TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TİROİD SPESİFİK YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ-THYPRO TÜRKÇE VERSİYONU: MERKEZİMİZDE HİPOTİROİDİZM İLE TAKİPLİ HASTALARDA SONUÇLARI

Dr. Cansu ÇIKIN BOZTUĞ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM /ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ

ANKARA
2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TİROİD SPESİFİK YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ-THYPRO TÜRKÇE VERSİYONU: MERKEZİMİZDE HİPOTİROİDİZM İLE TAKİPLİ HASTALARDA SONUÇLARI

Dr. Cansu ÇIKIN BOZTUĞ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM /ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ

ANKARA
2021

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Tiroid Spesifik Yaşam Kalitesi Ölçeği ThyPRO Türkçe Versiyonu: Merkezimizde Hipotiroidizm ile Takipli Hastalarda Sonuçları" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 12.09.2019 tarihinde, İ3-112-19 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Cansu Çıkın Boztuğ
Tarih:
İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 15-May-2021 16:13 +03
NUMARA: 1586653771
Kelime Sayısı: 18208
Gönderildi: 1

Tez Cansu Çıkın Boztuğ tarafından

Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik	
%12	Internet Sources:	%10
	Yayınlar:	%4
	Öğrenci Ödevleri:	%4

KABUL VE ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Cansu Alkın Boztuğ	Sınav tarihi: 08/06/2021
Anabilim/Bilim Dalı: İç Hastalıkları / Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sevim Güllü	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Tiroid Spesifik Yaşam Kalitesi Ölçeği ThyPRO Türkçe Versiyonu: Merkezimizde Hipotiroidizm ile Takipli Hastalarda Sonuçları

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne
☐ Reddine
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Sevim Güllü
Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Murat Faik Erdoğan
Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Neslihan Bayraktutkunai
Anabilim/Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Bir kadın hekim olarak bugünlere gelmeyi ve özgürce çalışabilmeyi borçlu olduğum ve hayatım boyunca minnet ile anacağım Ulu Önder Mustafa Kemal Atatürk'ün kurduğu bu ülkede; Cumhuriyet'in ilk tıp fakültesi olan ve tıp fakültesi öğrenciliğimden itibaren mensubu olduğum Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin çok değerli Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda bu çalışmayı yaptığım için çok şanslıyım.

Bu çalışmada bana engin bilgisi ve tecrübeleri ile ışık tutan, motive olmamı sağlayan, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, değerli tez hocam Prof. Dr. Sevim Güllü'ye,

Çalışmanın tüm aşamalarında, yoğun iş temposunun arasında var gücüyle uğraşan, tez verilerimi toplamaya yardım eden, hastaların ultrasonlarını yapan ve manevi olarak da bu çalışmayı yapmamdaki en büyük destekçim olan Uz. Dr. Begüm Bahçecioğlu Mutlu'ya,

Tez hastalarını toplamamda emeği geçen tüm asistan arkadaşlarıma, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda görev yapan uzmanlarımıza,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, desteklerini her zaman arkamda hissettiğim canım anne ve babama,

En zor zamanlarımda yardımıma koşan ve küçük kardeşi olmaktan çok mutlu olduğum sevgili ağabeyim Cankat'a ve eşi sevgili Gizem'e,

Hayatımı birlikte geçirmekten inanılmaz zevk aldığım, bana bu süreçte hep destek olup motive eden, yol arkadaşım, eşim Can'a,

Varlığı ile yaptığım her işte en iyiyi kovalamam ve başarılı olmam gerektiğini bana hatırlatan, hayat enerjisi veren canım oğlum Demir'e

Her daim teşekkür ederim.

Dr. Cansu Çıkın Boztuğ

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan i
Özgünlük Raporu ii
Kabul ve Onay Sayfası iii
Önsöz iv
İçindekiler v
Simgeler ve Kısaltmalar vii
Tablolar Dizini ix
Şekiller Dizini x

1. TÜRKÇE ÖZET 1

2. ABSTRACT 2

3. GİRİŞ VE AMAÇ 3

4. GENEL BİLGİLER 5

4.1. Tanım 5

4.2. Epidemiyoloji 5

4.3. Etyoloji 6

4.3.1. Kronik Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Tiroiditi) 8

4.3.2. İatrojenik Hipotiroidizm 9

4.3.2.1. Non-Toksik Diffüz / Nodüler Guatr 9

4.3.2.2. Toksik Diffüz /Nodüler Guatr ve Toksik Adenom 10

4.3.2.3. Diferansiye Tiroid Kanserleri 11

4.4. Hipotiroidizm Belirti ve Bulguları 12

4.4.1. Kardiyovasküler Sistem Bulguları 13

4.4.2. Solunum Sistemi Bulguları 13

4.4.3. Gastrointestinal Sistem Bulguları 13

4.4.4. Genitoüriner Sistem Bulguları 13

4.4.5. Cilt Bulguları 14

4.4.6. Nöro-Psikiyatrik ve Kas-İskelet Sistemi Bulguları 14

4.4.7. Miksödem Koma 14

4.5. Tarama ve Tanı 15

4.5.1. Tiroid Fonksiyon Testleri 15

4.5.2. Tiroid Otoantikorları 16

4.5.3. Tiroid Ultrasonografisi 17

4.5.4. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB) 18

4.5.5. Radyonüklid Görüntüleme 18

4.6. Tedavi 19

5. HASTALAR VE YÖNTEMLER **21**
5.1. Hastalar 21
5.2. Gereçler 22
5.2.1. Sosyodemografik ve Hasta Takip Bilgi Formu 22
5.2.2. Tiroid Spesifik Yaşam Kalitesi Ölçeği-ThyPRO Türkçe Versiyonu Uygulanması ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi 22
5.2.3. SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği Uygulanması ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi 23
5.2.4. Tiroid Fonksiyon Testleri ile Otoantikorların Çalışması ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi 24
5.2.5. Ultrasonografik Görüntüleme ve Bulguların Değerlendirilmesi 24
5.2.6. İstatiksel Değerlendirme 24
6. BULGULAR **26**
7. TARTIŞMA **39**
8. SONUÇ VE ÖNERİLER **46**
9. KAYNAKLAR **47**
10. EKLER **59**
EK-1. Sosyodemografik ve Hasta Takip Bilgi Formu 59
EK-2. Tiroid Spesifik Yaşam Kalitesi Ölçeği Türkçe Versiyonu 60
EK-3. SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği 65

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC : American Joint Committee on Cancer

Anti-Tg : Anti tiroglobulin antikoru

Anti-TPO : Anti tiroid peroksidaz antikoru

DM : Diyabetes Mellitus

DTK : Diferansiye tiroid kanseri

ETA : European Thyroid Association

FTK : Foliküler tiroid kanseri

ICMA : İmmünokemilüminesans

IFN : İnterferon

IRMA : İmmünoradyometrik

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

LT4 : L-tiroksin

NHANES III : Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi Araştırması

ÖBA : Önemi belirsiz atipi

ÖBFL : Önemi belirsiz foliküler lezyon

PET : Pozitron emisyon tomografi

PTK : Papiller tiroid kanseri

RAI : Radyoaktif İyot

SF-12 : Kısa Form-12

SF-36 : Kısa Form-36

SLND : Santral lenf nodu diseksiyonu

ST3 : Serbest triiyodotironin

ST4 : Serbest tiroksin

T3 : Triiyodotironin

T4 : Tiroksin

TA : Toksik adenom

TBG : Tiroksin bağlayıcı globülin

TFT : Tiroid fonksiyon testleri

Tg : Tiroglobulin

THYCA-Qol : Tiroid Kanseri Spesifik Yaşam Kalitesi Ölçeği

TİİAB : Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi

TNMG : Toksik multinodüler guatr

TrAb **:** Tiroid uyarıcı hormon reseptör otoantikoru

TRH **:** Tirotropin uyarıcı hormon

TSH **:** Tiroid uyarıcı hormon

Ttx **:** Total tiroidektomi

USG **:** Ultrasonografi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Guatr sınıflaması 10
Tablo 4.2. Bethesda sınıflandırması 12
Tablo 4.3. Tiroid nodüllerinde risk sınıflama sistemi EU-TIRADS Sınıflaması 18
Tablo 6.1. Çalışma gruplarındaki hastaların demografik ve klinik özellikleri. 27
Tablo 6.2. Gruplara ait laboratuvar değişkenlerinin karşılaştırılması. 28
Tablo 6.3. DTK nedeniyle tiroidektomi uygulanmış hastaların ThyPRO alt ölçek skorlarının SF-36 alt ölçek skorları ile korelasyonu. 30
Tablo 6.4. DTK nedeniyle tiroidektomi uygulanmış hastalarının kanser tanısını bilme durumlarına göre ThyPRO alt ölçek skorlarının karşılaştırılması. 32
Tablo 6.5. DTK nedeniyle tiroidektomi uygulanmış hastalarda ThyPRO alt ölçek skorlarının demografik ve klinik değişkenlerle korelasyonu 33
Tablo 6.6. DTK nedeniyle tiroidektomi uygulanmış hastaların cinsiyete göre ThyPRO alt ölçek skorlarının karşılaştırılması. 34
Tablo 6.7. Grup A ve Grup B'nin ThyPRO alt ölçek skorlarının karşılaştırılması 35
Tablo 6.8. Tiroidektomi uygulanmayan benign patolojiye sahip hastalar ile DTK nedeniyle tiroidektomi uygulanmış hastaların ThyPRO alt ölçek skorlarının karşılaştırılması 36
Tablo 6.9. RAI grubu ile tiroidektomi uygulanmayan benign patolojiye sahip hasta grubundaki hastalar arasında ThyPRO alt ölçeklerinin karşılaştırılması. 37
Tablo 6.10. Tiroidektomi uygulanmayan benign patolojiye sahip (Kr.Tiroidit ve RAI grupları, n=147) hastalarda ThyPRO alt ölçek skorlarının demografik ve klinik değişkenlerle korelasyonu. 38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 6.1. Tiroid Hastaları için Yaşam Kalitesi Ölçeği alt ölçek skorlarının gruplara göre dağılımı.....31

1. TÜRKÇE ÖZET

Tiroid Spesifik Yaşam Kalitesi Ölçeği-ThyPRO Türkçe Versiyonu: Merkezimizde Hipotiroidizm ile Takipli Hastalarda Sonuçları

Amaç: Tiroid disfonksiyonu ve tiroid kanserleri gibi toplumda sık görülen hastalıkların tedavi hedeflerinde yaşam kalitesini iyileştirmek son zamanlarda önem kazanmıştır. Tiroid hastalıklarının seyrinde ya da tedavilerinin sonucu olarak gelişen hipotiroidizmin fizyolojik ve psikolojik semptomları yaşam kalitesi üzerinde olumsuz sonuçlar yaratmaktadır. Bu çalışmada benign tiroid hastalıklarına spesifik geliştirilen ve Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılan Tiroid Spesifik Yaşam Kalitesi Ölçeği ThyPRO ölçeğinin hormon replasman tedavisi altındaki kronik otoimmün tiroidit hastaları ve benign patolojiler nedeniyle total tiroidektomi ya da RAI tedavisi ile ablasyon tedavisi uygulanan hastalardaki sonuçlarını görmeyi ve diferansiye tiroid kanseri nedeniyle takip edilen hastalarda kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı/ Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği'ne Temmuz 2019 – Mart 2021 arasında başvuran 136'sı kronik otoimmün tiroidit, 11'i RAI 'ye sekonder hipotiroidi, 19'u benign patolojiler nedeniyle total tiroidektomiye sekonder hipotiroidi, 95'i diferansiye tiroid kanseri nedeniyle total tiroidektomiye sekonder hipotiroidi hastası olmak üzere 261 gönüllü dahil edildi. Ek hastalığı olanlar dahil edilmedi. Tüm hastalardan TSH, sT3, sT4, kronik otoimmün tiroidit hastalarından ek olarak otoantikorlar gönderildi. Hastalara tiroid ultrasonografisi yapıldı. Tüm hastalara sosyodemografik bilgiler ve hasta takip formu, ThyPRO ölçeği; diferansiye tiroid kanseri hastalarına ek olarak SF-36 ölçeği uygulandı.

Bulgular: DTK hastalarında ThyPRO ve SF-36 ölçeğinin kıyaslanabilir alt ölçek skorları arasında beklenildiği gibi negatif korelasyon olduğu görüldü. Hasta gruplarının yaşam kaliteleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kronik otoimmün tiroiditli hastalarda tanıyı bilmenin beklenilenin aksine anksiyete, depresyon, emosyonel septomlar üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Sonuç: ThyPRO ölçeği tiroid kanseri ile takipli hastalarda da yaşam kalitesinin değerlendirmek amacıyla kullanılabileceğine dair sonuçlar olsa da daha geniş bir hasta popülasyonunda geçerlilik-güvenilirlik çalışmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: ThyPRO ölçeği, yaşam kalitesi, hipotiroidizm, kronik otoimmün tiroidit

2. ABSTRACT

Evalution of Quality of Life in Patients with Hypothyroidism by Means of The Turkish Version of The Thyroid Related Patient-Reported Outcome Questionaire ThyPRO: A Single Center Study

Aim: Improving the quality of life in the treatment goals of common diseases such as thyroid dysfunction and thyroid cancers has recently gained importance. The physiological and psychological symptoms of hypothyroidism that develop during the course of thyroid diseases or as a result of their treatment have negative consequences on the quality of life. In this study, we aimed to show the results of the Thyroid Related Patient-Reported Outcome Questionaire ThyPRO, which was developed specifically for benign thyroid diseases and whose validity and reliability study was conducted in Turkish, in patients with chronic autoimmune thyroiditis and patients who have undergone surgery or RAI treatment for benign pathologies, and to evaluate its applicability in patients with differentiated thyroid cancer.

Matherial and Methods: 261 volunteers, including chronic autoimmune thyroiditis (n=136), RAI-induced hypothyroidism (n=11), undergone total thyroidectomy due to benign pathologies (n=19), and differentiated thyroid cancer (n=95) patients, who applied to our clinic between July 2019 and March 2021, were included in this study. Those with additional comorbidities were excluded. ThyPRO questionnaire was applied to all patients, and SF-36 was also applied to differentiated thyroid cancer patients. Thyroid function tests of all patients were evaluated.

Results: A negative correlation was observed between the comparable subscale scores of the ThyPRO and SF-36 scale in patients with differentiated thyroid cancer. There was no significant difference between the groups in terms of quality of life scale scores. It was observed that knowing the diagnosis had no effect on anxiety, depression, and emotional symptoms in patients with chronic autoimmune thyroiditis.

Conclusions: Although the ThyPRO scale can be used to evaluate the quality of life in patients with thyroid cancer, there is a need for further validity-reliability studies.

Key Words: ThyPRO questionnare, quality of life, hypothyroidism, thyroid cancer, chronic autoimmune thyroiditis

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü yaşam kalitesini, bireylerin yaşadıkları kültür ve değerler sistemi içerisinde amaçları, beklentileri, ilgi alanları ve yaşam standartları doğrultusunda hayattaki pozisyonlarını nasıl algıladıkları olarak tanımlamaktadır. Kişilerin fiziksel sağlığını, psikolojik durumunu, bağımsızlık düzeyini, sosyal ilişkilerini ve çevrelerinin göze çarpan özellikleriyle ilişkilerini kapsayan geniş kapsamlı, karmaşık bir konsepttir (1). Son dönemlerde hastalıkların seyrinde, tedavi etkinliğini belirlemede yaşam kalitesi değerlendirmeleri önem kazanmaya başlamıştır. Yaşam kalitesi ölçekleri kişilerin günlük yaşamlarında nasıl hissettiklerine ve neleri yapabildiklerine odaklanmaktadır. Hastalıkların ve tedavilerinin, hastaların fonksiyonellik ve iyilik halinin bileşenleri olan fiziksel, psikolojik, sosyal yönlerine olan etkilerinin belirlenmesinde sübjektif değerlendirmeye olanak sağlar. Genel yaşam kalitesini değerlendiren ölçeklerin yanı sıra hastalıklara spesifik yaşam kalitesi ölçeklerine olan ilgi giderek daha da artmaktadır çünkü spesifik yaşam kalitesi ölçekleri tedavi yanıtını değerlendirmede genel yaşam kalitesi ölçeklerine göre daha duyarlıdır.

Tiroid bezi hastalıkları ve kanserleri tüm yaş gruplarında, özellikle kadınlarda oldukça sık görülmektedir. Tiroid hastalıklarının seyrinde ya da tedavilerinin sonucu olarak gelişen hipotiroidizmin fizyolojik ve psikolojik semptomları yaşam kalitesi üzerinde olumsuz sonuçlar yaratmaktadır. Tiroid bezi hastalıkları için hastalığa spesifik geliştirilen çeşitli ölçekler mevcuttur. Ancak tiroid bezi hastalıklarının birbirleriyle örtüşme durumları veya tedavi sonrası hastalık tabloları arasında geçiş yaşanabildiği için tiroid bezine spesifik ancak tüm tiroid bezi hastalıklarının yaşam kalitesine etkilerini değerlendiren bir ölçeğe ihtiyaç duyulması nedeniyle 2009 yılında Danimarka'da Watt ve arkadaşları tarafından Tiroid Spesifik Yaşam Kalitesi Ölçeği (ThyPRO) geliştirilmiş ve geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (2, 3). ThyPRO, benign tiroid hastalıkları için geliştirilmiş olup tüm dünyada birçok dile uyarlanarak kullanılmaktadır (3). Ülkemize ise 2018 yılında İlkaz ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye çevrilerek geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (4). Bu çalışmadan sonra ülkemizde ThyPRO çalışması verileri bulunmamaktadır.

Diferansiye tiroid kanserlerinin (DTK) prognozunun çok iyi olduğu ve 10 yıllık sağkalım oranlarının % 90-95'e ulaştığı iyi bilinmektedir (5). Ancak DTK hastalarında uzun yıllar sonra yüksek oranda rekürrens gelişebilmektedir (6). Kanser tanısı endişe yaratarak ciddi yaşam kalitesi bozukluğuna neden olabilir, aynı zamanda nüks gelişme endişesi de ilk tanıdan sonra uzun süre devam eder ve yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (7). Kanser

rehabilitasyonu, psikolojik semptomların iyileştirilmesini ve tedavi sonrası veya tedavi sırasında iyileşen iyilik hali algısını içerir (8). Günümüze kadar birçok çalışmada DTK hastalarında yaşam kalitesinde azalma olduğu saptanmıştır. Singer ve arkadaşları DTK hastalarında yaşam kalitesinde bozulmanın, ani yorgunluk atakları, bitkinlik, uyku kalitesi, istihdam, sosyal destek, nüks/yeniden opere olma korkusu, yutma güçlüğü ve genel duygulanım gibi göze çarpan özelliklerini irdelemişlerdir (9). Kür ile takipli 153 DTK hastası ve yaş, cinsiyet, sosyoekonomik düzey açısından uyumlu sağlıklı kontrol grubuna 4 ayrı yaşam kalitesi ölçeği uygulanarak yapılan bir başka çalışmada DTK grubunda yaşam kalitesinin düşük olduğu gösterilmiştir (10). Yine DTK hastalarında yaşam kalitesini değerlendiren 16 çalışmanın incelendiği bir derlemede, cerrahi, radyoaktif iyot (RAI) tedavisi, davranışsal tedaviye erişim hasta-hekim ilişkisi gibi hastayı fiziksel ve psikolojik olarak etkileyen faktörler ele alınmıştır (11). ThyPRO ölçeği her ne kadar benign tiroid hastalıkları için geliştirilmiş olsa ve tiroid malignitesi bir dışlama kriteri olarak belirtilmiş olsa da (2) Massolt ve arkadaşları 2016 yılında DTK hastalarında ilk kez ThyPRO uygulayarak, tiroid fonksiyon testleri (TFT) ile yaşam kalitesi ilişkisini değerlendirmişlerdir (12).

Ülkemizde ThyPRO ölçeğinin benign tiroid hastalıkları için kullanılmak üzere geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış ancak ölçek henüz klinik uygulamalarda yeterince yer edinememiştir. Özellikle sık görülen DTK hastalarında yaşam kalitesini değerlendiren, geçerliliği olan bir ölçeğin ülkemizde olmaması bu hasta grubunda uygulanabilecek bir ölçeğin gerekliliğini ön plana çıkarmaktadır. Bu çalışmada amacımız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'ne başvuran primer hipotiroidizm ile takipli hastalarda ThyPRO uygulayarak sonuçlarının genel literatürle olan ilişkisini belirlemek ve DTK ile takipli hastalarda ThyPRO ölçeğinin kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tanım

Hipotiroidizm; tiroid bezinin tiroid hormonu üretiminde yetersizliği veya doku düzeyinde tiroid hormon etkisizliği nedeniyle metabolik yavaşlama ile giden kronik bir hastalık tablosudur.

Tiroksin (T4), tamamı tiroid bezi tarafından üretilen tiroid hormonudur; triiyodotironin (T3) ise tiroid bezinde az miktarda üretilir. T3 hormonunun çoğu hedef dokularda T4'ten enzimatik dönüşüm ile oluşur. T3 ve T4 üretiminde azalma negatif geribildirim mekanizması ile hipofiz bezinden tiroid uyarıcı hormon (TSH) sentezini uyarır.

Hipotiroidizm başlangıç zamanına göre konjenital veya kazanılmış; endokrin disfonksiyon düzeyine göre primer, sekonder, tersiyer (sekonder ve tersiyer hipotiroidizm santral hipotiroidizm olarak adlandırılmaktadır); ciddiyetine göre subklinik veya klinik hipotiroidizm olarak sınıflandırılmaktadır. Klinik primer hipotiroidizmde TSH düzeyi referans değer aralığının üzerinde, serum serbest tiroksin (sT4) düzeyi referans değer aralığının altındadır. Subklinik hipotiroidizmde ise TSH düzeyi yükselmiş, ancak sT4 düzeyi normal sınırlardadır. Santral hipotiroidizm pitiüter veya hipotalamik nedenlere bağlı gelişir. sT4 düzeyi düşük olmasına rağmen TSH düzeyi uygunsuz olarak düşük veya normaldir (13).

4.2. Epidemiyoloji

İyot eksikliği olmayan bölgelerde spontan hipotiroidizm prevelansı %1 ile %2 arasında olup, yaşlı kadınlar arasında daha yaygındır. Kadınlarda erkeklere göre 8-10 kat daha fazla görülmektedir (14, 15). 1977 yılında Birleşik Krallık'ta toplum taraması amacıyla yapılan Whickham çalışmasında anormal yüksek serum TSH oranı kadınlarda %7.5, erkeklerde %2.8 olarak saptanmıştır (16). ABD'de yapılan 17.353 kişinin tarandığı Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi Araştırması'ında (NHANES III) 12 yaşından büyüklerde klinik hipotiroidizm oranı %0.3, subklinik hipotiroidizm oranı %4.3 olarak bulunmuştur. 65 yaş ve üstü popülasyonda klinik hipotiroidizm oranı %1.7, subklinik hipotiroidizm oranı %13.7 olarak izlenmiştir. Bu çalışmaya göre anti-tiroid otoantikor düzeyinden bağımsız olarak prevelans kadın ve erkekler için yaşla birlikte artmış olup, beyaz ırkta (%5.1), Hispanik (%4.1) ve Afro-Amerikalılara (%1.7) göre daha yüksek saptanmıştır (17).

Whickham çalışmasında 20 yıllık izlem süresinde ortalama yıllık spontan hipotiroidizm insidansı kadınlarda 1000 kişide 3.5, erkeklerde 1000 kişide 0.6 olarak izlenmiştir. Serum TSH yüksekliği ve/veya serum antitiroid otoantikor pozitifliği hipotiroidizm gelişmesi açısından risk faktörü olarak belirtilmiş; kadınlarda yıllık spontan klinik hipotiroidizm gelişme riski her iki koşulun varlığı durumunda %4, yalnız serum antitiroid otoantikor düzeyi yüksek olanlarda %3, yalnız serum TSH oranı yüksek olanlarda % 2 olarak bulunmuştur (4).

4.3. Etyoloji

Hipotiroidizm olgularının çoğu tiroid bezi kaynaklı primer hipotiroidizmdir. Santral hipotiroidizm ve doku düzeyinde tiroid hormon direncine bağlı periferal hipotiroidizm olguların %1'den azını oluşturmaktadır (18).

Primer hipotiroidizmin ciddi iyot eksikliği olan bölgelerdeki en sık nedeni iyot eksikliğidir (19). İyot, tiroid hormonunun temel yapıtaşıdır. İyot eksikliği guatr, tiroid nodülleri ve hipotiroidizme neden olabilmektedir. İyot eksikliğinin en ciddi sonucu intrauterin dönemde ve çocukluk çağında zihinsel ve fiziksel gelişme geriliği ile karakterize kretenizmdir (20).Ciddi iyot eksikliği olmayan; hafif, orta iyot eksikliği olan ve iyot fazlalığı olan bölgelerde hipotiroidizmin en sık nedeni ise kronik otoimmün tiroidit olan Hashimoto tiroiditidir (14). Hashimoto tiroiditi, tiroid bezinde diffüz lenfositik infiltrasyon ve dolaşımda anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve anti-tiroglobulin antikor (Anti-Tg) gibi tiroid otoantikorlarının varlığıyla karakterizedir (21).

Subakut granülomatöz tiroidit (De Quervain tiroiditi) ve lenfositik tiroidit (ağrısız, sessiz, postpartum tiroidit) sırasında tiroid bezi destrüksiyonu ile düzensiz hormon salınımına bağlı tirotoksikoz dönemi sonrasında genellikle 2-8 hafta içinde gerileyen hipotiroidizm gelişebilir. Subakut tiroidit; etyolojisinde viral enfeksiyonların suçlandığı, ağrılı, gergin, sert tiroid bezi ve eşlik eden ateş, halsizlik gibi konstütisyonel semptomlarla karakterize tiroidit tablosudur. Lenfositik tiroidit ise kadınlarda postpartum 2-12. ayda gelişebilen, ağrısız tiroid bezi ile karakterize, idiopatik bir tablodur (22).

Hipotiroidizm bazı ilaçların kullanımı sırasında tiroid hormon üretimi ve salınımının bozulması veya tiroid bezi otoimmünitesinin tetiklenmesi sonucu gelişebilmektedir. Amiadoron gibi iyot içeren ilaçların kullanımı iyot fazlalığına bağlı tiroid hormon sentezinde blokaj (Wolf Chaikoff etkisi) yaratarak hipotiroidizme neden olabilmektedir. Yapılan bir meta-analizde amiadoron kullanan hastaların %14'ünde hipotiroidizm geliştiği izlenmiştir (23).

Lityum da tiroid hormonu sentezi ve salınımını etkileyerek hipotiroidizm yaratmakla suçlanan bir ajan olup yapılan bir kohort çalışmasında lityum tedavisi başlanan hastaların %6'sında tedavi başlangıcından sonraki 18 ay içerisinde levotiroksin tedavisi ihtiyacı geliştiği görülmüştür (24). Çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri, daha çok sunitinib ile olmak üzere, glandular vaskülarite azalması ve tip 3 deiodinaz aktivitesi artışıyla hipotiroidizme neden olabilmektedir (25, 26). İnterferon alfa, bazı monoklonal antikorlar, antiepileptik ajanlar, thalidomid hipotiroidizm etyolojisinde suçlanan diğer ilaçlardır (13).

Hemokromatozis, sarkoidozis, lenfoma, Riedel tiroiditi gibi tiroid bezinde inflamasyon / infiltrasyonla seyreden hastalıklar primer hipotiroidizme neden olabilmektedir (27-30). Hipertiroidizm, tiroid kanserleri veya benign nodüler tiroid hastalıkları nedeniyle yapılan tiroidektomi ve RAI uygulamaları, non-tiroidal baş ve boyun kanserleri nedeniyle yapılan radyoterapi sonrasında iatrojenik hipotiroidizm gelişebilmektedir (31).

Santral hipotiroidizm, hipotalamustan tirotropin uyarıcı hormonun (TRH) üretiminde veya pitüiter sap yoluyla taşınmasında bozukluk ya da pitüiter tirotropin üretiminde bozukluk nedeniyle gelişir. Santral hipotiroidizmin en sık nedeni sekretuar veya non-sekretuar pitüiter makroadenomlar ve tedavisinde uygulanan pitüiter bez cerrahisi/ kranial radyoterapidir (31, 32). Santral hipotiroidizm, hipotalamusa bası yapan (glioma, menenjioma vb.), suprasellar alanda ptüiter sapa bası yapan (kraniofarenjiyoma, kordoma vb.) tümörler nedeniyle de gelişebilmektedir. Sarkoidoz, hemakromatozis, Langerhans hücreli histiyositoz gibi infiltratif hastalıklar hipotalamik TRH üretimini bozabilir (33, 34). Pitüiter sapı etkileyen kafa travmaları TRH iletiminde kesilmeye neden olabilir. Lenfositik hipofizit, enfeksiyonlar, metastazlar, pitüiter apopleksi, post partum pitüiter nekroz (Sheehan sendromu) da pitüiter tirotropin üretiminde bozulmaya neden olan diğer nedenlerdir. TSH üretimini engelleyen bazı ilaçların (mitotan, retinoidler) santral hipotiroidizme neden olabildiği bilinmektedir (32). Santral hipotiroidizmin konjenital nedenleri arasında TRH reseptör geni ve TSH beta subunit geni mutasyonu sayılmaktadır (35-37).

Periferal hipotiroidizm ise doku düzeyinde tiroid hormonunu inaktive eden deiodinaz-3 enziminin tümör dokusunda ekspresyounun artması sonucu gelişebilmektedir. Oldukça nadir görülmekle birlikte ciddi hipotiroidizme neden olabilir. İlk kez infantil hemanjiyomatoziste tanımlanmış olsa da vasküler ve fibrotik tümörler ile gastrointestinal stromal tümörlerde de görülebilir (38). Nadir görülen bazı genetik sendromlarda doku düzeyinde tiroid hormon

duyarlılığında azalma sonucu normal TSH düzeyinin görüldüğü hipotiroidizm gelişebilmektedir (39).

4.3.1. Kronik Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Tiroiditi)

Hashimoto tiroiditi diğer adıyla kronik lenfosittik tiroidit, iyot eksikliği olmayan bölgelerde hipotiroidizmin en sık nedenidir. En sık görülen otoimmün hastalık (40, 41) ve en sık görülen endokrin bozukluk olduğu düşünülmektedir (42). Tiroid dokusunda kronik inflamasyonla seyrederek hastaların %20-30'nda hipotiroidizm gelişmesine neden olur (41, 43, 44). İlk kez 1912 yılında Japon patolog Hashimoto tarafından tiroid bezinde lenfositik infiltrasyon, foliküler hücrelerde atrofi, guatr ve fibrozis bulguları ile tanımlanmıştır. Klasik varyant, fibröz varyant, IgG4 ilişkili varyant, juvenil form, haşhitoksikoz, ağrısız tiroidit (post-partum veya sporadik) olarak klinik-patolojik antiteler belirlenmiştir. Bu alt tiplerin ortak patolojisi tiroid bezinin lenfosittik infiltrasyonudur. Klinik olarak da hipotiroidi veya hipotiroidisiz tiroid bezinde büyüme (guatr) izlenir (44). Başlangıç genellikle asemptomatiktir. Hastaların ilk başvuru nedenleri asemptomatik ötiroididen hipotirodide izlenen semptomlara kadar değişken bir yelpazededir. Hastalığın erken döneminde tiroid follikül hasarı ile dolaşıma karışan tiroid hormonları nedeni ile geçici tirotoksikoz (hashitoksikoz) görülebilir. Hastalar bu dönemi genellikle farkında olmadan geçirebilirler. Hipotiroidi geliştikten sonra kalıcı hale gelir.

Hashimoto tiroiditinin insidansı 1/1000/yıl olarak tahmin edilmektedir (45). Yayınlanan makalelerde prevelans 8/1000 olarak tahmin edilse de (40) NHANES III 'e katılan deneklerde hipotiroidizm ve tiroid otoantikorlarının biyokimyasal kanıtları göz önüne alındığında tahmini prevalans 46/1000 olarak görülmüştür (17). Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kadınlarda erkeklere göre daha sık izlenir ve beyaz ırkta daha fazladır (46).

Etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte immün toleransın bozularak tiroid otoimmünitesinin tetiklenmesi sürecinde genetik duyarlılık ve çevresel etmenlerin etkileşimi suçlanmaktadır (47). Aile ve ikiz çalışmalarına dayanılarak otoimmün tiroid hastalığı için güçlü bir genetik yatkınlıktan bahsedilmekte; otoimmün tiroiditli bireylerin akrabalarına tiroid otoantikorların otozomal dominant olarak kalıtıldığı düşünülmektedir (48). NHANES III çalışması verilerinde de, kardeşinde Hashimoto tiroiditi öyküsü olan kişilerde hastalık riskinin 28 kat arttığı görülmüştür (49). Çevresel faktörlerden daha çok sigara kullanımı ve iyot fazlalığının Hashimoto tiroiditi ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Sigara kullanımının doz bağımlı olarak tiroid otoantikor düzeylerini ve otoimmün hipotiroidizm gelişme riskini azaltıcı yönde yararlı etkisi olduğu düşünülmektedir (50). Aşırı iyot alımı, anti-TPO düzeyinde artış ve

otoimmün hipotroidizm artışıyla ilişkili bulunmuştur (51). İyot profilaksisi ile yeterli ve aşırı iyot alımı olan bölgelerde otoimmün tiroidit prevelansında artış izlenmiştir (52). D vitamini ve selenyum eksikliği ile ılımlı alkol kullanımı da otoimmün tiroidit etyopatogenezinde suçlanan diğer çevresel faktörlerdir (53, 54).

4.3.2. İatrojenik Hipotiroidizm

İatrojenik hipotiroidizm; tiroid bezinin cerrahi olarak çıkarılması veya RAI tedavisi gibi ablatif tedavilerin sonucu olarak gelişen tablodur. Benign tiroid hastalıklarında tirotoksikoz tedavisi, bası semptomları, kozmetik nedenlerle cerrahi tedavi veya RAI tedavisi uygulanmaktadır. Tiroid malignitelerinde ise cerrahi ve RAI tedavisi birlikte uygulanabilmektedir.

4.3.2.1. Non-Toksik Diffüz / Nodüler Guatr

Guatr, tiroid bezinde büyümeye verilen addır. Tiroid fonksiyonlarında değişim olmadan tiroid bezi diffüz olarak büyümüş ise, büyümeye nodül oluşumu, malignite ya da otoimmünite eşlik etmiyorsa bu durum non-toksik (ötiroid) diffüz guatr olarak adlandırılmaktadır. Guatr yaygın veya lokalize bir büyüme olabilir. Çok büyürse retrosternal boşluğa uzanabilir. Mediastende sınırlı alan nedeniyle üst trakea, laringeal sinirler ve yemek borusunda sıkışmaya neden olabilir (55).

Non-toksik guatr epidemiyolojik olarak sporadik veya endemik olarak sınıflandırılır. Etyolojide en fazla suçlanan neden iyot eksikliğidir. İyot tiroid hormonunun yapısına girmesi nedeniyle iyot eksikliğinde tiroid hormon üretimi azalır. Bu da hipofiz bezinden TSH artışına ve uzun süreli stimülasyon sonucunda da tiroid bezi foliküler hücrelerinde hiperplaziye neden olarak guatrojenik etki yaratır. Bu etki kronik dönemde tiroid bezinde heterojeniteye neden olup bir veya birden fazla nodül oluşumuna neden olabilir. Bu durum nodüler/multinodüler guatr olarak adlandırılır. Bu nodüllerden biri veya birden fazlası otonomi kazanabilir. Guatr sınıflaması Tablo 4.1 de gösterilmiştir.

Evre 2 guatrı olan genç, orta yaşlı hastalarda, bezde çok sayıda nodül varlığında, kompresif semptomlar varsa, malignite şüphesinde veya kozmetik nedenlerle cerrahi tedavi yapılabilmektedir. Endikasyon olduğu halde cerrahiyi reddeden veya cerrahi açıdan yüksek riskli özellikle ileri yaşlı hastalarda bası yapan büyük guatr varlığında ise RAI tedavisi

uygulanarak tiroid bezi küçültülebilmektedir. 2 yıl içerisinde tiroid bezi volümünde %40-60 oranında küçülme sağlar (55).

4.3.2.2. Toksik Diffüz /Nodüler Guatr ve Toksik Adenom

Toksik diffüz guatr, guatr bezinde diffüz hiperplazinin eşlik ettiği ve aşırı tiroid hormonu üretimiyle karakterize durumdur. En sık nedeni Graves hastalığıdır. Graves hastalığı genellikle 30-50 yaş arasında görülen, kadınlarda erkeklere göre 7-10 kat daha fazla ortaya çıkan tiroid bezinin otoimmün bir hastalığıdır. Graves hastalığında foliküler hücrelerde bulunan tiroid uyarıcı hormon reseptörüne yönelik antikorlar saptanır (TrAb). Bu reseptörlerin kronik olarak uyarılması ile aşırı miktarda T3, T4 üretilir ve sonunda tiroid bezinde düffüz genişleme ve vaskülaritesinde artışa neden olur (56). Tedavide antitiroid tedavi, RAI tedavisi veya cerrahi gibi seçenekler vardır ve hasta özelliklerine göre karar verilmelidir.

Non-toksik nodüler guatrlarda bir veya birden çok nodül otonomi kazanarak aşırı hormon üretimine neden olabilir. Birden fazla nodülün otonomi kazanması durumuna toksik multinodüler guatr (TMNG); tek bir nodülün otonomi kazanmasıyla hormon aşırı üretiminin olmasına toksik adenom (TA) adı verilmektedir. TMNG ve TA insidansı iyot yetersizliği ve yaşla birlikte ile artmaktadır (57). Bu hastalarda ablatif tedaviler düşünülmelidir.

RAI tedavisi daha çok yaşlılarda, ciddi komorbiditesi olanlarda, cerrahi kontrendikasyonunda, boyun bölgesine radyasyon öyküsü olanlarda tercih edilebilir (57). Cerrahi tedavi, düşük RAI tutulumu varsa, bası yapan guatr varlığında, malignite şüphesi veya tanısı varsa, yakın zamanlı gebelik planı olanlarda veya gebelerde, ciddi oftalmopatinin eşlik ettiği Graves tablosunda, hızlı definitif tedavi gerektiğinde tercih edilmektedir (58). Graves hastaları ve TMNG hastalarında cerrahi tedavi yapılacaksa total tiroidektomi tercih edilmektedir. Toksik adenom varlığında ise kanser tanısı dışlandıysa hemitiroidektomi uygulanabilmektedir. Ablatif tedaviler öncesi antitiroid tedavi ile ötiroid durumun sağlanması ablatif tedavilerin başarısını artırmak ve komplikasyonları azaltmak için önemlidir.

Tablo 4.1. Guatr sınıflaması

Evre 0	İnspeksiyon ve palpasyonla guatr yok
Evre 1a	Normal pozisyonda görülmez, palpe edilebilir
Evre 1b	Boyun ekstansiyondayken görülebilir, palpe edilebilir
Evre 2	Normal pozisyonda görülebilir ve palpe edilebilir
Evre 3	Uzaktan görülebilen dev guatr

Temd Kılavuzundan Alınmıştır

4.3.2.3. Diferansiye Tiroid Kanserleri

DTK, tiroid follikül epitelinden kaynaklanır; papiller (PTK), folliküler (FTK) ve az diferansiye ana gruplarında sınıflandırılır. PTK'nin; enkapsüle folliküler varyant, onkositik, yüksek silendirik hücreli (tall-cell), prizmatik (kolumnar) hücreli, "hobnail" hücreli, insüler, solid, berrak hücreli, diffüz sklerozan tip olmak üzere ondan fazla mikroskobik histopatolojik alt tipi tanımlanmıştır. FTK'nın minimal invazif ve yaygın invazif formları vardır. DTK 'lar tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %95'ini oluşturur (59). Tiroid kanseri kadınlarda erkeklere göre 4 kat daha sık görülür ve en sık rastlanan endokrin malignitedir.

Genellikle palpe edilen veya raslantısal olarak saptanan tiroid nodülü şeklinde prezente olur. Tüm nodüllerin ortalama %5'i kanserdir. Şüpheli tiroid nodüllerine yapılan TİİAB sonucu malignite ile uyumlu veya malignite için şüpheli bulunan veya Tablo 4.2 de gösterilen Bethesda Sınıflandırması'na göre folliküler neoplazi /foliküler neoplazi şüphesi, ya da malignite açısından şüpheli bulunan hastalarda operasyon önerilmelidir. Sitoloji sonucu, önemi belirsiz atipi (ÖBA)/önemi belirsiz folliküler lezyon (ÖBFL) olan hastalar yakın takip edilmelidir ve üç ay sonra tekrar biyopsi ile değerlendirilmesi önerilmektedir (60)

Hastalara preoperatif dönemde boyun usg yapılması önerilmektedir. Cerrahi tedavide düşük riskli hastalarda <1 cm, tek odaklı, ekstratiroidal yayılımı olmayan tümör varsa ve klinik lenf nodu metastazı yoksa; baş-boyun radyoterapi öyküsü, ailevi tiroid kanseri öyküsü ve kontralateral lobun alınması için net bir endikasyon yoksa lobektomi yeterli olabilmektedir. Tümör boyutu <1 cm ve <4 cm olan, ekstratiroidal uzanımı olmayan, klinik olarak saptanmış lenf nodu metastazı olmayan hastalarda total tiroidektomi (TTx) yapılmalıdır. Tümörü >4 cm olan veya ekstratiroidal uzanımı olan veya lenf nodlarında metastazı olan veya uzak metastazı olan hastalarda TTx 'e ek olarak santral lenf nodu diseksiyonu (SLND) yapılmalıdır (60).

DTK için birçok farklı evreleme sistemi olsa da yaş ile birlikte mortaliteyi en iyi belirleyen AJCC/TNM (T:Tümör yayılımı; N:Rejyonal lenf nodu tutulumu; M:uzak organ metastazı) sınıflamasının kullanılması önerilmektedir. (60-62). Evreleme ve histolojik alt tipe göre postoperatif riskin belirlenmesi, RAI tedavisine karar verilmesi, TSH süpresyon düzeyine karar verilmesi ve prognozu ön görmek için önemlidir.

Postoperatif RAI tedavisi; rezidüel dokunun ablasyonu, nüks ve mortaliteyi azaltmak için adjuvan olarak, persistan hastalığı olanlarda tedavi amacıyla uygulanabilmektedir.

Hastalara postoperatif dönemde risk durumlarına göre belirlenecek TSH aralığına uygun olacak şekilde TSH süpresyon tedavisi uygulanmaktadır. Postoperatif ilk yılda TTx yapılmış, ablasyon tedavisi almış ya da almamış, Tg düzeyi <0,2 olan ya da lobektomi yapılmış düşük riskli hastalarda TSH hedefi 0,5-2 mU/L ; RAI ile ablasyon yapılmasına rağmen hafif düzeyde Tg pozitifliği olan veya ablasyon tedavisi almamış ve Tg düzeyi ölçülebilir düzeyde olan düşük riskli hastalarda ve orta riskli hastalarda 0,1-0,5 mU/L ; yüksek riskli hastalarda <0,1 mU/L olmalıdır. Uzun dönemde düşük, orta risk grubundaki hastalar ile tam remisyonda izlenen hastalarda TSH aralığı 0,5-2 m U/L arasında tutulabilir; ancak takiplerinde başlangıç değerlendirmeye göre yüksek riskli olan hastalarda TSH 5 yıl 0,1-0,5 mU/L aralığında tutulmalıdır (60).

Tablo 4.2. Bethesda sınıflandırması (63).

Kategori	**Malignite riski**
Tanısal olmayan/Yetersiz	%1-4
Benign	%0-3
Önemi belirsiz atipi/ Önemi belirsiz foliküler lezyon (ÖBA/ÖBFL)	%5-15
Foliküler hücreli neoplazi veya foliküler hücreli neoplazi şüphesi	%15-30
Malignite şüphesi	%60-75
Malign	%97-99

4.4. Hipotiroidizm Belirti ve Bulguları

Erişkinlerde en sık görülen hipotiroidizm semptomları halsizlik, letarji, soğuk intoleransı, konstipasyon, kilo alımı, ciltte kuruluk ve seste kabalaşmadır ancak klinik prezentasyonları yaş, cinsiyet, hipotiroidizmin şiddeti, semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre ile ilişkili olarak farklılıklar gösterebilir (64, 65). Hipotiroidizm tanısında semptomlar non-spesifiktir, özellikle yaşlılar genç erişkinlere göre klasik hastalık bulguları ve semptomlarını daha az gösterir (65).

Dolaşımda bulunan tiroid hormon seviyesinde azalma bazal metabolizma hızında düşmeye neden olarak multiple organ sistemini etkilemektedir. Azalmış metabolizma hızı ile birlikte, artmış hyaluronik asit üretimi sonucu dokularda glikozaminoglikan birikimi hastalarda gelişen çoğu bulgunun temelini oluşturur (66).

4.4.1. Kardiyovasküler Sistem Bulguları

Hipotiroidizmin kardiyovasküler sistem üzerinde vasküler rezistans artışı, kardiyak debide düşme, sol ventrikül fonksiyonunda azalma şeklinde etkileri mevcuttur. Diyastolik hipertansiyon izlenebilir. En sık görülen elektrokardiyografi bulguları bradikardi, T dalgalarında düzleşme ve voltaj kaybıdır (67)**.** Ciddi olgularda perikardiyal effüzyon gelişebilir. Hiponatremi, serbest sıvı klirensinde azalmaya bağlı plazma dilüsyonuna bağlı olarak gelişir. Artmış doku mukopolisakkarid birikimi, azalmış glomeruler filtrasyon hızı ve azalmış kardiyak debi ile birlikte şişlik ve yaygın ödeme neden olabilir (68).

Klinik hipotiroidizmli hastaların %90'ından fazlasında dislipidemi mevcuttur. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve total kolesterol düzeylerini artırır. Bu nedenle bu hastalarda koroner arter hastalığı daha sık görülmektedir. Bazı araştırmacılar tarafından dislipidemi saptanan hastalarda TFT yapılması önerilmektedir (69).

4.4.2. Solunum Sistemi Bulguları

Hipotiroidili olgularda en sık görülen solunumsal patolojiler solunum kaslarında zayıflama, kılcal geçirgenlik artışı gibi nedenlerle oluşan bradipne ve dispnedir. Ciddi hipotiroidizmli olgularda plevral effüzyon izlenebilir.

4.4.3. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Gastrointestinal sistem bulguları ise motilite bozukluğu veya otoimmün tiroid hastalığına eşlik edebilen otoimmün tablolar nedeniyle gelişir. Azalmış motilite dispepsiye, gastro-özafageal reflüye, konstipasyona neden olabilir. Safra kesesinde hipotoni ve safra bileşimindeki değişiklikler, artmış safra kanalı taş oluşumuna neden olabilir.

İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma hastaların yarısından fazlasında izlenmektedir. Otoimmün gastrit nedeniyle artmış asit sekresyonu ve çölyak hastalığı nedeniyle gelişen malabsorbsiyon otoimmün tiroidit tablosuna eşlik edebilir (70).

4.4.4. Genitoüriner Sistem Bulguları

Oligomenore ve menoraji hipotiroidizmde en sık görülen menstrüel siklus düzensizliğidir ve hipotiroidizmin düzeyi ile koreledir. Bazı kadınlarda hipotiroidizme bağlı olarak

hiperprolaktinemi ile birlikte amenore gelişse de bu tablo tedavi ile düzelebilmektedir (71). Erkeklerde ise seks hormon bağlayıcı globülin ve serbest testosteron düzeyleri ötiroid erkeklere göre azalmıştır. Hipotiroidizme eşlik eden hiperprolaktinemi nedeniyle hipogonadotropik hipogonadizm görülebilse de erkeklerde hipotiroidizme bağlı seksüel disfonksiyon şikayeti oranı düşüktür (72).

4.4.5. Cilt Bulguları

Cilt bulguları hipotiroidizmin şiddeti ve ırka göre değişkenlik gösterebilmektedir. Kserozis, terlemede azalma, ciltte kalınlaşma ve kuruluk, saçlarda incelme, saç dökülmesi, kaşların lateralinde dökülme (Queen Anne belirtisi), livedo retikülaris ve vitiligo görülebilir (73).

4.4.6. Nöro-Psikiyatrik ve Kas-İskelet Sistemi Bulguları

Hipotiroidizm ile takipli hastalarda karpal tünel sendromu, sensorimotor nöropati ve miyopati görülebilmektedir. Derin tendon reflekslerinde gecikme izlenir. Miyopati, serum kreatinin kinaz (CK) artışı ile karakterizedir ve proksimal güçsüzlük şeklinde prezente olur. Serum CK düzeyleri tiroid hormon replasman tedavisiyle normale dönebilmektedir. (74, 75). Yapılan bir çalışmada pozitron emisyon tomografi (PET) kullanılarak hipotiroidili hastalarda serebral kan akım hızı ve glukoz metabolizmasında azalma saptanmıştır (76). Bu durumun anksiyete, depresyon ve psikomotor aktivitede yavaşlamaya neden olabileceği düşünülmektedir. Hipotiroidizm, yaşlı bireylerde demansın geri dönüşümlü nedenleri arasında yer almaktadır ancak tedavi ile nadiren demans tablosu düzelmektedir (77, 78).

4.4.7. Miksödem Koma

Hipotiroidizmin en ciddi komplikasyonudur. Çoklu organ yetmezliği ve progresif mental durum bozukluğu ile birlikte seyreder. Oldukça nadir gözlenir ancak fatal olabilir. Çoğunlukla tanı almamış hipotiroidizmli bireylerde kompansatuar mekanizmaların enfeksiyon, yanık gibi presipite edici bir faktör nedeniyle bozulması sonucu gelişir. Kuru, soğuk, soluk cilt ve gode bırakmayan ödem ile birlikte hemodinamik instabilite, hipotermi, progresif letarji, megakolon, perikardiyal ve plevral effüzyon görülebilir (79).

4.5. Tarama ve Tanı

Hipotiroidizmden şüphelenilen olgulara, belirti ve fizik muayene bulgularının duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle tanı amacıyla tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır. Toplumda hipotiroidizme oldukça sık rastlanması ve tedavisinin oldukça ucuz olmasına rağmen rutin tarama yapılması tartışmalı bir konudur. Yapılan tüm değerlendirmeler sonucunda tarama yapılması gereken risk grubu belirlenmiştir. 60 yaş üzeri kadınlar, gebeler, tiroid hastalığı aile öyküsü, tiroid bezine radyasyon öyküsü (RAI tedavisi veya baş-boyuna radyoterapi), geçirilmiş tiroid cerrahisi veya tiroid disfonksiyonu, Tip 1 Diabetes Mellitus, otoimmün hastalık öyküsü(vitiligo, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus vb.), Down sendromu, Turner sendromu, guatr ve/veya anti-TPO pozitifliği, amiodoron, lityum, IFN-alfa, sunitinib veya sorafenib kullanımı, dislipidemi, anemi, kalp yetmezliği, hiperprolaktinemi durumlarında tarama yapılması önerilmektedir (80).

4.5.1. Tiroid Fonksiyon Testleri

Hipotiroidizmden şüphelenildiğinde ilk olarak TSH ölçümü yapılmalıdır. TSH yüksek saptandığında klinik semptomlar varsa ve klinik hipotiroidizm düşünülüyorsa sT4 ölçümü yapılmalıdır. Primer hipotiroidizmde TSH yüksek, sT4 düşük olarak saptanır. Santral hipotiroidizmde sT4 düşük olmasına rağmen TSH düşük/normal/yüksek olabilir. Bu durumda hipotalamus ve pitüiter bezin görüntülenmesi önerilmektedir.

TSH salınımı sirkadiyen ritme sahiptir. Sabah erken saatlerde daha yüksek değerlerde saptanır. Gün içinde değişkenliği 2 mU/L'ye kadar çıkabilmektedir. TSH düzeyi yüksek saptandığında bireye özgü dalgalanmalar veya yanlış laboratuvar ölçümü ihtimali nedeniyle 2-3 ay sonra tekrarlanması önerilmektedir (81). TSH ölçümleri için 3. jenerasyon immünokemilüminesans (ICMA) veya immünoradyometrik (IRMA) ölçümler kullanılmaktadır. Her iki yöntem arasında duyarlılık ve özgüllük açısından fark bulunmamıştır (82). NHANES III çalışmasında saptanan referans TSH değerleri 0.45-4.12 mU/L baz alınarak çoğu toplumda TSH sınırları 0.45-4.5 mU/L olarak kabul edilmektedir. Bu değerler çoğu toplumdaki TSH dağılım eğrisinde 2.5-97.5 persantile denk gelmektedir. TSH üst sınırı yaşla birlikte artar. Hipotiroidizm tanısında yaşa göre TSH üst limitleri göz önüne alınmalıdır. 20-39 yaş arasında TSH üst sınırı (97.5'uncu persantil) 3.6 mU/L, 40-49 yaş arası 3.9 mU/L, 50-59 yaş arası 4.2 mU/L,60-69 yaş arası 4.7 mU/L, 70-79 yaş arası 5.6 mU/L ve 80 yaş üzeri 6.3 mU/L'dir (83).

T3 ve T4 hormonları serumda tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), albümin, transtretin gibi plazma proteinlerine bağlanarak taşınır. Bazı hastalıkların seyrinde, gebelikte veya çeşitli ilaçların kullanımına bağlı olarak plazma protein düzeyi değişiklikleri olabileceğinden total T3 ve T4 ölçümü tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yanıltıcı olabilir. İmmünometrik yöntemle serum sT4 ölçümü hipotiroidizm tanısı, tedavisi ve takibinde kullanılmaktadır. Ancak plazma protein düzeyinin değiştiği koşullarda immünometrik yöntemlerle ölçüm doğru sonuç vermeyebilir. Böyle özel durumlarda equilibrium diyalizi veya sıvı kromatografi-kütle spektrometri yöntemleri ile ölçüm yapılması daha doğru sonuç vermektedir (39). Rutin sT3 ölçümü hipotiroidizm tanısında kullanılmamaktadır. ST3 düzeyi ciddi hipotiroidi evresine kadar normal sınırlarda izlenir.

4.5.2. Tiroid Otoantikorları

Hipotiroidizm tanısı kesinleştikten sonra etyolojinin belirlenmesi için tiroid otoantikorlarına bakılmalıdır. Anti -TPO, kronik otoimmün tiroiditde %95 oranında saptanır. OİTH tanısı için en önemli serolojik belirteçtir. Anti-Tg ise hastaların yaklaşık %60'ında pozitiftir ancak anti-TPO'ya göre daha az spesifiktir. NHANES verilerine göre hastalıksız popülasyonda anti TPO %11.3, anti-Tg pozitifliği %10.4 oranında saptanmıştır. Bu antikorlar kadınlarda erkeklere göre daha çok görülür ve yaşla birlikte görülme sıklığı artar (39). Anti-TPO pozitifliği subklinik hipotiroidisi veya guatrı olan hastalarda klinik hipotiroidi gelişimi açısından prognostik faktördür (45, 84).

Addison hastalığı (85, 86), tip 1 DM (87, 88) gibi diğer otoimmün hastalıkların varlığında; Down veya Turner Sendromu gibi kromozomal hastalıklarda (89, 90); lityum, amiodoron, IFN alfa gibi ilaç kullananlarda (91-96), aşırı iyot alımı (97-99) gibi durumlarda anti-TPO titreleri hipotiroidizm gelişimini öngörmede önemli bir faktör olarak değerlendirilebilir.

Diffüz, sert guatrı olan hastalarda altta yatan otoimmün tiroidit varlığını saptamak için anti-TPO ölçümü yapılmalıdır. Multinodüler guatr genellikle immün mekanizmalarla oluşmaz ve fonksiyonel tiroit dokusunda destrüksiyona yol açmadığından hipotiroidizm gelişimi nadirdir (100). Ancak yine de bu hastaların otoimmün tiroiditin nodüler varyantından ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Tiroglobulin (Tg) ve anti-Tg differansiye tiroid karsinomunda cerrahi ve RAI tedavisi sonrası nükslerin ve metastazların takibinde kullanılmaktadır.

4.5.3. Tiroid Ultrasonografisi

Yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (USG) tiroid bezinin görüntülenmesinde en hassas yöntemdir (101). Tiroid fonksiyon test sonuçlarında anormallik veya tiroid otoantikor pozitifliği saptanması durumunda yapılması gereken ilk basamak tetkiktir. Ultrasonografi diffüz ve nodüler tiroid hastalıklarını, normal tiroid parankiminden bez boyutunu, ekojenitesini, kenar özelliklerini ve vaskülaritesini değerlendirerek ayırt etmeye olanak tanır.

Normal tiroid bezinin, kişinin fiziksel özelliklerine bağlı olarak değişebilmekle birlikte, genel olarak kranio-kaudal uzunluğu 4-6 cm, transvers uzunluğu 2-3 cm, antero-posterior uzunluğu ise 1,5-2 cm aralığındadır (102). Antero-posterior uzunluğun <1 cm olması bezde küçülmeyi; >2 cm olması ise bezde büyümeyi göstermektedir. Tiroid parankim ekojenitesi çevre kas dokular referans alınarak izoekoik, hipoekoik, ileri derecede hipoekoik, hiperekoik olarak sınıflandırılmaktadır. (103) Normal tiroid parankimi foliküler hücre yapısı nedeniyle genellikle homojen ve hafif hiperekojen görünümdedir, ince ekojenik sınırlara ve yumuşak kenar hatlarına sahiptir (104). Parankim paterni ince, kaba veya mikronodüler olarak sınıflandırılmaktadır. Doppler ultrasonografi ile bakılan glandüler akım normal, hafif azalmış, çok azalmış, artmış olarak saptanabilmektedir. Normal tiroid bezinde simetrik ve eşit dağılımlı doppler akım izlenir (103).

Diffüz tiroid bezi hastalıklarında tiroid bezi genişlemiştir. ’Guatr’ terimi tiroid bezinin normal parankim dokusu ile birlikte diffüz veya nodüler genişlemesini ifade eder. Multinodüler guatrda bez, değişik boyutlarda, birbirine benzeyen multiple nodül ile büyümüştür (105). Diffüz tiroid hastalıklarında en spesifik sonografi bulguları antero-posterior uzunluğun >2 cm olması, belirgin hipoekojenite, kabalaşmış parankim, belirgin artmış/azalmış vaskülarite ve makrolobüle sınırlardır (103).

Kronik otoimmün tiroiditte tipik sonografik görünüm diffüz heterojenitedir. Lenfositler tarafından işgal edilerek tahrip edilen tiroid folikülleri nedeniyle yamasal tarzda, nodüler, hipoekoik alanlar görülür. Nodüler alanlar arası ekojenik parankimal bantlar beze mikronodüler görünüm kazandırır (104, 106). İnflamasyon ve fibrozisin ilerlemesiyle birlikte hiperekoik bantlar bez yüzeyini daha nodüler hale getirir ve bez son evrede daha atrofik hale gelir. Bu görünüm ‘psödonodüler görünüm’ olarak adlandırılır (102)

Tiroid nodülü, tiroid bezi içerisinde çevre parankimden radyolojik olarak ayrık olan lezyon olarak tanımlanmaktadır (60). USG değerlendirmesinde nodülün boyut, lokalizasyon,

yapı, ekojenite, kenar düzeni, halo özelliği, kanlanması ve kalsifikasyonları hakkında bilgi verilmelidir. Farklı risk sınıflamaları olsa da oldukça sık kullanılan ETA tarafından oluşturulan risk sınıflaması sistemi Tablo 4.3'te yer almaktadır.

Tablo 4.3. Tiroid nodüllerinde risk sınıflama sistemi EU-TIRADS Sınıflaması (107).

	Sonografik Patern ve Malignite riski %	**US Özellikleri**
EU-TIRADS 1	Normal	Nodül yok
EU-TIRADS 2	Benign ≈%0	Saf kist Tamamen süngerimsi nodül
EU-TIRADS 3	Düşük risk %2-4	Oval, düzgün sınırlı izoekoik/ hiperekoik Yüksek risk özelliği yok
EU-TIRADS 4	Orta Risk %6-17	Oval, düzgün sınırlı, hipoekoik Yüksek risk özelliği yok
EU-TIRADS 5	Yüksek Risk %26-87	En az aşağıdakilerden birisi: -Oval olmayan şekil -Düzensiz sınırlar -Mikrokalsifikasyonlar - Belirgin hipoekojenite (ve solid)

4.5.4. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB)

İnce iğne aspirasyonu, malignite açısından şüpheli tiroid nodülü saptandığı zaman veya hızla büyüyen bir guatr varlığında ayırıcı tanı için yapılır. Tiroid nodülünde malignite tanısında altın standarttır. Tiroid nodüllerinde TİİAB endikasyonları şu şekilde sıralanabilir:

- EU-TIRADS 2 nodüllerde bası semptomu varsa
- EU-TIRADS 3 nodüllerde nodül >20 mm ise
- EU-TIRADS 4 nodüllerde nodül >15 mm ise
- EU-TIRADS 5 nodüllerde nodül >10 mm ise TİİAB yapılmalıdır. <10 mm nodüller takip edilebilir veya TİİAB yapılabilir.
- Şüpheli lenf nodları varlığında TİİAB yapılmalıdır (107)

4.5.5. Radyonüklid Görüntüleme

Tiroid sintigrafisi, tiroid dokusunun RAI tutulum yeteneğinden faydalanılarak yapılan bir görüntüleme yöntemidir. 131I, 123I ya da 99mTc kullanılarak yapılır. TSH düşük veya düşük

normal bulunduğu vakalarda hipertiroidi ayırıcı tanısında kullanılabilir. Tiroid kanserlerinde postoperatif dönemde rezidüel hastalığın tayininde kullanılmaktadır.

4.6. Tedavi

Hipotiroidizm çoğu hastada kalıcıdır ve yaşam boyu tedaviyi gerektirmektedir. TSH değeri >10 mU/ml olan tüm olgularda tedavi yapılması önerilmektedir. Gebe olmayan bireylerde TSH 4,5-10 arasına tedavi başlanması konusu tartışmalıdır, klinik gereklilik halinde tedavi başlanır. Gebeler ve gebelik planlayanlarda ise TSH >2,5 ise tedavi başlanmalıdır.

Hipotiroidizmde tedavinin üç temel amacı vardır. Bunlar hastanın semptomlarına, hipotiroidizmin biyolojik ve fizyolojik belirtilerine çözüm üretmek; serum tirotiropin seviyelerini düzelterek tiroid hormon konsatrasyonunu artırmak; iatrojenik hipertiroidizmden (özellikle yaşlılarda) kaçınmaktır.

Tedavide biyolojik aktif form olan T3, T4 ‘ten dönüşümle oluştuğundan tercih edilecek ilaç L-Tiroksin (LT4) dir. Sağlıklı beslenen bireylerde LT4 tablet formunun gastrointestinal sistemden emilimi % 70- %80 aralığındadır (108). Yarı ömrünün yaklaşık 7 gün olması ile günde tek doz kullanıldığında istenen T3 ve T4 düzeylerine ulaşılmaktadır (109). LT4 doz gereksinimi yaş, cinsiyet, kiloya göre değişmekte olup genel olarak kiloya (ideal kilo) 1,6 mcg/gün olarak belirlenir. Tedavi planlanmasında hedef TSH düzeyleri yaş gruplarına ve gebelik durumuna göre değişkenlik göstermektedir. Genç ve orta yaşlılarda TSH hedefi 0,4-2,5 mU/mL olmalıdır. Yaşlılarda ise (≥65-70 yaş) hedef TSH 3-6 mU/mL olarak alınabilir. Çok yaşlılarda (>80-85 yaş) TSH ≤10 mU/mL hedef olarak belirlenmelidir. Santral hipotiroidizmde, tiroidin cerrahi olarak çıkarılması veya RAI tedavisi sonrası tiroid doku rezervinin kalmadığı durumlarda, kısmi tiroid doku rezervi olan hastalara göre günlük daha yüksek LT4 dozlarına ihtiyaç duyulabilir (110). Genç hastalarda planlanan doz ile tedaviye başlanabilir ancak özellikle yaşlı hastalarda ve bilinen veya şüpheli koroner kalp hastalığı olan bireylerde düşük dozlarla tedaviye başlanmalıdır ve doz titrasyonu çok dikkatli yapılmalıdır. Koroner kalp hastalığı olmayan >60 yaş bireylerde 50 mcg/gün ile; koroner kalp hastalığı olanlarda ise 12,5-25 mcg/gün ile tedaviye başlanmalıdır. TSH ve sT4 düzeyleri serumda kararlı konsantrasyonuna 6 haftada (yaklaşık 5-6 ilaç yarı ömrü) ulaşır (111). İlaç tedavisi başlandığında veya doz değişikliği yapıldığında 6-8 hafta sonra hormon düzeyi ölçülmelidir.

LT4 emilimini etkileyen birçok faktör vardır; diğer ilaçların, vitamin takviyelerinin veya yiyeceklerin alımından en az 1 saat önce veya yatma saatinde,en son gıda alımından en az 4

saat sonra boş mideye alınmalıdır (112). Yapılan bir çalışmada yatma saatinde LT4 kullanımının sabah saatlerinde ilacın kullanılmasına göre daha yüksek tiroid hormon düzeyi sağlamasına karşın yaşam kalitesi üzerine anlamlı bir yararının olmadığı görülmüştür (113). Noktürnal ilaç emiliminin daha iyi olmasının geceleri bazal mide asit salgısının daha yüksek olması ile birlikte ince bağırsak motilitesinin yavaşlaması ve açlık durumu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (114).

5. HASTALAR VE YÖNTEMLER

5.1. Hastalar

Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı/ Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği'ne Eylül 2019 – Mart 2021 arasında başvuran ve primer hipotiroidi tanısı olan 261 gönüllü dahil edildi. Bu hastalar tiroid patolojilerine göre kronik otoimmün tiroidit ile takipli 136 hasta Kr.tiroidit grubunu; RAI tedavisine sekonder hipotiroidi gelişen 11 hasta RAI grubunu; benign tiroid patolojileri nedeniyle total tiroidektomi yapılan 19 hasta BenignCer grubunu; DTK nedeniyle total tiroidektomi uygulanan 95 hasta ise MalignCer grubunu oluşturdu. Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayına sunulmuş 12.09.2019 tarihinde İ3-112-19 karar no ile kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üstünde olmak

-Kronik otoimmün tiroidite (Hashimoto tiroiditi) veya ablatif tedavilere sekonder (radyoaktif iyot/cerrahi) hipotiroidizm ile takipli olmak ve LT4 replasman tedavisi almak

- Yaşam kalitesini etkileyecek ek kronik hastalığa sahip olmamak

- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olmak

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 18 yaşın altında olmak

- Ek kronik hastalığın olması

- LT4 tedavisi almamak

- Türkçe bilmemek

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara Sosyodemografik ve Hasta Takip Bilgi Formu doldurularak bilgileri kaydedildi. Tüm hastalara Tiroid Spesifik Yaşam Kalitesi Ölçeği-

ThyPRO Türkçe Versiyonu uygulandı. DTK nedeni ile opere olan hasta grubuna ek olarak Kısa Form Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF-36) uygulandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde serum örneğinden TSH, sT3, sT4 düzeyleri gönderildi. Kronik otoimmün tiroidit ile takipli hastalardan ek olarak anti-TPO ve anti-Tg düzeyleri gönderildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalara tiroid ultrasonografisi yapılarak kronik otoimmün tiroidit ve RAI'ye sekonder hipotiroidi hastaları için parankim heterojenitesi çevre boyun kas dokularına göre değerlendirilip /hafif/orta/ileri heterojen olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Nodülariteleri nodül yok/nodül var olarak sınıflandırıldı ve tiroid bez volümleri kaydedildi. Diferansiye tiroid karsinomu nedeniyle opere edilen hastalarda ise rezidü/nüks durumu değerlendirildi.

5.2. Gereçler

5.2.1. Sosyodemografik ve Hasta Takip Bilgi Formu

Çalışmaya katılan tüm hastalardan başvuru esnasında, yaş, cinsiyet, boy-kilo, öğrenim durumu, yaşadığı yer, medeni durumu, alışkanlıkları, ek hastalık varlığı, aldığı tedavi, ailede tiroid bezi hastalığı öyküsü, hastalıkla ilgili bilgi alma kaynağı sorgulandı ve not edildi. Hastalardan gönderilen TSH, sT4, sT3, anti-TPO, anti-Tg değerleri kayıt altına alındı. Hastaların ultrasonografi sonuçları not edildi. Sosyodemografik ve Hasta Takip Bilgi Formu EK-1 'de verilmiştir.

5.2.2. Tiroid Spesifik Yaşam Kalitesi Ölçeği-ThyPRO Türkçe Versiyonu Uygulanması ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmamıza katılan hastaların tamamına ilk kez Watt ve arkadaşları tarafından oluşturulan, geçerlik ve güvenirlik çalışmaları yapılarak 2010 yılında yayımlanan (2); 2018 yılında İlkaz ve arkadaşları tarafından Türkçe versiyonunun oluşturulmasının ardından geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan (4) ThyPRO ölçeği uygulandı. Uygulanması yaklaşık 15 dakika süren ankette toplam 12 soru halinde 84 madde mevcut olup; guatr semptomları alt ölçeği, hipertiroidi semptomları alt ölçeği, göz semptomları alt ölçeği, hipotiroidi semptomları alt ölçeği, yorgunluk semptomları alt ölçeği, bilişsel alt ölçeği, anksiyete alt ölçeği, depresyon alt ölçeği, emosyonel alt ölçeği, sosyal yaşamda bozulma alt

ölçeği, günlük yaşamda bozulma alt ölçeği, cinsel yaşamda bozulma alt ölçeği, kozmetik şikayetler alt ölçeği olmak üzere toplam 13 alt ölçek olacak şeklinde değerlendirme yapıldı. Anketteki 12. soru tek başına ayrı bir soru olarak yer almaktaydı ve genel yaşam kalitesini değerlendirmekteydi. ThyPRO ölçeği için toplam ölçek puanı belirlenmeyerek her bir alt ölçek 0-100 arasında bir puan ile değerlendirildi. Her soru beşli likert tipi ölçüm ile puanlandı (0= hiç, 1= çok az, 2= biraz, 3= biraz fazla, 4= çok fazla). Her alt ölçek için farklı şekilde puan hesaplaması yapıldı. Alınan puan arttıkça hastaların yaşam kaliteleri daha düşük olarak değerlendirildi (4). Tiroid Spesifik Yaşam Kalitesi Ölçeği ThyPRO Türkçe Versiyonu EK-2 ‘de verilmiştir.

5.2.3. SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği Uygulanması ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda DTK nedeniyle opere olan hastalara ThyPRO anketinin malign hastalarda geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasının olmaması nedeniyle karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla ek olarak 1992 yılında Rand Corporation tarafından geliştirilen (115), Koçyiğit ve arkadaşları tarafından 1999 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği (116) uygulandı.

SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği, toplum araştırmalarında, sağlık politikası ve sağlık durumu değerlendirmelerinde kullanılmak için tasarlanmıştır. Hastalığa spesifik anketlerle birlikte kullanılabilmektedir. Bu ölçek herhangi bir yaş, hastalık veya tedavi grubuna özgü bulunmamakla birlikte, genel sağlık kavramını içermektedir (115).

Uygulaması 5 dakika süren SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği, 36 soru maddesi içermekte olup, sekiz alt ölçeğe sahip idi. Ölçeğin fiziksel fonksiyon alt ölçeği 10 soru, fiziksel rol alt ölçeği dört soru, vücut ağrısı alt ölçeği iki soru, genel sağlık alt ölçeği beş soru, canlılık alt ölçeği dört soru, sosyal fonksiyon alt ölçeği iki soru, emosyonel rol alt ölçeği üç soru, ruh sağlığı alt ölçeği beş soru içermekteydi. Ayrıca, ikinci soruda geçen yıla göre sağlık durumundaki değişiklikler sorgulandı. Ölçekten alınabilecek en düşük puan sıfır, en yüksek puan ise 100 olup, hastaların aldığı puan arttıkça yaşam kaliteleri daha yüksek olarak değerlendirildi (116). SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği EK-3’te verilmiştir.

5.2.4. Tiroid Fonksiyon Testleri ile Otoantikorların Çalışması ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda hastalardan alınan kan örneği 4100 rpm hız ile 3 dakika santifrüj edilerek plazma ve serum ayrımı yapıldı. Ayrılan serum örneğinden Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda immunoasssay yöntemi ile Beckman Coulter UniCel DxI 800 marka cihazda; TSH (Beckman Coulter B63284 – Access TSH 3rd IS, normal aralık 0,38 – 5,33 μIU/ml), sT4 (Beckman Coulter 33880 – Free T4, normal aralık 7,00 – 15,96 pmol/L), sT3 (Beckman Coulter A13422 – Free T3, normal aralık 3,99 – 6,71 pmol/L), anti-TPO (Beckman Coulter A12985 – Access TPO antibody, normal aralık 0 – 9 IU/ml) , anti-Tg (Beckman Coulter A32898 - Access Tg antibody II, normal aralık 0 – 4 IU/ml) düzeyleri ölçüldü.

5.2.5. Ultrasonografik Görüntüleme ve Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü'nde Esaote mylab twice marka ultrason cihazı ile tiroid ultrasonografisi yapılarak raporlandı. Kronik otoimmün tiroidit ve RAI'ye sekonder hipotiroidi hastaları için parankim heterojenitesi, çevre boyun kas dokularına göre değerlendirilip hafif/orta/ileri heterojen olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Nodülariteleri nodül yok/nodül var olarak sınıflandırıldı. Tiroid bez volüm ölçümleri total tiroidektomi yapılan hastalarda tiroid bezi yok, <4 ml olanlarda atrofik, 4-10 ml olanlarda normal, >10 ml olanlarda büyük volümlü tiroid bezi olacak şekilde kaydedildi. Diferansiye tiroid karsinomu nedeniyle opere edilen hastalarda ise rezidü/nüks durumu değerlendirildi.

5.2.6. İstatiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak medyan, minimum ve maksimum olarak tablo halinde verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi.

Sayısal değişkenlerin normallik durumları; *Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov* ve *Anderson-Darling* testleri ile kontrol edildi.

Bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında; sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda ise *Mann Whitney U test* kullanıldı.

Gruplara göre kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında beklenen gözelerin 5 ve üzerinde olan 2x2 tablolarda *Pearson Ki-Kare*, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu tablolarda ise *Fisher's Exact Test* kullanılırken, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu RxC tablolarda ise *Fisher Freeman Halton test* kullanıldı.

Bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda *Kruskall Wallis H* testi kullanıldı. Parametrik olmayan testlerde gruplar arasındaki farklılıklar *Dwass-Steel-Critchlow-Fligner* testi ile değerlendirildi.

Korelasyonların incelenmesi için dağılıma bağlı olarak; normal dağılım göstermeyen değişkenler için *Spearman's Rho korelasyon katsayısı* kullanıldı.

İstatistiksel analizler "Jamovi project (2020), Jamovi (Version 1.6.13.0) [Computer Software] (Retrieved from https://www.jamovi.org) ve JASP (Version 0.14.1.0) (Retrieved from https://jasp-stats.org) programları ile yapılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-değeri) olarak dikkate alındı.

6. BULGULAR

Çalışma kriterlerini karşılayan 261 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tamamı değerlendirildiğinde kronik otoimmün tiroiditi olan 136 hasta (Kr. Tiroidit grubu), RAI sonrası hipotiroidi gelişen 11 hasta (RAI grubu), benign patoloji nedeniyle cerrahi tedavi yapılan 19 hasta (BenignCer grubu) ve DTK nedeniyle cerrahi tedavi yapılan 95 hasta (MalignCer grubu) çalışma grubunun tamamını oluşturmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 227'si kadın (%87), 34'ü erkek (%13) cinsiyetteydi. Gruplar arasında kadın/erken oranı açısından farklılık izlenmedi. Çalışmaya dahil edilenlerden 161 hastanın (%61) VKİ değerinin >25 kg/m^2 olduğu görüldü.

Kr.Tiroidit grubunda hastaların yaş medyan değeri 40 (min:18,0-max:63,0), MalignCer gruplarındaki hastaların yaş medyan değeri 41(min:20,0-max:74,0) yıl, RAI grubu yaş medyan değeri 48 (min:26,0-max:55,0) yıl ve BenignCer grubu yaş medyan değeri 48(min:30,0-max:66,0) yıl idi. Kr.Tiroidit grubundaki hastaların yaşları RAI grubu ve BenignCer grubundaki hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,004 ve (p=0,002). MalignCer grubundaki hastaların yaşları BenignCer grubundaki hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,040). Gruplar arasında VKİ, öğrenim durumu, medeni durum, sigara ve alkol kullanımı açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. Tablo 6.1'de çalışmaya alınan hastaların gruplara göre dağılımı, demografik ve klinik özellikleri yer almaktadır.

Tablo 6.1. Çalışma gruplarındaki hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	Kr.Tiroidit grubu (n=136)	**RAI grubu** (n=11)	**Benign Cer grubu** (n=19)	**Malign Cer grubu** (n=95)	***p-değeri***
Yaş (yıl)	40,0 [18,0 –63,0]	48,0 [26,0 – 55,0]	48,0 [30,0 – 64,0]	41,0 [20,0 – 74,0]	**0,028****
Cinsiyet (%)					
Erkek	14 (10,3)	1 (9,1)	1 (5,3)	18 (18,9)	0,211*
Kadın	122 (89,7)	10 (90,9)	18 (94,7)	77 (81,1)	
VKİ (kg/m^2)	25,7 [17,1– 40,6]	27,3 [23,4 – 33,7]	27,6 [20,8 – 38,0]	26,2 [17,5 – 42,2]	0,236**
VKİ grubu(%)					
Zayıf	5 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	0,538*
Normal	55 (40,4)	2 (18,2)	6 (31,6)	31 (32,6)	
Fazla kilolu	43 (31,6)	7 (63,6)	7 (36,8)	39 (41,1)	
Obez	33 (24,3)	2 (18,2)	6 (31,6)	24 (25,3)	
Öğrenim durumu(%)					
Okur yazar değil	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,2)	0,323*
İlkokul	25 (18,4)	6 (54,5)	7 (36,8)	21 (22,1)	
Ortaokul	14 (10,3)	1 (9,1)	2 (10,5)	12 (12,6)	
Lise	38 (27,9)	1 (9,1)	5 (26,3)	26 (27,4)	
Lisans	50 (36,8)	3 (27,3)	4 (21,1)	23 (24,2)	
Yüksek lisans	8 (5,9)	0 (0,0)	1 (5,3)	10 (10,5)	
Medeni durum(%)					
Bekar	29 (21,3)	1 (9,1)	3 (15,8)	16 (16,8)	0,629*
Evli	103 (75,7)	10 (90,9)	14 (73,7)	75 (78,9)	
Dul	4 (2,9)	0 (0,0)	2 (10,5)	4 (4,2)	
Sigara kullanımı(%)					
Yok	100 (73,5)	8 (72,7)	14 (73,7)	77 (81,1)	0,556*
Var	36 (26,5)	3 (27,3)	5 (26,3)	18 (18,9)	
Alkol kullanımı(%)					0,704*
Yok	127 (93,4)	11 (100,0)	17 (89,5)	86 (90,5)	
Var	9 (6,6)	0 (0,0)	2 (10,5)	9 (9,5)	

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.
* Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.
** Kruskal Wallis H test kullanıldı.

Hastaların kullandıkları haftalık toplam LT4 dozlarının gruplar arasında anlamlı olarak farklı olduğu görüldü. Kr.Tiroidit grubunda kullanılan haftalık LT4 dozu medyan değeri 525,0 (min:87,5- max:1400,0) mcg ile; BenignCer grubunda kullanılan haftalık LT4 dozu medyan değeri 725,0 (min:350,0- max:1750,0) mcg ve MalignCer grubunda kullanılan haftalık LT4 dozu medyan değeri 875,0 (min:350,0- max:1575,0) mcg'a göre anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,001 ve p<0,001). RAI grubundaki haftalık LT4 dozu medyan değeri 675,0 (min:175,0 –

max:1400,0) mcg ile MalignCer grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (p=0,007).

Hastaların laboratuvar değerlendirmeleri Tablo 6.2'de verilmiştir. Gruplar arası güncel TSH düzeyleri incelendiğinde MalignCer grubundaki hastaların TSH medyan değeri 0,3 (min:0,0 – max: 105,6) mIU/L ile; Kr.Tiroidit 2,8 (min:0,0 – max:98,6) mIU/L ve RAI 3,4 (min:0,0 –max:24,4) mIU/L gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük görüldü (p<0,001 ve p=0,016). Gruplar arasında sT3 düzeyi için anlamlı bir farklılık yoktu. Fakat sT4 düzeyi medyan değeri Kr.Tiroidit grubunda 10,9 (min:4,2 –max:19,2) pmol/L ile BenignCer grubunda 13,7 (min:8,6 –max:20,7) pmol/L ve MalignCer grubundan 14,2 (min:0,3 –max:29,8) pmol/L karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,003 ve p<0,001). RAI grubundaki serbest T4 medyan değeri 11,3 (min:7,1 –max:15,4) pmol/L ile MalignCer grubundan anlamlı olarak daha düşük olarak bulundu (p=0,05)

Tablo 6.2. Gruplara ait laboratuvar değişkenlerinin karşılaştırılması.

	Kr.Tiroidit grubu (n=136)	**RAI grubu** (n=11)	**BenignCer grubu** (n=19)	**MalignCer grubu** (n=95)	***p-değeri***
TSH (mIU/L)	2,8 [0,0 – 98,6]	3,4 [0,0 -24,4]	1,3 [0,0 -11,4]	0,3 [0,0 -105,6]	**<0,001****
TSH sınıflama					
<0,1	4 (2,9)	1 (9,1)	3 (15,8)	28 (29,5)	**<0,001***
0,1- 0,45	12 (8,8)	1 (9,1)	3 (15,8)	29 (30,5)	
0,45- 4,5	84 (61,8)	6 (54,5)	10 (52,6)	27 (28,4)	
4,5- 10	25 (18,4)	2 (18,2)	2 (10,5)	6 (6,3)	
>10	11 (8,1)	1 (9,1)	1 (5,3)	5 (5,3)	
sT4 (pmol/L)	10,9 [4,2 – 19,2]	11,3 [7,1 – 15,4]	13,7 [8,6 -20,2]	14,2 [0,3 –29,8]	**<0,001****
sT3 (pmol/L)	4,8 [3,6 – 9,0]	4,8 [4,6 – 6,0]	4,4 [3,9 – 6,1]	5,1 [3,3 – 6,3]	0,060**
Anti-TPO, pozitif (%)	108 (80,0)	5 (71,4)	-	-	0,631*
Anti-TPO düzeyi (IU/mL)	163,9 [0,0-1039,0]	13,3 [0,0 –327,0]	-	-	0,035**
Anti-TG, pozitif (%)	70 (51,9)	3 (42,9)	-	-	0,724*
Anti-TG düzeyi (IU/mL)	5,0 [0,0 –2561,0]	1,7 [0,0 – 14,9]	-	-	0,213**

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için medyan, minimum ve maksimum; kategorik değişkenler için sayı (%) şeklinde verildi.
*Pearson Chi-Square, Fisher's Exact veya Fisher Freeman Halton test kullanıldı.
** Mann-Whitney U test kullanıldı

Ultrasonografik görüntüleme bulgularından tiroid volümleri beklendiği şekilde Kr.tiroidit grubunda RAI grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi (Veri gösterilmedi; 9,2 ml vs. 2,9 ml, p=0,043). Parankim özellikleri ve nodül varlığı açısından bu iki grup için anlamlı farklılık tespit edilmedi (Veri gösterilmedi, p>0,05).

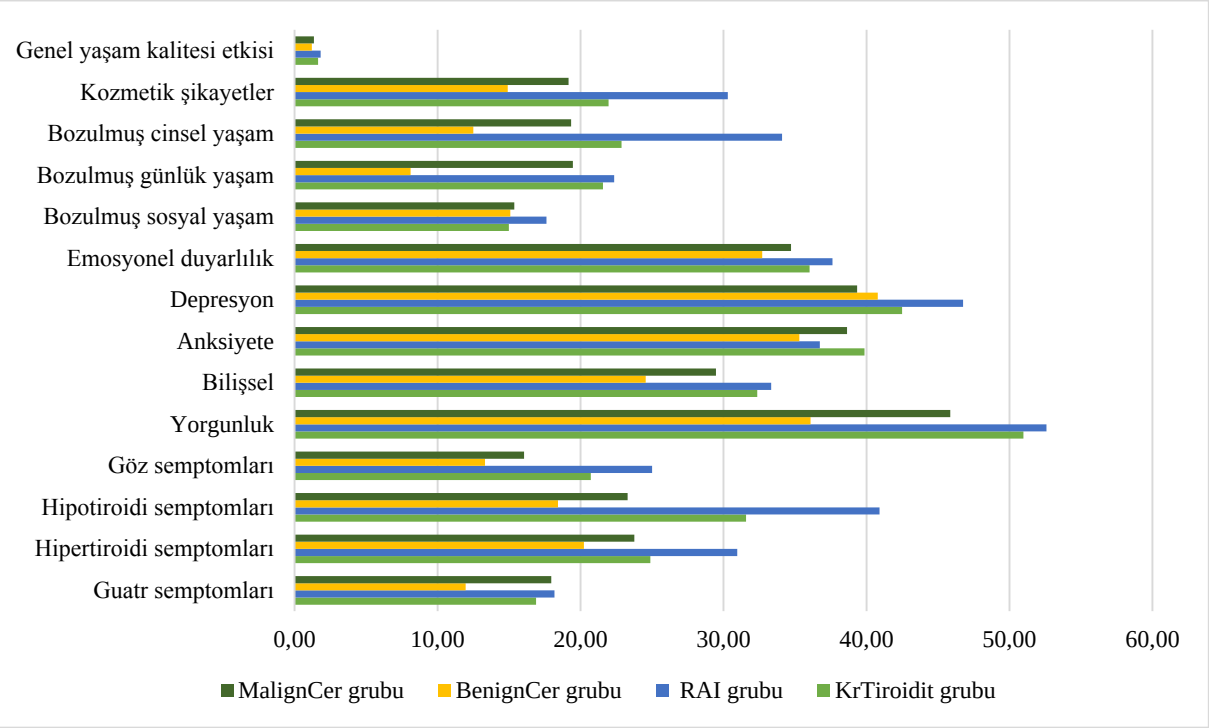
ThyPRO ölçeğinin DTK hastalarında kullanılabilirliğini değerlendirmek amacıyla MalignCer grubundaki hastalara ThyPRO ve SF-36 ölçeği birlikte uygulanarak her iki ölçeğin birbiri ile kıyaslanabilir alt ölçek skorları karşılaştırıldı. ThyPRO alt ölçeklerinde skor arttıkça yaşam kalitesinin bozulması; SF-36 alt ölçeklerinde ise skor azaldıkça yaşam kalitesinin bozulması nedeniyle iki ölçeğin karşılaştırılmasında alt ölçekler arasında negatif yönde korelasyon bulunması beklendi. MalignCer grubundaki (n=95) hastalarda ThyPRO alt ölçek skorlarının SF-36 alt ölçek skorları ile korelasyonu Tablo 6.3'te özetlendi. ThyPRO yorgunluk alt ölçeği ile SF-36 canlılık alt ölçeği arasında anlamlı bir negatif korelasyon izlendi ($p<0,001$). ThyPRO anksiyete, depresyon ve emosyonel semptomlar alt ölçekleri ile SF-36 ruh hali alt ölçeği ayrı ayrı karşılaştırıldığında her alt ölçek için anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,01$). ThyPRO sosyal yaşamda bozulma alt ölçeği ile SF-36 sosyal fonksiyon alt ölçeği karşılaştırıldığında anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p<0,01$). ThyPRO günlük yaşamda bozulma alt ölçeği ile SF-36 fiziksel rol ve emosyonel rol alt ölçekleri ile karşılaştırıldığında anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p<0,001$; $p<0,001$). ThyPRO yaşam kalitesi değerlendirmesi ile SF-36 genel sağlık değerlendirmesi karşılaştırıldığında anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü ($p=0,03$).

Tablo 6.3. DTK nedeniyle tiroidektomi uygulanmış hastaların ThyPRO alt ölçek skorlarının SF-36 alt ölçek skorları ile korelasyonu.

	Guatr semptomları		**Hipertiroidi semptomları**		**Hipotiroidi semptomları**		**Göz semptomları**		**Yorgunluk**		**Bilişsel**		**Anksiyete**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
SF36- Fiziksel fonksiyon	-0,373	**<0,001**	-0,321	**0,002**	-0,506	**<0,001**	-0,312	**0,002**	-0,476	**<0,001**	-0,352	**<0,001**	-0,212	**0,041**
SF36- Vücut ağrısı	-0,462	**<0,001**	-0,383	**<0,001**	-0,340	**<0,001**	-0,315	**0,002**	-0,418	**<0,001**	-0,211	**0,041**	-0,200	0,053
SF36- Fiziksel rol	-0,352	**<0,001**	-0,412	**<0,001**	-0,212	**0,041**	-0,261	**0,011**	-0,556	**<0,001**	-0,320	**0,002**	-0,384	**<0,001**
SF36- Emosyonel rol	-0,206	**0,046**	-0,298	**0,004**	-0,054	0,605	-0,224	**0,03**	-0,450	**<0,001**	-0,090	0,391	-0,291	**0,004**
SF36- Ruh sağlığı	-0,377	**<0,001**	-0,464	**<0,001**	-0,296	**0,004**	-0,340	**<0,001**	-0,664	**<0,001**	-0,366	**<0,001**	-0,612	**<0,001***
SF36- Sosyal fonksiyon	-0,345	**<0,001**	-0,409	**<0,001**	-0,271	**0,008**	-0,344	**<0,001**	-0,606	**<0,001**	-0,256	**0,013**	-0,409	**<0,001**
SF36- Canlılık	-0,205	**0,047**	-0,434	**<0,001**	-0,250	**0,015**	-0,353	**<0,001**	-0,783	**<0,001***	-0,300	**0,003**	-0,489	**<0,001**
SF36- Genel sağlık	-0,313	**0,002**	-0,427	**<0,001**	-0,418	**<0,001**	-0,454	**<0,001**	-0,486	**<0,001**	-0,414	**<0,001**	-0,394	**<0,001**
	Depresyon		**Emosyonel**		**Sosyal yaşamda bozulma**		**Günlük yaşamda bozulma**		**Cinsel yaşamda bozulma**		**Kozmetik şikayetler**		**Genel yaşam kalitesi**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
SF36- Fiziksel fonksiyon	-0,342	**<0,001**	-0,263	**0,010**	-0,309	**0,003**	-0,499	**<0,001**	-0,466	**<0,001**	-0,423	**<0,001**	-0,348	**<0,001**
SF36- Vücut ağrısı	-0,245	**0,017**	-0,253	**0,014**	-0,285	**0,006**	-0,449	**<0,001**	-0,472	**<0,001**	-0,425	**<0,001**	-0,477	**<0,001**
SF36- Fiziksel rol	-0,375	**<0,001**	-0,410	**<0,001**	-0,367	**<0,001**	-0,641	**<0,001***	-0,414	**<0,001**	-0,394	**<0,001**	-0,381	**<0,001**
SF36- Emosyonel rol	-0,334	**0,001**	-0,438	**<0,001**	-0,156	0,134	-0,490	**<0,001***	-0,219	**0,034**	-0,330	**0,001**	-0,306	**0,003**
SF36- Ruh sağlığı	-0,542	**<0,001***	-0,697	**<0,001***	-0,453	**<0,001**	-0,553	**<0,001**	-0,387	**<0,001**	-0,453	**<0,001**	-0,464	**<0,001**
SF36- Sosyal fonksiyon	-0,538	**<0,001**	-0,536	**<0,001**	-0,496	**<0,001***	-0,580	**<0,001**	-0,520	**<0,001**	-0,287	**0,005**	-0,432	**<0,001**
SF36- Canlılık	-0,462	**<0,001**	-0,564	**<0,001**	-0,382	**<0,001**	-0,530	**<0,001**	-0,287	**0,005**	-0,351	**<0,001**	-0,453	**<0,001**
SF36- Genel sağlık	-0,402	**<0,001**	-0,547	**<0,001**	-0,286	**0,005**	-0,427	**<0,001**	-0,285	**0,005**	-0,290	**0,005**	-0,307	**0,003***

Spearman Rho korelasyon katsayısı kullanıldı.
*Kıyaslanan alt ölçeklerin korelasyonları belirtilmiştir.

Gruplar arasında ThyPRO alt ölçek skorları karşılaştırıldığında hipotiroidi semptomları alt ölçek puanları medyan değerleri Kr.tiroidi grubunda 25,0 (min:0,0 - max:93,8) iken; MalignCer grubunda 18,8 (min:0,0-max:75,0) olarak görüldü. Kr.Tiroidit grubunda hipotiroidi semptom skorlarının MalignCer grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlendi (p=0,022). Göz semptomları alt ölçeğinin medyan değerleri Kr.tiroidit grubunda 15,6 (min:0,0-max:87,5) iken; MalignCer grubunda 9,4 (min:0,0-max:84,4) olarak görülerek, Kr.Tiroidit grubunda göz semptomlarının MalignCer grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (p=0,013). Diğer alt ölçek skorları gruplar arasında farklılık göstermedi. Farklı tedavi gruplarının genel yaşam kalitesi ölçek puanı birbiri ile benzerdi. Aralarında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p=0,218) (Şekil 6.1.)



Şekil 6.1. Tiroid Hastaları için Yaşam Kalitesi Ölçeği alt ölçek skorlarının gruplara göre dağılımı

MalignCer grubundaki hastalardan tanısını bilen hastaların ThyPRO guatr semptomları alt ölçek skoru medyan değeri 14,77 (min:0,0 – max:88,63) ile; tanısını bilmeyen hastaların ölçek skoru ortanca değeri 2,27 (min:0,0 – max:59,09)' ne göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p= 0,048). Diğer alt ölçek skorları arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. DTK nedeniyle tiroidektomi uygulanmış hastalarının kanser tanısını bilme durumlarına göre ThyPRO alt ölçek skorlarının karşılaştırılması.

	Tanısını Biliyor n= 76	**Tanısını Bilmiyor n=19**	***p*-değeri***
Guatr semptomları	2,27 [0 – 59,09]	14,77 [0 – 88,63]	**0,048**
Hipertiroidi semptomları	12,5 [0 – 67,85]	21,87 [0 – 78,12]	0,172
Hipotiroidi semptomları	12,5 [0 – 75]	18,75 [0 – 75]	0,558
Göz semptomları	3,12 [0 – 68,75]	9,37 [0 – 84,37]	0,333
Yorgunluk	39,28 [0 – 89,28]	44,64 [0 – 92,85]	0,356
Bilişsel	29,16 [0 – 66,66]	25 [0 – 100]	0,863
Anksiyete	33,33 [0 – 91,66]	39,58 [0 – 95,83]	0,246
Depresyon	32,14 [17,85 – 82,14]	35,71 [10,71 – 82,14]	0,963
Emosyonel duyarlılık	27,77 [0 – 83,33]	33,33 [0 – 83,33]	0,202
Sosyal yaşamda bozulma	6,25 [0 – 62,5]	6,25 [0 – 93,75]	0,573
Günlük yaşamda bozulma	0 [0 – 100]	12,5 [0 – 75]	0,331
Cinsel yaşamda bozulma	0 [0 – 100]	0 [0 – 100]	0,374
Kozmetik şikayetler	8,33 [0 – 83,33]	12,5 [0 – 95,83]	0,356
Genel yaşam kalitesi	0 [0 – 4]	1 [0 – 4]	0,125

Tanımlayıcı istatistikler medyan, minimum ve maksimum şeklinde verildi.
* Mann-Whitney U test kullanıldı.

MalignCer grubunda ThyPRO alt ölçek skorlarının demografik ve klinik değişkenlerle ilişkisine bakıldığında yaş küçüldükçe ThyPRO anksiyete alt ölçek skorunun arttığı görüldü (r=-0,223, p=0,030). Öğrenim düzeyi yüksek olan hastalarda anksiyete alt ölçek skorlarının artırdığı saptandı (r=0,225, p=0,029). RAI alma durumunun hipotiroidi ve hipertiroidi semptomları skorlarını artırtığı görüldü (r=0,203, p=0,049 ve r=0,219, p=0,033). VKİ arttıkça hastaların ThyPRO cinsel yaşamda bozulma alt ölçek skorlarının arttığı belirlendi (r=0,253, p=0,013) (Tablo 6.5).

Tablo 6.5. DTK nedeniyle tiroidektomi uygulanmış hastalarda ThyPRO alt ölçek skorlarının demografik ve klinik değişkenlerle korelasyonu

	Hipotiroidi Semptomları		**Hipertiroidi Semptomları**		**Guatr Semptomları**		**Yorgunluk**		**Bilişsel**		**Anksiyete**		**Depresyon**	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,001	0,990	0,010	0,921	0,060	0,564	-0,041	0,694	0,060	0,564	-0,223	**0,030**	-0,020	0,848
VKİ	0,002	0,985	0,031	0,767	0,140	0,175	0,078	0,454	0,082	0,431	0,015	0,885	0,109	0,294
Öğrenim durumu	-0,205	0,046	0,005	0,960	-0,087	0,401	0,099	0,341	-0,075	0,469	0,225	**0,029**	0,031	0,762
Haftalık LT4 dozu	0,019	0,858	0,160	0,122	0,054	0,605	0,066	0,526	0,111	0,286	-0,005	0,965	0,115	0,267
RAI alma	0,203	**0,049**	0,219	**0,033**	0,102	0,326	0,069	0,506	0,090	0,386	0,175	0,089	0,107	0,304
TSH	0,004	0,966	-0,135	0,190	-0,015	0,884	0,080	0,442	-0,019	0,853	-0,111	0,282	-0,079	0,446
sT4	0,004	0,969	0,111	0,294	-0,004	0,966	-0,060	0,571	-0,062	0,562	0,099	0,350	0,084	0,426

	Emosyonel duyarlılık		**Sosyal Yaşamda Bozulma**		**Günlük Yaşamda Bozulma**		**Cinsel Yaşamda Bozulma**		**Kozmetik Şikayetler**		**Genel Yaşam Kalitesi**	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0,157	0,130	-0,145	0,162	0,001	0,996	0,111	0,285	-0,163	0,115	-0,080	0,441
VKİ	-0,050	0,627	0,093	0,375	0,131	0,206	0,253	**0,013**	0,151	0,144	0,056	0,589
Öğrenim durumu	0,081	0,433	0,098	0,349	-0,009	0,934	-0,162	0,116	0,080	0,441	0,059	0,568
Haftalık LT4 dozu	-0,022	0,833	-0,031	0,768	0,160	0,122	0,114	0,270	0,058	0,574	0,006	0,954
RAI alma	0,033	0,750	0,034	0,745	0,186	0,072	0,133	0,198	0,099	0,338	0,042	0,686
TSH	0,003	0,977	0,066	0,524	-0,049	0,638	0,026	0,802	-0,140	0,175	0,008	0,941
sT4	-0,013	0,902	-0,041	0,698	0,012	0,907	-0,044	0,676	0,135	0,201	-0,143	0,177

Spearman Rho korelasyon katsayısı kullanıldı

MalignCer grubundaki kadın hastaların erkek hastalara göre guatr, hipotiroidi ve göz semptomları, yorgunluk, anksiyete, emosyonel duyarlılık ve kozmetik şikayetler alt ölçek skorları anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05) (Tablo 6.6).

Tablo 6.6. DTK nedeniyle tiroidektomi uygulanmış hastaların cinsiyete göre ThyPRO alt ölçek skorlarının karşılaştırılması.

	Erkek (n=18)	**Kadın (n=77)**	***p*-değeri***
Guatr semptomları	6,81 [0 – 43,18]	15,9 [0 – 88,63]	**0,026**
Hipertiroidi semptomları	13,39 [0 – 53,12]	21,87 [0 – 78,12]	0,132
Hipotiroidi semptomları	0 [0 – 43,75]	18,75 [0 – 75]	**<0,001**
Göz semptomları	3,12 [0 – 34,37]	12,5 [0 – 84,37]	**0,011**
Yorgunluk	28,57 [0 – 82,14]	42,85 [0 – 92,85]	**0,043**
Bilişsel	18,74 [0 – 79,16]	25 [0 – 100]	0,834
Anksiyete	33,33 [0 – 70,83]	41,66 [0 – 95,83]	**0,037**
Depresyon	32,14 [10,71 – 64,25]	39,28 [10,71 – 82,14]	0,059
Emosyonel duyarlılık	16,66 [0 – 69,44]	33,33 [0 – 83,33]	**0,010**
Sosyal yaşamda bozulma	0 [0 – 56,25]	12,5 [0 – 93,75]	0,097
Günlük yaşamda bozulma	2,08 [0 – 63]	12,5 [0 – 100]	0,259
Cinsel yaşamda bozulma	0 [0 – 100]	0 [0 – 100]	0,394
Kozmetik şikayetler	0 [0 – 45,83]	16,66 [0 – 95,83]	**0,009**
Genel yaşam kalitesi	0,5 [0 – 3]	1 [0 – 4]	0,110

Tanımlayıcı istatistikler medyan, minimum ve maksimum şeklinde verildi.
*Mann-Whitney U test kullanıldı.

Total tiroidektomi uygulanan hastalarda tiroid kanseri tanısının yaşam kalitesine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla MalignCer grubundaki 95 hastadan tiroid kanseri tanısını bilen 76'sı A Grubu olarak belirlendi. MalignCer grubundaki tiroid kanseri tanısını bilmeyen 19 hasta ve BenignCer grubundaki 19 hasta birleştirilerek toplam 38 hasta B grubu olarak belirlendi. Bu iki grup karşılaştırıldığında gruplar arasında demografik ve klinik özellikler açısından anlamlı farklılıklar tespit edilmedi (p>0,05). ThyPRO alt ölçek skorlarından guatr semptomları ve günlük yaşam alt ölçek skorları A grubunda B grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek izlendi (p=0,003 ve p=0,040). Diğer alt ölçek skorları her iki grup için benzerdi(p>0,05). Her iki grubun ThyPRO alt ölçek skorları Tablo 6.7'de gösterilmiştir.

Tablo 6.7. Grup A ve Grup B'nin ThyPRO alt ölçek skorlarının karşılaştırılması

	A (n=76)	B (n=38)	p-değeri
Guatr semptomları	14,8 [0,0 – 88,6]	3,4 [0,0 – 61,4]	**0,003***
Hipertiroidi semptomları	21,9 [0,0 – 78,1]	16,7 [0,0 – 71,9]	0,093*
Hipotiroidi semptomları	18,8 [0,0 – 75,0]	12,5 [0,0 – 75,0]	0,396*
Göz semptomları	9,4 [0,0 – 84,4]	6,2 [0,0 – 68,8]	0,312*
Yorgunluk	44,6 [0,0 – 92,8]	39,3 [0,0 – 89,3]	0,098*
Bilişsel	25,0 [0,0 – 100,0]	25,0 [0,0 – 79,2]	0,682*
Anksiyete	39,6 [0,0 – 95,8]	31,2 [0,0 – 91,7]	0,191*
Depresyon	35,7 [10,7 – 82,1]	35,7 [0,0 – 85,7]	0,861*
Emosyonel duyarlılık	33,3 [0,0 – 83,3]	27,8 [0,0 – 83,3]	0,279*
Sosyal yaşamda bozulma	6,2 [0,0 – 93,8]	6,2 [0,0 – 75,0]	0,532*
Günlük yaşamda bozulma	12,5 [0,0 – 75,0]	0,0 [0,0 – 100,0]	**0,040***
Cinsel yaşamda bozulma	0,0 [0,0 – 100,0]	0,0 [0,0 – 100,0]	0,137*
Kozmetik şikayetler	12,5 [0,0 – 95,8]	8,3 [0,0 – 83,3]	0,303*
Genel yaşam kalitesi	1,0 [0,0 – 4,0]	1,0 [0,0 – 4,0]	0,175*

A: Malign - Tiroidektomize & Tanı Bilen
B: Malign - Tiroidektomize & Tanı Bilmeyen + Benign patoloji nedeniyle tiroidektomize.
* Mann-Whitney U test kullanıldı.

Tiroidektomi uygulanmayan benign patolojiye sahip hastalar (Kr.tiroidit ve RAI grubu, n=147) ile MalignCer hastaları (n=95) karşılaştırıldığında gruplar arasında demografik ve klinik özellikler açısından anlamlı farklılık bulunmadı. TSH medyan değeri, MalignCer grubunda 0,3 (min:0,0 – max:105,6) mU/L ile, tiroidektomi uygulanmayan benign patolojiye sahip hastalarda 2,8 (min:0,0 – max: 98,6) mU/L değerine göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001). Buna karşın sT4 medyan değeri tiroidektomi uygulanmayan benign patolojiye sahip hastalarda 10,9(min:4,2 – max:19,2) pmol/L ile MalignCer grubundaki 14,2 (min:0,3 – max:29,8) pmol/L değerine göre anlamlı olarak daha düşük olarak tespit edildi (p<0,001). ThyPRO alt ölçeklerinden hipotiroidi ve göz semptomları skorları MalignCer grubunda anlamlı olarak daha düşük olarak bulundu (p=0,002 ve p=0,013). Kovaryate analizde gruplar arası anlamlı farklılık gösteren TSH ve sT4 kontrol altına alındığında, anlamlılığın sadece hipotiroidi semptomları için devam ettiği görüldü (Tablo 6.8).

Tablo 6.8. Tiroidektomi uygulanmayan benign patolojiye sahip hastalar ile DTK nedeniyle tiroidektomi uygulanmış hastaların ThyPRO alt ölçek skorlarının karşılaştırılması

	Non-tiroidektomize Benign Grup (n=147)	**MalignCer Grubu (n=95)**	**p-değeri**	**Covariate TSH**	**Covariate sT4**
TSH (mIU/L)	2,8 [0,0 – 98,6]	0,3 [0,0 – 105,6]	**<0,001**		
sT4 (pmol/L)	10,9 [4,2 – 19,2]	14,2 [0,3 – 29,8]	**<0,001**		
Guatr semptomları	11,4 [0,0 – 77,3]	11,4 [0,0 – 88,6]	0,705*		
Hipertiroidi semptomları	25,0 [0,0 – 78,1]	18,8 [0,0 – 78,1]	0,503*		
Hipotiroidi semptomları	25,0 [0,0 – 93,8]	18,8 [0,0 – 75,0]	**0,002***	**0,012****	**0,014****
Göz semptomları	15,6 [0,0 – 87,5]	9,4 [0,0 – 84,4]	**0,013***	0,082**	0,095**
Yorgunluk	50,0 [0,0 –100,0]	42,9 [0,0 – 92,8]	0,114*		
Bilişsel	29,2 [0,0 –100,0]	25,0 [0,0 –100,0]	0,288*		
Anksiyete	37,5 [0,0 –100,0]	37,5 [0,0 – 95,8]	0,778*		
Depresyon	39,3 [0,0 – 89,3]	35,7 [10,7 –82,1]	0,165*		
Emosyonel duyarlılık	33,3 [0,0 – 86,1]	30,6 [0,0 – 83,3]	0,472*		
Sosyal yaşamda bozulma	12,5 [0,0 –100,0]	6,2 [0,0 – 93,8]	0,984*		
Günlük yaşamda bozulma	12,5 [0,0 –100,0]	12,5 [0,0 –100,0]	0,358*		
Cinsel yaşamda bozulma	0,0 [0,0 – 100,0]	0,0 [0,0 – 100,0]	0,108*		
Kozmetik şikayetler	12,5 [0,0 – 100,0]	12,5 [0,0 – 95,8]	0,210*		
Genel yaşam kalitesi	2,0 [0,0 – 4,0]	1,0 [0,0 – 4,0]	0,073*		

*Mann-Whitney U test kullanıldı.
**Nonparametrik Ancova uygulandı

Kr.Tiroidit grubundaki 136 hastadan tanısını bilen 95'i ile tanısını bilmeyen 41 hastanın ThyPRO alt ölçeklerinin karşılaştırılması sonucunda 'Hashimoto tiroiditi' tanısını bilme durumunun ThyPRO alt ölçekleri üzerine istatiksel bir etkisi görülmedi (veri gösterilmedi, p>0,05). RAI grubu ile BenignCer grubundaki hastalarının ThyPRO alt ölçek skorları karşılaştırıldığında hipotiroidi semptomları, günlük yaşamda bozulma ve cinsel yaşamda bozulma alt ölçekleri dışında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Hipotiroidi semptomları, günlük yaşamda bozulma, cinsel yaşamda bozulma alt ölçek skorları medyan değerleri BenignCer grubunda sırasıyla 12,5 (min:0,0 – max:43,8); 0,0 (min:0,0 – max:41,7); 0,0 (0,0 – 100,0) ile; RAI grubundaki sırasıyla 43,8 (min:12,5 –max: 93,8); 12,5(min:0,0 – max:79,2); 25,0 (min:0,0 – max:100,0) olan skorlardan anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,016; p=0,033; p=0,030) (Tablo 6.9).

Tablo 6.9. RAI grubu ile tiroidektomi uygulanmayan benign patolojiye sahip hasta grubundaki hastalar arasında ThyPRO alt ölçeklerinin karşılaştırılması.

	RAI grubu (n=11)	**BenignCer grubu (n=19)**	***p*-değeri***
Guatr semptomları	9,1 [0,0 – 43,2]	4,5 [0,0 – 61,4]	0,117
Hipertiroidi semptomları	25,0 [3,1 – 78,1]	18,8 [0,0 – 71,9]	0,188
Hipotiroidi semptomları	43,8 [12,5 – 93,8]	12,5 [0,0 – 43,8]	**0,016**
Göz semptomları	15,6 [0,0 – 81,2]	6,2 [0,0 – 50,0]	0,259
Yorgunluk	53,6 [17,9 – 89,3]	39,3 [0,0 – 85,7]	0,080
Bilişsel	29,2 [4,2 – 70,8]	16,7 [0,0 – 79,2]	0,235
Anksiyete	37,5 [8,3 – 100,0]	25,0 [0,0 – 87,5]	0,999
Depresyon	35,7 [28,6 – 78,6]	39,3 [0,0 – 85,7]	0,342
Emosyonel duyarlılık	30,6 [16,7 – 61,1]	30,6 [2,8 – 63,9]	0,517
Sosyal Yaşamda Bozulma	12,5 [0,0 – 87,5]	6,2 [0,0 – 75,0]	0,928
Günlük Yaşamda Bozulma	12,5 [0,0 – 79,2]	0,0 [0,0 – 41,7]	**0,033**
Cinsel Yaşamda Bozulma	25,0 [0,0 – 100,0]	0,0 [0,0 – 100,0]	**0,030**
Kozmetik şikayetler	25,0 [0,0 – 79,2]	8,3 [0,0 – 45,8]	0,116
Genel yaşam kalitesi	2,0 [0,0 – 4,0]	1,0 [0,0 – 3,0]	0,181

Tanımlayıcı istatistikler medyan, minimum ve maksimum şeklinde verildi.
* Mann-Whitney U test kullanıldı.

Tiroidektomi uygulanmayan benign patolojiye sahip (Kr.Tiroidit ve RAI grupları, n=147) hastalar için ThyPRO alt ölçek skorlarının demografik ve klinik değişkenlerle korelasyonuna bakıldığında yaş ile ThyPRO hipertiroidi semptomları, yorgunluk, anksiyete ve emosyonel duyarlılık alt ölçek skorları arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü.Yaş küçüldükçe emosyonel duyarlılık alt ölçek skorunun arttığı gözlendi (r=-0,213, p=0,009). Hipotiroidi semptomları alt ölçeği skoru ile öğrenim durumu ve TSH düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptandı (r=0,190; p=0,021 ve r=-0,170; p=0,039). TSH düzeyi ile ThyPRO alt ölçek skorlarından hipotiroidi semptomları yanında anksiyete ve depresyon alt ölçek skorları arasında da negatif korelasyonlar olduğu görüldü. VKİ ve tiroid hacmi arttıkça kozmetik şikayetler alt ölçek skorunun arttığı saptandı (r=0,378, p<0,001 ve r=0,189, p=0,024). (Tablo 6.10).

Tablo 6.10. Tiroidektomi uygulanmayan benign patolojiye sahip (Kr.Tiroidit ve RAI grupları, n=147) hastalarda ThyPRO alt ölçek skorlarının demografik ve klinik değişkenlerle korelasyonu.

	Guatr Semptomları		**Hipertirodi Semptomları**		**Hipotiroidi Semptomları**		**Yorgunluk**		**Bilişsel**		**Anksiyete**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
Yaş	-0,132	0,111	-0,186	**0,024**	-0,035	0,674	-0,168	**0,042**	-0,029	0,726	-0,257	**0,002**
VKİ	0,027	0,746	0,006	0,945	0,081	0,329	0,027	0,749	0,052	0,533	-0,062	0,456
Öğrenim durumu	0,123	0,139	0,054	0,515	0,190	**0,021**	0,001	0,992	-0,049	0,558	0,052	0,535
Haftalık LT4 dozu	-0,012	0,882	0,017	0,835	0,073	0,378	0,058	0,486	0,153	0,064	0,047	0,573
TSH	-0,051	0,542	-0,036	0,668	-0,170	**0,039**	-0,009	0,915	-0,159	0,055	-0,193	**0,019**
sT4	0,057	0,498	-0,019	0,821	0,147	0,077	0,025	0,764	0,126	0,130	0,132	0,114
USG-parankim özelliği	0,039	0,642	0,032	0,705	0,092	0,276	0,054	0,519	0,099	0,239	0,047	0,576
USG-nodül varlığı	0,058	0,490	0,010	0,908	-0,095	0,257	-0,044	0,606	-0,046	0,584	0,044	0,599

	Depresyon		**Emosyonel**		**Sosyal Yaşamda Bozulma**		**Günlük Yaşamda Bozulma**		**Cinsel Yaşamda Bozulma**		**Kozmetik Şikayetler**		**Genel Yaşam Kalitesi**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
Yaş	-0,109	0,189	-0,213	**0,009**	-0,073	0,378	-0,039	0,641	0,081	0,332	-0,103	0,217	-0,125	0,130
VKİ	0,018	0,825	-0,154	0,062	0,006	0,947	0,103	0,215	0,085	0,306	0,378	**<0,001**	0,151	0,068
Öğrenim durumu	-0,051	0,541	0,099	0,233	0,017	0,837	0,045	0,591	-0,137	0,098	0,099	0,233	0,084	0,311
Haftalık LT4 dozu	0,055	0,510	-0,017	0,835	0,021	0,799	0,031	0,714	0,124	0,134	0,045	0,586	0,158	0,056
TSH	-0,177	**0,032**	-0,016	0,851	-0,049	0,557	-0,115	0,165	-0,064	0,443	-0,066	0,430	-0,126	0,127
sT4	0,133	0,111	0,056	0,505	-0,048	0,563	0,022	0,790	0,007	0,932	0,064	0,441	0,153	0,066
USG-parankim özelliği	-0,061	0,472	0,030	0,724	-0,033	0,694	-0,023	0,787	-0,019	0,821	-0,017	0,845	0,007	0,935
USG-nodül varlığı	0,089	0,291	-0,007	0,934	0,008	0,928	-0,022	0,794	-0,037	0,665	0,058	0,492	-0,142	0,090

Spearman Rho korelasyon katsayısı kullanıldı.

7. TARTIŞMA

Tiroid disfonksiyonu ve tiroid kanserleri gibi tiroid hastalıkları toplumda sık görülmektedir ve sağlık sistemleri üzerine yük bindirmektedir (117, 118). Bu artan yük, insidansın artmasının yanı sıra tiroid hastalıklarını araştırma ve hastalıkların erken teşhis edilebilmesine bağlanmaktadır (119). Neyse ki benign tiroid nodülleri gibi tiroid hastalıkları yaşamı tehdit edici özellik taşımamaktadır (120). Diferansiye tiroid karsinomu olan hastaların bile %80-95 oranında sağlıklı birey düzeyinde 10 yıllık sağkalım şansı bulunmaktadır (59, 121, 122). Bu nedenle, tanı ne olursa olsun tiroid hastalığı olan hastalar için terapötik hedefler, semptomların günlük yaşamları üzerindeki olumsuz etkilerini en aza indirgemek ve sağlıkla ilgili genel yaşam kalitelerini iyileştirmektir. Bu nedenle yaşam kalitesi anketleri gibi hasta tarafından bildirilen sonuçlar ve hastaların semptom şiddetinin algılanması tiroid hastalığı olan hastaların yönetiminde klinik olarak önemli parametreler haline gelmiştir (120, 123).

Hipotiroidizm (esas olarak otoimmün tiroidit, kanser veya benign tiroid hastalığı ameliyatı veya RAI tedavisi nedeniyle) birçok fizyolojik işlevi etkiler (13). Hipotiroidizmin hem fizyolojik hem de psikolojik semptomları, yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Primer hipotiroidizm kadınlarda erkeklere göre 8-10 kat daha fazla görülmektedir (14, 15). Kadınların yaşam süresi erkeklerden daha fazla olduğu için kadınlarda tiroid hastalıkları gibi kronik hastalıklar daha fazla görülmektedir. Bu çalışmada da literatüre benzer şekilde çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunluğunu (%87) kadınlar oluşturdu. Gruplar arasında laboratuvar değerlerine bakıldığında DTK hastalarının medyan TSH düzeyi süpresyon amacıyla suprafizyolojik dozda LT4 tedavisi yapılmasına bağlı olarak Kr.tiroidit ve RAI grubundaki hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü, sT4 düzeyleri ise anlamlı olarak daha yüksekti. Total tiroid dokusunun çıkarılması sonucu tiroid hormon ihtiyacının çok daha yüksek olması nedeniyle DTK hastaları ve benign patolojiler nedeniyle total tiroidektomi uygulanan hastalarda haftalık LT4 doz ihtiyacı otoimmün tiroidit hastalarına göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Ablatif yöntemlerden bir diğeri olan RAI tedavisine sekonder hipotiroidi hastalarında haftalık LT4 doz ihtiyacı, DTK nedeniyle total tiroidektomi olan hastalarda TSH süpresyonu sağlamak amacıyla suprafizyolojik dozda LT4 kullanılmasının sonucu olarak daha düşüktü.

Tiroid kanserli hastalarda diğer tiroid hastalıklarında kullanılan ölçekler gibi hastalığa spesifik ölçeğin olmaması hastalık algısını değerlendirmenin önündeki bir engel olarak değerlendirilmektedir (2). 2013 yılında Tiroid Kanseri Spesifik Yaşam Kalitesi ölçeği THYCA-Qol geliştirilmiştir (124). Bazı ülkelerde geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmış olsa da

Türkçe'ye uyarlanmamıştır. ThyPRO ilk kez Watt ve arkadaşları tarafından oluşturulan tiroid ilişkili yaşam kalitesi değerlendirmesinde kullanılan bir ölçektir. Geçerlik ve güvenirlik çalışmaları yapılarak 2010 yılında yayımlanmıştır (2). Sıklıkla benign tiroid hastalıkları için kullanılmaktadır. Ülkemizde de 2018 yılında İlkaz ve arkadaşları tarafından Türkçe versiyonu oluşturulmuş ve ardından geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (4). Ülkemizde tiroid kanserli hastalarda yaşam kalitesini değerlendiren, hastalığa spesifik bir ölçeğin olmaması nedeniyle bizim çalışmamızda Türkçe'ye uyarlanmış olan ve tüm tiroid hastalıklarının semptomlarını değerlendirmeye olanak tanıyan ThyPRO ölçeğinin tiroid kanserli hastalarda da uygulanabileceğini düşündük. Literatür incelendiğinde şimdiye kadar farklı yaş grubundaki DTK hastasında birçok ölçek uygulanmış olsa da ilk kez 143 DTK hastasında Massolt ve arkadaşları LT4 dozu, hormonal durum, VKİ, hastalık süresi gibi parametrelerin ThyPRO alt ölçeklerinden hipertiroidi semptomları, yorgunluk, bilişsel semptomlar, depresyon alt ölçeklerine olan etkisini değerlendirmiş ve bu parametrelerden hiçbirinin bu alt ölçeklere etkisinin olmadığını göstermişlerdir (12). 123 DTK hastası ve 192 benign patoloji nedeniyle tiroidektomi yapılmış kontrol grubu hastasına 2011-2016 yılları arasında yıllık ThyPRO uygulanarak 5 yıl izlemin yapıldığı bir başka çalışmada da ThyPRO ölçeğinin benign veya malign nedenlerle tiroidektomi uygulanan hastalarda kullanılabilecek bir ölçek olduğu belirtilmiştir (125). Bizim çalışmamızda DTK hastalarında ThyPRO ölçeği uygulanırken eş zamanlı olarak genel sağlık kavramını ölçen, standardize edilmiş ve geçerliliği olan SF-36 ölçeği de uygulandı. Watt ve arkadaşları benign tiroid hastalıkları genelinde ThyPRO ve SF-36 ölçeklerindeki alt ölçeklerin birbiriyle ilişkili duyarlılığı irdelemiş, ThyPRO yorgunluk alt ölçeği ile SF-36 canlılık alt ölçeği; ThyPRO emosyonel, depresyon, anksiyete alt ölçekleri ile SF-36 ruh hali alt ölçeği; ThyPRO sosyal yaşamda bozulma alt ölçeği ile SF-36 sosyal fonksiyon alt ölçeği; ThyPRO günlük yaşamda bozulma alt ölçeği ile SF-36 fiziksel ve emosyonel rol alt ölçekleri ve son olarak da ThyPRO genel yaşam kalitesi sorusu ile SF-36 genel sağlık alt ölçeğinin birbiriyle ilişkili olduğu, yalnızca ThyPRO sosyal yaşamda bozulma alt ölçeği dışında diğer alt ölçeklerin SF-36 alt ölçeklerine göre duyarlılığının daha yüksek olduğu saptamışlardır (126). Bizim çalışmamızda da ThyPRO yorgunluk alt ölçeği ile SF-36 canlılık alt ölçeği arasında anlamlı bir negatif korelasyon izlendi. SF-36 ruh hali alt ölçeği ThyPRO depresyon, anksiyete, emosyonel duyarlılık alt ölçekleriyle ayrı ayrı karşılaştırıldığında her alt ölçek için anlamlı negatif korelasyon saptandı ThyPRO sosyal yaşamda bozulma alt ölçeği ile SF-36 sosyal fonksiyon alt ölçeği karşılaştırıldığında anlamlı negatif korelasyon izlendi. ThyPRO günlük yaşam alt ölçeği ile SF-36 fiziksel rol ve emosyonel rol alt ölçekleri karşılaştırıldığında anlamlı negatif korelasyon izlendi. ThyPRO yaşam kalitesi değerlendirmesi ile SF-36 genel sağlık değerlendirmesi karşılaştırıldığında anlamlı negatif

korelasyon olduğu görüldü. Bu sonuçlar doğrultusunda ThyPRO ölçeğinin DTK hastalarında uygulanabileceği gösterildi ve DTK hastalarında ThyPRO alt ölçeklerinin demografik özelliklerle korelasyonları, diğer hasta grupları ile karşılaştırmalı değerlendirmeleri yapıldı.

Tiroid kanseri diğer kanserlere göre daha genç yaşta ortaya çıkmaktadır (127, 128). Genç yaşta kanser tanısı almanın yaşam kalitesini düşüren bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (129). Ancak yapılan bir çalışmada cerrahi tedavi yapılan 286 tiroid kanseri hastasının postoperatif 3. ayda yaşam kalitesi değerlendirildiğinde yaş faktörünün yaşam kalitesi için bağımsız bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır (130). Bizim çalışmamızda ise DTK hastalarında yaş küçüldükçe ve öğrenim seviyesi arttıkça ThyPRO anksiyete alt ölçek puanlarının arttığı görüldü. Yaş faktörü genel yaşam kalitesi parametresini etkilememiş olsa bile anksiyete alt ölçek skorlarındaki artış genç yaşta kanser tanısı almış olmanın getirdiği psikolojik stres ile ilişkili olabilir. Eğitim seviyesi arttıkça hastaların hastalıkları ile ilgili bilgiye erişim düzeyinin ve farkındalığının artmasına ek olarak özellikle internet aracılığıyla güvenilir olmayan bilgilere de ulaşımın kolaylaşması hastaların anksiyete alt ölçek skorlarının yüksekliğini açıklayabilir.

Kanser hastalarında genellikle yorgunluk ana sorunlardan biridir (131) ve ağrı ile birlikte yaşam kalitesinin temel bileşenlerini oluşturmaktadır (132). Singer ve arkadaşları DTK hastalarında ani yorgunluk ataklarını tarifliyor olsalar da DTK hastalarında ThyPRO ile yaşam kalitesinin değerlendiren Giusti ve arkadaşları ile Massolt ve arkadaşları çalışmalarında yorgunluk semptomları ile TSH düzeyi arasında ilişki gösterememişlerdir. Bizim çalışmamızda da DTK hastalarında yorgunluk alt ölçeği hiçbir parametreden etkilenmedi. DTK hastalarının yaşam kalitelerine ilişkin algılarında cinsiyet farklılıkları bildirilmiştir. Carevenna ve arkadaşlarının yaptığı 150 DTK hastasına SF-36 uygulanan bir çalışmada erkek hastaların ağrı, fiziksel fonksiyon ve emosyonel rol alt ölçek skorlarının kadın hastalara göre daha az etkilendiği belirtilmiştir (8). Bizim çalışmamızda da guatr, hipotiroidi ve göz semptomları, yorgunluk, anksiyete, emosyonel duyarlılık ve kozmetik şikayetler alt ölçek skorları kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Depresyon alt ölçeği skorlarının ise kadınlarda erkeklere göre istatistiksel anlamlılığa yakın olarak daha fazla olduğu görüldü. Kadın hastaların yaşam kalitelerinin daha düşük olduğunu gösteren bu bulgular, hasta takibinde bu unsurların da göz önünde bulundurulmasının önemli olduğunu ve gerekirse psikolojik destek sağlanması gerektiğini göstermektedir.

DTK tedavisinde RAI ablasyonu sonrasında yorgunluk, ödem, sialadenit, kserostomi, ikincil malignite gelişimi gibi birçok yan etki gelişebilmektedir. Bu yan etkiler RAI tedavisi sonrasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmekte ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etki yaratabilir (133). Papiller mikrokarsinom tanısı alan hastalarda THYCA-QoL ve SF-12 (Kısa Form-12) Yaşam Kalitesi Ölçeği uygulanarak total tiroidektomi ile total tiroidektomiye RAI ablasyon tedavisinin eklenmesinin yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada hastaların TSH düzeyleri referans değerler içinde olmasına rağmen RAI alan grupta genel yaşam kalitesi daha düşük bulunmuştur. Bu durumun RAI tedavisi sonrası gelişen yan etkiler nedeniyle olabileceği düşünülmüştür (134). Bizim çalışmamızda ise RAI tedavisinin DTK hastalarında hipotiroidi ve hipertiroidi semptomlarını artırdığı görüldü. Hastalardaki tiroid disfonksiyonu semptomlarında artış olması her ne kadar anksiyete, depresyon, emosyonel gibi alt ölçekler üzerinde etki yaratmamış olsa da tedaviye RAI eklenmesinin yüksek riskli hastalık algısı yaratması nedeniyle olabilir. Yine hipertiroidi semptomlarındaki artışın, bu hastalar yüksek riskli hasta grubu olarak değerlendirildiği için TSH supresyonunun fazla yapılması nedeniyle olabileceğini de düşünülmektedir.

DTK hastalarından tanısını bilenlerde guatr semptom alt ölçeği skorları tanısını bilmeyen gruba göre daha fazlaydı. Tiroid bezi çıkarılmış olan bu hastalarda guatr semptomlarının, kanserin nüks etme endişesinin yarattığı his ya da cerrahiye bağlı komplikasyonlardan kaynaklanabileceği düşünüldü. Ancak anksiyete alt ölçek skorunda her iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemesi bu durumun daha çok cerrahiye bağlı komplikasyonlar nedeniyle olabileceğini düşündürmekle birlikte hastaların postoperatif komplikasyonları sorgulanmadığı için net bir yorum yapılamadı.

Hipotiroidizmin ötesinde, kronik otoimmün tiroidit hastalarında ötiroid olsalar bile tiroid otoimmünitesinin yaşam kalitesinde bozulma, depresyon ve anksiyete ile ilişkili olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır (135, 136). Yapılan bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla, LT4 replasmanı yapılmayan ötiroid Hashimoto hastalarında daha yüksek depresyon ve anksiyete skorları bildirilmiştir, bu da tiroid otoantikorlarının varlığının depresyon ve anksiyeteyi artırabileceğini düşündürmektedir (137). Literatürde LT4 replasman tedavisi altında TSH düzeyleri normal olan hastaların psikolojik iyilik hallerinde kontrollere göre anlamlı farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir (138). Yine yapılan bir başka çalışmada da Hashimoto hastalarında bozulmuş psikolojik iyilik halinin LT4 replasmanı ile normalize olmadığı görülmüştür (139). Bizim çalışmamızda ise çoğunluğunu kronik otoimmün tiroidit hastasının oluşturduğu non-tiroidektomize benign patoloji ile takipli hasta grubunda (Kr.tiroidit ve RAI grubu) regresyon

analizleri sonucunda TSH düzeyi ile hipotiroidi, anksiyete, depresyon alt ölçekleri arasında negatif korelasyon izlendi. Kronik otoimmün tiroidit ile takipli hastalarda tiroid otoantikorları için sınır değeri belirlenmediği için bu parametrenin alt ölçek skorlarına etkisi değerlendirilemedi. Bu hasta grubu DTK hastaları ile karşılaştırıldığında, her iki grup arasında farklı olan TSH ve sT4 düzeyinin etkisi dışlanınca DTK hastalarına göre kronik otoimmün tiroiditli hastalarda ThyPRO hipotiroidi semptomları alt ölçek skoru anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu hasta grubunda DTK hastalarına göre depresyon alt ölçek skorları yüksekti ancak istatistiksel anlamı olmaması nedeniyle regresyon analizi yapılmadı. Bu bulgular Hashimoto tiroiditli hastalarda TSH ve ST4 düzeylerinden bağımsız olarak hipotiroidi ve depresyon skorlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu skorların neden daha yüksek olduğunu, tiroid otoantikorlarının ya da otoimmünitenin tetikleyici faktör olup olmadığını değerlendirmek için başka çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

Gözlemlerimize göre kliniğimizde değerlendirdiğimiz kronik otoimmün tiroiditli hastaların 'Hashimoto tiroiditi' tanısını biliyor olması belirgin anksiyete oluşturmaktaydı. Bu nedenle Kronik otoimmün tiroidit hastalarında tanıyı bilip/bilmemenin ThyPRO alt ölçeklerine etkisi değerlendirildi ancak hiçbir alt ölçekte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Graves hastalığı gibi toksik diffüz guatr hastalığında, TMNG ya da toksik adenom gibi benign tiroid hastalıklarının seyrinde RAI ya da cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur. Bu hasta gruplarında her iki tedavi modalitesinin yaşam kalitesine olan etkisi birçok çalışmada ele alınmıştır. Graves hastalarında SF-36 yaşam kalitesi ölçeği kullanılarak yapılan iki randomize çalışmada Graves hastalığında tedavi seçenekleri olan RAI, cerrahi tedavi ve anti tiroid tedavinin yaşam kalitesi üzerine etkisi arasında fark saptanmamıştır (140, 141). 1186 Graves hastasına ThyPRO ve SF-36 uygulanarak RAI, cerrahi, anti tiroid tedavi modalitelerinin yaşam kalitesi üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada cerrahi ile karşılaştırıldığında, RAI ile tedavi edilen hastalar en çok ThyPRO yorgunluk, anksiyete, depresyon ve günlük yaşamda bozulma alt ölçekleri açısından farklı bulunmuş. Ek olarak, RAI tedavisi alanlarda ThyPRO hipotiroidi semptomları, göz semptomları, bilişsel, kozmetik ve genel yaşam kalitesi alt ölçekleri dışındaki tüm ölçek skorları cerrahi tedavi alanlara göre daha düşük saptanmış. RAI hastalarında cerrahi tedavi alanlara göre vücut ağrısı ve fiziksel fonksiyon alt ölçekleri dışındaki SF-36 Yaşam Kalitesi alt ölçek skorları da daha kötü bulunmuş (141). Bizim çalışmamızda ise RAI grubundaki hastalarının ThyPRO hipotiroidi semptomları, günlük yaşamda bozulma ve cinsel yaşamda bozulma alt ölçek skorları, benign nedenle total tiroidektomi yapılan hasta grubuna göre daha yüksek saptandı. Bu bulgular düşük dozlarda da olsa RAI tedavisinin yaşam

kalitesini bozduğunu göstermektedir. Vaka sayımız az olduğu için güçlü bir hipotez ileri süremesek de tedavi düzenlenirken göz önüne alınması gerekli bir durum olduğunu düşünmekteyiz.

Kelderman-Bolk ve arkadaşları tedavi altındaki hipotiroidi hastalarında VKİ artışının, özellikle otoimmün tiroiditli hastalarda, yaşam kalitesini kötü etkilediğini öne sürmüşlerdir (142). DTK hastalarıyla yapılan benzer bir çalışmada ise VKİ değerlerinin ThyPRO guatr semptomları, hipotiroidi semptomları, hipertiroidi semptomları ve kozmetik şikayetler alt ölçekleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (125). Bizim çalışmamızda ise kronik tiroidit ve RAI'ye sekonder hipotiroidi hastalarında VKİ düzeyinde artışın yalnızca kozmetik şikayetleri artırdığı saptandı. Yine DTK hastalarında VKİ arttıkça cinsel yaşam semptomlarında kötüleşme olduğu görüldü. Tiroid kanseri hastasının da bulunduğu 38 çift ile yapılan bir çalışmada çiftlerden bazıları kanser tanısının seksüel aktiviteyi azalttığını ifade etmişlerdir. Bununla birlikte tiroid kanserinin diğer kanserlere göre hasta ve partnerinin ilişkisi üzerinde daha küçük bir etkisinin olduğu belirtilmiştir (143). Sawicka -Gutaj ve arkadaşları ise benign tiroid hastalarından oluşan büyük bir hasta popülasyonunda ThyPRO ölçeğinin uygulandığı çalışmasında hastaların üçte birinde, özellikle genç kronik otoimmün tiroiditli hastalarda cinsel yaşamda bozulma olduğunu belirtmişlerdir (144). Neden cinsel yaşam sorunlarının arttığı araştırlması gerekli bir konudur. Kullanılan ilaç dozlarının yetersiz kalması ya da supresyon dozları ile oluşturulan subklinik hipertiroidi bu bozukluktan sorumlu olabilir.

Çalışmamızda hipotiroidi ile takipli ve LT4 replasmanı alan farklı hasta gruplarında yaşam kalitesini değerlendirdik. Bu çalışmanın güçlü yanlarından biri, ek komorbiditesi bulunmayan hastaların çalışmaya dahil edilmesi ile yalnızca tiroid hastalığından kaynaklanan yaşam kalitesi değişiklikleri değerlendirildi. ThyPRO ölçeğinin malign hastalarda geçerliliği olan SF-36 ölçeği ile birlikte, eş zamanlı uygulanarak her iki ölçeğin kıyaslanabilir alt ölçeklerinin değerlendirilmesi ThyPRO ölçeğinin DTK hastalarında uygulanabilirliğini ön görmek açısından sonuçları güçlü kıldı.

RAI'ye sekonder hipotiroidi grubu ve benign nedenlerle tiroidektomi yapılan hasta grubunda hasta sayılarınının çok az olması çalışmamızdaki kısıtlılıklardan bir tanesiydi. Bu durumun her iki hasta grubunun 1. basamak tedavi merkezleri olan aile hekimliklerinde kontrollerinin ve LT4 doz ayarlarının yapılması nedeniyle başvurulardaki yetersizlik olması ve başvuran hastalar arasında komorbiditesi olmayan hastaların sayısının oldukça az olmasından kaynaklandığı düşünüldü. DTK hastalarının sayısı da komorbiditesi olmayanların sayısının

yetersiz olması nedeniyle planlanandan daha azdı. Çalışmanın tek merkezde yapılması ve sağlıklı kontrol grubunun olmaması nedeniyle hasta gruplarında ThyPRO alt ölçek skorlarının sağlıklı popülasyona göre değişimi değerlendirilemedi, sadece hasta gruplarının kendi içinde ve birbirleriyle olan ilişkisine değinildi.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda merkezimize başvuran primer hipotiroidizm ile takipli hastalarda ThyPRO ölçeğini uygulayarak sonuçlarının genel literatürle olan ilişkisini belirlemek ve DTK ile takipli hastalarda ThyPRO ölçeğinin kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık. DTK hastalarında ThyPRO ve malign hastalarda geçerliliği olan SF-36 ölçeğini bir arada uygulayarak iki ölçeğin karşılaştırılabilir parametrelerinin arasında korelasyon olduğunu görerek ThyPRO ölçeğinin tiroid kanseri olan hastalarda da uygulanabilir olduğuna dair veriler elde ettik. Özellikle DTK hastalarında yaş küçüldükçe ve öğrenim seviyesi arttıkça anksiyetenin arttığını belirledik.

Kronik otoimmün tiroidit, RAI'ye sekonder hipotiroidi, benign patolojiler nedeniyle total tiroidektomili hastalar veya DTK hastalarının yaşam kaliteleri arasında anlamlı farklılık olmadığını saptadık. Kronik otoimmün tiroiditli hastalarda 'Hashimoto tiroiditi' tanısının bilinmesinin anksiyeteyi, depresyon ve emosyonel semptomları artıracağı düşünülmüş olsa da tanıyı bilmenin bu alt ölçeklere etkisinin olmadığını belirledik.

Bu çalışmada farklı tiroid hastalıklarında ThyPRO ölçeğinin sonuçları değerlendirildi ancak en fazla ön plana çıkan sonuç tiroid hastalıkları semptomlarına yönelik çok ayrıntılı olan ThyPRO ölçeğinin, ülkemizde geçerli bir yaşam kalitesi değerlendirme ölçeği olmayan tiroid kanseri ile takipli hasta grubunda kullanılabilirliğinin gösterilmiş olmasıdır. Ancak ölçeğin rutin kullanıma geçmesi için daha geniş bir hasta popülasyonunda geçerlilik-güvenilirlik çalışması yapılmasına ihtiyaç vardır.

9. KAYNAKLAR

1. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. Soc Sci Med. 1998;46(12):1569-85.
2. Watt T, Hegedus L, Groenvold M, Bjorner JB, Rasmussen AK, Bonnema SJ, et al. Validity and reliability of the novel thyroid-specific quality of life questionnaire, ThyPRO. Eur J Endocrinol. 2010;162(1):161-7.
3. Watt T, Bjorner JB, Groenvold M, Rasmussen AK, Bonnema SJ, Hegedus L, et al. Establishing construct validity for the thyroid-specific patient reported outcome measure (ThyPRO): an initial examination. Qual Life Res. 2009;18(4):483-96.
4. Ilkaz NRNM, Iyigun ERNP, Ozturk EMD, Aydogdu AMD, Gorgulu SMD. The Turkish Version of the Thyroid-Specific Quality of Life Questionnaire, ThyPRO: A Validity and Reliability Study. International Journal of Caring Sciences. 2018;11(2):800-11.
5. Schlumberger MJ, Torlantano M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2000;14(4):601-13.
6. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. Ann Surg. 2007;246(3):375-81; discussion 81-4.
7. van de Wal M, van de Poll-Franse L, Prins J, Gielissen M. Does fear of cancer recurrence differ between cancer types? A study from the population-based PROFILES registry. Psychooncology. 2016;25(7):772-8.
8. Crevenna R, Zettinig G, Keilani M, Posch M, Schmidinger M, Pirich C, et al. Quality of life in patients with non-metastatic differentiated thyroid cancer under thyroxine supplementation therapy. Support Care Cancer. 2003;11(9):597-603.
9. Singer S, Husson O, Tomaszewska IM, Locati LD, Kiyota N, Scheidemann-Wesp U, et al. Quality-of-Life Priorities in Patients with Thyroid Cancer: A Multinational European Organisation for Research and Treatment of Cancer Phase I Study. Thyroid. 2016;26(11):1605-13.
10. Hoftijzer HC, Heemstra KA, Corssmit EP, van der Klaauw AA, Romijn JA, Smit JW. Quality of life in cured patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(1):200-3.
11. Barbus E, Pestean C, Larg MI, Piciu D. Quality of life in thyroid cancer patients: a literature review. Clujul Med. 2017;90(2):147-53.

12. Massolt ET, van der Windt M, Korevaar TI, Kam BL, Burger JW, Franssen GJ, et al. Thyroid hormone and its metabolites in relation to quality of life in patients treated for differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;85(5):781-8.
13. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. Lancet. 2017;390(10101):1550-62.
14. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull. 2011;99:39-51.
15. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahaffey KR. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). Thyroid. 2007;17(12):1211-23.
16. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1977;7(6):481-93.
17. 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.
18. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(9):3068-78.
19. Secretariat WHO, Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. Public Health Nutr. 2007;10(12A):1606-11.
20. Bougma K, Aboud FE, Harding KB, Marquis GS. Iodine and mental development of children 5 years old and under: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2013;5(4):1384-416.
21. Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. Annu Rev Pathol. 2014;9:147-56.
22. Amino N, Mori H, Iwatani Y, Tanizawa O, Kawashima M, Tsuge I, et al. High prevalence of transient post-partum thyrotoxicosis and hypothyroidism. N Engl J Med. 1982;306(14):849-52.
23. Zhong B, Wang Y, Zhang G, Wang Z. Environmental Iodine Content, Female Sex and Age Are Associated with New-Onset Amiodarone-Induced Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Adverse Reactions of Amiodarone on the Thyroid. Cardiology. 2016;134(3):366-71.

24. Shulman KI, Sykora K, Gill SS, Mamdani M, Anderson G, Marras C, et al. New thyroxine treatment in older adults beginning lithium therapy: implications for clinical practice. Am J Geriatr Psychiatry. 2005;13(4):299-304.
25. Kappers MH, van Esch JH, Smedts FM, de Krijger RR, Eechoute K, Mathijssen RH, et al. Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(10):3087-94.
26. Desai J, Yassa L, Marqusee E, George S, Frates MC, Chen MH, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. Ann Intern Med. 2006;145(9):660-4.
27. Edwards CQ, Kelly TM, Ellwein G, Kushner JP. Thyroid disease in hemochromatosis. Increased incidence in homozygous men. Arch Intern Med. 1983;143(10):1890-3.
28. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, Barbier Y, Callet-Bauchu E, Felman P, et al. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(1):105-11.
29. Porter N, Beynon HL, Randeva HS. Endocrine and reproductive manifestations of sarcoidosis. QJM. 2003;96(8):553-61.
30. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med. 2003;348(26):2646-55.
31. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract. 2012;18(6):988-1028.
32. Segal-Lieberman G, Karasik A, Shimon I. Hypopituitarism following closed head injury. Pituitary. 2000;3(3):181-4.
33. Bell NH. Endocrine complications of sarcoidosis. Endocrinol Metab Clin North Am. 1991;20(3):645-54.
34. McNeil LW, McKee LC, Jr., Lorber D, Rabin D. The endocrine manifestations of hemochromatosis. Am J Med Sci. 1983;285(3):7-13.
35. Collu R, Tang J, Castagne J, Lagace G, Masson N, Huot C, et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(5):1561-5.
36. Medeiros-Neto G, Herodotou DT, Rajan S, Kommareddi S, de Lacerda L, Sandrini R, et al. A circulating, biologically inactive thyrotropin caused by a mutation in the beta subunit gene. J Clin Invest. 1996;97(5):1250-6.

37. Brumm H, Pfeufer A, Biebermann H, Schnabel D, Deiss D, Gruters A. Congenital central hypothyroidism due to homozygous thyrotropin beta 313 Delta T mutation is caused by a Founder effect. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(10):4811-6.
38. Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HP, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. N Engl J Med. 2000;343(3):185-9.
39. Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. Biochim Biophys Acta. 2013;1830(7):3987-4003.
40. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin Immunol Immunopathol. 1997;84(3):223-43.
41. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. Endocrine. 2012;42(2):252-65.
42. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(6):1853-78.
43. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. Autoimmun Rev. 2015;14(2):174-80.
44. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):391-7.
45. 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.
46. Okayasu I, Hara Y, Nakamura K, Rose NR. Racial and age-related differences in incidence and severity of focal autoimmune thyroiditis. Am J Clin Pathol. 1994;101(6):698-702.
47. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019;33(6):101367.
48. Phillips D, McLachlan S, Stephenson A, Roberts D, Moffitt S, McDonald D, et al. Autosomal dominant transmission of autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. J Clin Endocrinol Metab. 1990;70(3):742-6.
49. Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF, Tomer Y. Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. Thyroid. 2003;13(8):761-4.
50. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;79(2):145-51.

51. Bjergved L, Jorgensen T, Perrild H, Carle A, Cerqueira C, Krejbjerg A, et al. Predictors of change in serum TSH after iodine fortification: an 11-year follow-up to the DanThyr study. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(11):4022-9.
52. Teng X, Shan Z, Chen Y, Lai Y, Yu J, Shan L, et al. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. Eur J Endocrinol. 2011;164(6):943-50.
53. Wu Q, Rayman MP, Lv H, Schomburg L, Cui B, Gao C, et al. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(11):4037-47.
54. Hu S, Rayman MP. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. Thyroid. 2017;27(5):597-610.
55. Alkabban FM, Patel BC. Nontoxic Goiter. StatPearls. Treasure Island (FL)2021.
56. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. Endocr Rev. 2003;24(6):802-35.
57. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016;26(10):1343-421.
58. Porterfield JR, Jr., Thompson GB, Farley DR, Grant CS, Richards ML. Evidence-based management of toxic multinodular goiter (Plummer's Disease). World J Surg. 2008;32(7):1278-84.
59. Sherman SI. Thyroid carcinoma. Lancet. 2003;361(9356):501-11.
60. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):1-133.
61. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, et al. Prospective multicenter study of thyroiscarcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. Cancer. 1998;83(5):1012-21.
62. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. Cancer. 1997;79(12):2414-23.

63. Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens. Am J Clin Pathol. 2010;134(2):343-4; author reply 5.
64. Carle A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Gender differences in symptoms of hypothyroidism: a population-based DanThyr study. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;83(5):717-25.
65. Carle A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Andersen S, et al. Hypothyroid Symptoms Fail to Predict Thyroid Insufficiency in Old People: A Population-Based Case-Control Study. Am J Med. 2016;129(10):1082-92.
66. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. Med Clin North Am. 2012;96(2):203-21.
67. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. Am Fam Physician. 2012;86(3):244-51.
68. Hanna FW, Scanlon MF. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. Lancet. 1997;350(9080):755-6.
69. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. Mayo Clin Proc. 1993;68(9):860-6.
70. Ebert EC. The thyroid and the gut. J Clin Gastroenterol. 2010;44(6):402-6.
71. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 1999;50(5):655-9.
72. Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. Lancet. 2007;369(9561):597-611.
73. Burman KD, McKinley-Grant L. Dermatologic aspects of thyroid disease. Clin Dermatol. 2006;24(4):247-55.
74. Scott KR, Simmons Z, Boyer PJ. Hypothyroid myopathy with a strikingly elevated serum creatine kinase level. Muscle Nerve. 2002;26(1):141-4.
75. Ridgway EC, McCammon JA, Benotti J, Maloof F. Acute metabolic responses in myxedema to large doses of intravenous L-thyroxine. Ann Intern Med. 1972;77(4):549-55.
76. Bauer M, Silverman DH, Schlagenhauf F, London ED, Geist CL, van Herle K, et al. Brain glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study before and after thyroid hormone replacement therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(8):2922-9.
77. Clarnette RM, Patterson CJ. Hypothyroidism: does treatment cure dementia? J Geriatr Psychiatry Neurol. 1994;7(1):23-7.

78. Dugbartey AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. Arch Intern Med. 1998;158(13):1413-8.
79. Wall CR. Myxedema coma: diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2000;62(11):2485-90.
80. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC, Bravo PP, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013;57(4):265-91.
81. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid. 2003;13(1):3-126.
82. Roden M, Nowotny P, Hollenstein U, Schneider B, Vierhapper H, Waldhausl W. Equivalent discrimination among states of thyroid function by immunochemiluminimetric and immunoradiometric determination of thyrotropin. Clin Chem. 1993;39(3):544-7.
83. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. Thyroid. 2011;21(1):5-11.
84. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(7):3221-6.
85. Nerup J. Addison's disease--clinical studies. A report fo 108 cases. Acta Endocrinol (Copenh). 1974;76(1):127-41.
86. Nerup J. Addison's disease--serological studies. Acta Endocrinol (Copenh). 1974;76(1):142-58.
87. Payami H, Joe S, Thomson G. Autoimmune thyroid disease in type I diabetic families. Genet Epidemiol. 1989;6(1):137-41.
88. Torfs CP, King MC, Huey B, Malmgren J, Grumet FC. Genetic interrelationship between insulin-dependent diabetes mellitus, the autoimmune thyroid diseases, and rheumatoid arthritis. Am J Hum Genet. 1986;38(2):170-87.
89. Murdoch JC, Ratcliffe WA, McLarty DG, Rodger JC, Ratcliffe JG. Thyroid function in adults with Down's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1977;44(3):453-8.
90. Radetti G, Mazzanti L, Paganini C, Bernasconi S, Russo G, Rigon F, et al. Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome. The Italian Study Group for Turner's Syndrome. Acta Paediatr. 1995;84(8):909-12.

91. Burrow GN, Burke WR, Himmelhoch JM, Spencer RP, Hershman JM. Effect of lithium on thyroid function. J Clin Endocrinol Metab. 1971;32(5):647-52.
92. Bennie EH, Lazarus JH. Lithium-induced thyroid dysfunction. Lancet. 1972;2(7766):44-5.
93. Gyulai L, Bauer M, Bauer MS, Garcia-Espana F, Cnaan A, Whybrow PC. Thyroid hypofunction in patients with rapid-cycling bipolar disorder after lithium challenge. Biol Psychiatry. 2003;53(10):899-905.
94. Fentiman IS, Thomas BS, Balkwill FR, Rubens RD, Hayward JL. Primary hypothyroidism associated with interferon therapy of breast cancer. Lancet. 1985;1(8438):1166.
95. Preziati D, La Rosa L, Covini G, Marcelli R, Rescalli S, Persani L, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. Eur J Endocrinol. 1995;132(5):587-93.
96. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. Endocr Rev. 2001;22(2):240-54.
97. Clark CD, Bassett B, Burge MR. Effects of kelp supplementation on thyroid function in euthyroid subjects. Endocr Pract. 2003;9(5):363-9.
98. Braverman LE, Ingbar SH, Vagenakis AG, Adams L, Maloof F. Enhanced susceptibility to iodide myxedema in patients with Hashimoto's disease. J Clin Endocrinol Metab. 1971;32(4):515-21.
99. Braverman LE, Vagenakis AG, Wang CA, Maloof F, Ingbar SH. Studies on the pathogenesis of iodide myxedema. Trans Assoc Am Physicians. 1971;84:130-8.
100. Kubota S, Fujiwara M, Hagiwara H, Tsujimoto N, Takata K, Kudo T, et al. Multiple thyroid cysts may be a cause of hypothyroidism in patients with relatively high iodine intake. Thyroid. 2010;20(2):205-8.
101. Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JI, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. Radiology. 2000;215(3):801-6.
102. Langer JE. Sonography of the Thyroid. Radiol Clin North Am. 2019;57(3):469-83.
103. Kim DW, Eun CK, In HS, Kim MH, Jung SJ, Bae SK. Sonographic differentiation of asymptomatic diffuse thyroid disease from normal thyroid: a prospective study. AJNR Am J Neuroradiol. 2010;31(10):1956-60.
104. Alexander LF, Patel NJ, Caserta MP, Robbin ML. Thyroid Ultrasound: Diffuse and Nodular Disease. Radiol Clin North Am. 2020;58(6):1041-57.

105. Dighe M, Barr R, Bojunga J, Cantisani V, Chammas MC, Cosgrove D, et al. Thyroid Ultrasound: State of the Art Part 1 - Thyroid Ultrasound reporting and Diffuse Thyroid Diseases. Med Ultrason. 2017;19(1):79-93.
106. Patel BN, Kamaya A, Desser TS. Pitfalls in sonographic evaluation of thyroid abnormalities. Semin Ultrasound CT MR. 2013;34(3):226-35.
107. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J. 2017;6(5):225-37.
108. Hays MT, Nielsen KR. Human thyroxine absorption: age effects and methodological analyses. Thyroid. 1994;4(1):55-64.
109. Saberi M, Utiger RD. Serum thyroid hormone and thyrotropin concentrations during thyroxine and triiodothyronine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 1974;39(5):923-7.
110. Gordon MB, Gordon MS. Variations in adequate levothyroxine replacement therapy in patients with different causes of hypothyroidism. Endocr Pract. 1999;5(5):233-8.
111. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. N Engl J Med. 1987;316(13):764-70.
112. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014;24(12):1670-751.
113. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. Arch Intern Med. 2010;170(22):1996-2003.
114. Vanderpump M. Pharmacotherapy: hypothyroidism-should levothyroxine be taken at bedtime? Nat Rev Endocrinol. 2011;7(4):195-6.
115. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. Health Econ. 1993;2(3):217-27.
116. Koçyiğit H, Aydemir O, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (SF-36)'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. Reliability and Validity of the Turkish Version of Short Form-36 (SF-36). İlaç ve Tedavi Dergisi. 1999;12:102-6.
117. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillen-Grima F, Galofre JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(3):923-31.

118. Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. Thyroid. 2013;23(7):885-91.
119. Leese GP, Flynn RV, Jung RT, Macdonald TM, Murphy MJ, Morris AD. Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology Audit and Research Study (TEARS). Clin Endocrinol (Oxf). 2008;68(2):311-6.
120. Watt T, Groenvold M, Rasmussen AK, Bonnema SJ, Hegedus L, Bjorner JB, et al. Quality of life in patients with benign thyroid disorders. A review. Eur J Endocrinol. 2006;154(4):501-10.
121. Links TP, van Tol KM, Jager PL, Plukker JT, Piers DA, Boezen HM, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. Endocr Relat Cancer. 2005;12(2):273-80.
122. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med. 1998;338(5):297-306.
123. Husson O, Haak HR, Oranje WA, Mols F, Reemst PH, van de Poll-Franse LV. Health-related quality of life among thyroid cancer survivors: a systematic review. Clin Endocrinol (Oxf). 2011;75(4):544-54.
124. Husson O, Haak HR, Mols F, Nieuwenhuijzen GA, Nieuwlaat WA, Reemst PH, et al. Development of a disease-specific health-related quality of life questionnaire (THYCA-QoL) for thyroid cancer survivors. Acta Oncol. 2013;52(2):447-54.
125. Giusti M, Gay S, Conte L, Cecoli F, Mortara L, Vera L, et al. Evaluation of Quality of Life in Patients with Differentiated Thyroid Cancer by Means of the Thyroid-Specific Patient-Reported Outcome Questionnaire: A 5-Year Longitudinal Study. Eur Thyroid J. 2020;9(5):247-55.
126. Watt T, Cramon P, Hegedus L, Bjorner JB, Bonnema SJ, Rasmussen AK, et al. The thyroid-related quality of life measure ThyPRO has good responsiveness and ability to detect relevant treatment effects. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3708-17.
127. Husson O, Haak HR, van Steenbergen LN, Nieuwlaat WA, van Dijk BA, Nieuwenhuijzen GA, et al. Rising incidence, no change in survival and decreasing mortality from thyroid cancer in The Netherlands since 1989. Endocr Relat Cancer. 2013;20(2):263-71.
128. Radespiel-Troger M, Batzler WU, Holleczek B, Luttmann S, Pritzkuleit R, Stabenow R, et al. [Rising incidence of papillary thyroid carcinoma in Germany]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2014;57(1):84-92.

129. Aschebrook-Kilfoy B, James B, Nagar S, Kaplan S, Seng V, Ahsan H, et al. Risk Factors for Decreased Quality of Life in Thyroid Cancer Survivors: Initial Findings from the North American Thyroid Cancer Survivorship Study. Thyroid. 2015;25(12):1313-21.
130. Li J, Xue LB, Gong XY, Yang YF, Zhang BY, Jin J, et al. Risk Factors of Deterioration in Quality of Life Scores in Thyroid Cancer Patients After Thyroidectomy. Cancer Manag Res. 2019;11:10593-8.
131. Kuhnt S, Ernst J, Singer S, Ruffer JU, Kortmann RD, Stolzenburg JU, et al. Fatigue in cancer survivors--prevalence and correlates. Onkologie. 2009;32(6):312-7.
132. Costantini M, Mencaglia E, Giulio PD, Cortesi E, Roila F, Ballatori E, et al. Cancer patients as 'experts' in defining quality of life domains. A multicentre survey by the Italian Group for the Evaluation of Outcomes in Oncology (IGEO). Qual Life Res. 2000;9(2):151-9.
133. Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009;19(12):1381-91.
134. Ahn J, Jeon MJ, Song E, Kim TY, Kim WB, Shong YK, et al. Quality of Life in Patients with Papillary Thyroid Microcarcinoma According to Treatment: Total Thyroidectomy with or without Radioactive Iodine Ablation. Endocrinol Metab (Seoul). 2020;35(1):115-21.
135. Ott J, Promberger R, Kober F, Neuhold N, Tea M, Huber JC, et al. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case-control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter. Thyroid. 2011;21(2):161-7.
136. Bianchi GP, Zaccheroni V, Solaroli E, Vescini F, Cerutti R, Zoli M, et al. Health-related quality of life in patients with thyroid disorders. Qual Life Res. 2004;13(1):45-54.
137. Giynas Ayhan M, Uguz F, Askin R, Gonen MS. The prevalence of depression and anxiety disorders in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis: a comparative study. Gen Hosp Psychiatry. 2014;36(1):95-8.
138. Mussig K, Kunle A, Sauberlich AL, Weinert C, Ethofer T, Saur R, et al. Thyroid peroxidase antibody positivity is associated with symptomatic distress in patients with Hashimoto's thyroiditis. Brain Behav Immun. 2012;26(4):559-63.
139. Yalcin MM, Altinova AE, Cavnar B, Bolayir B, Akturk M, Arslan E, et al. Is thyroid autoimmunity itself associated with psychological well-being in euthyroid Hashimoto's thyroiditis? Endocr J. 2017;64(4):425-9.
140. Ljunggren JG, Torring O, Wallin G, Taube A, Tallstedt L, Hamberger B, et al. Quality of life aspects and costs in treatment of Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs,

surgery, or radioiodine: results from a prospective, randomized study. Thyroid. 1998;8(8):653-9.

141. Abraham-Nordling M, Torring O, Hamberger B, Lundell G, Tallstedt L, Calissendorff J, et al. Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. Thyroid. 2005;15(11):1279-86.
142. Kelderman-Bolk N, Visser TJ, Tijssen JP, Berghout A. Quality of life in patients with primary hypothyroidism related to BMI. Eur J Endocrinol. 2015;173(4):507-15.
143. Buel-Drabe N, Steinert H, Moergeli H, Weidt S, Seiler A, Jenewein J. Thyroid cancer has a small impact on patient-partner relationships and their frequency of sexual activity. Palliat Support Care. 2018;16(3):335-46.
144. Sawicka-Gutaj N, Ruchala M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Hegedus L, Bonnema SJ, et al. Patients with Benign Thyroid Diseases Experience an Impaired Sex Life. Thyroid. 2018;28(10):1261-9.

10. EKLER

EK-1. Sosyodemografik ve Hasta Takip Bilgi Formu

Tarih:

Protokol no:

Tanısı:

Boy: **Kilo:** **VKİ:**

1.Adınız-Soyadınız:

2.Yaşınız:

3.Cinsiyetiniz: Kadın: Erkek:

4:Telefon numaranız(GSM):

4.Öğrenim durumunuz: İlkokul: Ortaokul: Lise: Lisans: Yüksek Lisans:

5.Yaşadığınız Yer:

6.Medeni durumunuz: Bekar: Evli: Dul:

7.Alışkanlıklarınız: Sigara: Alkol:

8.Ek Hastalıklarınız:

9.Ek hastalığınız varsa kullandığınız ilaçlarınız(Ek hastalığınız yoksa atlayınız):

10.Tanınızın ne olduğunu biliyor musunuz?

11.Tanıdan sonra geçen süre(ay olarak):

12.Aldığınız tedavi: Cerrahi(zamanı): RAI(zamanı):

LT4 kullanımı(ne zamandır ve dozu): Tedavisiz izlem:

13.Ailenizde başka tiroid bezi hastalığı olan var mı?

14.Hastalığınızla ilgili bilgiye nasıl ulaştınız? : Doktor : İnternet: Diğer:

(*Diğer sorular hekiminiz tarafından doldurulacaktır*)

15.Güncel tiroid fonksiyonları (Pozitif/negatif ve nicel değerler)

TSH: sT4: sT3: Anti TPO: Anti-TG: TG:

16.Son 1 yıldaki tiroid fonksiyonları (2 ayrı ölçüm-Pozitif/negatif ve nicel değerler)

Tarih:…… TSH: sT4: sT3: Anti TPO: Anti-TG: TG:

Tarih:…… TSH: sT4: sT3: Anti TPO: Anti-TG: TG:

17.Tiroid bezinin ultrasonografik paterni:

EK-2. Tiroid Spesifik Yaşam Kalitesi Ölçeği Türkçe Versiyonu

TİROİD HASTALARINDA YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİNİN TÜRKÇE GEÇERLİK VE GÜVENİRLİK ÇALIŞMASI ANKET SORULARI

Bu anket tiroid hastalığınızın sizin yaşam kalitenizi ne kadar etkilediğine dairdir. Lütfen her bir soruya sizin için en iyi olanı çarpı işareti koyarak işaretleyiniz. Eğer emin değilseniz lütfen verebildiğiniz en iyi cevabı veriniz.

Anket sorularının ilk bölümü semptomlarınız, yorgunluğunuz, hafızanız, duygu durumunuz ve sağlığınızla ilgilidir.

Lütfen soruları geçtiğimiz dört hafta boyunca durumunuzu düşünerek cevaplandırınız.

1. **İlk sorular <u>hastalığınızın belirtileri</u> hakkında;**

<u>Geçtiğimiz dört hafta boyunca</u> aşağıdaki belirtiler siz de <u>Ne Düzeyde</u> mevcut;

	Hiç	Çok az	Biraz	Biraz fazla	Çok fazla
Boynunuzda dolgunluk hissi					
Boynunuzun önünde görünür bir şişlik					
Boğazınızda bası hissetmek					
Boynunuzun önünde ağrı hissetmek					
Boynunuzdaki ağrı kulaklarınızı da yansıyor rmu					
Boğazınızda parça, yumru hissi					
Sık sık boğazınızı temizleme ihtiyacı hissetme					
Yutkunmada rahatsızlık					
Yutkunmada zorlanma					
Boğulma hissi					
Seste boğukluk					
Ellerde titreme					
Çok terleme					
Çarpıntı hissetme					
Nefeste kesilme hissi					
Sıcaklık hissi					
Soğukluk hissi					
İştah azalması					
Yumuşak dışkılama					
Mide rahatsızlığı					
Nemli ya da sulu göz					
Göz kapağında ya da göz torbalarında şişlik					
Gözlerde kuruluk hissi ya da batma hissi					
Görmede bozukluk					
Gözlerde ya da göz arkasında basınç hissi					
Çift görme					
Gözlerde ağrı					
Işığa karşı hassasiyet					
El ya da ayaklarda şişlik					
Kuru cilt					
Ciltte kaşıntı					

2. **Aşağıdaki sorular <u>yorgunluğunuzla</u> ilgili;**

<u>Geçtiğimiz dört hafta boyunca</u> aşağıdaki durumlar sizde <u>Ne Düzeyde</u> mevcut;

	Hiç	Çok az	Biraz	Biraz fazla	Çok fazla
Yorgunluk					
Bitkinlik					
Herhangi bir şey yaparken motive olmada zorluk					
Yıpranmışlık, tükenmişlik hissi					

3. **Aşağıdaki sorular sizin <u>canlılığınızla</u> ilgilidir;**

<u>Geçmiş dört hafta boyunca</u> ;

	Hiç	Çok az	Biraz	Biraz fazla	Çok fazla
Yaşam dolu hissettiniz mi?					
Enerjik hissettiniz mi?					
Hayatınızın ihtiyaçlarıyla baş edebildiniz mi?					

4. **Aşağıdaki sorular hafızanız ve konsantrasyonunuz hakkında;**

<u>Geçtiğimiz dört hafta boyunca aşağıdaki durumları yaşadınız mı;</u>

	Hiç	Çok az	Biraz	Biraz fazla	Çok fazla
Hatırlamada zorluk					
Yavaş ya da bulanık fikir/düşünme					
Doğru kelimeleri bulmada zorluk					
Zihin karışıklığı					
Yeni şeyleri öğrenmede zorluk					
Konsantre olmada zorluk					

5. Aşağıdaki sorular sinirlilik ve zihin yoğunluğu/gerginliğiniz hakkında;

Geçtiğimiz dört hafta boyunca aşağıdakileri hissettiniz mi?

	Hiç	Çok az	Biraz	Biraz fazla	Çok fazla
Sinirlilik hissi					
Korkmak ya da endişelenmek					
Gerginlik hissi					
Ciddi hastalık hakkında endişelenmek					
Huzursuzluk hissi					
Hiç yerinde duramama hissi					

6. Aşağıdaki sorular psikolojik iyilik durumunuz hakkında;

Geçtiğimiz dört hafta boyunca aşağıdaki durumları hissettiniz mi?

	Hiç	Çok az	Biraz	Biraz fazla	Çok fazla
Üzgün hissetme (genel olarak)					
Depresif hissetme (genel olarak)					
Hayal kırıklığına uğramışlık hissi					
Kolayca ağlama					
Mutsuz hissetme					
Mutlu hissetme					
Kendine güven durumu					

7. **Aşağıdaki sorular baş etme zorluğunuz ya da ruh haliniz hakkında;**

Geçtiğimiz dört hafta boyunca aşağıdaki durumları hissettiniz mi?

	Hiç	Çok az	Biraz	Biraz fazla	Çok fazla
Bazı güçlüklerle baş etmede zorluk					
Başkası gibi hissetme					
Kolayca baskılanma hissini farketme					
Ruh hali değişiklikleri					
Sinirlilik, alınganlık hissi					
Hayal kırıklığına uğramışlık hissi					
Kızgın, öfkeli hissetme					
Hayatınızı idare edebildiğinizi düşünme					
Dengeli hissetme					

Diğer sorular tiroid hastalığınızın hayatınızın değişik yönlerini nasıl etkileyebildiğiyle ilgilidir.

8. Aşağıdaki sorular <u>diğer insanlarla olan ilişkileriniz</u> hakkında;

<u>Geçtiğimiz dört hafta boyunca</u> TİROİD HASTALIĞINIZ …… <u>neden oluyor mu</u>

	Hiç	Çok az	Biraz	Biraz fazla	Çok fazla
Diğer insanlarla birlikte olmada zorluğa (örneğin; eş, çocuklar, kız/erkek arkadaş, diğer arkadaşlar)					
Diğer insanlar için bir yük olduğunuzu hissetmenize					
Diğer insanlarla çatışmak/anlaşmazlığa					
Çevrenizdeki insanlar sizin hastalığınızı anlamada yetersizliğe					

9. Aşağıdaki sorular <u>günlük aktivitelerinizle ilgilidir</u>.

<u>Geçtiğimiz dört hafta boyunca</u> TİROİD HASTALIĞINIZ …… <u>neden oluyor mu</u>

	Hiç	Çok az	Biraz	Biraz fazla	Çok fazla
Günlük yaşamınızı idare etmede zorlanmanıza					
Boş vakitlerinizi ya da hobilerinizi sınırlamanıza					
Çevrenizdeki yaşama katılamamanıza					
Örneğin; yürüyüş, koşma, bisiklete binmek, araba sürmek gibi faaliyetlerde güçlük yaşamanıza					
Yaptığınız şeylerin daha uzun sürmesine					
İşinizi yapmada zorlanmaya					

10. Aşağıdaki sorular <u>cinsel yaşamınızla ilgilidir</u>.

<u>Geçtiğimiz dört hafta boyunca</u>;

	Hiç	Çok az	Biraz	Biraz fazla	Çok fazla
Tiroid hastalığınızın cinsel yaşamınızı olumsuz yönde etkilediğini hissetmenize ne derece neden oldu					
Tiroid hastalığınız cinsel isteğinizde azalma olmasına ne derece neden oldu					

11. TİROİD HASTALIĞINIZ ya da TİROİD TEDAVİNİZ görünüşünüzü etkilemiş olabilir. (Örneğin; boyunda şişlik, şişmiş yüz, el ya da ayak, ya da kiloda ya da gözlerde şişlik) <u>Geçtiğimiz dört hafta boyunca</u>;

	Hiç	**Çok az**	**Biraz**	**Biraz fazla**	**Çok fazla**
Tiroid hastalığınız ya da tiroid tedaviniz dış görünüşünüzü ne derece etkiledi (örneğin; boyunda şişlik, şişmiş yüz, el ya da ayak, ya da kiloda ya da gözlerde şişlik)					
Tiroid hastalığınız nedeniyle görünüşünüzden memnun olmama durumunuz nedir					
Tiroid hastalığınızın görünür izlerini kamufle etmekten/saklamaktan ne derece bıktınız (örneğin; atkı ya da güneş gözlüğü takmak)					
Diğer insanların size bakmasından ne derece sıkılıyorsunuz					
Tiroid hastalığınız giydiğiniz kıyafetleri ne derece etkiliyor					
Tiroid hastalığınız size kendinizi ne derece kilolu hissettiriyor					

12. En son soru; <u>TİROİD HASTALIĞINIZ geçtiğimiz dört hafta boyunca sizi ne derece etkiledi</u>

	Hiç	**Çok az**	**Biraz**	**Biraz fazla**	**Çok fazla**
Tiroid hastalığınızın yaşam kalitenizi ne derece negatif yönde etkilediğini düşünüyorsunuz					

EK-3. SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği

SF-36 (Short Form 36)

Adınız Soyadınız: _____ Hasta # _____

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacındadır. Her hangi bir sorunun yanıtı hakkında emin değilseniz bile size en uygun yanıtı verin. Ayrıca 10 uncu sorudan sonraki boşluğa yorumlarınızı yazabilirsiniz.

1-Genel sağlık durumunuz hakkında aşağıdaki tanımlardan hangisi doğrudur? Lütfen tek bir yanıt veriniz.

Mükemmel ☐
Çok iyi ☐
İyi ☐
Orta (fena değil) ☐
Kötü ☐

2-Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınızda genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesinden çok daha iyi ☐
Bir yıl öncesinden biraz iyi ☐
Hemen hemen aynı ☐
Bir yıl öncesinden biraz daha kötü ☐
Bir yıl öncesinden çok daha kötü ☐

SAĞLIK VE GÜNLÜK AKTİVİTELER

3-Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir.

Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

	Evet, çok kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil
a)Zorlu aktiviteler; örneğin koşma, ağır eşyaları kaldırma, zor sporlara katılma vb	☐	☐	☐
b)Orta derecede aktiviteler; örneğin bir masayı kaldırma, elektrikli süpürgeyi itme, hafif sporlara katılma vb	☐	☐	☐
c)Ağır kaldırma ve yük taşıma	☐	☐	☐
d)Çok sayıda merdiven basamağını çıkma	☐	☐	☐
e)Tek bir merdiven basamağını çıkma	☐	☐	☐
f)Öne eğime, çömelme veya diz çökme	☐	☐	☐
g)İki kilometreden çok yürüme	☐	☐	☐
h)Bir kilometre yürüme	☐	☐	☐
i)100 metre yürüme	☐	☐	☐
j)Kendi başına banyo yapma ve giyinme	☐	☐	☐

4-Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.

	Evet	Hayır
a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	☐	☐
b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	☐	☐
c)Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	☐	☐
d)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (aşırı efor gösterdiniz mi?)	☐	☐

5-Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında duygusal sorunlar nedeniyle (depresyon veya sıkıntı gibi nedenlerle) aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.

	Evet	Hayır
a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	☐	☐
b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	☐	☐
c)Çalışma veya diğer aktivitelerinizi her zamanki gibi dikkatlice yapabildiniz mi?	☐	☐

6-Son 4 hafta içinde fizik sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sizin ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla olan sosyal ilişkilerinizi ne ölçüde etkiledi?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

Hiç etkilemedi ☐

Çok az ☐

Orta derecede ☐

Epeyce ☐

Çok fazla ☐

7-Son 4 hafta içinde ne kadar ağrınız oldu?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

Hiç olmadı ☐
Çok az ☐
Az ☐
Orta derecede ☐
Çok ☐
Pek çok ☐

8-Son 4 hafta içinde ağrınız sizin normal çalışmanızı ne kadar etkiledi (hem ev dışında, hem de ev işi olarak)?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

Hiç etkilemedi ☐
Biraz etkiledi ☐
Orta derecede etkiledi ☐
Epey etkiledi ☐
Çok etkiledi ☐

GENEL SAĞLIK

9-Aşağıdaki cümlelerin sizin için ne kadar doğru veya yanlış olduğunu belirtiniz.

Her bir soruya tek bir yanıt veriniz.

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
a)Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	☐	☐	☐	☐	☐
b)Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım	☐	☐	☐	☐	☐
c)Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum	☐	☐	☐	☐	☐
d)Sağlığım mükemmel	☐	☐	☐	☐	☐

DUYGULARINIZ

10-Aşağıdaki sorular duygularınızı ve son bir ay içinde nasıl olduğunuzu anlamak için düzenlenmiştir. Her bir soru için lütfen size en uygun tek bir yanıtı işaretleyin.

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
a)Kendinizi yaşam dolu olarak mı hissediyorsunuz?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b)Çok sinirli biri mi oldunuz?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c)Kendinizi lağım çukuruna düşmüş gibi hissettiğiniz ve hiçbir şeyin moralinizi düzeltemeyeceğini düşündüğünüz oldu mu?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
d)Kendinizi sakin ve barışçı hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
e)Çok enerjik oldunuz mu?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
f)Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
g)Kendinizi yıpranmış hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
h)Mutlu bir insan oldunuz mu?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
ı)Yorgunluk hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
j)Sağlığınız sosyal aktivitelerinizi sınırladı mı? (arkadaşları veya yakın akrabaları ziyaret etmek gibi)	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Yorum: