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 39: 303-308.
66. Lazarus JH. Silent thyroiditis and subacute thyroiditis. In: *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 7th Ed, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1996. p.577.
67. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003; 348:2646.
68. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18:303.
69. Huang SA, Fish SA, Dorfman DM et al. A 21-year-old woman with consumptive hypothyroidism due to a vascular tumor expressing type 3 iodothyronine deiodinase. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4457-4461.
70. Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J et al.: Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3905-3912.
71. 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. *Arch Int Med* 2005; 165: 1714-1720.
72. Kabadi UM, Jackson T: Serum thyrotropin in primary hypothyroidism. A possible predictor of optimal daily levothyroxine dose. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1046-1048.
73. Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, Valeriano R, Giannetti M, Taddei D, Centoni R, Scartabelli G, Rago T, Mammoli C, Elisei R, Vitti P. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jan;90(1):124-7.
74. Hall RCW: Psychiatric effects of thyroid hormone disturbance. *Psychosomatics* 1983; 24: 7.

75. Vanderpump MPJ, Ahlquist JAO, Franklyn JA, Clayton RN: Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. *Brit Med J* 1996; 313: 539-544.
76. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al.: Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *New Engl J Med* 1994; 331: 1249-1252.
77. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD: Prevalence of fractures in postmenopausal women with thyroid disease. *Thyroid* 1993; 3: 17-23.
78. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 186-193.
79. Beşiroğlu L, Uğuz F, Sağlam M, Yılmaz E, Ağargün MY, Aşkın R. Obsesif kompulsif bozuklukta yaşam kalitesi ile ilişkili etkenler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2007;8:5-13.
80. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med.* 1998 Jun;46(12):1569-85.
81. Başaran S, Güzel R, Sarpel T. Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarını değerlendirme ölçütleri. *Romatizma* 2005;20:55-63.
82. Aydemir Ö. Konsültasyon liyezon psikiyatrisi ve yaşam kalitesi. *T Klin J Int Med Sci* 2006;2:85-88.
83. Aydemir Ö. Konsültasyon liyezon psikiyatrisi ve yaşam kalitesi. *T Klin J Int Med Sci* 2006;2:85-88.
84. Köse O, Gür AR. Dermatolojide yaşam kalitesi ve ölçümü. *T Klin Dermatol* 2000;10:270-274.
85. Şenol Y, Türkay M. Yaşam kalitesi ölçütlerinde: cevap kayması. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2006;5:382- 389.
86. Bilaç C, Öztürkcan S. Dermatolojide yaşam kalitesi. *Sağlıkta Birikim* 2006;1:48-58.
87. Acıöz E, Gökdemir G, Köşlü A, Dermatolojide yaşam kalitesi. *Türkdern* 2003; 37: 16–23.

88. Sonino N, Fava GA 1998 Psychological aspects of endocrine disease. Clin Endocrinol 49:1–7.
89. Dow KH, Ferrell BR, Anello C 1997 Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. Thyroid 7:613–619.
90. Salman Razvi, Carolyn V.McMillan, Jolanta U. Weaver. Instruments used in measuring symptoms, health status and quality of life in hypothyroidism: a systematic qualitative review. Clinical Endocrinology 2005; 63: 617–624.
91. McMillan, C.V., Bradley, C., Woodcock, A., Razvi, S. & Weaver, J.U.(2004) Design of new questionnaires to measure quality of life and treatment satisfaction in hypothyroidism. Thyroid, 14, 916–925.
92. McMillan, C.V., Bradley, C., Razvi, S. & Weaver, J.U. (2005) Psychometric validation of new measures of hypothyroid-dependent quality of life (QoL) and symptoms. Endocrine Abstracts, 9, 151.
93. Eser Erhan, Lağarlı Tülay , Baydur Hakan ve ark. EUROHIS (WHOQOL-8.Tr) Türkçe sürümünün Türk toplumundaki psikometrik özellikleri. Türkiye Halk Sağlığı Dergisi 2010;8(3):136-152
94. Finlay AY. Quality of life indices. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2004; 70(3): 143-8.