T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

HİPOTİROİDİ TANILI HASTALARDA İLAÇ UYUMU VE İLAÇ KULLANIMI İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER İLE TSH DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. UMUT EMRE UYANIK

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2025



Tıp Fakültesi

T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

HİPOTİROİDİ TANILI HASTALARDA İLAÇ UYUMU VE İLAÇ KULLANIMI İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER İLE TSH DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. UMUT EMRE UYANIK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. GÖKHAN TAZEGÜL

İSTANBUL 2025

ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlanma şansı bulduğum ve desteklerini daima hissettiğim başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Dilek Gogas YAVUZ olmak üzere tüm kıymetli öğretim üyelerime,

Asistanlık sürecim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, tez yazım sürecimde tez danışmanlığının ötesine geçerek bu yoğun süreci kıymetli bir eğitim fırsatına dönüştüren tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Gökhan TAZEGÜL'e,

Genel Dahiliye Servisi'nde birlikte çalışmaktan mutluluk ve huzur duyduğum, samimi desteğini her zaman hissettiğim kıymetli Ağabey'im Sayın Uzm. Dr. Abidin GÜNDOĞDU'ya;

Uzmanlık hayatım boyunca omuz omuza çalıştığım, zorlukların üstesinden birlikte geldiğimiz, varlıklarıyla beni hiçbir zaman yalnız hissettirmeyen, başta eş kıdemlerim olmak üzere tüm Marmara İç Hastalıkları Asistanlarına,

Bana verdiği sonsuz emek, sabır ve anlayışla bu günlere gelmemi sağlayan, manevi desteğini her zaman hissettiğim sevgili anneme,

Her zaman olduğu gibi tez çalışmamın da her aşamasında anlayışı, sabrı ve desteğiyle daima yanımda olan ve bana motivasyon sağlayan biricik eşim Hazal'a

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Umut Emre Uyanık

İstanbul-2025

İÇİNDEKİLER **Sayfalar**

ÖNSÖZ ……..……..……...i

TABLOLAR DİZİNİ ……..……..iv

KISALTMALAR VE SİMGELER……...…….……..vi

ÖZET……..……...…..vi

ABSTRACT…….……..….ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ …….……13

2. GENEL BİLGİLER……...…….……..…17

2.1. Tiroid Bezinin Yapısı 17

2.2. Tiroid Hormon Sentezi 18

2.2.1. Yakalama (Iodine Trapping) 19

2.2.2. Organifikasyon (Iodination) 19

2.2.3. Eşleşme (Coupling) 19

2.2.4. Deiyonidasyon (Deiodination) 20

2.3. Hipotiroidi Hastalığı 20

2.3.1. Hipotiroidi Hastalığının Epidemiyolojisi 22

2.3.2. Hipotiroidi Etiyoloji 23

2.3.2.1. Primer Hipotiroidi 24

2.3.2.2. Sekonder ve Tersiyer (Santral) Hipotiroidi 27

2.3.2.3. Diğer Sebepler 27

2.3.3. Semptom ve Bulgular 27

2.3.4. Tanı 30

2.3.5. Tedavi ve İzlem 32

2.4. Kronik Hastalıklarda İlaç Uyumu: Tanım ve Önemi……35

2.4.1. Kronik Hastalıklarda İlaç Uyumunun Ölçülmesi……...38

2.4.2 Hipotiroidi Hastalarında İlaç Uyumu…….39

2.5. Levotiroksin Tedavisini Etkileyen Diğer Faktörler…….....42

3. GEREÇ VE YÖNTEM……..……45

3.1. Araştırma Grubu ve Tasarımı……...……..45

3.2. İstatistiksel Analiz……..……48

4. BULGULAR…….49

4.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri 49

4.2. Hastaların Levotiroksin Kullanımı ile İlişkili Bulgular.....51

4.3. Hastaların Hipotiroidi Takip ve Tedavi Süreci ile İlişkili Bulgular ….54

4.4. İlaç Uyumu ile TSH Hedefinde Olma Arasındaki İlişki……..55

4.5. İlaç Uyumu Dışı Diğer Faktörler ile TSH Arasındaki ilişki……57

4.6. TSH Hedefinde olma durumunu etkileyen faktörler…….58

5.TARTIŞMA……..……..59

6. SONUÇ……..…….68

7. KAYNAKÇA ……..……..….69

8. EKLER ……..…..……74

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Hipotiroidi etyoloji sınıflaması

Tablo 2.2. Hipotiroidi belirti ve bulguları

Tablo 2.3. TSH 4,5-10 mIU/L arasında olan hastalarda tedavi önerileri

Tablo 2.4. Levotiroksin ile etkileşime geçen ilaçlar

Tablo 2.5. Türkiyede hipotiroidide ilaç uyumuna ilişkin çalışmalar

Tablo 2.6. Dünyada hipotiroidide ilaç uyumuna ilişkin çalışmalar

Tablo 4.1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar bulgularının dağılımı

Tablo 4.3. Hastaların kullandığı levotiroksin preparatları ve dozları

Tablo 4.4. Hastaların levotiroksin ile etkileşen ilaç kullanımlarının dağılımı

Tablo 4.5. Hastaların levotiroksin ilaç uyumu ile ilişkili bulgular

Tablo 4.6. Araştırmacı Sorusuna göre ilaç uyum sorgulamamız ve MARS-5 karşılaştırılması

Tablo 4.7. Hastaların takip ve tedavileri ile ilişkili bulgular

Tablo 4.8. MARS-5 Ölçeği ve Araştırmacı Sorularına göre ilaç uyumu ile TSH hedefinde olma durumu arasındaki ilişki

Tablo 4.9. MARS-5 Ölçeği ve Araştırmacı Sorularına göre ilaç uyumu ile tedavi doz değişikliği arasındaki ilişki

Tablo 5.1. Karşılaştırılan çalışmalar ve genel özellikleri

KISALTMALAR VE SİMGELER

%: Yüzde işareti

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AIDS: Edinilmiş immün yetmezlik sendromu

ARMS: Adherence to Refills and Medications Scale

ATA: American Thyroid Association

Anti-TG: Anti tiroglobulin

Anti-TPO: Anti tiroid peroksidaz

BMQ: Brief Medication Questionnaire

ÇAA: Çeyrekler arası aralık

CRP: C-reaktif protein

D1: Tip 1 deiyonidaz

D2: Tip 2 deiyonidaz

D3: Tip 3 deiyonidaz

DIT: Diiyodotirozin

DM: Diabetes mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EKG: Elektrokardiyografi

ESR: Eritrosit sedimantasyon hızı

ETA: European Thyroid Association

GA: Güven aralığı

H_2O_2: Hidrojen Peroksit

HT: Hipertansiyon

IMA: Immunometrik Assay

IV: İntravenöz

KAH: Koroner arter hastalığı

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KV: Kardiyovasküler

LT4: Levotiroksin

MAQ-4: Medication Adherence Questionnaire-4

MARS-5: Medication Adherence Report Scale-5

MCT8: Monocarboxylate transporter 8

MIT: Monoiodotirozin

MMAS-8: Morisky Medication Adherence Scale-8

MS: Milattan sonra

MÖ: Milattan önce

NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey III

NIS: Sodyum iyot simporter

Na/K-ATPaz pompası: Sodyum potasyum atpaz pompası

PBI: Protein bound iodine

PDC: Proportion of Days Covered

PPİ: Proton pompa inhibitörü

RAİ: Radyoaktif iyot

RIA: Radioimmunoassay

rT3: Reverse T3

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

T3: Triiodo-L-thyronine

T4: Tetraiodo-L-thyronine

TEMD: Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TKİ: Tirozin kinaz inhibitörü

TPO: Tiroid Peroksidaz

TRH: Tirotiropin salgılattırıcı hormon

TRβ: Tiroid hormon reseptör beta

TSH: Tiroid stimüle edici hormon

VKİ: Vücut kitle indeksi

Vb: Ve benzeri

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amaç hipotiroidi hastalarında levotiroksin ilaç uyumunun TSH hedefinde olup olmama durumuna etkisini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel ve tanımlayıcı araştırmada, 01.01.2025-01.09.2025 tarihleri arasında polikliniklerimize başvuran, en az 6 aydır levotiroksin tedavisi alan ve son 3 ay içinde TSH değeri bulunan 413 hipotiroidi hastası değerlendirilmiştir. Veriler, yüz yüze anket yöntemiyle toplanmış olup çalışmanın primer amacı, ilaç uyumunun TSH hedef düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendirmektir. İlaç uyumu, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması olan MARS-5 ölçeği ve levotiroksin kullanımına özgü beş parametreyi sorgulayan "Araştırmacı Soruları" ile ölçülmüştür. TSH hedefini (örn. tiroid kanseri, gebelik) veya LT4 emilimini (örn. malabsorpsiyon sendromları) etkileyebilecek komorbiditeleri olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. İkincil olarak, ilaç uyumu dışındaki diğer faktörlerin de TSH üzerine etkileri incelenmiştir. Bu faktörler arasında hastaların demografik verileri, komorbidite yükü (CCI≥3), hipotiroidi etyolojisi, LT4 ile etkileşebilecek ilaç kullanımı, düzenli doktor takibi ve otoantikor pozitifliği yer almıştır. İstatistiksel analizler SPSS 26.0 ile yapılmış ve $p<0,05$ düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 413 hastanın medyan yaşı 54 (43-74) yıl olup, katılımcıların büyük çoğunluğunu kadınlar (%87,2) oluşturmaktaydı. Hastaların medyan haftalık levotiroksin dozu 525 mcg (350-700) olarak saptandı. İlaç uyumsuzluğu prevalansı, kullanılan ölçüm yöntemine göre farklılık göstermiştir. Araştırmacı Soruları'na göre hastaların %28,8'i (n=119) ilaç uyumsuz olarak sınıflandırılırken, MARS-5 ölçeği (<23 cut-off) kullanıldığında bu oran %12,8 (n=53) olarak bulunmuştur. Tüm katılımcıların ortalama MARS-5 skoru 23,69 (±0,11) idi. Çalışmanın primer amacı doğrultusunda ilaç uyumu ile TSH hedefinde olma durumu arasındaki ilişki incelendiğinde, ilaç uyumsuzluğunun TSH hedefinde olup olmama durumunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olumsuz etkilediği görülmüştür. MARS-5 ölçeğine göre ilaç uyumlu olan hastaların %76,7'si

TSH hedef aralığında iken, ilaç uyumsuz grupta bu oran %54,7'ye düşmüştür (p=0,001). Benzer bir ilişki Araştırmacı Soruları ile de teyit edilmiş; ilaç uyumlu grupta TSH hedefinde olma oranı %76,9 iken, uyumsuz grupta bu oran %66,4 olarak saptanmıştır (p=0,028)

Sonuç: Hipotiroidide ilaç uyumunun TSH hedefinde olma durumuna etkisini değerlendirdiğimiz bu çalışmada, hastaların önemli bir kısmında istenen düzeyde ilaç uyumunun sağlanamadığını ve ilaç uyumsuz hastaların ilaç uyumlu hastalara göre istatistiki olarak anlamlı derecede TSH hedefi dışında olduğu görülmüştür. İlaç uyumu hem MARS-5'e göre hem de Araştırmacı Soruları'na göre değerlendirimiştir ve bu parametrelere göre ilaç uyumsuz olarak kabul edilen hastalarda TSH hedefi dışında olma ve doz değişim gerekliliği daha fazla saptanmıştır. İlaç uyumu dışındaki demografik ve klinik değişkenler ile TSH hedefinde olma durumu arasında otoantikor pozitifliği haricinde anlamlı ilişki gösterilememiştir. MARS-5'e göre ilaç uyumsuz olmak hastaların TSH hedefinde olmama durumunu 2,7 kat, Araştırmacı Sorularına göre ilaç uyumsuz olmak hastaların TSH hedefinde olmama durumunu 1,68 kat yükseltmiştir. Çok değişkenli regresyon analizinde TSH hedefinde olma ile en kuvvetli ilişki MARS-5 ile değerlendirilen ilaç uyumu olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, levotiroksin tedavisi altında izlenen hipotiroidi hastalarında TSH hedefinde olmama durumunun yalnızca doz yetersizliği ile açıklanamayacağını, ilaç uyumunun ve ilacın kullanım şekline ilişkin davranışsal faktörlerin tedavinin merkezinde yer aldığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Levotiroksin, ilaç uyumu, hipotiroidizm

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the effect of levothyroxine medication adherence on the achievement of target TSH levels among patients with hypothyroidism.

Materials and methods: In this cross-sectional and descriptive study, 413 hypothyroidism patients who presented to outpatient clinics between 01.01.2025 and 01.09.2025, had been receiving levothyroxine treatment for at least 6 months, and had a TSH value within the last 3 months were evaluated. Data were collected via face-to-face survey, and the primary objective of the study was to evaluate the effect of medication adherence on TSH target levels. Medication adherence was measured using the MARS-5 (Medication Adherence Report Scale-5) scale, which has a Turkish validity and reliability study, and "Researcher's Questions" querying five parameters specific to levothyroxine use. Patients with comorbidities that could affect TSH targets (e.g., thyroid cancer, pregnancy) or LT4 absorption (e.g., malabsorption syndromes) were excluded from the study. Secondarily, the effects of other factors besides medication adherence on TSH were also examined. These factors included patients' demographic data, comorbidity burden (CCI≥3), etiology of hypothyroidism, use of drugs that may interact with LT4, regular physician follow-up, and autoantibody positivity. Statistical analyses were performed using SPSS 26.0, and a p-value of <0.05 was considered significant.

Findings: Of the 413 patients included in the study, the median age was 54 (IQR 43-74) years, and the majority of participants were women (87.2%). The median weekly levothyroxine (LT4) dose was determined to be 525 mcg (350-700). The prevalence of medication non-adherence differed according to the measurement method used. According to the "Investigator Questions," 28.8% (n=119) of patients were classified as non-adherent, whereas this rate was found to be 12.8% (n=53) when using the MARS-5 scale (<23 cut-off). The mean MARS-5 score for all participants was 23.69 (±0.11). In line with the primary objective of the study, when the relationship between medication adherence and the status

of being on target TSH was examined, non-adherence was found to have a statistically significant effect on achieving target TSH levels. While 76.7% of patients adherent according to the MARS-5 scale were within the target TSH range, this rate dropped to 54.7% in the non-adherent group (p=0.001). A similar relationship was confirmed by the "Investigator Questions," where the rate of being on target TSH was 76.9% in the adherent group, compared to 66.4% in the non-adherent group (p=0.028).

Conclusion: In this study, where we evaluated the impact of medication adherence on achieving target TSH levels in hypothyroidism, it was observed that a significant portion of patients failed to achieve the desired level of adherence. Furthermore, non-adherent patients were found to be statistically significantly more likely to be outside the TSH target range compared to their adherent counterparts. Medication adherence was assessed using both the MARS-5 scale and the "Investigator Questions." Patients classified as non-adherent by these parameters were more frequently found to be outside their TSH target and had a greater requirement for dose adjustments. No significant relationship was demonstrated between demographic or clinical variables (other than medication adherence) and the status of being on target TSH, with the exception of autoantibody positivity. Non-adherence according to the MARS-5 scale increased the odds of patients not being at their TSH target by 2.7-fold (OR=2.7), while non-adherence according to the Investigator Questions increased this odds by 1.68-fold (OR=1.68). In the multivariate regression analysis, medication adherence as assessed by MARS-5 was identified as the variable most strongly associated with achieving the TSH target. Our study demonstrates that failing to reach target TSH levels in hypothyroid patients monitored under levothyroxine therapy cannot be explained solely by dose inadequacy. It indicates that medication adherence and behavioral factors related to how the medication is used are central to the treatment.

Keywords: Levothyroxine, adherence, hypothyroidism

1.GİRİŞ ve AMAÇ:

Tiroid hormonları tüm çekirdekli hücrelerimizde etki gösteren, tirozin aminoasitinden köken alan, tiroid bezinden üretilen hormonlardır. Tiroid hormonları Triiodo-L-thyronine (T3) ve Tetraiodo-L-thyronine (T4) olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu hormonlar tüm çekirdekli hücrelerde metabolik olarak önemli görevler almaktadır (1). Tiroid hormonları lipid, glukoz ve protein metabolizmasının regülasyonu, termoregülasyon, kan basıncı ve kalp hızının regülasyonu gibi birçok farklı sistem üzerine etki göstermektedir (2).

Tiroid hormonlarının bu geniş kapsamlı fizyolojik etkileri, tarih boyunca hekimlerin ilgisini çekmiştir. Bu durumun en eski yansımalarından biri guatr olgularında karşımıza çıkmaktadır. Guatr, tiroid hormonlarının eksikliğinin en bilinen klinik yansımalarından biridir. Guatr herhangi bir sebepten tiroid bezinin normalden büyük olması durumuna denir. M.Ö. 3. yüzyıldan itibaren Çin İmparatorluğunda guatr tanımlanmış ve çevresel sebepler ile ilişkilendirildiği yazılı kaynaklardan görülmektedir. M.S. 6. yüzyılda Çin İmparatorluğunda guatr hastalığının koyun tiroidi ve deniz yosunu yedirerek tedavi edilmeye çalışıldığı yazılı kaynaklarda yer almaktadır. İyot eksikliğinin guatr'a sebebiyet verdiğinin bulunması ise bundan çok sonra 19. yüzyılda İsviçrede bulunacaktır. Doktor Jean-François Coindet guatr'ı olan kişilerde iyot tedavisinin guatr'ı küçülttüğünü gözlemlemiştir (3). Tiroid bezinin ve tiroid hormonlarının keşfi 19. yüzyıla dayanmaktadır. 1836'da Thomas Wilkinson King, tiroid bezinin hormon salgıladığı fikrini ilk ortaya atan bilim insanlarından biridir. 1870'de Hilton Fagge ve William Gull guatr olmadan hipotiroidi semptomlarını tespit etti ve buna "kretinoid durum "(cretinoid state) adını verdi. Tüm bu buluşlara rağmen tiroid bezinin hormon salgıladığı ve salgıladığı hormonun eksikliğinin tanımlanmasında iki İsviçreli cerrah Jaques-Louis Reverdin ve Emil Theodor Kocher en önemli rolü oynamışlardır. Reverdin 1882'de Kocher 1883'de total tiroidektomi sonrası oluşan miksödem tablosunu tanımlamış ve bu tanımlama Kocher'e 1909 Nobel Tıp Ödülünü getirmiştir (4).

19. yüzyıldaki tiroid bezi hakkındaki buluşlar tiroid replasman tedavilerinin

önünü açmıştır. 1891 yılında İngiltere'de Dr. George Murray, miksödemli bir hastaya koyun tiroid ekstratını subkutan enjekte ederek dramatik bir düzelme sağladı. Murray'nin deneyi modern tiroid replasman tedavisinin başlangıcı olarak kabul edilir. 1890'ların 2. yarısından itibaren İngilterede hipotiroidili ve miksödemli hastaların tedavisinde koyun tiroid ekstratının oral yolla verilmesi başlamıştır. 1915'de nobel ödüllü Amerikalı biyokimyacı Edward Kendall insan tiroidinden tiroksin (T4)'i izole etmiştir. Tiroksinin laboratuvar ortamında sentezlenerek ilaç olarak kullanılması Glaxo Laboratories (bugünkü adıyla GlaxoSmithKline) şirketi tarafından 1949'da başlamıştır. Glaxo şirketi, Tiroksin'i laboratuvar ortamında sentezleyerek tablet formunda üretmiştir (5). Bu buluşla beraber modern tiroid replasman tedavisi neredeyse bugünkü halini almıştır.

Tiroksinin bulunuşu ve modern tiroid replasman tedavilerinin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasının ardından ilaç etkinliğinin ve hastalığın takibi için laboratuvar testlerinin ihtiyacı doğmuştur. 1900'ler öncesi tiroid replasmanı (koyun tiroid ekstratı vb.) verilen hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirmek için klinik gözlem kullanılmaktaydı. Hipotiroidi tedavi takibi için kullanılan ilk laboratuvar tetkiki 1950'lerde kullanılmaya başlanan Protein-Bound Iodine (PBI) ölçümüdür. Protein-Bound Iodine (PBI) serumda proteinlere bağlı olarak taşınan tiroksin'in içerdiği iyot düzeyini ölçen bir yöntemdir. Bu yöntem Total T4 düzeyini dolaylı olarak göstermektedir. İyot içeren ilaçlar (amiodaron, kontrast madde vb) ve diyette alınan iyottan etkilenen bir testtir. Tiroksin Bağlayıcı Globulin düzeyi de Protein-Bound Iodine (PBI) ölçümünü etkilemektedir. Bu durum ölçümün spesifitesini azaltmaktadır. 1960'larda Total T4 ve Total T3'ün Radyoimmunoassay (RIA) ile ölçümü başlamıştır. 1970'lerde serbest T4 ölçümleri ve RIA yöntemi ile Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH) ölçümleri başlamıştır. RIA yöntemi ile TSH ölçümlerinin duyarlılığı düşük (0.5–1.0 mIU/L altını ayırt edememekte) olduğundan kullanımı sınırlı kalmıştır. Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde TSH'ın kullanımı 1980'lerde 2. Nesil TSH testleri çıktığında başlamıştır. 2. nesil TSH testlerinde Immunometrik Assay (IMA) yönteminin kullanılması ile çok daha hassas bir ölçüm yöntemi geliştirilmiş olunup bu tarihten itibaren

tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde dünya çapında TSH kullanılmaya başlanmıştır (6).

1970'lerden itibaren serbest T4 ölçümleri ve TSH tayinleri klinik pratiğe girmiş, özellikle 1980'lerde immünometrik yöntemlerle geliştirilen ikinci nesil TSH testleri sayesinde günümüzde tiroid fonksiyonlarının güvenilir ve hassas değerlendirilmesi mümkün hale gelmiştir. Bu gelişmeler, hipotiroidi tedavisinin etkinliğinin yakından izlenebilmesine olanak sağlamıştır. Hipotiroidi, toplumda en sık rastlanan endokrin hastalıklardan biridir ve yaşam kalitesinde bozulma, iş gücü kaybı ve kardiyovasküler risk artışı gibi geniş kapsamlı sağlık sonuçlarına yol açmaktadır. Levotiroksin replasmanı hipotiroidi tedavisinde altın standarttır; ancak tedaviye rağmen her hastada klinik ve biyokimyasal açıdan hedeflenen yanıt elde edilememektedir. Literatürde bu durum Levotiroksinin eksik veya fazla dozda kullanımı, gebelik, ileri yaş, Levotiroksinin farmakokinetiğini değiştirebilecek eş zamanlı ilaç veya besin takviyesi kullanımı, intestinal malabsorpsiyon sendromları, diyabetik gastroparezi, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve üst gastrointestinal sistem cerrahileri, ilaç uyumu gibi birçok faktörle ilişkilendirilmiştir. Bu faktörler arasında özellikle hastaların ilaç uyumu ve ilaç kullanımı ile ilişkili davranışları ön plana çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ilaç uyumunu "hastanın davranışlarının sağlık profesyonellerinin önerilerine ne kadar uyduğu" şeklinde tanımlamaktadır. DSÖ'nun 2003 yılındaki raporuna göre kronik hastalıklarda ilaç uyumu batı toplumlarında %50 civarında, batılı olmayan toplumlarda ise daha düşük oranlarda bildirilmektedir. Buna ek olarak, levotiroksinin saklanması ve kullanımına ilişkin dikkat edilmesi gereken birçok ilaç kullanımı ile ilişkili faktör bulunmaktadır. Örneğin, levotiroksinin yiyeceklerle birlikte alınması emilimini belirgin şekilde azaltmakta, bu nedenle kahvaltıdan en az 60 dakika önce ya da son öğünden 3 saat sonra, tercihen gece yatmadan alınması önerilmektedir. İlacın uygun saklama koşullarına dikkat edilmemesi veya bazı ilaçlarla birlikte kullanılması da etkinliğini azaltabilmektedir. Bu faktörler, ilaç uyumunun yalnızca düzenli kullanım değil, aynı zamanda doğru kullanım şeklini de kapsaması gerektiğini göstermektedir (7, 8).

Hipotiroidili hastalarda ilaç uyumu ve ilaç kullanımına ilişkin faktörler çalışmalarda genellikle ayrı ayrı incelenmiş olmakla birlikte, bu parametrelerin birlikte değerlendirildiği ve TSH düzeyleri üzerine etkisinin araştırıldığı çalışma sayısı literatürde sınırlıdır. Bu durum, klinik pratiğe önemli bir bilgi boşluğu olarak yansımaktadır. Çünkü levotiroksin kullanan hastalarda ilaç uyumundaki yetersizlik veya yanlış kullanım alışkanlıkları, TSH düzeylerinde beklenmeyen dalgalanmalara neden olarak hem tanısal belirsizliklere yol açmakta hem de tedavi başarısını doğrudan etkilemektedir. Bunun yanında hangi faktörün TSH üzerinde ne kadar etkisi olduğuna yönelik de çalışma sayısı kısıtlıdır. Teorik olarak tedavi başarısını değiştiren bu faktörlerden hangisinin klinikte TSH üzerine etkisi olduğunu ve etkisinin şiddetini bilmemiz poliklinikte kısıtlı muayene süresince hasta eğitiminde nelere vurgu yapmamız gerektiğini anlamamız konusunda yardımcı olacaktır. Bu nedenle, ilaç uyumu ve ilaç kullanımı ile ilişkili faktörlerin TSH üzerine etkisinin araştırılması, hipotiroidi hastalarında tedavi başarısını arttırmak konusunda klinisyenlere fayda sağlayabilir. Bu bağlamda çalışmamızın amacı; Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran, bilinen hipotiroidisi olan ve levotiroksin kullanan hastalarda, ilaç uyumu ve ilaç kullanımına ilişkin faktörlerin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi, bu faktörlerle TSH düzeyleri arasındaki ilişkinin ortaya konulması ve böylece klinik pratiğe yol gösterici olabilecek verilerin sağlanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tiroid Bezinin Yapısı

Tiroid bezi, boynun ön kısmında C5-T1 vertebralar arasına yerleşmiş endokrin bir organdır. Tiroid hormonları (T4-T3) ve kalsitonin salgılayarak metabolizma, büyüme ve kalsiyum dengesini düzenler. Tiroid bezi kadınlarda ortalama 15-20gr, erkeklerde ortalama 20-25gr'dır. (9) İki lob ve istmus'dan oluşur. Piramidal lob varyasyonal olarak eşlik edebilir. Piramidal lob'un ne kadar yüzde ile bulunduğu literatürde tartışmalı bir konudur. Yapılan çalışmalarda %12-60 arasında görülmüştür. (10, 11). Berry ligamanı ile trakeaya tutunmaktadır.

Embriyolojik olarak tiroid bezi endoderm kökenlidir. Embriyolojik olarak başlangıç noktası dil kökündeki foramen caecum'dur. 7. gebelik haftasında trakea önüne inerek normal pozisyonunu alır. Tiroglossal kanal ile bağlantılıdır, bu bağlantı 10. Gebelik haftası itibari ile kapanır (9). Kalsitonin sentezleyen parafoliküler c hücreleri tiroid bezinin aksine Ultimobranchial Cisim'den köken alır. Ultimobranchial Cisim 4. Faringeal kese kalıntısından gelişir. Her iki tarafta da oluştuktan sonra tiroid bezinin içine katılır (9).

Arteryal beslenmesinde 3 önemli arter bulunmaktadır. Arteria Thyroidea superior, Arteria Carotis externa'dan çıkar, üst lobu besler. Arteria Thyroidea inferior, Arteria Subclavia'dan çıkan thyrocervical trunk'tan çıkar, alt lobu besler. Arteria Thyroidea ima varyasyonal olarak %10 kişide bulunur. Genellikle brakiyosefalik trunkustan çıkar, istmusu besler (9).

Tiroid bezinin venöz drenajında 3 adet önemli ven bulunmaktadır. Vena Thyroidea superior ve Vena Thyroidea media vena jugularis interna'ya, Vena Thyroidea inferior brakiyosefalik vene drene olur. (9)

Tiroid bezinin lenfatik drenajı prelaringeal, pretrekeal, paratrekeal ve derin servikal lenf nodlarına drene olmaktadır. Paratrakeal ve alt servikal lenf nodları tiroid kanserlerinin en sık metastaz yaptığı bölgeler olması sebebiyle önem arz etmektedir. Özellikle paratrakeal lenf nodları tiroid kanserlerinin ilk metastaz yaptığı bölgedir, metastaz saptanırsa boyun diseksiyonu cerrahi tedaviye eklenmelidir (12).

Tiroid bezinin sinirsel innervasyonu parasempatik sistem Nervus Vagus dalları ile, sempatik sistem ise servikal sempatik zincir ganglionları ile sağlanır. Otonom sinirler sadece tiroidin kanlanmasında etkilidir, tiroid hormon sentezininin reggülasyonunda rol almazlar.

Tiroid bezi dil kökünden mediastene ve hatta bazı vakalarda adrenal beze kadar farklı bölgelerde görülebilir. Bu duruma ektopik tiroid dokusu denmektedir. Genel popülasyonda sıklığı 100.000'de 1 – 300.000'de 1 civarındadır. En sık ektopik odak olarak lingual tiroid görülür (%90) (13, 14).

Tiroid bezinin yapısal ve fonksiyonel birim tiroid follikülleri'dir. Bu folliküller, tek katlı epitel hücrelerinden oluşan bir duvarla çevrili, ortası kolloid ile dolu sferik yapılardır. Kolloidin ana bileşeni tiroglobulindir. Tiroglobulin dimerik yapıda bir glikoproteindir. İçerisindeki tirozin kalıntıları T3 ve T4 sentezinde kullanılır. Follikül epitel hücrelerinin morfolojisi bezin aktivite düzeyine göre değişir: inaktif bezde epitel yassılaşırken, aktif dönemde prizmatik epitel'e dönüşür.

Follikül hücreleri, tiroglobulin sentezi ve iyotun organifikasyonundan sorumlu olup T3 ve T4 hormonlarını üretirler. Hücrelerin apikal yüzeyinde mikrovilluslar ve zengin granüllü endoplazmik retikulum bulunur.

Folliküller arasında, parafolliküler hücreler (C hücreleri) yer alır. Bu hücreler nöroektoderm kökenlidir ve kalsitonin hormonu salgılayarak kalsiyum metabolizmasında rol oynar (15).

2.2 Tiroid Hormon Sentezi

Tiroid bezi, insan metabolizmasının düzenlenmesinde temel rol oynayan T3 ve T4 hormonlarının sentezinden sorumludur. Bu hormonlar, enerji metabolizması, oksijen tüketimi, termoregülasyon ve hücresel büyüme gibi birçok yaşamsal süreçte etkilidir. Tiroid hormon sentezi, iyotun kullanıldığı karmaşık bir biyokimyasal süreçtir ve yakalama (trapping), organifikasyon (iodination), eşleşme (coupling) ve deiyonidasyon (deiodination) aşamalarından oluşur (16).

2.2.1 Yakalama (Iodine Trapping)

Tiroid hormon sentezinin ilk aşaması, yiyeceklerdeki iyotun tiroid follikül hücrelerine alınmasıdır. Bu işlem, bazolateral membranda yer alan sodyum iyot simporteri (NIS) aracılığıyla, aktif taşınma mekanizmasıyla gerçekleşir. NIS, Sodyum-potasyum atpaz pompası (Na/K-ATPaz pompası) tarafından oluşturulan elektrokimyasal gradyanı kullanarak plazmadan iyotu hücre içine taşır. Hücre içine alınan iyot daha sonra pendrin taşıyıcısı aracılığıyla apikal membran üzerinden kolloid boşluğuna geçer. Bu mekanizma TSH etkisiyle uyarılır. İyot eksikliği durumlarında kompansatuvar olarak NIS ekspresyonu artar ve tiroid bezi iyot tutulum kapasitesi yükseltilir (16).

2.2.2 Organifikasyon (Iodination)

Kolloide taşınan iyot, burada tiroid peroksidaz (TPO) enzimi tarafından okside edilerek aktif iyot formuna dönüştürülür. Bu aktif iyot, tirozine bağlanarak monoiodotirozin (MIT) ve diiodotirozin (DIT) oluşumuna neden olur. Bu süreç hidrojen peroksit (H_2O_2) varlığında gerçekleşir ve hormon sentezinin hız kısıtlayıcı basamağını oluşturur (17). TPO aktivitesi aynı zamanda otoimmün tiroid hastalıklarında hedef alınan başlıca enzimdir. Anti-TPO antikorlarının gelişimi organifikasyon sürecini bozarak hipotiroidi gelişimine yol açabilir.

2.2.3 Eşleşme (Coupling)

Oluşan MIT ve DIT molekülleri, TPO yardımıyla birleşir. İki DIT molekülünün birleşmesiyle T4, bir MIT ve bir DIT'in birleşmesiyle ise T3 sentezlenir. Bu hormonlar tiroglobuline bağlı halde kolloid içerisinde depolanır. TSH etkisiyle kolloid endositoz yoluyla follikül hücresine alınır, lizozomal enzimlerle parçalanır ve serbest T3 ve T4 kana salınır. Bu süreç, hipofiz tiroid aksının geri bildirim mekanizmasıyla sıkı biçimde düzenlenir (16).

2.2.4 Deiyonidasyon (Deiodination)

Tiroid bezinden salgılanan T4 bir prohormondur. T4'ün aktif form olan T3'e dönüşümü, periferik dokularda bulunan deiyonidaz enzimleri aracılığıyla gerçekleşir. Üç tip deiyonidaz tanımlanmıştır:

Tip 1 Deiyonidaz (D1): Karaciğer, böbrek ve tiroid dokularında yoğun olarak bulunur. T4'ü T3'e dönüştürerek dolaşımdaki aktif T3'ün büyük kısmını sağlar ve aynı zamanda ters T3 (rT3)'ün yıkımında görev alır.

Tip 2 Deiyonidaz (D2): Beyin, hipofiz, kas ve kahverengi yağ dokusunda bulunur. D2, lokal hücresel düzeyde T4'ten T3 üretimi sağlayarak dokuya özgü tiroid hormon aktivitesini düzenler.

Tip 3 Deiyonidaz (D3): Fetüs, beyin ve plasentada yüksek düzeyde bulunur. T4'ü rT3'e, T3'ü ise 3,3'-T2'ye dönüştürerek hormonları inaktive eder (18).

Bu üç enzim, tiroid hormon aktivitesinin hem sistemik hem de hücresel düzeyde ayarlanmasında kilit rol oynar. Özellikle D2 ve D3'ün lokal ekspresyonu sayesinde, serum hormon düzeylerinden bağımsız olarak hücre düzeyinde metabolik aktivite dinamik biçimde kontrol edilir.

Deiyonidazlar selenoprotein yapısındadır; bu nedenle selenyum tiroid hormon metabolizması için temel öneme sahiptir. Deiyonidasyon, T4'ün aktif T3'e dönüşümünü sağlarken, aynı zamanda fazla hormonların inaktivasyonundan sorumlu olup homeostatik dengeyi korur.

Tiroid hormonlarının periferik dönüşümü hem enerji dengesinin hem de dokular arası iletişimin biyokimyasal temelini oluşturur. Normal şartlarda dolaşımdaki T3'ün yaklaşık %80'i tiroid dışında, yani karaciğer, böbrek ve kas gibi organlarda T4'ten dönüştürülmektedir. Bu nedenle tiroid hormon metabolizması, yalnızca tiroid bezinin işlevine değil, aynı zamanda vücudun genel metabolik kapasitesine de bağımlıdır.

2.3 Hipotiroidi Hastalığı

Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonlarının eksikliği veya etkisizliği sonucu ortaya çıkan, temelde tiroid bezinden kaynaklanan bir

endokrinopatidir (19). Tiroid hormonlarının sentez, salınım veya periferik etkilerinde meydana gelen azalma, sistemik metabolik hızın düşmesine ve neredeyse vücudumuzdaki tüm sistemlerde işlevsel bozukluklara yol açar.

Epidemiyolojik çalışmalarda hipotiroidizmin dünya genelinde erişkin popülasyonun yaklaşık %5'ini etkilediği gösterilmiştir (20, 21). Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere kıyasla belirgin şekilde daha yüksektir ve yaşla birlikte insidans artmaktadır. En yaygın etiyolojik neden, iyot eksikliğinin endemik olduğu bölgelerde iyot eksikliği iken iyot yeterli toplumlarda ise otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) olarak bildirilmektedir (19).

Hipotiroidizm primer hipotiroidi, sekonder hipotiroidi, tersiyer hipotiroidi şeklinde ayrılabilir. En sık görülen hipotiroidi etyolojisi %99 oranla primer hipotiroidi olup, sekonder ve tersiyer hipotiroidi toplumda <%1 oranında görülmektedir (19).

Günümüzde hipotiroidi tedavisinde levotiroksin (LT4) replasmanı altın standarttır. Uygun doz ve düzenli kullanımda hormon düzeyleri fizyolojik sınırlara getirilerek klinik bulgular düzeltilir. Ancak optimal tedaviye rağmen bazı hastalarda biyokimyasal veya semptomatik olarak hedeflenen yanıt sağlanamayabilir. Bu durumun en önemli nedenlerinden biri ilaç uyumsuzluğu ve yanlış ilaç kullanım alışkanlıklarıdır. DSÖ, ilaç uyumunu "hastanın davranışlarının sağlık profesyonellerinin önerilerine ne kadar uyduğu" şeklinde tanımlamaktadır. DSÖ'nün 2003 yılındaki raporuna göre kronik hastalıklarda ilaç uyumu batı toplumlarında %50 civarında, batılı olmayan toplumlarda ise daha düşük oranlarda bildirilmektedir (22). Düşük ilaç uyumu hipotiroidi tedavisini de kötü etkilemekte ve hastaların hedefe ulaşmasını engellemektedir.

Sonuç olarak, hipotiroidi, toplumun geniş bir kesimini etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalığın klinik ve biyokimyasal kontrolünün sağlanmasında, ilaç uyumunun artırılması ve levotiroksin kullanımının doğru şekilde uygulanması belirleyici rol oynamaktadır. Bu nedenle, hekimlerin hastaları ilaç kullanımı konusunda doğru bilgilendirmesi ve tedavi sürecini

yakından izlemesi, hipotiroidinin etkin yönetimi ve komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

2.3.1 Hipotiroidi Hastalığının Epidemiyolojisi

Hipotiroidinin prevalansı coğrafyalar arasında farklı oranlarda bulunmuştur. Bu değişikliğin toplumdaki iyot eksikliği düzeyine, yaş ortalamasına ve genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir (21, 23, 24).

Hipotirodi ile ilgili en kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar batı dünyasında yapılmıştır. Garmendia-Madariaga ve ark. tarafından 2014 yılında yayımlanan meta-analizde dokuz Avrupa ülkesinden elde edilen 17 çalışma kapsanmakta ve 750.000'den fazla bireyin verileri değerlendirilmektedir (24). Çalışmada, toplam tiroid fonksiyon bozukluğu prevalansı %3,8, hipotiroidi prevalası %3,05 bulunmuş, olguların yaklaşık %85'inin subklinik düzeyde olduğu belirtilmiştir. Kadın/erkek prevalans oranı yaklaşık 6:1'dir. Meta-analizde hipotiroidi insidansı 226/100 000 kişi-yıl olarak bildirilmiş, bu oran kadınlarda 370/100 000'e, erkeklerde ise 72/100 000'e ulaşmıştır. Çalışmada ilgi çeken bir diğer bulgu da popülasyonda tiroid fonksiyon bozukluğu (TSH, T4 veya T3'de bozukluk) olanların sadece yarısının tanılı bir tiroid hastalığı olmasıdır. Bu durum toplumda çoğunluğu subklinik olmak üzere tanı konmayan çok büyük bir hasta popülasyonunun olduğunu göstermektedir.

Avrupa'daki bölgesel kohortlardan biri olan Whickham Survey, 20 yıllık izlem süresiyle hipotiroidi insidansının ayrıntılı olarak incelendiği ilk prospektif çalışmalardan biridir (25). İngiltere'de 1972-1974 yılları arası 2779 erişkin birey ingilterenin sosyoekonomik ve demografik dağılımına uyacak şekilde seçilmiştir. Seçim ardından ilk değerlendirmeleri yapılmıştır. Aynı hastalara 1992-1993 yıllarında 20 yıl sonra ikinci bir değerlendirme yapılarak tiroid hastalıklarının insidansı ve doğal seyri hakkında bilgi edinilmeye çalışılmıştır. Çalışmada kadınlarda hipotiroidi insidansı 3.5/1000 kişi-yıl, erkeklerde 0.6/1000 kişi-yıl olarak bulunmuştur.

Avrupa verileri genel olarak değerlendirildiğinde, hipotiroidi prevalansı %3–5 aralığında, subklinik hipotiroidi oranı ise %4–10

düzeyindedir. Kadınlarda ve ileri yaş gruplarında belirgin artış gözlenirken, iyot yetersizliği bulunan bölgelerde prevalans daha yüksek saptanmıştır (23-25).

Hipotiroidinin epidemiyolojisi hakkında yapılan bir diğer geniş kapsamlı çalışma Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan NHANES III çalışmasıdır (21). 17 000'den fazla bireyin değerlendirildiği bu analizde, genel popülasyonda hipotiroidi prevalansı %4,6 (0,3% klinik, 4,3% subklinik) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada da diğer çalışmalara benzer şekilde kadın/erkek prevalans oranı yaklaşık 5:1 olarak bulunmuştur.

Etnik dağılım açısından beyaz bireylerde prevalans %5,1, siyah Amerikalılarda %1,7, Meksika kökenli Amerikalılarda %4,1 olarak saptanmıştır. Bu farklılıklar hem genetik hem de çevresel etkenlerin hastalık yükü üzerindeki belirleyici rolünü ortaya koymaktadır. NHANES III verileri, yine diğer çalışmalara benzer şekilde ABD toplumunda tiroid fonksiyon bozukluğu (TSH, T4 veya T3'de bozukluk) olan bireylerin yaklaşık yarısının tanılı tiroid hastalığı olmadığı ve subklinik olguların baskın olduğunu göstermektedir.

Küresel ölçekte değerlendirildiğinde, hipotiroidi prevalansı genel popülasyonda %3–5 arasında değişmektedir. Bu oran, kadınlarda ve ileri yaşlarda belirgin şekilde artmakta, 65 yaş üzeri kadınlarda %10'a kadar ulaşmaktadır (21, 24, 25). Türkiye'de hipotiroidi prevalansına ilişkin geniş kapsamlı bir epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır ve bu konuda çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

2.3.2 Hipotiroidi Etiyoloji

Hipotiroidi, tiroid hormonlarının doku düzeyinde eksikliği veya etkisizliğine bağlı olarak gelişen, yaygın görülen bir endokrin bozukluktur. Klinik olarak primer, sekonder ve tersiyer olarak 3 grupta incelenir (19, 26).

Tablo 2.1 Hipotiroidi etiyolojik sınıflaması (19, 26)

PRİMER HİPOTİROİDİ	SEKONDER/TERSİYER HİPOTİROİDİ	DİĞER SEBEPLER
Hashimato tiroiditi	Hipofiz tümörleri	Tiroid hormon direnci
İyot metabolizma boz.	Hipotalamus tümörleri	Tüketici hipotiroidi
Tiroid cerrahisi	Hipofiz cerrahisi	
Radyoaktif iyot/Radyasyon	Hipotalamus cerrahisi	
İlaçlar	Radyoterapi	
İnfiltrasyon	Lenfositik hipofizit	
Subakut tiroidit	Sarkoidoz	
Sesssiz tiroidit	Tüberküloz	
Postpartum tiroidit	Sheean sendromu	
Enfeksiyöz Tiroidit		
Doğumsal nedenler		

2.3.2.1 Primer Hipotiroidi

Hipotiroidi olgularının yaklaşık %99'unu primer hipotiroidi oluşturur (19). Primer hipotiroidi, tiroid bezininde gelişen patolojilerden ötürü tiroid bezinin hormon sentez fonksiyonunun kaybı ile ortaya çıkar. Tanıda TSH tipik olarak yüksek, T4 ve T3 normal veya düşüktür.

Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi)

İyot açısından yeterli bölgelerde hipotiroidinin en sık nedenidir. Tiroid dokusunun lenfositik infiltrasyonu, folliküler hücre destrüksiyonu ve fibrozis ile karakterizedir. Anti Tiroglobulin (anti-Tg) ve Anti Tiroid Peroksidaz (anti-TPO) antikorları sıklıkla pozitiftir. Kadınlarda erkeklere oranla 7–8 kat daha sık görülür ve sıklıkla diğer otoimmün hastalıklarla birliktedir (Tip 1 Diyabetes Mellitus, Addison hastalığı, pernisiyöz anemi, çölyak hastalığı vb.) (19, 26).

İyot metabolizması bozuklukları

Tiroid hormon sentezinde temel element olan iyotun aşırı eksikliği veya fazlalığı hipotiroidiye yol açabilir. İyot eksikliği, dünyada hipotiroidinin en sık nedenidir ve guatr ile birlikte seyreder. İyot fazlalığı, özellikle Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün alt yapısı olan bireylerde Wolff–Chaikoff etkisi aracılığıyla hormon sentezini baskılayabilir (19, 26).

İatrojenik nedenler

Tiroid cerrahisi, radyoaktif iyot (RAI) tedavisi veya boyun bölgesine radyoterapi uygulanması sonrasında tiroid dokusunun harab olması veya kaybı sonucu hipotiroidi görülebilir. Ayrıca antitiroid ilaçlar, lityum, amiodaron gibi ilaçlar da tiroid hormon sentezini veya salınımını bozarak hipotiroidiye neden olabilir (19, 26).

İnfiltratif nedenler

Tiroid bezinin riedel tiroiditi, sarkoidoz, hemokromatozis gibi infiltratif hastalıklarla tutulumu tiroid bezinin tutuluma sekonder harabiyeti sonucu hipotiroidiye yol açmaktadır (19, 26).

Tiroiditler

Tiroid bezinde geçici veya kalıcı inflamatuvar süreçler hipotiroidiye neden olabilir. Bu grup postpartum, sessiz (ağrısız), subakut (granülomatöz) ve sitokin aracılı (interferon veya IL-2 ilişkili) ve enfeksiyöz tiroiditleri kapsar (27).

Postpartum tiroidit doğum sonrası ilk 12 ay içinde, sıklıkla Hashimoto zemini üzerinde gelişir. Başlangıçta geçici bir tirotoksik fazı izleyen hipotiroidi evresi görülebilir. Vakaların yaklaşık %20'sinde hipotiroidi kalıcı hale gelir. Ağrısız olması tipik özelliklerindendir. Risk faktörleri arasında önceki postpartum tiroidit öyküsü, yüksek anti-TPO düzeyleri ve Tip 1 Diyabetes Mellitus bulunur.

Sessiz (ağrısız) tiroidit otoimmün kökenlidir ancak postpartum döneme bağlı değildir. Tiroid bezi ağrısızdır, ultrasonografide diffüz hipoekojenite ve hafif büyüme görülebilir. Tiroid hormon düzeyleri geçici olarak dalgalanır;

genellikle birkaç ay içinde düzelir. Sessiz tiroiditlerin bir kısmında Hashimato hastalığı gelişir.

Subakut (granülomatöz de Quervain) tiroidit viral enfeksiyonları takiben gelişen, şiddetli ağrılı ve genellikle kendini sınırlayan bir süreçtir. Tiroid folliküllerinin granülomatöz destrüksiyonu sonucu geçici hipotiroidi oluşur. Yüksek ESR ve CRP düzeyleri ile karakterizedir. Hasta hastalığın başlangıcından itibaren sırayla hipertiroidi, ötiroidi ve hipotiroidi fazlarından geçer ve büyük çoğunluğu ötiroid kalır. Hastaların bir kısmında hipotiroidi kalıcı hale gelir ve replasman ihtiyacı oluşur.

Enfeksiyöz tiroiditler Enfeksiyöz tiroiditler, tiroid dokusunda bakteriyel veya fungal kaynaklı inflamasyon sonucu gelişen destrüksiyonla geçici veya kalıcı hipotiroidiye yol açabilir. Akut süpüratif (özellikle Staphylococcus aureus) ve tüberküloz tiroiditi gibi tablolar parankim nekrozu ve fibrozis oluşturarak kalıcı primer hipotiroidiye neden olabilir. Tüberküloz tiroiditi, genellikle dissemine tüberküloz zemininde gelişir ve kazeifikasyon nekrozu sonucu tiroid dokusunu harap eder. Fungal tiroiditler (özellikle Candida, Aspergillus ve Histoplasma türleri), immünsüpresif bireylerde hematogen yayılım ile gelişir (27).

Sitokin aracılı tiroiditler Interferon-α, interlökin-2 veya tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) kullanımı sonrası görülebilir. Bu ilaçlar otoimmün mekanizmaları tetikleyerek geçici veya kalıcı tiroid hasarı oluşturabilir.

Doğumsal nedenler

Tiroid agenezisi, disgenezisi veya tiroid hormon sentezinde genetik defektler sonucu gelişen konjenital hipotiroidi, yenidoğan döneminde görülen önemli bir etyolojik gruptur.

2.3.2.2 Sekonder ve Tersiyer hipotiroidi (Santral Hipotiroidi)

Santral hipotiroidi, hipotalamus'da Tirotropin releasing hormone (TRH) veya hipofiz düzeyinde TSH salgılanmasındaki patolojilere bağlı gelişmektedir. Oldukça nadir görülmektedir (tüm hipotiroidi etiyolojilerinin <%1'i). Hipofiz veya hipotalamus tümörleri (ör. kraniyofarinjioma), cerrahi

veya radyoterapi sonrası hasar, inflamatuvar veya infiltratif hastalıklar (lenfositik hipofizit, sarkoidoz, tüberküloz), Sheehan sendromu santral hipotiroidi sebepleri arasındadır. Bu olgularda serum TSH düzeyi düşük, normal veya hafif yüksek olabilir; esas tanı kriteri serbest T4 düşüklüğüdür (19, 26).

2.3.2.3 Diğer Sebepler

Tiroit hormon direnci sendromları primer, sekonder veya tersiyer olarak sınıflandırılmayan ayrı bir hipotiroidi grubudur. Tiroid hormon eksikliği olmaksızın tiroid reseptörlerdeki mutasyon sonucu T4 ve T3'ün farklı oranlarda etkisinin azalması ile karakterizedir. Tiroid hormon reseptör beta (TRβ) veya Monocarboxylate transporter 8 (MCT8) mutasyonları en sık mutasyonları arasındadır. Hastalığın kliniğinin şiddeti ilgili mutasyonun tipine ve mutasyon derecesine göre değişmektedir (26).

Tüketici (consumptive) hipotiroidi ise çok nadir görülen bir hipotiroidi tipidir. Bazı nadir tümörlerde (ör. gastrointestinal stromal tümör) D3 ekspresyonunun artışı sonucu tiroid hormonlarının periferal yıkımı hızlanır ve hipotiroidi gelişir (19).

2.3.3 Semptom ve Bulgular

Hipotiroidizmde klinik tablo, tiroid hormonlarının dokulardaki etkisinin azalmasına bağlı olarak gelişir. Tiroid hormonları enerji metabolizması, protein sentezi, termoregülasyon ve kardiyovasküler sistem üzerinde geniş etkiler gösterdiğinden, hormon eksikliğinde sistemik yavaşlama ve mukopolisakkarit birikimi sonucu ortaya çıkan çok sayıda belirti ve bulgu gözlenir. Ancak bu semptomlar genellikle spesifik değildir ve diğer pek çok sistemik veya psikiyatrik hastalıklar ile örtüşebilir (19, 28).

Aşikâr (overt) hipotiroidizmde en sık görülen semptomlar; yorgunluk, halsizlik, soğuğa karşı intolerans, kilo artışı, kabızlık, kuru cilt ve ses kısıklığıdır. Hastalarda ayrıca bradikardi, yavaş konuşma, yüzde ve göz çevresinde ödem, saç dökülmesi, solukluk, konsantrasyon güçlüğü ve depresif duygudurum sık olarak bildirilmiştir Bununla birlikte, Jansen ve ark.

(2023)'ün geniş kapsamlı derlemesine göre, bu semptomlardan hiçbiri tek başına hipotiroidi tanısı koyduracak özgüllüğe sahip değildir (28).

Subklinik hipotiroidizmli hastalar ise aşikâr hipotiroidi hastalarının aksine çoğu asemptomatiktir. Ancak bazı olgularda yorgunluk, kas güçsüzlüğü, kilo alımı, soğuğa intolerans ve kabızlık gibi hafif belirtiler bildirilmiştir çoğu çalışmada bu semptomların şiddetinin aşikâr hipotiroidiye kıyasla daha hafif olduğu, ayrıca TSH düzeyinin semptom şiddeti ile korele olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle subklinik olgularda tedavi kararı, yalnızca semptom varlığına değil, TSH düzeyi (≥10 mIU/L) ve komorbid durumların eşlik etmesine göre verilmektedir (28).

Tablo 2.2 Hipotiroidi belirti ve bulguları (19, 26, 28)

Sistemler	Belirtiler	Bulgular
Metabolik/Endokrin Sistem	Halsizlik, yorgunluk, kolay üşüme, kilo alma, mental yavaşlama	Hareketlerde ve konuşmada yavaşlama, karotenemi, galaktore
Gastrointestinal Sistem	Kabızlık	-
Kas-İskelet Sistemi	Kas ağrıları, kramplar, eklem ağrısı	-
Deri ve Subkutan Doku	Cilt kuruluğu, ödem	Kalın ve kaba deri, yüzde şişme, kaşlarda dökülme, göz çevresinde ödem, bacaklarda gode bırakmayan ödem
Ürogenital Sistem	Oligomenore, amenore, infertilite	Disfonksiyone uterin kanama
Nörolojik/Psikiyatrik Sistem	Mental yavaşlama, unutkanlık, depresyon	Derin tendon reflekslerinde yavaşlama
Kardiyovasküler Sistem	Efor dispnesi	Diastolik hipertansiyon, Perikardiyal efüzyon, Plevral efüzyon, Bradikardi

Tiroid hormon eksikliğinde semptomlar bazı fizyopatolojik mekanizmalar dolayısı ile oluşur. Metabolik hızın azalması sonucu bradikardi, düşük kardiyak output, efor dispnesi gibi kardiyovasküler etkiler, kilo alma gibi metabolik etkiler ortaya çıkar. Yine santral sinir sisteminde enerji metabolizmasında yavaşlamaya bağlı olarak mental yavaşlama, unutkanlık gibi semptomlar görülürken, hareketlerde ve konuşmada

yavaşlama ve derin tendon reflekslerinde yavaşlama gibi bulgular görülür. Bir başka fizyopatolojik mekanizma ise interstisyel dokuda glukozaminoglikan birikimidir. Bu da miksödem, ciltte kalınlaşma, yüzde şişme ve dilde büyüme gibi mukozal değişikliklere neden olur.

Bahsedilmesi gerek bir diğer durumda miksödem ve miksödem komasıdır. Miksödem, hipotiroidizmin ileri evresinde dokularda mukopolisakkarit birikimine bağlı gelişen gode bırakmayan ödem ile karakterize bir durumdur. Bu birikim, özellikle deri, dil, larinks, yüz ve ekstremitelerde belirginleşir ve klinik olarak "soğuk, kuru ve hamur kıvamında deri" görünümüyle tanınır. Patofizyolojik olarak, tiroid hormonlarının yetersizliği sonucu metabolik hızda azalma, kapiller geçirgenlik artışı ve hiyalüronik asit ile kondroitin sülfatın interstisyel alanda birikimi sonucu gelişir (29).

Miksödem terimi sıklıkla "miksödem koması" ifadesiyle birlikte kullanılsa da bu klinik tablo tam bir koma haliyle değil, bilinç bulanıklığı ve mental yavaşlama gibi değişken düzeyde nörolojik bozukluklarla seyreden, hipotiroidizmin en ağır formu olarak tanımlanır. Batı toplumlarında yıllık insidansının yaklaşık 0.22/1.000.000 olduğu bildirilmektedir. Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 4 kat daha sık görülür ve olguların %80'inden fazlası 60 yaş üzerindedir. Vakaların çoğu kış aylarında ortaya çıkar; bunun nedeni hem ısı üretimindeki azalma hem de termoregülasyon bozukluğudur. Hastaların bazılarında miksödem komasını ortaya çıkartacak presipitan faktör vardır. Bu faktörler arasında enfeksiyonlar, cerrahi, soğuk maruziyeti, ilaçlar ve travmalar sayılabilir (29).

Miksödem ve miksödem komasında sistemik bulgular çok geniş bir spektrumda ortaya çıkar:

Nörolojik: Bilinç bulanıklığı, letarji, apati, dezoryantasyon, psikotik bulgular ve koma görülür.

Kardiyovasküler: Bradikardi, hipotansiyon, düşük voltajlı EKG, QT uzaması. Perikardiyal effüzyon da sık rastlanan bir bulgudur.

Solunum: Hipoventilasyon, hiperkapni, hipoksi ve obstrüktif uyku apnesi; dil ve larinks ödemine bağlı üst solunum yolu darlığı.

Gastrointestinal: İştahsızlık, kabızlık, abdominal distansiyon, ileus, miksödem asiti.

Renal ve Elektrolit: Hiponatremi, ödem

Dermatolojik: Kuru, soğuk, kalın deri, yüzde, göz kapaklarında, bacaklarda ve ellerde gode bırakmayan ödem

Hematolojik: Anemi, faktör V veya X eksikliği ve edinsel Von Willebrand sendromuna bağlı kanama eğilimi

Miksödem komasının tanısı klinik bulgularla birlikte ağır tiroid hormon eksikliğinin (serbest T4 düşüklüğü, TSH yüksekliği) gösterilmesiyle konur. Bilinç bulanıklığı ve hipotermi miksödem'in en belirgin iki özelliğidir. Erken tanı ve hızlı tedavi (IV levotiroksin, kortikosteroid başlanması, kontrollü ısıtma) mortaliteyi azaltır. Bununla birlikte, tedavi edilmemiş miksödem vakalarında mortalite oranı %20–60 arasında bildirilmiştir (29).

2.3.4 Tanı

Hipotiroidi tanısı, klinik bulguların özgüllüğünün düşük olması nedeniyle büyük ölçüde biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesine dayanır. Tiroid hormon düzeyleri ile hipofizden salgılanan tiroid stimüle edici hormon (TSH) arasında log-lineer ilişki olması, TSH ölçümünü tanı için çok faydalı bir test haline getirmiştir. Tanıda ilk basamakta kullanılacak test TSH olmalıdır. TSH yüksek saptanırsa, total T4 ölçümü yapılarak hipotiroidinin aşikâr mı, subklinik mi olduğu tespit edilmelidir. Santral hipotiroidilerde TSH normal veya düşük, T4 düşük saptanır. Hipotalamo-hipofizer aks'da bozukluk olduğu düşünülen hastalarda sadece TSH'a bakılması kliniği açıklamamaktadır (6).

Tiroid Stimüle Edici Hormon

TSH güncel klavuzlarda tiroid hastalıklarından şüphe duyulması halinde istenmesi gereken ilk testtir. TSH'ın referans aralığı güncel klavuzlarda 0.4 – 4.0 mIU/L olarak belirlenmiştir. Aşikâr primer hipotiroidide

TSH yüksek, T4 düşük olarak saptanırken subklinik hipotiroidide TSH yüksek, T4 normal olarak saptanır. Güncel olarak kullanılan üçüncü kuşak immünometrik assay (IMA) teknolojisi ile ölçülen TSH testleri, <0.02 mIU/L duyarlılığa ulaşmıştır ve primer tiroid disfonksiyonlarının saptanmasında altın standarttır (6). TSH'nin yorumlanmasında yaş, cinsiyet, gebelik, iyot durumu ve kullanılan ilaçlar göz önünde bulundurulmalıdır.

TSH düzeyleri gün içerisinde %50'ye varan düzeylerde değişiklik göstermektedir. Bu nedenle TSH örneğinin alındığı saat TSH düzeyini etkilemektedir. TSH sabah 07:00 ile 09:00 arası en yüksek değerine ulaşır (30). Uygun örnek alım saati TSH'nın en yüksek olduğu sabah 07:00 ile 09:00 arasıdır.

Serbest T4 ve T3

Tiroid hormon düzeyinin en doğru göstergesi olan serbest T4 günümüzde hipotiroidi tanısında sıklıkla kullanılmaktadır. Serbest T4 ölçümü, tiroid hormonlarının biyolojik olarak aktif fraksiyonunu yansıttığı için total T4 yerine tercih edilir. T4 subklinik hipotiroidide normal iken aşikâr hipotiroidide düşük seyretmektedir. Hipotiroidi olgularında serbest T3 düzeyleri genellikle normal kalır ve yalnızca ağır olgularda düşer; bu nedenle T3 ölçümü hipotiroidide tanısal açıdan sınırlı değere sahiptir (6).

Anti Tiroid Peroksidaz ve Anti Tiroglobulin

Hipotiroidi etyolojisinin belirlenmesinde otoimmün belirteçlerin, özellikle anti-TPO ve anti-Tg antikorlarının değerlendirilmesi büyük önem taşır. Anti-TPO, Hashimoto tiroiditinin en duyarlı göstergesi olup, primer hipotiroidi olgularının yaklaşık %90'ında pozitif saptanmaktadır. Anti-TG antikorları ise daha az duyarlılığa sahip olmakla birlikte, özellikle anti-TPO negatif hastalarda tanıya katkı sağlar. Bu antikorların varlığı, tiroid dokusunda lenfositik infiltrasyon ve destrüksiyonun immünolojik kanıtını gösterir. Ayrıca anti-TPO pozitifliği, subklinik hipotiroidizmin aşikâr forma ilerleme riskini anlamlı biçimde artırır. Klinikte bu antikorların birlikte değerlendirilmesi otoimmün tiroid hastalığının tanısında, izlem, prognoz ve tedavi başlanma kararının verilmesinde önemli rol oynar (6, 19).

2.3.5 Tedavi ve İzlem

Genel İlkeler

Hipotiroidi tedavisinin temel amacı, doku düzeyindeki tiroid hormon eksikliğini yerine koyarak hastanın ötiroid hale gelmesi ve buna bağlı klinik semptomları düzeltmektir. Günümüzde bu hedef, LT4 replasman tedavisiyle güvenli ve etkin biçimde sağlanabilmektedir. LT4, tiroid bezinin ürettiği tiroksinin biyoeşdeğer sentetik formudur. Günlük tek doz uygulamasıyla fizyolojik T4/T3 oranını sağlayabilir ve uzun yarı ömrü (yaklaşık 7 gün) nedeniyle stabil serum ilaç düzeyleri oluşturur. Bu özellikleri nedeniyle LT4, hipotiroidi tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir (19, 31, 32).

Levotiroksin Replasman Tedavisi, Dozlama ve Uygulama

LT4 doz gereksinimi, yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve eşlik eden hastalık durumlarına göre değişir. Genç ve sağlıklı erişkinlerde ortalama başlangıç dozu 1,2–1,6 µg/kg/gün'dür. İleri yaşta veya koroner arter hastalığı olan bireylerde 12,5–25 µg/gün gibi düşük dozla başlanmalı, doz artışı 6–8 haftalık aralıklarla TSH ölçümleri doğrultusunda yapılmalıdır (19, 31). Yaşlılarda aşırı replasman düşük TSH düzeyleri atriyal fibrilasyon ve osteoporoz ile ilişkilidir (19, 30). Tam tiroidektomi veya santral hipotiroidi olgularında daha yüksek dozlar (100–250 µg/gün) gerekebilir. Subklinik hipotiroidide tedavide yaşlı hastalarda (>65 yaş) levotiroksin 25-50 µg/gün olarak, genç hastalarda tam replasman dozunun altında bir değer ile (1 µg/kg/gün gibi) ile replasmana başlanmalı, 6-8 hafta sonra TSH kontrolü yapılmalıdır (33-35). LT4 tabletleri aç karnına, yemekten en az 30 dakika önce, bir miktar suyla alınmalıdır. Emilimini demir, kalsiyum karbonat, proton pompa inhibitörleri, kolestiramin, orlistat ve askorbik asit vb. gibi maddeler bozabileceğinden levotiroksin ile aralarında 4 saat bırakılmalıdır (19, 36).

Kimler Tedavi Edilmeli, Tedavi Hedefleri ve İzlem

Tedavinin amacı, TSH düzeyini yaş ve fizyolojik duruma uygun referans aralığında tutmak ve klinik iyileşmeyi sağlamaktır.

Kimlerin tedavi edileceği ulusal ve uluslararası klavuzlarca belirlenmiştir. Aşikâr hipotiroidisi olan tüm hastalar tedavi edilmelidir. Subklinik hipotiroidinin tedavi edilip edilmeyeceği daha tartışmalıdır. Güncel konsensus TSH≥10 olan tüm hastalara artmış kardiyovasküler olay ve mortalite artışı nedenli tedavi önerilmektedir. TSH 4.5-10 mIU/L olan hastalarda seçili gruplarda tedavi düşünülmektedir. Bu gruplar tablo 2.3'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3 TSH 4,5-10 mIU/L arasında olan hastalarda tedavi önerileri (33, 34, 35)

Hasta Grubu	Öneriler
Semptomatik hastalar	<65 yaş hastalarda tedaviye alınabilir. ≥65 yaş hastalarda tedavi düşünülmez.
Anti-TPO pozitif hastalar	Overt hipotiroidiye ilerlemenin en güçlü belirtecidir. Tedavi önerilir.
Gebelik planlayan kadınlar/İnfertil kadınlar	TSH hedefi<2,5 olarak hedeflenerek replasman yapılır.
Gebelik	Trimestere uygun TSH hedeflerine göre replasman yapılır.
Kardiyovasküler hastalığı olan hastalar	KV riski yüksek, <65 yaş hastalara tedavi verilir.
Dislipidemi	Klavuzlarda tartışmalı, dislipidemiye ve KV risk azaltımı için faydalı olabilir.

Anti-TPO: Anti tiroid peroksidazi TSH: Tiroid Stimüle Edici Antikor, KV: Kardiyovasküler

Gebeliğin ilk trimesterinde fizyolojik olarak düşük TSH düzeyleri görülebilir; bu nedenle trimester-spesifik referans aralıkları kullanılmalıdır. Bu aralıklar ilk trimester için 0.1 – 2.5 mIU/L, 2. trimester için 0.1 – 2.5 mIU/L, 3. trimester için ise 0.1 – 3 mIU/L'dir. (19). Hipotiroidi tanılı gebelerde, mevcut LT4 dozuna gebelik öğrenildiğinde %30 artış yapılmalı ve TSH aylık olarak takip edilmelidir (36). Normal popülasyondan farklı TSH cut off'u olan bir diğer özel grup da yaşlı hastalardır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda normal popülasyonda 0.4-2.5 mU/L olan TSH tedavi hedefi >65 yaş için 3-6 mU/L, >80 yaş için ise TSH hedefi ≤10 mU/L olarak kabul edilmiştir (19). Yaşlı hastaların tedavisinde >65 yaş için daha yüksek TSH hedefleri konulması, özellikle de kırılganlığı yüksek yaşlılara hastaya özel TSH hedefleri konulması ve bekle-gör stratejisinin uygulanması önerilmiştir

(30). TSH ölçümü tedavi başlangıcından 6–8 hafta sonra tekrarlanmalı, doz her seferinde 12,5–25 µg artırılarak hedef aralıkta stabilizasyon sağlanmalıdır (36). Uygun doza ulaşıldıktan sonra 6–12 aylık takip aralıkları yeterlidir.

Kombine ve Alternatif Tedaviler

LT4 + LT3 kombinasyon tedavileri, biyolojik olarak aktif T3'ün doğrudan replasmanı amacıyla denenmiştir ancak çalışmalarda monoterapiye üstünlüğü kanıtlanmamıştır (19, 32). Bu nedenle uluslararası ve ulusal kılavuzlar, rutin kombinasyon tedavisini önermemektedir. Son yıllarda LT4'ün likit ve yumuşak jel formülasyonları, malabsorbsiyon sendromları, bariyatrik cerrahi sonrası veya proton pompa inhibitörü kullanan hastalarda emilimi artırıcı alternatifler olarak öne çıkmaktadır fakat bu preparatlar ile alakalı çalışmalar kısıtlıdır (19).

Tedaviyi Etkileyen Majör Faktörler

İlaç uyumu

İlaç uyumu tedaviyi etkileyen en önemli faktörlerden biridir ve çalışmamızın ana konusudur. Kronik hastalıklarda ve hipotiroidi özelinde ilaç uyumu bölüm 2.5'de ayrıntılı olarak yer almaktadır.

Emilim bozuklukları

Çölyak hastalığı, atrofik gastrit, bariyatrik cerrahi ve kısa bağırsak sendromu gibi gastrointestinal malabsorbsiyon hastalıklarında LT4 gereksinimi artar ve tedavi başarısı düşer.

İlaç etkileşimleri

Demir sülfat, kalsiyum karbonat, kolestiramin, proton pompa inhibitörleri, alimünyum, antiasit, orlistat, anti fosfat gibi ilaçlar LT4 emilimini veya metabolizmasını etkiler ve tedavi başarısını düşürür. Levotiroksin ile majör etkileşime giren ilaçlar tablo 2.3'de belirtilmiştir (19, 36).

Tablo 2.4 Levotiroksin ile etkileşime geçen ilaçlar (54- 56)

Oral demir preparatları	Orlistat
Kalsiyum preparatları	Tüm anti-asitler
Kolesitramin	Askorbik Asit preparatları
Proton pompa inhibitörleri	Kalsiyum ve Alimünyum içeren anti-fosfatlar
Alimünyum içeren anti-asit, anti-fosfat, antidiyare ilaçları	Sukralfat
Fenitoin	Karbamazepin
Fenobarbital	

2.4 Kronik Hastalıklarda İlaç Uyumu: Tanımı ve Önemi

İlaç uyumu, bir hastanın tedavi planına ne derece bağlı kaldığını ifade eden bir kavramdır. DSÖ, ilaç uyumunu hastanın hekim tarafından önerilen tedavi rejimine tam olarak riayet etmesi şeklinde tanımlamıştır. Buna düzenli ve doğru dozda ilaç alma, önerilen diyet ve yaşam tarzı değişikliklerini uygulama gibi davranışlar da dahildir. Ne yazık ki kronik hastalıklarda ilaç uyum oranları dünya genelinde düşüktür. DSÖ'nün 2003 raporuna göre, gelişmiş ülkelerde kronik hastalığı olan hastalar arasında tedaviye uyum oranları yalnızca yaklaşık %50 düzeyindedir; gelişmekte olan ülkelerde ise sağlık hizmetlerine erişimdeki kısıtlar nedeniyle uyumsuzluk daha da yaygın görülmektedir. Bu düşük uyum oranı, küresel ölçekte "çarpıcı büyüklükte" bir sorun olarak tanımlanmıştır (37).

İlaç uyumu ingilizcedeki "adherence" kelimesinin karşılığı olarak kullanılmaktadır. Adherence ingilizcede sadık kalmak, bağlı olmak anlamlarını taşır. Adherence, bireyin davranışlarının (ilaç kullanımı, diyet, yaşam tarzı değişikliği vb.) bir sağlık profesyoneliyle ortak mutabakatla belirlenen önerilere ne ölçüde uyum sağladığını ifade eder. Burada ortaklık vurgusu önemlidir. Bu ortaklık vurgusu, adherence yerine eskiden daha sık kullanılan ve şu an kullanımı azalan "compliance" kelimesi ile aralarındaki en önemli farktır. Compliance kelimesi ingilizcede itaat etmek, yerine getirmek anlamlarında kullanılır. Adherence ile aynı kavramı anlatmaya kullanılsa da daha paternalist, daha üstten, daha hekim merkezli bir bakış

açısını temsil eder. Bu nedenle literatürde kullanımı git gide azalmaktadır (37).

İlaç uyumsuzluğu hem hasta hem sağlık sistemi için ciddi problem doğurmaktadır. Tedaviye uyamayan hastalarda hastalık kontrolü zorlaşır, istenen klinik sonuçlara ulaşılamaz. DSÖ raporu, kronik hastalıklarda düşük uyumun kötü sağlık sonuçlarına ve artmış sağlık harcamalarına yol açtığını vurgulamıştır. Örneğin, ilaçlarını düzenli kullanmayan hastalarda hastaneye yatış ve acil servis başvurularının arttığı, buna karşılık iyi uyum gösteren hastalarda toplam sağlık maliyetlerinin ve ölüm oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Düşük uyum, sağlık sistemine gereksiz ekonomik yük bindirmekte, hekim ziyaretlerini artırmakta ve hasta-hekim ilişkisini zedeleyebilmektedir. DSÖ, kronik hastalık yükünün artmasıyla bu sorunun etkisinin de büyüdüğünü ve tedavi etkinliğini olumsuz etkilediğini raporlamıştır. Bu nedenle DSÖ, tedaviye uyumu artırmaya yönelik müdahalelerin, yeni tedaviler geliştirmekten bile daha büyük bir halk sağlığı faydası sağlayabileceğini belirtmiştir (37).

DSÖ, tedavi uyumsuzluğu sorununu çözme görevinin yalnızca hastaya yüklenmemesi, sağlık sisteminin de sorumluluk alması gerektiğini vurgulamıştır. Bu "sistem temelli" yaklaşım kapsamında sağlık kural koyucuları ve yöneticilerine önemli görevler düşmektedir. Rapor, sağlık sistemlerinin randevu sürelerini, hasta eğitimini ve izlemini iyileştirecek şekilde yeniden yapılandırılmasının, eczanede klinik bilgi paylaşımının artırılmasının ve ilaç uyumunu arttıracak politika değişikliklerinin gerektiğini göstermektedir. Çünkü mevcut sistemde kısa muayene süreleri ve hasta eğitimine yeterli zaman ayrılmaması uyumu olumsuz etkilemektedir. Özetle, DSÖ'ye göre iyi bir tedavi uyumu, sağlık sistemi etkinliğinin önemli bir göstergesi ve belirleyicisidir (37).

DSÖ raporu, tedavi uyumunu etkileyen faktörleri beş ana boyutta incelemiştir.

Sosyoekonomik faktörler

Gelir düzeyi, eğitim seviyesi, kültürel inanışlar, sosyal destek varlığı ve sağlık okuryazarlığı gibi hastanın sosyoekonomik koşulları uyumu etkiler. Örneğin, sağlık okuryazarlığı yüksek olan hastaların tedaviye uyumu daha iyidir. Ekonomik sıkıntılar veya ilaç teminindeki zorluklar uyumu azaltabilir (37).

Sağlık sistemi ve ekip ile ilgili faktörler

Hasta-hekim iletişimi, sağlık hizmetine erişim kolaylığı, reçete yenileme ve takip süreçleri gibi sistemle ilgili etkenler kritik önemdedir. Hastasına yeterli zaman ayıran, tedavinin önemini anlatan ve güven veren hekimlerin hastalarında uyum artmaktadır. Buna karşın sağlık sistemindeki karmaşa, randevu aralıklarının uzunluğu, danışmanlık eksikliği uyumsuzluğa yol açabilir (37).

Hastalıkla ilgili faktörler

Hastalığın doğası, semptomların ciddiyeti ve hastanın hastalık hakkındaki algısı uyumu etkiler. Örneğin, hipertansiyon veya hipotiroidi gibi başlangıçta belirgin semptom vermeyen kronik hastalıklarda hastalar ilacı atlamanın hemen bir etkisini görmeyebilir ve bu da uyumu azaltabilir. Hastalığını ciddi görmeyen veya inkar eden hastalar da tedaviyi aksatabilir (37).

Tedavi ile ilgili faktörler

İlaç rejiminin karmaşıklığı (günlük alınacak doz sayısı, dozaj sıklığı), ilacın yan etkileri, uygulama yolu, tadı veya kullanım zorluğu gibi unsurlar uyumu doğrudan etkiler. Kullanılması gereken ilaç sayısı arttıkça uyumun azaldığı bilinmektedir. İlacın belirli bir zamanda aç karnına alınma gerekliliği veya diğer ilaçlarla etkileşimi gibi özel koşullar da uyumu zorlaştırabilir. Yan etkiler rahatsız edici ise hasta ilacı bırakma eğilimine girebilir (37).

Hasta ile ilgili faktörler

Hastanın unutkanlık, depresyon gibi psikolojik durumları, tedaviye inanma düzeyi, motivasyonu, bilgisizlik veya yanlış inanışları (örneğin

“kendimi iyi hissediyorum, ilacı almama gerek yok” düşüncesi) uyumu belirleyen önemli kişisel etkenlerdir. Aile ve çevre desteği de hastanın ilaç alma alışkanlığını olumlu etkileyebilir; aile desteği iyi olan hastaların uyumu daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, hasta-hekim ilişkisinde güven arttıkça uyumun arttığı gösterilmiştir.

Yukarıdaki faktörler birbirleriyle etkileşim halinde, bir hastanın ilaçları belirtilen şekilde kullanıp kullanmayacağını belirler. Bu nedenle çözüm, tüm bu faktörleri kapsayan bütüncül yaklaşımlarla mümkün olabilir (37).

2.4.1 Kronik Hastalıklarda İlaç Uyumunun Ölçülmesi

İlaç uyumunu değerlendirmek amacıyla literatürde farklı yöntemler ve ölçekler geliştirilmiştir. Bu yöntemler genel olarak doğrudan ve dolaylı ölçüm yöntemleri olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Doğrudan yöntemler arasında plazma veya idrarda ilaç düzeylerinin ölçümü yer alırken, bu yöntemler pratik ve ekonomik açıdan araştırmalarda sınırlı kullanılmaktadır. Dolaylı yöntemler ise hasta beyanı, eczane kayıtları, reçete yenileme sıklığı, elektronik ilaç kutuları veya standart anket ölçekleri ile yapılan değerlendirmeleri içermektedir.

Global ölçekte ilaç uyumunu değerlendirmede en sık kullanılan geçerli ve güvenilir anket temelli ölçekler arasında Morisky Medication Adherence Scale-8 (MMAS-8), Medication Adherence Report Scale-5 (MARS-5), Brief Medication Questionnaire (BMQ) ve Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) gibi ölçekler yer almaktadır. Bu ölçekler, hastanın ilacı ne sıklıkla atladığı, talimatlara ne kadar uyduğu ve tedaviye ilişkin tutumlarını öz-bildirim yöntemiyle değerlendirir. Özellikle MARS-5 ve MMAS-8, kronik metabolik hastalıklarda (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, hipotiroidi vb.) en sık kullanılan araçlar arasında yer almaktadır (38, 39). Her iki ölçeğin de Türkçe uyarlaması yapılmış, geçerlilik ve güvenirlik çalışmaları yapılmıştır (57, 66). Bununla birlikte, ilaç uyumunu ölçmede evrensel bir “altın standart” yöntem bulunmamaktadır. Ölçek

seçimi, değerlendirilen hastalık grubuna, hasta özelliklerine, kültürel faktörlere ve araştırma tasarımına göre değişmektedir.

2.4.2 Hipotiroidi Hastalarında İlaç Uyumu

Hipotiroidi, yaşam boyu günlük ilaç kullanımını gerektiren kronik bir hastalıktır. Primer hipotiroidi tanılı hastaların standart tedavisi LT4 replasmandır. Tedavinin amacı, hipotiroidiye bağlı semptomları gidermek ve TSH düzeyini hedef aralıkta tutmaktır. Ancak görece basit kabul edilen bu tedavide bile uyum sorunu oldukça yaygındır. Levotiroksin tedavisinin başarılı olabilmesi için hastaların ilacı her gün doğru şekilde alması gerekir. Doz atlama veya ilacı hatalı kullanma, TSH düzeylerinin hedef aralığın dışında kalmasına ve hipotiroidi bulgularının devam etmesine yol açar. Nitekim, çok uluslu çalışmalar hipotiroidi nedeniyle LT4 kullanan hastaların önemli bir bölümünde ölçülen TSH düzeylerinin beklenen hedef aralığın dışında olduğunu göstermektedir. Örneğin, Türkiye'de 12 merkezli Yavuz ve ark. 'nın yaptığı multicenter çalışmada LT4 kullanan 1.755 hipotiroidi hastasının yaklaşık %45'inde TSH düzeyleri referans aralığın dışında bulunmuştur (41). Çalışmada hastalar 1 ayda kaçırılan levotiroksin doz sayısı <%5 ise tam uyumlu, ≥5%–<15% ise orta uyumlu, ≥%15 ise ilaç uyumsuz kabul edilmiştir. İlaç uyumsuz hasta grubunda TSH ortalaması 6,76, ilaç uyumlu grubun TSH ortalaması 3,65 bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$) (41). Bu bulgular, önemli sayıda hastada tedavinin "etkin dozda" alınmadığına ve bu durumun TSH üzerine olumsuz etki gösterdiğine işaret etmektedir. Bu da ilaç uyumunun TSH kontrolünde kritik bir belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır.

Yine Yavuz ve ark. 'nın diferansiye tiroid kanseri olan hastalarda yaptığı multicenter çalışmada Morisky Medication Adherence Scale-8 (MMAS-8)'a göre düşük ilaç uyumu olan hastaların TSH ortalaması 2,74 mU/L, ilaç uyumu yüksek olan hastaların TSH ortalaması 0,67 mU/L olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$) (42).

Vezzani ve ark. 'nın İtalya merkezli çalışmasında 293 yeni tanı hipotiroidi hastasında MMAS-8 ölçeği uygulanmıştır. İlaç uyumu düşük grup

%23,9, ilaç uyumu orta grup %38,6, yüksek grup %37,5 bulunmuştur. Gruplar arası anlamlı TSH değişikliği bu çalışmada saptanmamıştır (43).

Hipotiroidi tedavisine uyum sorunu yalnızca Türkiye'de değil, dünya genelinde benzer bir tablo çizmektedir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda, hipotiroidi hastalarında ilaç uyum oranlarının benzer düzeylerde ve oldukça düşük olduğu görülmüştür. Genel olarak, hastaların yaklaşık üçte biri ilaçlarını düzgün almamaktadır (40-48). Aşağıda Hipotiroidide ilaç uyumuna ilişkin çalışmaları özetleyen tablolar yer almaktadır. Tablo 2.5 Türkiye merkezli hipotiroidide ilaç uyum çalışmalarını, tablo 2.6 yurt dışındaki önemli hipotiroidide ilaç uyum çalışmalarını özetlemektedir.

Tablo 2.5 Türkiyede hipotiroidide ilaç uyumuna ilişkin çalışmalar

Çalışma	Ülke/ Popülasyon	Hasta Sayısı	İlaç Uyumu Ölçme Yöntemi	İlaç Uyum Bulguları
Yavuz ve ark. (2017) (41)	Türkiye (Multicenter)/ Primer Hipotiroidi	1755	Araştırmacı sorusu, 1 ayda kaçırılan doz sayısı <%5 ise tam uyumlu, ≥5%–<15% ise orta uyumlu, ≥%15 ise ilaç uyumsuz	Hastaların %31,1'i ilaç uyumsuz olarak değerlendirilmiş, ilaç uyumsuz grubun TSH ortalaması: 6,76, ilaç uyumlu grubun TSH ortalaması:3,65'dir
Yavuz ve ark. (2022)(42)	Türkiye (Multicenter)/ Diferansiye tiroid kanserleri	1125	MMAS-8	MMAS-8'e göre düşük kompliyanslı grup (%14) diğer gruplardan anlamlı derecede daha fazla LT4 ihtiyacı ve yüksek TSH değerlerine sahip
Dirikoç ve ark. (2021) (47)	Türkiye/ Primer Hipotiroidi	335	Araştırmacı sorusu, İlacınızı kullanmayı unutur veya atlar mısınız sorusuna sıklıkla diyenler düşük ilaç uyumu, ara sıra diyenler orta ilaç uyumu, nadiren veya hiç atlamam diyenler düşük ilaç uyumu olarak kabul edilmiştir.	Yüksek uyum: %65, Orta: %29, Düşük: %6. Yüksek uyumda TSH: 3,40, orta uyumda TSH: 7,14, düşük uyumda TSH: 5,79

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon, MMAS-8: Morisky Medication Adherence Scale-8

Tablo 2.6 Dünyada hipotiroidide ilaç uyumuna ilişkin çalışmalar

Çalışma	Ülke/ Popülasyon	Hasta Sayısı	İlaç Uyumu Ölçme Yöntemi	İlaç Uyum Bulguları
Kumar ve Shaukat (2019) (46)	Pakistan/ Primer hipotiroidi	289	MMAS-8	MMAS-8 ölçeğine göre düşük uyum: %27,3, orta: %40,5, yüksek uyum: %32,2.
El Helou ve ark. (2019)(44)	Lübnan/ Tüm hipotiroidi hastaları	337	Araştırmacı sorusu	Yüksek uyum %14,5, orta: %30,6, düşük: %54,9
Cappelli ve ark. (2018) (40)	İtalya/ Primer Hipotiroidi	320	MMAS-8	İlaç uyumu yüksek %87,2, orta %10,9, düşük %1,9
Hepp ve ark. (2018)(45)	ABD/Tüm hipotiroidi hastaları	366918	Proportion of Days Covered (PDC)	Sigorta veri tabanından alınan bilgi ile hastaların tüm satın aldıkları levotiroksin adedi gereken toplam dozun %80'inden az ise ilaç uyumsuz olarak kabul edilmiş. Hastaların %46'sı tedavi uyumsuz bulunmuş.
Vezzani ve ark. (2018) (43)	İtalya/ Yeni tanı Primer hipotiroidi	293	MMAS-8	İlaç uyumu düşük %23,9, orta %38,6, yüksek %37,5 buluınmuştur. Gruplar arası anlamlı TSH değişikliği saptanmamıştır.
Bocale ve ark. (2022)(48)	İtalya/ Total tiroidektomi sonrası	106	MAQ-4	İlaç uyumlu hasta %59,4, ilaç uyumsuz hasta %40,6 saptanmıştır. Global MAQ skoru TSH ile anlamlı derecede korele bulunmuştur $p < 0.0001$.

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon, MMAS-8: Morisky Medication Adherence Scale-8, PDC: Proportion of Days Covered, MAQ-4: Medication Adherence Questionaire-4

Yukarıdaki verilerden görülebileceği gibi, hipotiroidi hastalarında ilaç uyumu ülkelere ve çalışmalara göre değişkenlik göstermekle birlikte ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. Türkiye'de yapılan çalışmalar, hastaların yaklaşık %30-35'inin tedaviye uyumlu olmadığını ortaya koymaktadır. Yavuz ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında %31'lik bir uyumsuzluk oranı saptanması (41) Dirikoç ve ark. 'nın 2021 tarihli çalışmada hastaların üçte birinden fazlasının (toplam %34,9) orta veya düşük uyum kategorisinde olması, ülkemizde hipotiroidi hastalarında ilaç uyumsuz hasta grubunun yaklaşık %30 olduğunu ve bu yüksek oranın iyileştirilmesi gerektiğini göstermektedir. Öte yandan, benzer oranlar uluslararası literatürde de mevcuttur: Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde büyük bir veri tabanı

analizinde toplam popülasyonun sadece %54'ünün tedaviye uyumlu olduğu görülmüştür (45). İtalyada yapılan Vezzani ve ark. ve Bocali ve ark. 'larının yaptığı çalışmalarda düşük ilaç uyumlu grup sırası ile %23,9 ve %40,6 olarak saptanmıştır (43, 48).

Sonuç olarak hipotiroidide de diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi hasta ilaç uyumunun düşük olması tedavi başarısızlığına yol açan en önemli sorunların başında gelmektedir.

2.5. Levotiroksin Tedavisini Etkileyen Diğer Faktörler

İlacın alınma zamanı ve açlık durumu

Levotiroksin tabletlerinin sabah aç karnına, yemeklerden en az 30-60 dakika önce alınması önerilir. Çünkü mide boşken ilacın emilimi maksimal düzeydedir. Birçok hasta için bu, kahvaltıyı geciktirmek anlamına gelmektedir. Yapılan anketler, hastaların önemli bir kısmının bu kuralı uygulamada zorlandığını göstermiştir. Örneğin İtalya'da yapılan bir çalışmada hastaların çoğu ilacı alabilmek için kahvaltıyı ertelemek zorunda kalmanın uyumlarını zorlaştırdığını ifade etmiştir (40). Türkiye'de de Dirikoç ve ark.'nın çalışmasında hastaların %20'sinin LT4'ü aldıktan sadece 15 dakika sonra yemek yemeye başladığı saptanmıştır (47). Bu durum, önerilen açlık süresine tam uyulamadığını göstermektedir. Oysa kahvaltı veya kahveyle birlikte LT4 almak, emilimini azaltarak tedaviyi etkisiz hale getirebilir (40).

Levotiroksin replasman tedavisi ile ilgili klasik öneriler sabah uyanır uyanmaz, yemekle arasında 30-60 dakika bırakar alınması gerektiğidir. Bu doğru olmakla beraber çalışmalarda gece yatmadan önce alınan levotiroksinin de sabah alınan kadar etkili olabileceğini göstermiştir (49). 2007'de Hollandada yapılan bir çalışmada levotiroksini sabah alan 12 hipotiroidi hastasının ilaç saati gece yatmadan önce olacak şekilde düzenlenmiştir. Bu düzenlemeden 2 ay sonra TSH kontrolü yapılmıştır. 2 aylık süre boyunca ilaç doz değişikliği yapılmamıştır. İlk kontrol kanlarında TSH ortalaması 5,1 ± 0,9 mU/L, 2 ay sonra TSH ortalaması 1,2 ± 0,3 mU/L olarak bulunmuştur. Bu sonuç istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur

p<0,01(50). Yine, son yıllarda bulunan yeni formülasyonlar (yumuşak jel kapsül veya sıvı form) kahvaltı ile birlikte alınsa dahi emilimde tablet forma kıyasla daha az etkileşim göstermektedir (40). Örneğin, sıvı LT4 formlarının kahve veya besinle alındığında dahi TSH'ı kontrol altında tutmada başarılı olabildiği gösterilmiştir (40). Bu tür yenilikler, özellikle sabah aç karnına ilaç almaya uyum sağlayamayan hastalar için alternatif oluşturup uyumu artırabilir. Ülkemizde güncel koşullarda bu tedavi yöntemlerine erişim olmasada, bu tedavi yöntemlerinin ülkemize gelmesi hipotiroidi tedavisinde elimizi güçlendirecektir.

İlaç etkileşimleri

Levotiroksinin emilimini bozan veya etkisini azaltan diğer ilaç ve maddeler de uyumda kritik rol oynar. Özellikle demir ve kalsiyum takviyeleri, antiasitler, proton pompası inhibitörleri gibi sık kullanılan ilaçlar LT4'ün bağırsaktan emilimini azaltır. Bu nedenle LT4 aldıktan sonra bu tür ilaçlar için en az 4 saat beklenmesi önerilir. Ankara'daki çalışmada levotiroksinle birlikte emilimi etkileyebilecek ilaç kullanan hastaların üçte ikisinin, iki ilaç arasında yeterli süre bırakmadığı tespit edilmiştir (47). Yani hasta örneğin sabah LT4 aldıktan hemen sonra demir hapını da alıyorsa, TSH istenen düzeye düşmeyecek ve hasta ilacını içmesine rağmen tedavi başarısız olacaktır. Bu durum literatürde psödo-malabsorpsiyon olarak da adlandırılmaktadır. Hastalara hekim tarafından iyi bir sorgulama yapılmazsa gereksiz doz artışlarına veya kapsamlı malabsorpsiyon araştırmalarına yol açabilir.

Saklama koşulları

Levotiroksin tabletleri çevresel faktörlere karşı hassas bir ilaçtır. Işık, nem ve yüksek sıcaklık ilacın etkinliğini azaltabilir. İlaç ideal olarak oda sıcaklığında (20-25°C), kuru ve karanlık bir ortamda, tercihen orijinal ambalajında saklanmalıdır (51). İlaçların uygunsuz saklanması ilaçların etkisini yitirmesine sebep verebilir.

Sağlık hizmeti ve takip

Hastaların hekimleriyle kurduğu iletişim ve düzenli kontrol sıklığı da uyumu belirleyen faktörler arasındadır. İğde ve arkadaşlarının Eskişehir'de yaptıkları prospektif gözlemsel çalışmada kontrole sık gelen hastaların ilaç uyum düzeyinin gelmeyen hastalara göre anlamlı biçimde daha yüksek çıktığı rapor edilmiştir (52). Yani, uzun süre doktor kontrolüne gitmeyen hastalarda tedaviye ilgisizlik artmakta, bu da ilacın aksatılmasına yol açabilmektedir. Doktorların her ziyaret sırasında ilacın kullanım şeklinin üzerinden geçmeleri, hasta tarafından anlaşıldığını teyit etmeleri önerilir. Ayrıca, hipotiroidi tedavisi ömür boyu süreceğinden, hastanın tedaviyi sahiplenmesi önemlidir. Tedavi kararlarını hastayla birlikte almak, onun görüş ve yaşam tarzına uygun planlamalar yapmak faydalı olabilir. Örneğin, sabah aç karnına ilacı almakta zorlanan veya vardiyalı çalışması dolayısı ile sabahları ilaç alamayacak bir hastada hekim, ilacın yatmadan önce alınmasını önermeyi değerlendirebilir.

İlaç uyumunun artırılması için, hasta eğitimi ve yakın takip temel taşlardır. Hipotiroidi hastalarında ilk tanı anında hastalığın doğası ve ilacın kullanımı ayrıntılı biçimde anlatılmalıdır. Hastaya ilacın her gün alınması gerektiği ayrıntılı şekilde açıklanmalıdır. Basit hatırlatıcı yöntemler (telefon alarmı, ilaç kutuları) önerilebilir. Hastanın ilacı nasıl kullandığı her kontrolde sorgulanmalı, gerektiğinde yanlış uygulamalar düzeltilmelidir. İlaç uyumu sorununu sadece hekim ve hastanın katılımıyla değil, sağlık sisteminin tüm paydaşlarının katılımının olduğu bir eylem planı ile çözülebilir. Hekimler, hemşireler, eczacılar, hastanın kendisi ve hatta aile bireyleri de bu zincirin halkalarıdır. DSÖ'nün de altını çizdiği gibi, tedaviye uyumun iyileştirilmesi, kronik hastalıklarda yapılabilecek en etkili eylemlerden biridir ve hipotiroidi gibi yaşam boyu tedavi gerektiren ve toplumda çok sık görülen bir hastalıkta hastaların sağlığı ve sağlık sisteminin verimliliği açısından hayati önem taşımaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Grubu ve Tasarımı

Bu araştırma, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine 01.01.2025 ile 01.09.2025 tarihleri arasında başvuran bilinen hipotiroidisi olan, en az son 6 aydır levotiroksin tedavisi kullanan, son 3 ay içerisinde hastanemizde veya e-nabız sisteminde TSH değeri olan hastalarla yüz yüze görüşürlerek yapılan anket ile alınan bilgiler kullanılarak yapılan kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmamıza hipotiroidinin levotiroksin ile tedavisindeki hedef TSH değerini yaş dışında değiştiren tiroid kanserleri, gebeliği olan veya gebelik planı olan hastalar, emziren anneler, hipotiroidinin TSH ile takip edilemeyecek formları olan Sekonder Hipotiroidi, Tersiyer Hipotiroidi, Tiroid hormon direnci gibi hastalıkları olan hastalar, Levotiroksin dışı tiroid replasman tedavisi (T3, Tiroid ekstratı) alan hastalar, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, Çölyak hastalığı, Pernisiyöz anemi gibi intestinal malabsorbsiyon bozukluğu olan hastalar, üst gastrointestinal cerrahi öyküsü ve diyabetik gastroparezi gibi gastrik motiliteyi etkilediği bilinen hastalık öyküsü olan hastalar çalışmadan hariç tutulmuştur. Çalışmanın primer amacı hastaların hedef TSH düzeylerinde olup olmaması ile ilaç uyumu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Hastaların hedef TSH değerleri TEMD Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu'nun yaşa bağlı TSH hedeflerine uygun şekilde değerlendirilmiştir (19). Araştırma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.12.2024 tarihli 09.2024.1545 sayılı onayını müteakip gerçekleştirilerek tamamlanmıştır. (Ek-1). Tüm hastalardan çalışmaya alınmadan önce yazılı aydınlatılmış onam alınmış olup, çalışma Helsinki Bildirgesi'ne ve yerel etik kurul ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarla yapılan yüz yüze görüşmelerde, katılımcıların sosyodemografik ve klinik özelliklerine ilişkin veriler formu aracılığıyla kaydedilmiştir. Hastaların genel özellikleri kapsamında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, mevcut hastalıkları ve rutin olarak kullandıkları

ilaçlar kaydedilmiştir. Levotiroksin kullanımıyla ilişkili bilgiler ise ayrıntılı olarak sorgulanmıştır. Bu kapsamda levotiroksin ile birlikte kullanılan ve ilacın etkinliğini etkileyebilecek ilaçlar ile aralarındaki süre, hipotiroidinin etyolojisi, levotiroksin kullanım süresi, günlük kullanım zamanı, kullanım sırasındaki açlık durumu, ilacın alındığı sıvı türü, doz atlama sıklığı, ilaç alımı ile yemek arasındaki süre ve saklama koşulları değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların hipotiroidi nedeniyle doktor kontrol sıklıkları ve takibinin yapıldığı bölüm (iç hastalıkları, aile hekimliği vb.) de kaydedilmiştir.

Hastaların komorbiditelerinin değerlendirilmesinde Charlson Komorbidite İndeksi (53) kullanılmıştır. CCI, bireylerde mevcut komorbid durumların mortalite ve prognoz üzerine etkisini kantitatif olarak değerlendiren, literatürde yaygın kabul görmüş bir skorlama sistemidir (53). Bu indeks, belirli komorbid hastalıklara (örneğin diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, malignite, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer sirozu vb.) önceden tanımlanmış ağırlıklar atayarak toplam bir skor elde edilmesine dayanır. Çalışmamızda, anlamlı komorbiditeyi belirlemede CCI≥3 değeri cut-off olarak kullanılmıştır.

Hipotiroidi etyolojisi değerlendirilirken hastanın hikayesi, varsa otoantikorları ve varsa tiroid ultrasonu beraber değerlendirilerek etyolojiye karar verilmiştir. Hasta etyolojisini bilmiyorsa ve incelenen tetkikler ile tanı konulamıyor ise hipotiroidi etyolojisi bilinmiyor olarak kabul edilmiştir.

Levotiroksin ile etkileşebilen ilaçlar ve kullanım hatalarının ilaç uyumuna etkisini değerlendirmek amacıyla literatür taraması yapılmış, ilaç uyum bozukluğuna sık neden olan etmenler belirlenmiştir (54-56). Bu değerlendirme sonucunda beş temel faktör öne çıkmıştır: ilacın atlanması, tabletin kırılarak ertesi gün kullanılması, ilacın uygunsuz koşullarda saklanması, ilacın tok karnına veya yemekle 30 dakikadan kısa süre arayla alınması ve ilacın su harici sıvılarla alınmasıdır.

Bu çalışmada hastaların ilaç uyumunu değerlendirmek amacıyla iki aşamalı bir yaklaşım izlenmiştir. İlk aşamada, araştırmacılar tarafından geliştirilen “Araştırmacı Soruları” uygulanmıştır. Bu kapsamda, ilacın

atlanması “İlacınızı unuttuğunuz veya atladığınız olur mu?” sorusu ile değerlendirilmiş; bu soruya ara sıra, sıklıkla veya her zaman yanıtı veren katılımcılar ilaç uyumsuz olarak kabul edilmiştir. Levotiroksinin tok karnına ya da yemekten sonra alınması ilaç uyumsuzluğu olarak değerlendirilmiştir. İlacını aç karnına alan hastalar arasında ise, ilacı yemekten hemen önce alanlar da uyumsuz grup içerisinde sınıflandırılmıştır. İlacın su harici bir sıvı ile veya susuz alınması durumları ilaç uyumsuzluğu olarak kabul edilmiştir. Ayrıca, levotiroksinin oda sıcaklığında, doğrudan güneş ışığı almayan bir ortam dışında saklanması da uygunsuz saklama koşulu olarak değerlendirilmiştir. Bu beş faktörden herhangi birinin varlığında hasta ilaç uyumsuz kabul edilmiştir.

İkinci aşamada, ilaç uyumunun nicel olarak değerlendirilmesi amacıyla literatürde geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış Medication Adherence Report Scale (MARS-5) ölçeği kullanılmıştır. MARS-5, hastaların ilaç kullanım davranışlarını beş maddelik öz-bildirim formu aracılığıyla değerlendiren, yaygın olarak kullanılan bir ölçektir. Katılımcılar her bir maddeye 5’li Likert tipi yanıt vermiştir (“hiçbir zaman”dan “her zaman”a kadar). Ölçekten elde edilebilecek toplam puan 5 ile 25 arasında değişmekte olup, daha yüksek puanlar daha iyi ilaç uyumunu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (38, 39, 57). MARS-5 ölçeğinin orijinal geliştirme çalışmasında iç tutarlılık katsayısı (Cronbach alfa) 0,85 olarak bildirilmişken, Türkçe geçerlik–güvenirlik çalışmasında bu değer 0,78 olarak saptanmıştır (38, 39, 57). MARS-5’de hastaları ilaç uyumlu ve uyumsuz olarak ayırmak için konsensus’a varılmış bir skor olmamakla beraber literatür taramasında daha tutarlı skor verdiği görülen <23 cut-off’u çalışmamızda kullanılmıştır (58-61).

Hastaların son 3 ay içerisindeki en güncel Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH, mIU/L) değerleri araştırmacılar tarafından not edilmiştir. Dahil edilme kriteri olmamakla beraber eğer mevcut ise hastaların son 3 ay içerisindeki Tetraiodo-L-thyronine (T4, ng/dL) ve Triiodo-L-thyronine (T3, pg/mL) değerleri ve mevcut ise herhangi bir zamandaki Anti tiroid peroksidaz

(Anti-TPO, IU/mL) ve Anti tiroglobulin (Anti-TG, IU/mL) değerleri araştırmacılar tarafından not edilmiştir.

Hastaların son 3 ay içerisindeki TSH, T4 ve T3 değerlerinin değerlendirildiği poliklinik başvurusundaki doz değişimi sorularak not alınmıştır. Yine aynı başvuruda başvuru öncesi ve değişim olduysa başvuru sonrasındaki doz not da araştırmacılar tarafından not alınmıştır.

3.2 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26.0 (SPSS Inc; Chicago, USA) kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde (%), normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için ise ortanca ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ve karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ve Fisher's exact testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında değerlendirilmesi için T testleri, normal dağılıma uymayanlar durumlarda ise Mann-Whitney U kulanılarak karşılaştırılmıştır. TSH hedefinde olmak ile çeşitli faktörlerin ilişkisinin incelenmesi için ise univariate ve multivariate lojistik regresyon analizleri uygulanmıştır. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

01.01.2025-01.09.2025 tarihleri arasında polikliniklerimize başvuran 413 hipotiroidi hastamızla yapılan görüşmeler sonucu elde edilen veri analiz edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen 413 hastanın medyan yaşı 54 (43-74) yıldır. Çalışmamızdaki hastaların 360'ı kadın (%87,2), 53'ü erkek (%12,8) olarak bulunmuştur. Hastaların VKİ ortalaması 29 (25-32) olarak bulunmuştur. Hastaların komorbiditelerinin kırılımı tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1 Hastaların klinik ve demografik özellikleri

Parametreler		Bulgular
Yaş		54 (43-74)
Cinsiyet		
	Kadın	360 (%87,2)
VKİ		29 (25-32)
Komorbidite		
	HT	119 (%28,8)
	DM	100 (%24,2)
	KAH	28 (%6,8)
	KOAH	26 (%6,3)
	Kanser	11 (%2,7)
	Diğer	19 (%4,6)
Anlamlı Komorbidite (CCI≥3)		35(%8,5)
Hipotiroidi Etyoloji		
	Hashimato	244 (%59,1)
	Post Tiroidektomi	82 (%19,9)
	Subakut tiroidit	7 (%1,7)
	Radyasyon/RAİ	7 (%1,7)
	Diğer/Bilinmeyen	73 (%17,7)
Levotiroksin kullanım süresi (yıl)		10 (4-17)

Veriler medyan (çeyrekler arası aralık) ve frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, RAİ: Radyoaktif iyot

Hastaların komorbiditelerinin değerlendirilmesi için Charlson Comorbidity Index (30) kullanılmıştır. Tabloda diğer olarak kategorilendirilmiş hastalıklar 10 hastadan az olarak görüldüğü için diğer kategorisinde toplanmıştır. Charlson Comorbidity Index'de olup 10'dan az görülen hastalıklar: Konjestif Kalp Yetmezliği (2 hastak, Serebrovasküler Hastalık (3 hasta, Bağ Doku Hastalığı (9 hastak, Peptik Ülser (1 hasta), Kronik Böbrek Hastalığı (3 hasta), Lösemi (1 hasta) olarak görülmüştür. AIDS, Hemipleji, Siroz, Demans, Periferik Arter Hastalığı olan hasta saptanmamıştır.

Hastaların tüm laboratuvar sonuçları tablo 4.2'de verilmiştir. Hastaların TSH değerleri son 3 ay içerisinde en yakın tarihli TSH değerleri olarak çalışmaya alınmıştır. Eğer mevcut ise 3 ay içerisindeki T4 ve T3 değerleri ve herhangi bir zamandaki Anti-TPO ve Anti-TG değerleri alınmıştır. TSH düzeyleri TEMD Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu'nun yaşa bağlı TSH hedeflerine uygun şekilde değerlendirilmiştir.

Tablo 4.2 Hastaların laboratuvar bulgularının dağılımı

Parametre		Bulgular
TSH (mIU/L)		2,57 (1,31-4,21)
T4 (ng/dL)		0,88 (0,76-1,01)
T3 (pg/mL)		3,10 (2,79-3,40)
Anti-TPO (IU/mL)		13,90 (0,90-253,50)
Anti-TG (IU/mL)		0,9 (0,9-13,97)
Otoantikor	Pozitif	121 (%29,3)
	Negatif	292 (%70,7)
TSH düzeyi		
	Hedef aralıkta	303 (%73,4)
	Hedef aralıkta değil	110 (%26,6)

Veriler medyan (çeyrekler arası aralık) ve frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon, T4: Tetraiodo-L-thyronine, T3: Triiodo-L-thyronine, Anti-TPO: Anti tiroid peroksidaz, Anti-TG: Anti tiroglobulin

4.2 Hastaların Levotiroksin kullanımı ile ilişkili bulgular

Hastaların medyan LT4 kullanım dozu 525mg (350-700)'dür. LT4 replasman şekli olarak tek preparatla replasman yapılan hasta sayısı 310 (%75,1), birden çok preparat çeşidi kullanarak replasman yapılan hasta sayısı 103 (%24,9)'dür. 3 ve daha çok preparat kullanan hasta bulunmamaktadır. Bir hasta 2 farklı marka ve dozda ilacı replasman için kullanmaktaydı. Hastamızın TSH'ı regüle olup ilaç doz değişikliği yapılmamıştır. LT4 replasmanında en sık gördüğümüz preparat kombinasyonları tablo 4.3'de verilmiştir. 5 kişiden az kullanılan kombinasyonlar tabloya eklenmemiştir.

Tablo 4.3 Hastaların kullandığı levotiroksin preparatları ve dozları

Parametreler		Bulgular
Haftalık LT4 dozu (mcg)		525 (350-700)
LT4 kullanım şekli		
	Tek preparatla replasman	310 (%75,1)
	Birden çok preparatla replasman	103 (%24,9)
LT4 Preparatları (mcg)		
	25	54 (%13,1)
	25+50	17 (%4,1)
	50	74 (%17,9)
	50+75	17 (%4,1)
	75	53 (%12,8)
	75+100	22 (%5,3)
	100	82 (%19,8)
	100+125	16 (%3,9)
	125	22 (%5,3)
	150	12 (%2,9)
	Diğer	44 (%10,6)

Veriler medyan (çeyrekler arası aralık) ve frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. LT4: Levotiroksin, Mcg: Mikrogram

Çalışmamızda LT4 ile etkileşen ilaç kullanan hasta sayısı 125 (%30,2), etkileşen ilaç kullanmayan hasta sayısı 288 (%69,7)'dir. İlaç etkileşimlerinin kırılımı tablo 4.4'de gösterilmiştir. Sukralfat, kolesitramin, antifosfat, karbamazepine, fenitoin ve fenobarbital ilaçları da sorgulanmış olup kullanan hasta olmadığı için tabloya eklenmemiştir. Levotiroksin ile birden fazla etkileşen ilaç kullanan hasta sayısı 7 olup 1 hasta 3 adet etkileşen ilacı aynı anda kullanmaktadır.

Tablo 4.4 Hastaların levotiroksin ile etkileşen ilaç kullanımlarının dağılımı

Parametreler		Bulgular
LT4 ile etkileşen ilaçlar		125 (%30,3)
	PPİ	82 (%19,9)
	Oral Demir preparatları	29 (%7)
	Kalsiyum preparatları	7 (%1,7)
	Askorbik Asit preparatları	3 (%0,7)
	Anti-Asit	2 (%0,5)
	Orlistat	2 (%0,5)
LT4 ile etkileşen ilaç arası süre (dk)		60 (17-120)

Veriler medyan (çeyrekler arası aralık) ve frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. LT4: Levotiroksin, PPİ: Proton Pompa İnhibitörü.

Levotiroksin ilaç uyumu ile ilişkili bulgular tablo 4.5'de verilmiştir. İlacı kıran hastaların hepsi kırdığı ilacı yarın da almaktaydı. Uygunsuz zamanda ilaç alan hastalardan 46 kişi ilacı yemekten önce uygunsuz zamanda alırken, sadece 4'ü yemekten sonra uygunsuz zamanda ilaç almaktadır. Levotiroksini asla atlamam ve nadiren atlarım cevaplarını veren hasta sayısı (337, %81,6) olup büyük çoğunluğu oluşturmaktadır. İlaç uyum bozukluğu olarak kabul edilen "Ara sıra", "Sıklıkla" ve "Her zaman" cevaplarını verenlerin sayısı 76 (%18,4)'dür.

Levotiroksin saklama koşulu değerlendirmesinde hastaların 407 (%98,6)'sı ilacı odada, karanlık yerde saklamaktadır. Sadece 6 kişi (%1,5)'i levotiroksini uygunsuz saklama koşullarında saklamaktadır. Levotiroksini 3 hasta buzdolabının iç bölmesinde, 1 hasta buzdolabının kapağında, 2 hasta ise ilacı odada fakat güneş gören yerde saklamaktadır.

Hastaların 412 (%99,8)'i ilacı su ile alırken sadece 1 hasta ilacı susuz içmektedir. Başka sıvı ile içen hasta bulunmamaktadır.

Çalışmada ilaç uyum bozukluğu olarak değerlendirilmesek de hastalarda sorguladığımız bir faktör hastaların hipotiroidisi için muayeneye gitmeden eczaneden levotiroksin almasıdır. Hastaların 96 (%23,2)'si muayene olmadan eczaneden kendileri levotiroksin almaktaydı.

İlaç uyumu, beş parametre (doz atlama, ilacı kırma, uygunsuz saklama, uygunsuz zamanda alma, uygunsuz sıvı ile alma) üzerinden değerlendirilmiştir. Bu parametrelerden bir veya daha fazlasında uyumsuzluk saptanan hastalar araştırmacı sorularına göre ilaç uyumsuz olarak sınıflandırılmıştır. Araştırmacı sorularına göre ilaç uyumsuz olan kişi sayısı 119 (%28,8)'dir.

Tablo 4.5 Hastaların levotiroksin ilaç uyumu ile ilişkili bulgular

Parametreler	Bulgular
Uygunsuz kırık ilaç alımı	11 (%2,7)
Uygunsuz zamanda ilaç alımı	50 (%12,1)
Uygunsuz ilaç atlama	76 (%18,4)
Uygunsuz sıvı ile alım	1 (%0,2)
Uygunsuz saklama koşulları	6 (%1,4)
Araştırmacı Sorusu ile ilaç uyumsuz	119 (%28,8)
Araştırmacı Sorusu ile bulunan bozuk davranış sayısı	1,25 (±0,51)
MARS-5'e göre ilaç uyumsuz	53 (%12,8)
MARS-5 ortalama skor	23,69 (±0,11)

Veriler frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. MARS-5: Medication Adherence Report Scale- 5

Tüm hastaların MARS-5 ortalama skoru 23,69(±0,11)'dir. MARS-5'de ilaç uyumsuz demek için hastaların <23 skor alması gerekmektedir. Bu cut-off'a göre MARS-5'e göre ilaç uyumlu hasta sayısı 360 (%87,2), ilaç uyumsuz hasta sayısı 53 (%12,8)'dır. Kendi ilaç uyum sorgulamamız ile MARS-5 skorlarının karşılaştırılması tablo 4.6'dadır.

Tablo 4.6 Araştırmacı Sorusuna göre ilaç uyum sorgulamamız ve MARS-5 karşılaştırması

	MARS-5'e göre ilaç uyumlu	**MARS-5'e göre ilaç uyumlu değil**
Araştırmacı Sorusuna göre ilaç uyumlu	290 (%80,5)	4 (%7,5)
Araştırmacı Sorusuna göre ilaç uyumsuz	70 (%19,5)	49 (%92,5)

Veriler frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. MARS-5: Medication Adherence Report Scale- 5

4.3 Hastaların Hipotiroidi Takip ve Tedavi Süreci Hakkındaki Bulgular

Hipotiroidisi için düzenli kontrole gelen hasta sayısı 337 (%81,6), düzenli kontrole gelmeyen hasta sayısı 76 (%18,4)'dır. Ziyaret sıklığı en sık 3-6 ay arası olup 231 (%55,9) kişidir. Hastaların en sık takip edildiği bölüm 274 (%66,3) hasta ile İç Hastalıkları olup, 2. sırada 62 (%15) hastayla Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları, 3. sırada 42 (%10,2) hastayla Aile Hekimliği'dir. Diğer takip eden hekimler sırası ile Genel Cerrahi, Nükleer tıp ve Pratisyen hekimlerdir. Hastaların 303 (%73,4)'ünde poliklinik başvurusunda doz değişikliği yapılmamıştır. Doz artışı yapılan hasta sayısı 70 (%16,9), doz azaltımı yapılan hastalar 40 (%9,7) kişidir.

Tablo 4.7 Hastaların takip ve tedavileri ile ilişkili bulgular

	Parametreler	Bulgular
Hipotiroidisi için düzenli kontrole gelmeyen hastalar		76 (%18,4)
Hipotiroidisi için düzenli kontrole gelen hastalar		337 (%81,6)
Ziyaret Sıklığı		
	0-3 ay	71 (%17,2)
	3-6 ay	231 (%55,9)
	6 ay-1 yıl	34 (%8,2)
	1+ yıl	1 (%0,2)
Takip edildiği bölüm		
	Endokrin ve Metabolizma	62 (%15)
	İç Hastalıkları	274 (%66,3)
	Aile Hekimliği	42 (%10,2)
	Diğer	35 (%8,5)
Takipte verilen karar		
	Aynı dozdan devam	305 (%73,8)
	Doz arttırımı	69 (%16,7)
	Doz azaltımı	39 (%9,4)

4.4 İlaç uyumu ile TSH hedefinde olma arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Bu bölümde, ilaç uyumu ile biyokimyasal kontrol ilişkisinin ortaya konulması amacıyla serum TSH düzeyleri, MARS-5 ve Araştırmacı Soruları temel alınarak tanımlanan ilaç uyum grupları arasında karşılaştırılmıştır ve bu karşılaştırmada Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. MARS-5'e göre ilaç uyumsuz olan hastalarda medyan TSH değeri 5,17 mIU/L (2,37–7,99), ilaç uyumlu olanlarda ise 2,44 mIU/L (1,25–3,76) olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$, ki-kare testi). Araştırmacı Sorularına göre ilaç uyumlu olan hastalarda medyan TSH değeri 2,44 mIU/L

(1,25–3,71), ilaç uyumsuz olanlarda ise 3,13 mIU/L (1,49–6,54) idi (p=0,001, ki-kare testi).

MARS-5 Ölçeği ve Araştırmacı Sorularına göre ilaç uyumu ile TSH hedefinde olma durumu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeye ilişkin bulgular Tablo 4.8'de özetlenmiştir. MARS-5 ölçeğine göre ilaç uyumlu olan hastaların %76,7'si TSH hedefinde iken, ilaç uyumsuz grubun yalnızca %54,7'si hedef aralığında bulunmuştur (p=0,001, ki-kare testi). Benzer şekilde, araştırmacı sorularına göre ilaç uyumlu olan hastaların %76,9'u TSH hedefinde, ilaç uyumsuz olanların ise %66,4'ü hedefte yer almıştır (p=0,028, ki-kare testi).

Tablo 4.8 MARS-5 Ölçeği ve Araştırmacı Sorularına göre ilaç uyumu ile TSH hedefinde olma durumu arasındaki ilişki

TSH'a göre hastanın bireysel hedefinde olma durumu	MARS-5 Uyumlu	MARS-5 Uyumsuz	Araştırmacı Soruları Uyumlu	Araştırmacı Soruları Uyumsuz
Hedefte (n=305)	276 (%76,7)	29 (%54,7)	226 (%76,9)	79 (%66,4)
Disregüle (n=108)	84 (%23,3)	24 (%45,3)	68 (%23,1)	40 (%33,6)
Toplam (n=413)	360 (100%)	53 (100%)	294 (100%)	119 (100%)

Veriler frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. MARS-5: Medication Adherence Report Scale- 5, TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

Levotiroksin dozuna ilişkin klinik karar ile ilaç uyumu arasındaki ilişki hem MARS-5 ölçeği hem de Araştırmacı Soruları kullanılarak değerlendirildi (Tablo 4.9). MARS-5'e göre ilaç uyumlu olan hastaların %76,7'sinde mevcut dozun sürdürülmesi uygun görülürken, %10,0'unda doz azaltımı ve %13,3'ünde doz artışı planlandı. Buna karşılık ilaç uyumsuz grupta aynı dozdan devam oranı %54,7'ye düşerken, doz artışı gereksinimi %39,6'ya yükseldi (p<0,001, ki-kare testi). Benzer biçimde, Araştırmacı Sorularına göre ilaç uyumu sağlam olan hastaların %76,9'unda aynı dozla devam edilirken, %12,6'sında doz artışı yapıldı. İlaç uyumu bozuk olarak

değerlendirilen grupta ise aynı dozdan devam oranı %66,4'e gerilerken, doz artışı oranı %26,9'a yükseldi (p=0,002, ki-kare testi).

Tablo 4.9 MARS-5 Ölçeği ve Araştırmacı Sorularına göre ilaç uyumu ile tedavi doz değişikliği arasındaki ilişki

Tedavi Kararı	MARS-5 Uyumlu	MARS-5 Uyumsuz	Araştırmacı Soruları Uyumlu	Araştırmacı Soruları Uyumsuz
Aynı Doz (n=305)	276 (%76,7)	29 (%54,7)	226 (%76,9)	79 (%66,4)
Doz Azaltılması (n=39)	36 (%10,0)	3 (%5,7)	31 (%10,5)	8 (%6,7)
Doz arttırılması (N=69)	48 (%13,3)	21 (%39,6)	37 (%12,6)	32 (%26,9)
Toplam (n=413)	360 (100,0%)	53 (100,0%)	294 (100,0%)	119 (100%)

Veriler frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. MARS-5: Medication Adherence Report Scale- 5

4.5 İlaç Uyumu Dışı Diğer Faktörler ile TSH Hedefinde Olma Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

İlaç uyumu dışında TSH hedefinde olma durumu üzerine etkili olabilecek faktörler de ayrıca değerlendirildi. Bu kapsamda cinsiyet, eğitim düzeyi, anlamlı komorbidite varlığı (CCI≥3), hipotiroidi etyolojisi, levotiroksin ile etkileşebilecek sakıncalı ilaç kullanımı, hipotiroidi nedeniyle düzenli doktor kontrolüne gitme durumu ve doktor kontrolü olmaksızın eczaneden ilaç temin edilmesi ile TSH'ın bireysel hedef aralığında olup olmaması arasındaki ilişki ki-kare analizi ile incelendi ve bu değişkenlerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (tüm p>0,05). Buna karşın, otoantikor pozitifliği TSH hedefinde olma durumu ile sınırda istatistiksel anlamlı ilişki gösterdi. Otoantikor pozitif hastalarda TSH disregülasyon oranı daha yüksek olup, TSH hedefi dışında olan grupta otoantikor pozitifliği %37,0, hedefte olan grupta ise %26,6 oranında izlendi (p=0,040, ki-kare testi).

4.6 TSH Hedefinde Olma Durumunu Etkileyen Faktörler: Regresyon Analizi

TSH'ın bireysel hedef aralığında olup olmamasını öngören faktörleri ve bu faktörlerin etkisinin büyüklüğünü ortaya koymak amacıyla, bağımlı değişken olarak "TSH hedefte olmama" durumunun alındığı tek değişkenli lojistik regresyon analizleri yapılmıştır. Bu analizler ile MARS-5'e göre ilaç uyumsuzluğu, Araştırmacı Soruları'na göre ilaç uyum bozukluğu ve otoantikor pozitifliğinin TSH hedefinde olamama riskini hesaplamak amaçlanmıştır. Analiz sonucunda, MARS-5' göre ilaç uyumsuz olmanın TSH'ın hedefte olmama durumunu 2,71 kat yükselttiği saptanmıştır (OR=2,71, %95 GA: 1,50–4,92). Otoantikor pozitifliği TSH'ın hedefte olmama durumunu 1,62 kat (OR=1,62, %95 GA: 1,02–2,59), Araştırmacı Soruları'na göre ilaç uyumu bozuk olanlarda ise bu durum 1,68 kat (OR=1,68, %95 GA: 1,05–2,68) yüksek olarak bulunmuştur. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde TSH'ın bireysel hedef aralığında olmama durumu ile ilişkili bulunan MARS-5'e göre ilaç uyumsuzluğu, Araştırmacı Soruları'na göre ilaç uyum bozukluğu ve otoantikor pozitifliği çok değişkenli lojistik regresyon modeline birlikte dahil edilmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde TSH hedefinde olup olmama ile bağımsız olarak ilişkili kalan tek değişkenin MARS-5'e göre ilaç uyumsuzluğu olduğu görülmüştür. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinin açıklayıcılık düzeyini gösteren Nagelkerke R^2 değeri 0,037 olarak hesaplanmıştır

5. TARTIŞMA

Kronik hastalıklarda ilaç uyumu tedavi başarısını etkileyen en önemli faktörler arasındadır. Hipotiroidide ilaç uyumunun TSH hedefinde olma durumuna etkisini değerlendirdiğimiz bu çalışmada, hastaların önemli bir kısmında istenen düzeyde ilaç uyumunun sağlanamadığını ve ilaç uyumsuz hastaların ilaç uyumlu hastalara göre istatistiki olarak anlamlı derecede TSH hedefi dışında olduğu görülmüştür. İlaç uyumu hem MARS-5'e göre hem de Araştırmacı Soruları'na göre değerlendirilmiştir ve bu parametrelere göre ilaç uyumsuz olarak kabul edilen hastalarda TSH hedefinde olma olasılığı daha düşük, doz değişim gerekliliği daha fazla saptanmıştır. İlaç uyumu dışındaki demografik ve klinik değişkenler ile TSH hedefinde olma durumu arasında otoantikor pozitifliği haricinde anlamlı ilişki gösterilememiştir. MARS-5'e göre ilaç uyumsuz hastaların TSH hedefinde olmama durumu 2,71 kat, Araştırmacı Sorularına göre ilaç uyumsuz hastaların TSH hedefinde olmama durumu 1,68 kat yükselmiştir.

Literatürde hipotiroidide ilaç uyumunun değerlendirilmesinde ilaç uyumunun TSH ile ilişkisini değerlendiren ve tasarımsal olarak çalışmamızla karşılaştırılabilecek 4 çalışma bulunmaktadır. Yavuz ve arkadaşları tarafından 2017'de yapılan çalışma ve Dirikoç ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yapılan çalışmalar tasarımsal olarak çalışmamıza benzemektedir fakat her iki çalışmada da global ilaç uyum ölçeği kullanılmamıştır (41, 47). Bu iki çalışmada da seçilen hasta popülasyonları ve dışlama kriterleri çalışmamızın kriterleri ile oldukça benzerdir. Vezzani ve arkadaşlarının 2018'de yaptıkları çalışmada primer amaç yeni tanı primer hipotiroidili hastaların yönetiminde İtalyan endokrinologların ATA/AACE ve ETA kılavuzlarına uyumunu değerlendirmek ve levotiroksin tedavisine uyumu değerlendirmede kullanılmak üzere MMAS-8'in İtalyanca versiyonunu geçerlik güvenirlik çalışmasını yapmaktır. Tasarımsal olarak çalışmamız ile oldukça farklı olan bu çalışmada hastalara uygulanan MMAS-8'e göre ilaç uyumları tespit edilmiş ve ikincil bir sonuç olarak TSH değeri ile korelasyonu incelenmiştir. Vezzani ve arkadaşlarının çalışmasındaki bir diğer fark ise çalışmaya alınan popülasyonun yeni tanı primer hipotiroidi hastaları olması ve kontrol TSH

değerlerinin yeni başlanan tedaviden ortalama 4 ay sonra görülmesidir (43). Bir diğer değerlendirmeye aldığımız çalışma olan Bocale ve arkadaşlarının 2022'de yaptıkları çalışmada ise primer amaç total tiroidektomi sonrası levotiroksin tedavisi alan hastaların likit ve solid tedavi almalarına göre ilaç uyumlarının değerlendirilmesi ve bunun TSH üzerine etkisinin araştırılmasıdır. İlaç uyumu ve TSH üzerine etkisi bu çalışmada sekonder bir sonuçtur. Bu çalışmaya alınan hastaların total tiroidektomi etyolojisi ve olası TSH supresyonu uygulanması hakkında bir bilgi bulunmamaktadır (48). Literatürde hipotiroidide ilaç uyumunun TSH üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmanın çok kısıtlı olması sebebi ile tasarımsal olarak farklılık içeren çalışmalar da çalışmamızla karşılaştırılmıştır. Yavuz ve arkadaşları tarafından 2022'de yapılan çok merkezli bir çalışmada diferansiye tiroid kanseri olan hastaların ilaç uyumu ile TSH düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada diferansiye tiroid kanseri olan hastalar incelendiğinden popülasyonun tamamı TSH supresyon tedavisi almaktadır (42). Farklı TSH hedefleri olması nedeni ile bu çalışma, kendi çalışmamız ile karşılaştırılmamıştır. Karşılaştırma yapılan 4 çalışma ve genel özellikleri tablo 5.1'de özetlenmiştir.

Tablo 5.1 Karşılaştırılan çalışmalar ve genel özellikleri

Çalışma	Değerlendirmeye Alınan Popülasyon	Ortalama Levotiroksin dozu	İlaç Uyumu Ölçme Yöntemi	Araştırmacı Sorularına Göre İlaç Uyumu	Global Ölçeklere Göre İlaç Uyumu
Yavuz ve ark. (2017) (41)	Toplam hasta sayısı: 1.755, Kadın cinsiyet: %89.,9, Medyan yaş: 46.9 ± 13.2	96.0 ± 47,9 mcg	Araştırmacı sorusu, 1 ayda kaçırılan doz sayısı <%5 ise tam uyumlu, ≥5%–<15% ise orta uyumlu, ≥%15 ise ilaç uyumsuz	Hastaların %31,1'i ilaç uyumsuz olarak değerlendirilmiş, ilaç uyumsuz grubun TSH ortalaması: 6,76, ilaç uyumlu grubun TSH ortalaması:3,65'dir. (p=0,01)	-
Dirikoç ve ark. (2021) (47)	Toplam hasta sayısı: 335, Kadın cinsiyet: %84,18, Medyan yaş: 47.36±12.50	99,08±45,94 mcg	Araştırmacı sorusu, İlacınızı unutur veya atlar mısınız sorusuna sıklıkla diyenler düşük, ara sıra diyenler orta, nadiren veya hiç atlamam diyenler yüksek ilaç uyumu kabul edilir.	Yüksek uyum: %65, Orta: %29, Düşük: %6. Yüksek uyumda TSH: 3,40, orta uyumda TSH: 7,14, düşük uyumda TSH: 5,79 (p>0,05)	-
Vezzani ve ark. (2018) (43)	Toplam hasta sayısı: 293, Kadın cinsiyet: %85,7, Medyan yaş: 47,54 ± 14,97	Raporlanmamış	MMAS-8	-	İlaç uyumu düşük %23,9, orta %38,6, yüksek %37,5 bulunmuştur. Gruplar arası anlamlı TSH değişikliği saptanmamıştır (p>0,05).
Bocale ve ark. (2022)(48)	Toplam hasta sayısı: 335, Kadın cinsiyet: %77,4, Medyan yaş: 58,2 ± 13,3	Raporlanmamış	MAQ-4	-	İlaç uyumlu hasta %59,4, ilaç uyumsuz hasta %40,6 saptanmıştır. Global MAQ skoru TSH ile anlamlı derecede korele bulunmuştur (p<0,0001)
Kendi Çalışmamız	Toplam hasta sayısı: 413, Kadın cinsiyet: %87,2, Medyan yaş: 54(43-74)	525 (350-700) mcg	Araştırmacı Sorusu ve MARS-5	Araştırmacı sorularına göre ilaç uyumlu olan hastaların %76,9'u TSH hedefinde, ilaç uyumsuz olanların ise %66,4'ü hedefte yer almıştır (p=0,028)	MARS-5 ölçeğine göre ilaç uyumlu olan hastaların %76,7'si TSH hedefinde iken, ilaç uyumsuz grubun yalnızca %54,7'si hedef aralığında bulunmuştur (p=0,001).

Veriler medyan (çeyrekler arası aralık), ortalama (standart sapma) ve frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. Mcg: Mikrogram TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon, MMAS-8: Morisky Medication Adherence Scale-8, MAQ-4: Medication Adherence Questionaire-4, MARS-5: Medication Adherence Report Scale-5

Literatürde hipotiroidide ilaç uyumunun prevalansının ölçümünde farklı yöntemler kullanılmıştır. Bunlar arasında global ilaç uyum ölçekleri ve araştırmacıların ilaç uyumunu değerlendirmek için kendilerinin belirlediği parametreler bulunmaktadır. Literatürde hipotiroide ilaç uyum çalışmalarında değerlendirmemize alınmış Türkiye'den ve dünyadan seçilen toplam 8 çalışmada yer alan 4505 hastanın ilaç uyumsuzluk oranları, çalışmalardaki örneklem büyüklükleriyle ağırlıklandırılarak hesaplandığında, ortalama ilaç uyumsuzluk prevalansı %27,1 olarak bulunmuştur. İlaç uyumunu değerlendirmede Araştırmacı Soruları kullanan çalışmaların hasta sayısına göre ağırlıklandırılmış prevalans ortalaması %34,9, global ölçek kullanan çalışmaların hasta sayısına göre ağırlıklandırılmış ortalaması ise %18,2'dir. Çalışmamızda MARS-5 ölçeğine göre ilaç uyum bozukluğu prevalansı %12,8, Araştırmacı Sorusuna göre ilaç uyum bozukluğu prevalansı %28,8'dir. Her iki yöntemle de ölçülen ilaç uyum prevalansı dünya ortalamalarından bir miktar düşük bulunmuştur. Türkiyede yapılan çalışmalardan Yavuz ve arkadaşları tarafından 2017'de yapılan çok merkezli çalışmada hipotiroidi hastalarında ilaç uyum bozukluğu prevalansı %31,3, Dirikoç ve arkadaşları tarafından 2021'de yapılan çalışmada ilaç uyum oranları Orta: %29,25, Düşük: %5,67 olarak sonuçlanmıştır. Bu iki çalışmada da global olarak ilaç uyumu ölçmekte kullanılan bir ölçek kullanılmamış, araştırmacılar ilaç uyumunu ölçerken kendi sorularını kullanmışlardır. Bizim çalışmamızda da Araştırmacı Sorusu ile ölçülen ilaç uyum bozukluğu prevalansı Türkiye literatürüne benzer düzeydedir (41, 47). Yavuz ve arkadaşları tarafından 2022'de yapılan çok merkezli bir çalışmada diferansiye tiroid kanseri olan hastalar değerlendirilmeye alınmış ve ilaç uyumu ölçüm yöntemi olarak MMAS-8 kullanılmıştır. MMAS-8'e göre düşük ilaç uyumuna sahip hasta popülasyonu %14 olarak bulunmuştur (42). Bu çalışmada diferansiye tiroid kanserleri değerlendirilmiş olunup ilaç uyumunun görece düşük olmasının sebebinin diferansiye tiroid kanseri hastalarında ilaç uyumunun daha önemli olması ve hekimlerin bu önemi daha yoğun vurgulaması olduğu düşünülmektedir. Vezzani ve arkadaşlarının

2018'de yaptıkları çalışmada MMAS-8 ile ölçülen düşük ilaç uyumu oranı %23,9'dur (43). Bocale ve arkadaşlarının 2022'de yaptığı çalışmada MAQ-4 ile değerlendirilen hastaların %40,6'sı ilaç uyumsuz olarak bulunmuştur. Kumar ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı çalışmada MMAS-8 ile ölçülen düşük ilaç uyum oranı %27,3'dur (46). Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda ilaç uyumu prevalansı değişiklikler göstermektedir.

Literatürde ilaç uyumunun TSH düzeyleri üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalardan biri, Yavuz ve arkadaşları tarafından 2017'de yapılan çok merkezli çalışmadır. Bu çalışmada ilaç uyumu araştırmacı soruları ile değerlendirilmiş, bozuk grubun TSH ortalaması 6.76 ± 15.2 mIU/L, ilaç uyumlu hasta grubunda 3.65 ± 9.0 mIU/L olarak bulunmuştur ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,01). Çalışmada TSH>10 mIU/L olan hastalar ayrı bir grup olarak incelenmiş ve bu grup çüm çalışma grubuna göre kıyaslandığına göre daha yüksek ilaç uyum bozukluğuna sahip olduğu görülmüştür (p<0,01) (41). Bocale ve arkadaşlarının 2022'de yaptıkları çalışmada ilaç uyumu MAQ-4 ölçeği ile değerlendirilmiş ve Global MAQ skoru TSH ile anlamlı derecede korele bulunmuştur (p<0,0001) (48).

Bu çalışmaların aksini gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur. Dirikoç ve arkadaşları tarafından 2021'de yapılan çalışmada hastalar Araştırmacı Sorusu ile değerlendirilmiş ve düşük, orta ve yüksek ilaç uyumu olarak ayrılmıştır. Sırası ile TSH ortalamaları düşük uyum: 5,79 ± 13,14 mIU/mL, orta uyum: 7,14 ± 20,84 mIU/mL ve yüksek uyum: 3,40 ± 8,84 mIU/mL olarak bulunmuştur ve bu sonuçlara göre TSH düzeyleri ile ilaç uyumu arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,076) (47). Yine Vezzani ve arkadaşlarının 2018'de yaptıkları çalışmada MMAS-8'e göre hastalar ilaç uyumuna göre düşük, orta ve yüksek olarak ayrılmış ve bu gruplar arasında TSH değerleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır(p=0,139) (43).

Çalışmamızda ilaç uyumunun TSH üzerine etkisi hem hedef TSH'a ulaşma hem medyan TSH değerleri hem de tedavi gerekliliği perspektifinden değerlendirilmiş ve her açıdan istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. İlaç

uyumsuzluğu, hem MARS-5 ile hem de Araştırmacı Soruları ile değerlendirildiğinde, daha yüksek medyan TSH düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Bireysel TSH hedeflerine ulaşma durumu incelendiğinde MARS-5'e göre uyumsuz olan hastaların %46,3'ü TSH hedefinde değildir. Araştırmacı Soruları'na göre uyumu bozuk olanların %33,6'sı hedefte değildir. Bu durumun klinik kararlara yansıması da benzer şekilde anlamlı bulunmuştur. MARS-5'e göre uyumsuz grupta doz artışı gereksinimi (%39,6) ve Araştırmacı Soruları'na göre uyumu bozuk olan grupta (%26,9) doz artışı gereksinimi, uyumlu olan gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır.

Karşılaştırmaya alınan dört çalışma, ilaç uyumu ile TSH düzeyleri arasındaki ilişki konusunda tutarlı bir sonuç ortaya koymamaktadır. Bu çalışmalardan ikisi istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptarken, diğer ikisi anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Gözlenen bu farklılık, kullanılan ölçüm metodolojisi (global ölçek veya araştırmacı sorusu) ile de açıklanamamaktadır. Nitekim, global ölçekle ilaç uyumu değerlendirilen iki çalışmanın birinde TSH üzerine etki anlamlı bulunurken, diğerinde anlamsız sonuçlanmıştır. Benzer şekilde, araştırmacı sorularını kullanan çalışmalarda da birinde anlamlı bir ilişki saptanırken, diğerinde saptanamamıştır. Bu durum, literatürdeki bulguların heterojen bir yapı sergilediğini göstermekte olup, net bir sonuca varılmasını güçleşirmektedir. Çalışmamızda MARS-5 ile ilaç uyumu değerlendirilen grupta daha yüksek derecede olmak üzere her iki grupta da ilaç uyumunun TSH üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır. Hipotiroidi hastalarında ilaç uyumunun TSH üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalardaki sonuç farklılıklarının çalışmaların örneklem büyüklük farklarından, takipli hasta profilinden, tek merkez ve çok merkez çalışma farklılıklarından ve ilaç uyumunu ölçme metodolojilerinin farklılıklarından (global bir ilaç uyum ölçeği veya araştırmacı sorusu) kaynaklandığı düşünülmektedir. Yine kullanılan global ölçeklerin güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları ve türkçe çevirileri olsa da hipotiroidi özelinde geçerlilik çalışmalarının olmaması da metodolojik eksiklikler arasındadır. Kullanılan global ölçeklerin karşılaştırılan tüm çalışmalarda farklı olması da etkenler arasındadır. Yine

hasta seçimindeki farklılıklar da (dahil etme ve dışlama kriterleri) bu farklı sonuçların oluşmasında rol almaktadır.

Tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarında MARS-5' göre ilaç uyumsuz olmanın TSH'ın hedefte olmama durumunu 2,71 kat yükseldiği saptanmıştır. Araştırmacı Soruları'na göre ilaç uyumu bozuk olanlarda ise bu durumun 1,68 kat yükseldiği bulunmuştur. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı tek değişken MARS-5 ile ilaç uyumu ölçümü olarak saptanmıştır. Karşılaştırdığımız çalışmalarda sadece Yavuz ve arkadaşları tarafından 2017'de yapılan çok merkezli çalışmada çok değişkenli lineer regresyon analizi kullanılmış ve analiz sonucunda, serum TSH düzeyi ile bağımsız ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunan değişkenler ilaç uyumu, yaş ve günlük levotiroksin dozu olarak bulunmuştur (41).

Çalışmamızda, cinsiyet, eğitim düzeyi, anlamlı komorbidite varlığı (CCI≥3), hipotiroidi etyolojisi, levotiroksin ile etkileşebilecek sakıncalı ilaç kullanımı, hipotiroidi nedeniyle düzenli doktor kontrolüne gitme durumu ve doktor kontrolü olmaksızın eczaneden ilaç temin edilmesi gibi, ilaç uyumu dışındaki klinik ve demografik değişkenlerin TSH'ın bireysel hedef aralıkta olup olmaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. İlaç uyumu dışı faktörlerden sadece otoantikor pozitifliği istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir ilişki gösteren değişken olmuştur. TSH hedefi dışında olan grupta otoantikor pozitifliği (%37,0), TSH hedefinde olan gruba (%26,6) kıyasla daha yüksek oranda saptanmıştır (p=0,040). Literatürdeki çalışmalarda diğer faktörler ile anlamlı ilişki bulan tek çalışma Yavuz ve arkadaşları tarafından 2017'de yapılan çok merkezli çalışmadır. Yaş arttıkça TSH değerleri düşmektedir ve bu ilişki istatistiki olarak anlamlıdır (P=0,04). Eğer yaşa orantılı TSH hedefleri konulursa p değerinin daha da azalacağı düşünülmektedir (41). Aynı çalışmada hipotiroidi etyolojisi de TSH düzeyleri ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Otoimmun tiroid hastalarında TSH ortalaması: 4.53 ± 11.4 mIU/L, Post-Tiroidektomi hastaların TSH ortalaması: 6.03 ± 14.7 mIU/L, Post-RAİ hastaların TSH ortalaması: 2.93 ± 3.3 mIU/L olup bu ilişki istatistiki olarak anlamlıdır (p<0,0001). Diğer karşılaştırılan çalışmalarda ilaç uyumu dışı diğer faktörler incelenmemiştir.

Levotiroksinin etkisini azaltabilecek uygunsuz ilaç kullanımı çalışmamızda 125 (%30,2) kişide görülmüştür. Yavuz ve arkadaşları tarafından 2017'de yapılan çok merkezli çalışmada uygunsuz ilaç kullananların oranı %27,7 olarak görülmüş ve TSH seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmiştir. Bu sonuç bizim çalışmamız ile oldukça benzer bir sonuçtur (41). Dirikoç ve arkadaşları tarafından 2021'de yapılan çalışmada uygunsuz ilaç kullanımı %45,03 oranında bulunmuştur (47). Çalışmada uygunsuz ilaç kullananlarda TSH düzeyleri hakkında bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamızda levotiroksinin etkisini azaltabilecek ilaçların kullanımı ile TSH hedefinde olma durumu arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır. Literatürde levotiroksinin etkisini azaltabilecek ilaç kullanımı ile TSH düzeylerinin ilişkisini geniş kapsamlı şekilde ölçen ve hedef TSH değerine ulaşmadaki etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. İlaç bazında yapılan çalışmalarda genel olarak uygunsuz ilaç kullanımının TSH düzeylerini yükselttiği belirtilmektedir (62-64). Daha az da olsa literatürde uygunsuz ilaç kullanımlarının TSH üzerine etkisinin olmadığına yönelik çalışmalar da mevcuttur (63, 65).

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında ise kesitsel tasarımı, ilaç uyumunun ölçümünde sadece öz-bildirim temelli ölçekler kullanılması, objektif bir ilaç uyum metodu kullanılmaması ve tek merkezli bir çalışma olması sayılabilir. Ancak bu kısıtlılıklarına rağmen çalışmamız hipotiroidi hastalarında ilaç uyumunu hem geçerliliği gösterilmiş bir ölçek (MARS-5) hem de levotiroksin kullanımına özgü ayrıntılı Araştırmacı Soruları ile değerlendirmesi, TSH hedeflerinin TEMD ulusal kılavuzuna göre yaşa uygun olarak belirlenmiş olması, görece yüksek örneklem sayısı ve TSH hedefine ulaşmada ilaç uyumu hariç diğer faktörleri de değerlendirmesi ile değerli bir literatür katkısı oluşturmaktadır.

Literatür bir bütün olarak değerlendirildiğinde, hipotiroidi tedavisinde ilaç uyumu ve levotiroksin kullanımına ilişkin TSH kontrolü üzerindeki etkisini ayrıntılı biçimde ele alan çalışma sayısının görece kısıtlı olduğu görülmektedir. Bu kısıtlılığa rağmen ülkemizde yapılan çok merkezli ve geniş örneklemli gözlemsel çalışmaların dünyadaki diğer ülkelere kıyasla

hipotiroidi tedavisine dair daha kapsamlı veriler sunduğu ve literatüre anlamlı katkı sağladığı dikkati çekmektedir.

Literatürdeki mevcut çalışmaların önemli bir kısmı yalnızca ilaç uyumuna odaklanmakta ve TSH düzeyleri ile ilişkiyi belirtmemektedir. Bunun dışında ilaç alım zamanı, ilacın öğünle ilişkisi, eşzamanlı kullanılan ilaçlar ve saklama koşulları gibi hedef TSH'ya ulaşmayı etkileyebilecek faktörler çalışmalarda incelenmemektedir. Bu durum çalışmaların geniş perpektifte sonuçlara ulaşılmasını engellemektedir. Bununla birlikte, hipotiroidi tedavisinde önceliklerin ve dikkat edilmesi gereken kullanım hatalarının daha net ortaya konulabilmesi için, levotiroksin tedavisine hem biyokimyasal hem de davranışsal açıdan geniş perspektifle bakan çalışma sayısının artmasına ihtiyaç vardır.

Ayrıca, yapılan taramada hipotiroidi hastalarında ilaç uyumunu artırmaya yönelik müdahalelerin (hasta eğitimi, yazılı bilgilendirme materyalleri vb.) uygulanmasının ardından TSH düzeyleri veya tedavi başarısı üzerindeki etkisini doğrudan değerlendiren nitelikte bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu durum, mevcut verilerin büyük ölçüde kesitsel ve gözlemsel düzeyde sınırlı kaldığını, ilaç uyumunun iyileştirilmesinin TSH hedefinde olma ve klinik sonlanımlar üzerindeki gerçek etkisini ortaya koyacak, iyi tasarlanmış müdahale çalışmalarına gereksinim olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, çalışmamızda elde edilen bulguların olası klinik yansımaları, hipotiroidi izleminde bundan sonraki araştırmalar için de yönlendirici niteliktedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda, TSH'ın hedefte olması ve doz değişikliği durumu arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Bu faktörler çok değişkenli lojistik MARS-5 ve Araştırmacı Soruları ile ölçtüğümüz ilaç uyumu ve otoimmun marker pozitifliği ile TSH değeri, regresyon modelinde birlikte değerlendirildiğinde, TSH'ın hedef aralığının dışında olması için tek bağımsız değişkenin, MARS-5 ölçeği ile saptanan ilaç uyumsuzluğu olduğu saptanmıştır. Uygunsuz ilaç kullanımı, hastanın klinik ve demografik verileri gibi farklı değişkenlerde istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmanın bulguları, levotiroksin tedavisi altında izlenen hipotiroidi hastalarında TSH hedefinde olmama durumunun yalnızca doz yetersizliği ile açıklanamayacağını, ilaç uyumunun ve ilacın kullanım şekline ilişkin davranışsal faktörlerin tedavinin merkezinde yer aldığını göstermektedir. Ayrıntılı bir ilaç uyum sorgulaması TSH yüksekliği saptanan hastalarda gereksiz doz artırımlarının önüne geçilmesine, yanlış kullanım alışkanlıklarının tanınarak düzeltilmesine ve böylece hem biyokimyasal kontrolün hem de tedavi güvenliğinin iyileştirilmesine katkı sağlayabilir olduğu gösterilmiştir.

KAYNAKÇA

1. Sinha RA, Yen PM. Metabolic Messengers: Thyroid Hormones. Nat Metab. 2024;6(4):639–50.

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

3. Slater S. The discovery of thyroid replacement therapy. Part 1: In the beginning. J R Soc Med. 2011;104(1):15–8.

4. Slater S. The discovery of thyroid replacement therapy. Part 2: the critical 19th century. J R Soc Med. 2011;104(2):59–63.

5. Slater S. The discovery of thyroid replacement therapy. Part 3: A complete transformation. J R Soc Med. 2011;104(3):100–6.

6. Van Uytfanghe K, Ehrenkranz J, Halsall D, Hoff K, Loh TP, Spencer CA, et al. Thyroid Stimulating Hormone and Thyroid Hormones (Triiodothyronine and Thyroxine): An American Thyroid Association-Commissioned Review of Current Clinical and Laboratory Status. Thyroid. 2023;33(9):1013–28.

7. Duntas LH, Jonklaas J. Levothyroxine Dose Adjustment to Optimise Therapy Throughout a Patient's Lifetime. Adv Ther. 2019;36(Suppl 2):30–46.

8. Kucukler FK, Akbaba G, Arduc A, Simsek Y, Guler S. Evaluation of the common mistakes made by patients in the use of Levothyroxine. Eur J Intern Med. 2014;25(9):e107–8.

9. Bursuk E. Introduction to Thyroid: Anatomy and Functions. In: Ward LS, editor. Thyroid and Parathyroid Diseases - New Insights into Some Old and Some New Issues. London: IntechOpen; 2012.

10. Dessie MA. Anatomical variations and developmental anomalies of the thyroid gland in Ethiopian population: a cadaveric study. Anat Cell Biol. 2018;51(4):243–50.

11. Mortensen C, Lockyer H, Loveday E. The incidence and morphological features of pyramidal lobe on thyroid ultrasound. Ultrasound. 2014;22(4):192–8.

12. Kaliszewski K, Wojtczak B, Sutkowski K, Rudnicki J. Thyroid cancer surgery - in what direction are we going? A mini-review. J Int Med Res. 2020;48(4):300060520914803.

13. Ibrahim NA, Fadeyibi IO. Ectopic thyroid: etiology, pathology and management. Hormones (Athens). 2011;10(4):261–9.

14. Vijayakumar V, Mahender B, Bose JC, Kajamohideen S, Gouthaman S. Ectopic thyroid tissue in adrenal gland - A case report and review of literature. Diagn Pathol. 2024;19(1):142.

15. Khan YS, Farhana A. Histology, Thyroid Gland. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

16. Peeters RP, Visser TJ. Metabolism of Thyroid Hormone. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.

17. Boi F, Mariotti S. Thyroid Peroxidase. In: Martini L, editor. Encyclopedia of Endocrine Diseases. New York: Elsevier; 2004. p. 530–3.

18. Sabatino L, Vassalle C, Del Seppia C, Iervasi G. Deiodinases and the Three Types of Thyroid Hormone Deiodination Reactions. Endocrinol Metab (Seoul). 2021;36(5):952–64.

19. Şahin M ve d. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği; 2023.

20. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(5):301–16.

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

22. World Health O. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva: World Health Organization; 2003.

23. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. Thyroid. 2002;12(10):839–47.

24. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe: A Meta-Analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014;99(3):923–31.

25. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;43(1):55–68.

26. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Hypothyroidism. Nature Reviews Disease Primers. 2022;8(1):30.

27. Majety P, Hennessey JV. Acute and Subacute, and Riedel's Thyroiditis. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.

Copyright © 2000-2025, MDText.com, Inc.; 2000.

28. Jansen HI, Boelen A, Heijboer AC, Bruinstroop E, Fliers E. Hypothyroidism: The difficulty in attributing symptoms to their underlying cause. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1130661.

29. Elshimy G, Chippa V, Correa R. Myxedema. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

30. Calsolaro V, Niccolai F, Pasqualetti G, Tognini S, Magno S, Riccioni T, et al. Hypothyroidism in the Elderly: Who Should Be Treated and How? Journal of the Endocrine Society. 2019;3(1):146–58.

31. Kahaly GJ, Gottwald-Hostalek U. Use of levothyroxine in the management of hypothyroidism: A historical perspective. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1054983.

32. Taylor PN, Medici MM, Hubalewska-Dydejczyk A, Boelaert K. Hypothyroidism. Lancet. 2024;404(10460):1347–64.

33. Hashimoto K. Update on subclinical thyroid dysfunction. Endocrine Journal. 2022;69(7):725–38.

34. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. JAMA. 2019;322(2):153–60.

35. Ross DS, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism in nonpregnant adults. UpToDate. 2025.

36. Wilson SA, Stem LA, Bruehlman RD. Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2021;103(10):605–13.

37. Chaudri NA. Adherence to Long-term Therapies Evidence for Action. Ann Saudi Med. 24: Copyright © 2004, Annals of Saudi Medicine.; 2004. p. 221–2.

38. Horne R, Weinman J. Self-regulation and Self-management in Asthma: Exploring The Role of Illness Perceptions and Treatment Beliefs in Explaining Non-adherence to Preventer Medication. Psychology & Health. 2002;17(1):17–32.

39. Chan AHY, Horne R, Hankins M, Chisari C. The Medication Adherence Report Scale: A measurement tool for eliciting patients' reports of nonadherence. British Journal of Clinical Pharmacology. 2020;86(7):1281–8.

40. Cappelli C, Castello R, Marini F, Paoletta A, Marchetti M, Saullo M, et al. Adherence to Levothyroxine Treatment Among Patients With Hypothyroidism: A Northeastern Italian Survey. Frontiers in Endocrinology. 2018;Volume 9 - 2018.

41. Yavuz DG, Yazıcı D, Keskin L, Atmaca A, Sancak S, Saraç F, et al. Out-of-Reference Range Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Levothyroxine-Treated Primary Hypothyroid Patients: A Multicenter Observational Study. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:215.

42. Yavuz DG, Yazan CD, Hekimsoy Z, Aydin K, Gokkaya N, Ersoy C, et al. Assesment of attainment of recommended TSH levels and levothyroxine compliance in differentiated thyroid cancer patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2022;97(6):833–40.

43. Vezzani S, Giannetta E, Altieri B, Barbonetti A, Bellastella G, Certo R, et al. AN ITALIAN SURVEY OF COMPLIANCE WITH MAJOR GUIDELINES FOR L-THYROXINE OF PRIMARY HYPOTHYROIDISM. Endocr Pract. 2018;24(5):419–28.

44. El Helou S, Hallit S, Awada S, Al-Hajje A, Rachidi S, Bawab W, et al. Adherence to levothyroxine among patients with hypothyroidism in Lebanon. East Mediterr Health J. 2019;25(3):149–59.

45. Hepp Z, Lage MJ, Espaillat R, Gossain VV. The association between adherence to levothyroxine and economic and clinical outcomes in patients with hypothyroidism in the US. Journal of Medical Economics. 2018;21(9):912–9.

46. Kumar R, Shaukat F. Adherence to Levothyroxine Tablet in Patients with Hypothyroidism. Cureus. 2019;11(5):e4624.

47. Dirikoç A, Genç B, Ozdemir D, Tam AA, topaloglu O, Ersoy R, et al. Adherence to levothyroxine treatment and factors related with adherence in patients with hypothyroidism. ANKARA MEDICAL JOURNAL. 2021;21(2):261–73.

48. Bocale R, Desideri G, Barini A, D'Amore A, Boscherini M, Necozione S, et al. Long-Term Adherence to Levothyroxine Replacement Therapy in Thyroidectomized Patients. J Clin Med. 2022;11(15).

49. de Mello RB, Giassi K, Stahl G, Machado Assis ML, Flores MS, de Lima BC, et al. Evaluation of Bedtime vs. Morning Levothyroxine Intake to Control Hypothyroidism in Older Patients: A Pragmatic Crossover Randomized Clinical Trial. Front Med (Lausanne). 2022;9:828762.

50. Bolk N, Visser TJ, Kalsbeek A, van Domburg RT, Berghout A. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;66(1):43–8.

51. Chun J. Stability of levothyroxine tablets in blister packaging versus bottles and vials under simulated in-use conditions. AAPS Open. 2022;8(1):15.

52. Balcıoğlu H, İğde ME. Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran Hipotiroidi Tanılı Hastaların İlaç Uyumunun Değerlendirilmesi. Eskisehir Medical Journal. 2024;5(3):110–6.

53. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373–83.

54. Liu H, Lu M, Hu J, Fu G, Feng Q, Sun S, et al. Medications and Food Interfering with the Bioavailability of Levothyroxine: A Systematic Review. Ther Clin Risk Manag. 2023;19:503–23.

55. Centanni M, Duntas L, Feldt-Rasmussen U, Koehrle J, Peeters RP, Razvi S, et al. ETA guidelines for the use of levothyroxine sodium

preparations in monotherapy to optimize the treatment of hypothyroidism. European Thyroid Journal. 2025;14(4):e250123.

56. Wiesner A, Gajewska D, Paśko P. Levothyroxine Interactions with Food and Dietary Supplements-A Systematic Review. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(3).

57. Temeloğlu Şen E, Sertel Berk Ö, Sindel D. İLAÇ UYUMUNU BİLDİRİM ÖLÇEĞİ'NİN TÜRKÇE UYARLAMASININ GEÇERLİK VE GÜVENİRLİK ÇALIŞMASI. Journal of Istanbul Faculty of Medicine. 2019;82(1):52–61.

58. Stone JK, Shafer LA, Graff LA, Lix L, Witges K, Targownik LE, et al. Utility of the MARS-5 in Assessing Medication Adherence in IBD. Inflamm Bowel Dis. 2021;27(3):317–24.

59. Amonoo HL, Deary EC, Wang A, Newcomb RA, Daskalakis E, Weber D, et al. Medication Adherence in Patients with Hematologic Malignancies Who Are Hematopoietic Stem Cell Transplantation Survivors: A Qualitative Study. Transplant Cell Ther. 2023;29(10):620.e1–.e11.

60. Irshaidat S, Gustafsson M, Norberg H. Self-Reported Medication Adherence Among Older People Admitted to Hospital: A Descriptive Study. Drugs - Real World Outcomes. 2023;10(1):23–9.

61. Sjölander M, Eriksson M, Glader EL. The association between patients' beliefs about medicines and adherence to drug treatment after stroke: a cross-sectional questionnaire survey. BMJ Open. 2013;3(9):e003551.

62. Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. Jama. 2000;283(21):2822–5.

63. Guzman-Prado Y, Vita R, Samson O. The impact of proton pump inhibitors on levothyroxine absorption: The good, the bad and the ugly. Eur J Intern Med. 2020;76:118–9.

64. Sachmechi I, Reich DM, Aninyei M, Wibowo F, Gupta G, Kim PJ. Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. Endocr Pract. 2007;13(4):345–9.

65. Dietrich JW, Gieselbrecht K, Holl RW, Boehm BO. Absorption kinetics of levothyroxine is not altered by proton-pump inhibitor therapy. Horm Metab Res. 2006;38(1):57–9.

66. Sayiner, Z. A., Savaş, E., Kul, S., & Morisky, D. E. (2023). Validity and Reliability of the Turkish Version of the 8-Item Morisky Medication Adherence Scale in Patients With Type 2 Diabetes. European Journal of Therapeutics, 26(1), 47–52.