



Araştırma Makalesi

Ankara Med J, 2021;(2):261-273 // doi 10.5505/amj.2021.24572

HİPOTİROİDİZMİ BULUNAN HASTALARDA LEVOTİROKSİN TEDAVİSİNE UYUM VE UYUMU ETKİLEYEN FAKTÖRLER ADHERENCE TO LEVOTHYROXINE TREATMENT AND FACTORS RELATED WITH ADHERENCE IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM

 Ahmet Dirikoç¹,  Birgül Genç²,  Didem Özdemir¹,  Abbas Ali Tam¹
 Oya Topaloğlu¹,  Reyhan Ersoy¹,  Bekir Cakir¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Anabilim Dalı

²Ankara Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Yazışma Adresi / Correspondence:

Prof. Dr. Didem Özdemir (e-posta: sendidem2002@yahoo.com)

Gelis Tarihi: 22.12.2020 // Kabul Tarihi: 04.05.2021



Öz

Amaç: Bu çalışmada hipotiroidi nedeniyle levotiroksin alan hastalarda ilaç kullanım şeklinin, ilaca uyumun ve ilaç uyumunu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Primer hipotiroidi nedeniyle levotiroksin kullanan 18 yaşın üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, levotiroksin kullanma alışkanlıkları anket yoluyla değerlendirilmiştir. İlaç uyumu, ilacı kullanmama/atlama sıklığı sorusuna asla/nadiren cevabı verenlerde yüksek, ara sıra cevabı verenlerde orta, sıklıkla/çoğu zaman cevabı verenlerde düşük olarak tanımlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 282'si (%84,18) kadın, 53'ü (%15,82) erkek toplam 335 hasta alındı. Yaş ortalaması $47,36 \pm 12,50$ idi. Hastaların 330'u (%98,50) levotiroksini sabah, 332'si (%99,10) aç karnına alıyordu. 8 (%2,41) hasta ilacı yemekten hemen önce alıyordu, 66 (%19,88) hastada ilaçla yemek arasındaki süre 15 dk. idi. Levotiroksin emilimini etkileyebilecek ilaç kullanan 145 (%45,03) hastadan %66,66'sı ilaç-levotiroksin arasında 2 saatten az süre bırakıyordu. İlaç uyumu 218 (%65,08) hastada yüksek, 98 (%29,25) hastada orta, 19 (%5,67) hastada düşüktü. İlaç uyumu ile demografik özellikler, hipotiroidi nedenleri, hastalık süresi, kronik hastalık varlığı ve tiroid hormonları arasında ilişki saptanmadı. İleri eğitim düzeyi ve ailede tiroid hastalığı varlığı yüksek ilaç uyumu ile ilişkiliydi (sırasıyla $p=0,008$ ve $p=0,013$).

Sonuç: Bu çalışmada hipotiroidi hastalarının %34,92'sinin ilaç uyumunun düşük-orta düzeyde olduğu görülmüştür. Hastaların %22,29'unun ilaçla yemek arasında yeterli süre bırakmadığı, levotiroksin emilimini etkileyebilecek ilaç kullananların da önemli bir kısmının iki ilaç arasında yeterli süre beklemediği saptanmıştır. Hipotiroidinin etkin tedavi edilmesi için hastaların hipotiroidi ve ilaç kullanımını hakkında bilgilendirilmesi ve ilaç uyumunun artırılması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidizm, levotiroksin, tedavi uyumu, ilaç uyumu.

Abstract

Objectives: We aimed to evaluate adherence and determine the factors that are related to adherence in patients on levothyroxine therapy.

Materials and Methods: Patients older than 18 years old and using levothyroxine for primary hypothyroidism were recruited. Demographical and clinical features, practices of using levothyroxine, and compliance were evaluated through a questionnaire. Those who answered the frequency of not using/skipping the drug as never/rarely, sometimes, and frequently/often were grouped as high, medium, and low adherence, respectively.

Results: Data of 335 patients -282(84.18%) female and 53(15.82%) - male, with a mean age of 47.36 ± 12.50 were analyzed. 330 (98.50%) patients were taking levothyroxine in the morning, and 332 (99.10%) were taking fast. 8(%2.41) patients were taking the drug just before the meal, and 66(19.88%) were taking it in 15 minutes. 66.66% of 145 patients using a medication that interferes with the absorption of levothyroxine were using it less than 2 hours of levothyroxine. There were 218 (65.08%) high, 98 (29.25%) medium and 19 (5.67%) low adherence patients. Drug adherence was not associated with demographical features, the cause and duration of hypothyroidism, the presence of comorbid disease, and thyroid hormones. Higher education level and familial thyroid disease were associated with high adherence ($p=0.008$ and $p=0.013$, respectively).

Conclusion: Drug adherence was medium/ low in 34.92% of hypothyroid patients. A considerable amount of patients did not leave enough time between levothyroxine and meal or other medications. For effective treatment of hypothyroidism, it is important to inform patients about hypothyroidism and levothyroxine use and increase drug compliance.

Keywords: Hypothyroidism, levothyroxine, treatment adherence, drug adherence.

Giriş

Hipotiroidi tüm dünyada en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur ve tiroid bezi tarafından salgılanan tiroid hormonlarında eksiklik şeklinde tanımlanır. Hastaların %99'undan fazlasında hipotiroidi nedeni tiroid bezi ilişkili-primer hipotiroidi iken nadiren sekonder- santral hipotiroidi görülebilir. Tüm dünyada en sık hipotiroidi nedeni iyot eksikliğidir. İyot yeterli bölgelerde ise otoimmün hipotiroidi (Hashimoto tiroiditi) en sık nedendir.^{1,2} Daha az sıklıkla görülen diğer nedenler tiroid cerrahisi, radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi, tiroiditler, ilaçlar ve boyuna radyoterapi olarak sayılabilir.³ Hipotiroidi sıklığı ülkelere göre değişmekle birlikte genel popülasyonda %5 civarındadır.^{2,4} Primer hipotiroidi kadınlarda erkeklere göre 8-9 kat daha fazla görülür ve prevalansı yaşla birlikte artar.²

Hipotiroidi oral yolla tedavi edilebilen nadir hormon eksikliklerindedir ve standart tedavisi levotiroksin (LT4) replasmanıdır.^{3,5,6} Oral LT4'ün %70-80'i gastrointestinal sistemden emilir. Yarı ömrünün yaklaşık 7 gün olması günde bir kere alınmasının yeterli olmasını sağlar. Optimal ilaç dozu ayarlandığında yan etkisi oldukça azdır. Levotiroksin yiyeceklerle birlikte alındığında emilimi bozulabileceğinden kahvaltudan en az 60 dk önce veya son yemekten en az 3 saat sonra olmak kaydıyla yatmadan önce alınması önerilmektedir.⁶ Tedavide amaç semptomları azaltmak ve uzun dönem komplikasyonları önlemektir. Tedavi başlama dozu hastanın yaşına, komorbid hastalıklarına, hipotiroidi nedeni ve ciddiyetine göre değişir. Yaşlı hastalarda ve koroner arter hastalığı varlığında 25-50 mcg/gün gibi dozlarda başlanması önerilirken, genç hastalarda ve ciddi komorbiditesi olmayanlarda tam replasman dozu ile başlanabilir. Subklinik hipotiroidide 50-75 mcg ile tedavi başlanması önerilmektedir. Tedavi başladıktan veya doz değişimi yapıldıktan sonra 6-8 hafta aralarla serum tirotropin (TSH) ölçümü yapılması ve sonuca göre doz titre edilmesi gerekmektedir.^{3,6} Uygun doz ve kullanım şekli ile birçok hastada tiroid hormonlarında stabilizasyon sağlansa da yıllar içerisinde hastalık seyrinde ilerleme, tiroid hormon metabolizmasında değişikliklere yol açabilecek hastalık veya ilaç kullanımı, beden kitle indeksinde (BKİ) değişiklikler, beslenme alışkanlıklarında değişiklikler ve ilaca uyumda sorunlar gibi farklı nedenlerle doz değişikliği gerekebilir.⁷

Hipotiroidi tedavi edilmediği takdirde vücutta tüm metabolik olaylarda yavaşlama ve interstisiyel dokularda glikozaminoglikan birikimi nedeniyle kardiyovasküler sistem, kas iskelet sistemi, gastrointestinal sistem başta olmak üzere birçok sistemde olumsuz etki yapar. Daha ciddi ve uzun süreli hipotiroidide görülebilecek olan miksödem koma, hipotermi, bradikardi, elektrolit bozuklukları, hiperkapni ve koma ile seyreden hayatı tehdit eden bir durumdur. Kullanımı kolay, ucuz ve yan etkisi az olan LT4 ile etkin bir şekilde tedavi edilebilmesine karşın birçok kronik hastalıkta olduğu gibi hipotiroidi tedavisinde de bazı hastalarda tedavi uyumunda sorun yaşanmaktadır.

İlaç tedavisine uyum, hastanın ilaçlarının reçete edilmesi, ilaçlara başlama, devam etme ve ilaçları sonlandırma süreçlerinde önerilenleri uygulama kararlarının tümünü kapsar.⁸ Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre gelişmiş ülkelerde kronik hastalığı olan hastaların sadece %50'si tedavilerine uyum göstermektedir.⁹ Kronik hastalıklarda yüksek ilaç uyumu hem hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin azalmasını hem de hospitalizasyon ve acil durumları azaltarak sağlık harcamalarının azaltılmasını sağlayan bir faktördür.¹⁰⁻¹² Kronik bir hastalık olan hipotiroidide ilaç uyumsuzluğu semptomların ortaya çıkmasına veya kötüleşmesine neden olabilir. Diğer hastalıklarda olduğu gibi hipotiroidide de hasta-ilişkili, hastalık ilişkili veya hekim ilişkili ilaç uyumsuzluğu olabilir.¹³ Bu çalışmada hipotiroidi nedeniyle levotiroksin kullanan hastalarda ilaca uyumun değerlendirilmesi ve ilaç uyumu düşüklüğüne neden olabilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmaya 01.12.2019 ile 01.04.2020 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğine başvuran 18 yaşın üzerinde, hipotiroidi tanısı olan ve LT4 kullanan hastalar alınmıştır. Tüm hastalara iki bölümden oluşan bir anket uygulanmıştır. İlk bölümde yaş, cinsiyet, çalışma durumu, eğitim durumu, evlilik durumu, sigara ve alkol kullanımı, ailede tiroid hastalığı, tiroide yönelik cerrahi öyküsü, hipotiroidi nedeni, hipotiroidi süresi, son kullandığı levotiroksin dozu, kronik hastalık varlığı (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabet, dislipidemi, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, malignite, vb.) ve nöro-psikiyatrik hastalık varlığı sorgulanmıştır.

İkinci bölümde hastaların ilaç kullanma alışkanlıklarını ve uyumlarını değerlendirmek amacıyla sorular sorulmuştur. Bu bölümde yer alan sorular tablo 1'de görülmektedir.

Anketi tamamlayan hastaların boy ve kilo ölçümleri yapılarak, BKİ'leri hesaplanmıştır. Ek olarak hastaların son ölçülen serum serbest triiodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), antitiroid peroksidaz antikor (anti-TPO), antitiroglobulin antikor (anti-Tg) değerlerine hastane bilgi sisteminden ulaşılarak kayıt edilmiştir. İlaç kullanmama/atlama sıklığı ile ilgili sorulan soruya asla/nadiren cevabı veren hastalar ilaç uyumu yüksek, arasıra şeklinde cevap verenler ilaç uyumu orta, sıklıkla/çoğu zaman cevabı verenler ilaç uyumu düşük olarak tanımlanmıştır. Tüm hastalardan gönüllü olur formu alınmıştır.

İstatistik analiz

Araştırma sonucunda elde edilen veriler SPSS 20 paket programı ile analiz edilmiştir. Sayısal verilerin normal dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Kategorik veriler sayı ve % ile ifade edilmiştir. Grup karşılaştırmalarında sayısal değişkenler için

student t testi, kategorik değişkenler için ki kare testi kullanılmıştır. p değerinin 0.05 altında olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 2’de verilmiştir. Hastaların 282’si (%84,18) kadın, 53’ü (%15,82) erkekti ve yaş ortalaması $47,36 \pm 12,50$ idi. 109 (%32,54) hasta ilkokul, 37 (%11,04) hasta ortaokul, 75 (%22,39) hasta lise ve 114 (%34,03) hasta üniversite veya lisansüstü mezunu olduğunu belirtti. 68 (%20,30) hasta aktif sigara içiyor, 24 (%7,16) hasta ise düzenli alkol kullanıyordu. Daha önce tiroid ameliyatı öyküsü 122 (%36,42) hastada mevcuttu. Hastaların 150’si hipotiroidi nedenini biliyordu ve bunlar arasında da en sık hipotiroidi nedenleri tiroid cerrahisi ve Hashimoto tiroiditi idi (sırasıyla %42,67 ve %42,00). Ortalama hastalık süresi $7,62 \pm 7,38$ yıl olarak bulundu. Hastaların 96’sında (%28,66) en az bir kronik hastalık eşlik ediyordu. Ortalama BKİ $29,09 \pm 6,41$ kg/m² olarak saptandı. Anti-TPO pozitifliği 109 (%32,54) hastada, anti-Tg pozitifliği 94 (%28,06) hastada saptandı. Ortalama levotiroksin dozu $99,08 \pm 45,94$ mc/gün idi.

Hastaların levotiroksin kullanımına ilişkin sorulara verdikleri cevaplar tablo 3’de gösterilmiştir. 292 (%89,57) hasta ilacı oda ısısında saklarken, 34 (%10,43) hasta buzdolabında saklıyordu. Hastaların 330’u (%98,50) ilacı sabah, 332’si (%99,10) aç karnına alıyordu. Aç karnına alanların yemekten ne kadar önce aldıkları sorulduğunda 66’sı (%19,88) 15 dk, 170’i (%51,20) 30 dk, 25’i (%7,53) 45 dakika, 63’ü (%18,98) en az 1 saat önce aldıklarını, 8’i (%2,41) ise yemekten hemen önce veya yemek arasında aldığını belirtti. Levotiroksin emilimini etkileyebilecek ilaç kullanımı sorgulandığında 145 (%45,03) hastanın bu tür ilaçları aldığı, bunların %28,20’sinin levotiroksin tedavisi ile beraber ve %38,46’sının 2 saatten az ara ile aldığı öğrenildi. Hastaların 122’si (%40,53) daha önce ilacı almayı unuttuğunu belirtti. Hastaların 26’sı (%8,36) ilacı daha önce doktor tavsiyesi olmadan kestiğini belirtti. 107 (%37,03) hastada en son kontrol ve ilaç dozu düzenlenme zamanı 6 aydan uzundu. İlaç kullanmama veya atlama sıklığı sorulduğunda 218 (%65,08) hasta nadiren/asla (ilaç uyumu yüksek), 98 (%29,25) hasta arasıra (ilaç uyumu orta), 19 (%5,67) hasta sıklıkla/çoğu zaman (ilaç uyumu düşük) olarak cevap verdi.

Tablo 1. Levotiroksin kullanma alışkanlığı ve uyum değerlendirme anketi

Hipotiroidi ilacınızı nasıl saklıyorsunuz? Oda ısısında (25 C°) Buzdolabında
Hipotiroidi ilacınızı hangi öğünde alırsınız? Sabah Öğle Akşam Herhangi bir zamanda
Hipotiroidi ilacını nasıl alırsınız? Aç karnına Tok karnına Herhangi bir zamanda
Hipotiroidi ilacını aç alıyorsanız yemekten ne kadar önce alırsınız? Yemekten hemen önce 15 dakika 30 dakika 45 dakika 1 saat
Aşağıdaki ilaçları kullanıyor musunuz? Proton pompa inhibitörleri Antiasitler Demir preparatları Sukralfat Kalsiyum preparatları Kolestiramin
Yukarıdaki ilaçlardan birini alıyorsanız levotiroksin ile arasında ne kadar süre bırakıyorsunuz? Birlikte alıyor 2 saatten az k 2-4 saat 4 saatten fazla
Hipotiroidi ilacınızı almayı unuttuğunuz oluyor mu? Evet Hayır
Hipotiroidi ilacınızı doktor tavsiyesi olmadan kestiğiniz oldu mu? Evet Hayır
Hipotiroidi ilacınızı doktora reçete ettirememeniz nedeniyle ara verdiğiniz oldu mu? Evet Hayır
İlacı kullanmadığımız/atladığımız oluyor mu? Asla /nadiren Ara sıra Sıklıkla/çoğu zaman
Hipotiroidi ilacınızın dozu doktor tarafından en son ne zaman düzenlendi? 0-3 ay 4-6 > 6 ay

Tablo 2. Tüm hastalarda ve ilaç uyumu yüksek, orta ve düşük hastalarda demografik, klinik ve laboratuvar bulguları

	Tüm hastalar	İlaç uyumu yüksek (n=218) (%65,08)	İlaç uyumu orta (n=98) (%29,25)	İlaç uyumu düşük (n=19) (%5,67)	p
Cinsiyet					
Kadın	282 (%84,18)	184 (%84,40)	82 (%83,67)	16 (%84,21)	0,987
Erkek	53 (%15,82)	34 (%15,60)	16 (%24,33)	3 (%15,79)	
Yaş	47,36±12,5	47,63±12,50	46,95±11,93	46,47±17,04	0,861
Eğitim durumu					
İlköğretim	109 (%32,54)	70 (%32,11)	30 (%30,61)	9 (%47,37)	0,008
Ortaokul	37 (%11,04)	14 (%6,42)	19 (%19,39)	4 (%21,05)	
Lise	75 (%22,39)	54 (%24,77)	19 (%19,39)	2 (%10,53)	
Üniversite ve üstü	114 (%34,03)	80 (%36,70)	30 (%30,61)	4 (%21,05)	
Evlilik durumu					
Evli	275 (%82,09)	181 (%83,03)	81 (%82,65)	13 (%68,42)	0,535
Bekar	45 (%13,43)	28 (%12,84)	12 (%12,25)	5 (%26,32)	
Diğer	15 (%4,48)	9 (%4,13)	5 (%5,10)	1 (%5,26)	
Çalışma durumu					
Çalışıyor	118 (%35,22)	80 (%36,70)	35 (%35,72)	3 (%15,79)	0,104
Çalışmıyor	165 (%49,26)	99 (%45,41)	52 (%53,06)	14 (%73,68)	
Emekli	52 (%15,52)	39 (%17,89)	11 (%11,22)	2 (%10,53)	
Sigara					
Evet	68 (%20,30)	42 (%19,27)	22 (%22,45)	4 (%21,05)	0,806
Hayır	267 (%79,70)	176 (%80,73)	76 (%77,65)	15 (%78,95)	
Alkol					
Evet	24 (%7,16)	19 (%8,72)	5 (%5,10)	-	0,237
Hayır	311 (%92,84)	199 (%91,28)	93 (%94,90)	19 (%100,0)	
Ailede tiroid hastalığı					
Evet	175 (%52,24)	110 (%50,46)	57 (%58,16)	8 (%42,11)	0,013
Hayır	118 (%35,22)	87 (%39,91)	26 (%26,53)	5 (%26,32)	
Bilmiyor	42 (%12,54)	21 (%9,63)	15 (%15,31)	6 (%31,57)	
Tiroid ameliyatı öyküsü					
Evet	122 (%36,42)	83 (%38,07)	30 (%30,61)	9 (%47,37)	0,263
Hayır	213 (%63,58)	135 (%61,93)	68 (%69,49)	10 (%52,63)	
Hipotiroidi nedeni (n=150)					
Hashimoto tiroiditi	63 (%42,00)	45 (%42,86)	15 (%42,86)	3 (%30,00)	0,739
Tiroid cerrahisi	64 (%42,67)	43 (%40,95)	15 (%42,86)	6 (%60,00)	
RAI/ boyuna radyasyon tedavisi	4 (%2,67)	4 (%3,81)	-	-	
Ciddi iyot eksikliği/ fazlalığı	10 (%6,66)	8 (%7,62)	2 (%5,71)	-	
İlaçlar	5 (%3,33)	3 (%2,86)	1 (%2,86)	1 (%10,00)	
Doğumsal nedenler	4 (%2,67)	2 (%1,90)	2 (%5,71)	-	
Hipotiroidi hastalık süresi (yıl)	7,62±-7,38	7,92±-7,50	7,03±-6,65	7,21±-9,50	
Ek kronik hastalık					
Var	96 (%28,7)	61 (%27,98)	25 (%25,51)	10 (%52,63)	0,053
Yok	239 (%71,3)	157 (%72,02)	73 (%74,49)	9 (%47,37)	
Nöro-psikiyatrik hastalık					
Var	32 (%9,6)	15 (%6,88)	15 (%15,30)	2 (%10,53)	0,062
Yok	303 (%90,4)	203 (%93,12)	83 (%84,70)	17 (%89,47)	
Boy (cm)	163,37±7,33	163,60±7,33	162,96±5,79	162,79±8,97	0,726
Kilo (kg)	77,50±17,02	77,35±17,21	77,25±17,23	80,33±14,08	0,728
BKİ (kg/m²)	29,09±6,41	28,92±6,28	29,18±6,78	30,62±6,17	0,537
TSH (µIU/mL)	4,62±13,75	3,40±8,84	7,14±20,84	5,79±13,14	0,076
sT3 (pg/mL)	2,97±0,52	2,97±0,51	2,98±0,57	2,92±0,31	0,912
sT4 (ng/dl)	1,27±0,28	1,28±0,26	1,26±0,33	1,23±0,30	0,677
Anti-TPO pozitifliği	109 (%32,54)	70 (%32,11)	36 (%36,73)	3 (%15,79)	0,199

Anti-Tg pozitifliği	94 (%28,06)	56 (%25,68)	36 (%36,73)	2 (%10,53)	0,028
Levotiroksin dozu (mcg/gün) (n=239)	99,08±45,94	101,45±45,58	95,36±48,16	88,64±35,99	0,486

RAİ: Radyoaktif iyot, BKİ: beden kitle indeksi, TSH: Tirotropin, sT3: serbest triiodotiroksin, sT4: serbest tiroksin, Anti-TPO: antitiroid peroksidaz antikor, Anti-Tg: antitiroglobulin.

İlaç uyumu yüksek, orta ve düşük hastalar karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması, evlilik durumu, çalışma durumu, sigara ve alkol kullanımı açısından fark saptanmadı (Tablo 2). İlaç uyum grupları arasında eğitim durumu açısından fark vardı (p=0,008). İlaç uyumu düşük olanlarda ilköğretim mezunu olanların oranı diğer gruplardan yüksekken, ilaç uyumu yüksek olanlarda üniversite ve üstü eğitimi olanların oranı yüksekti. Ailede tiroid hastalığı varlığı ilaç uyumu yüksek olanlarda %50,46, orta olanlarda %58,16 ve düşük olanlarda %42,11 idi (p=0,013). Hipotiroidi nedenleri dağılımı ve ortalama hastalık süresi gruplar arasında benzerdi (sırasıyla p=0,457 ve p=0,592). İlaç uyumu düşük olanlarda eşlik eden kronik hastalık varlığı, ilaç uyumu yüksek ve orta olanlardan daha fazlaydı, fakat fark istatistiksel anlamlı değildi (sırasıyla %52,63, %27,98 ve %25,51, p=0,053). Gruplarda ortalama BKİ, TSH, sT3, sT4, anti-TPO pozitifliği ve levotiroksin dozu açısından fark saptanmadı. Anti-Tg pozitifliği ilaç uyumu orta grupta en yüksek, ilaç uyumu düşük grupta en düşüktü (p=0,028).

Gruplar arasında LT4 kullanma alışkanlıkları ve uyumları karşılaştırıldığında, ilacı saklama koşulları, alındığı öğün, kullanıldığı zaman, yemek öncesi süre, ilaç emilimini etkileyecek ilaç kullanımı ve bu tedavilerin alınma zamanı açısından fark yoktu (Tablo 3). İlaç uyumu yüksek hastaların %23,23'ü, orta hastaların %78,16'sı, düşük hastaların %50,00'ü daha önce ilacı almayı unuttuğunu ifade etti (p<0,001). Doktor tavsiyesi olmadan LT4 tedavisini kesme oranı ve son ilaç dozu düzenleme zamanı gruplar arasında benzerdi (sırasıyla p=0,120 ve p=0,827).

Tablo 3. Tüm hastalarda ve ilaç uyumu yüksek, orta ve düşük hastalarda levotiroksin kullanma alışkanlıkları ve uyumları

	Tüm hastalar	İlaç uyumu yüksek	İlaç uyumu orta	İlaç uyumu düşük	p
LT4 saklama koşulları (n=326)					
Oda ısısında (25 C°)	292 (%89,57)	193 (%91,04)	82 (%86,31)	17 (%89,47)	0,457
Buzdolabında	34 (%10,43)	19 (%8,96)	13 (%13,69)	2 (%10,53)	
LT4 alındığı öğün					
Sabah	330 (%98,50)	213 (%97,70)	98 (%100,00)	19 (%100,00)	0,843
Öğle	1 (%0,32)	1 (%0,46)	-	-	
Akşam	2 (%0,59)	2 (%0,92)	-	-	
Herhangi bir zamanda	2 (%0,59)	2 (%0,92)	-	-	
LT4 -yemek ilişkisi					
Aç karnına	332 (%99,10)	216 (%99,08)	97 (%98,98)	19 (%100,00)	0,907
Tok karnına	2 (%0,60)	1 (%0,46)	1 (%1,02)	-	
Herhangi bir zamanda	1 (%0,30)	1 (%0,46)	-	-	

LT4 -yemek arası süre (n=332)					
Yemekten hemen önce	8 (%2,41)	5 (%2,32)	3 (%3,09)	-	0,418
15 dakika	66 (%19,88)	36 (%16,67)	26 (%26,80)	4 (%21,05)	
30 dakika	170 (%51,20)	114 (%52,77)	45 (%46,40)	11 (%57,90)	
45 dakika	25 (%7,53)	16 (%7,41)	9 (%9,28)	-	
1 saat	63 (%18,98)	45 (%20,83)	14 (%14,43)	4 (%21,05)	
LT4 emilimini etkileyecek ilaç kullanımı (n=322)					
Evet	145 (%45,03)	92 (%44,23)	44 (%45,83)	9 (%50,00)	0,879
Hayır	177 (%54,07)	116 (%55,77)	52 (%54,17)	9 (%50,00)	
LT4 - LT4 emilimini etkileyecek ilaç arası süre (n=117)					
Birlikte	33 (%28,20)	20 (%25,31)	11 (%36,67)	2 (%25,00)	0,121
2 saatten az	45 (%38,46)	27 (%34,18)	12 (%40,00)	6 (%75,00)	
2-4 saat	19 (%16,24)	17 (%21,52)	2 (%6,66)	-	
4 saatten fazla	20 (%17,10)	15 (%18,99)	5 (%16,67)	-	
LT4 almayı unutma (n=301)					
Evet	122 (%40,53)	46 (%23,23)	68 (%78,16)	8 (%50,00)	<0,001
Hayır	179 (%59,47)	152 (%76,77)	19 (%21,84)	8 (%50,00)	
LT4'ü doktor tavsiyesi olmadan kesme (n=311)					
Evet	26 (%8,36)	12 (%5,97)	12 (%12,63)	2 (%13,33)	0,120
Hayır	285 (%91,64)	189 (%94,03)	83 (%87,37)	13 (%86,67)	
LT4 reçete ettirmeme nedeniyle ara verme (n=327)					
Evet	30 (%9,17)	8 (%2,74)	18 (%18,95)	4 (%22,22)	<0,001
Hayır	297 (%90,83)	206 (%96,26)	77 (%81,05)	14 (%77,78)	
Son LT4 doz düzenlenme zamanı (n=289)					
0-3	120 (%41,52)	81 (%42,86)	33 (%39,28)	6 (%37,50)	0,827
3-6	62 (%21,45)	40 (%21,16)	17 (%20,24)	5 (%31,25)	
>6 ay	107 (%37,03)	68 (%35,98)	34 (%40,48)	5 (%31,25)	

LT4: Levotiroksin

Tartışma

Bu çalışmada hipotiroidisi olan hastaların %34,92'sinin ilaç tedavisine uyumlarının düşük veya orta olduğu, ilaç uyumsuzluğunun eğitim durumu ve ailede tiroid hastalığı varlığı ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Levotiroksin alan hastalarda tedavi başarısızlığının ve tedaviye rağmen yüksek TSH değerlerinin en sık nedeni tedaviye uyumsuzluktur.¹⁴ Briesacher ve ark. geniş çaplı bir çalışmada hipotiroidi dahil farklı 7 kronik hastalıkta ilaç uyumunu karşılaştırmış ve ilaç tedavisinin ilk 1 yılında %80'den fazla ilaç uyumu oranını %72,3 ile en yüksek hipertansiyon tedavisinde saptarken, hipotiroidili hastalarda bu oran %68,4 olarak

bildirilmiştir.¹⁵ Bu çalışmada hipotiroidili hastalarda 60 yaş altında olmak daha düşük tedavi uyumu ile ilişkili bulunurken, daha önce hipotiroidi için tedavi almış olmanın yüksek ilaç uyumu ile ilişkili olduğu görülmüştür. Komorbid hastalıkların sayısı ile ilaç uyumu arasında ise ilişki saptanmamıştır. Başka bir çalışmada ise hipotiroidisi olan 185 hastanın %34'ünde kendi kendilerine tedaviyi bırakma hikayesi olduğu ve daha sonra tekrar başladığı bildirilmiştir.¹⁶ İlaç uyumunun Modisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) anketi ile değerlendirildiği ve İtalya'da yapılan bir çalışmada 293 hastanın %23,9'unda düşük, %38,6'sında orta ve %37,5'inde yüksek ilaç uyumu saptanmıştır.¹⁷ Benzer şekilde 289 hastanın alındığı bir çalışmada da düşük, orta ve yüksek ilaç uyumu sırasıyla %27,3, %40,4 ve %32,2 olarak bulunmuştur.¹⁸ Bu çalışmada erkeklerde, ilaç kullanım süresi 5 yıl üzerinde olanlarda, doktor kontrollerine düzenli gidenlerde, hastalık ve ilaç hakkında bilgilendirilenlerde, ilaca ulaşmak için yardıma ihtiyacı olmayanlarda, yoğun iş yaşamı olmayanlarda, ilacı ödemede sorun yaşamayanlarda ilaç uyumu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hipotiroidili hastalarda tablet ve likit LT4 preparatlarına uyumun karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada ise 320 hastanın %87,2'sinin tedaviye uyum gösterdiği, uyumun likit LT4 alanlarda %88,2 iken tablet alanlarda %86,2 olduğu bildirilmiştir.¹⁹ Yakın zamanda Lübnan'da yapılan, 337 hastanın anket yöntemi ile değerlendirildiği bir çalışmada ise yüksek ilaç uyumu %14,5, orta derecede ilaç uyumu %30,6 ve düşük ilaç uyumu %54,9 olarak bildirilmiştir.²⁰ Bu çalışmada düşük ilaç uyumu oranının daha önceki çalışmalardan ve bizim çalışmamızdan oldukça yüksek bulunmasının nedenlerinden biri ilaç uyumsuzluğu kriterlerinin katı bir şekilde belirlenmesi olabilir. Ek olarak emekli hastalarda, düzenli TSH ölçümü yaptıranlarda, TSH normal değerini bilenlerde, doktor randevularını aksatmayanlarda ve herhangi bir ek hastalığı olmayanlarda ilaç uyumu daha yüksek bulunmuştur. Yaş ve hipotiroidi süresi ile uyum skoru arasında da pozitif bir korelasyon bildirilmiştir. Tiroidektomi öyküsü olan hastaların ise uyum skorlarının olmayanlara göre yüksek olduğu görülmüştür. Amerika'da ilaç kullanımının sağlık sistemi ve sağlık sigortası kayıtlarının incelenmesi yoluyla değerlendirildiği geniş çaplı bir çalışmada 1 yıl içerisinde günlerin %80'inden fazlasında ilaç kullanan hastalar uyumlu olarak tanımlandığında ilaç uyumu olan hastaların oranı sadece %45,9 bulunmuştur.¹² İleri yaş, erkek cinsiyet, düşük komorbidite indeksi ve tanının endokrinolog tarafından konması ile uyum arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada sonuçların sadece sağlık kayıtlarının incelenmesi yoluyla alınması önemli bir kısıtlılıktır. Biz çalışmamızda hastaların yaşı, cinsiyeti, hipotiroidi nedeni, tiroid ameliyatı öyküsü ve komorbid hastalık varlığı ile ilaç uyumu arasında bir ilişki saptamadık. İlaç uyumu yüksek olan grupta her ne kadar hastalık süresi daha uzunsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İlaç uyumu yüksek hastalarda üniversite ve üstü eğitim alma oranının ilaç uyumu düşük ve orta hastalara göre daha yüksek olması bu hastaların hastalık hakkında daha bilinçli ve bilgili olmalarına bağlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca bu hastaların hekime ve ilaca ulaşma olanaklarının da daha fazla olması bu sonucu doğurmuş olabilir. Çalışmamızda, ailede tiroid hastalığı varlığı ilaç uyumunun yüksek olmasını etkileyen bir diğer faktördü. Bu kişilerin tiroid hastalıklarının önemi ve uygun tedavi edilmediğinde doğabilecek sonuçlar konusunda farkındalıklarının daha yüksek olması ilaç uyumunu arttıran bir faktör olabilir. Daha önce levotiroksin almayı unuttunuz mu sorusuna evet yanıtı verenlerde ve ilacı bittiği halde doktora yazdırmayıp ara vermiş olanlarda ilaç uyumunun daha düşük olduğu görüldü.

Literatürde az sayıda çalışmada tiroidektomi öyküsünün LT4 uyumuna etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Schifferdecker ve ark tarafından yapılan çalışmada ötiroid guatr nedeniyle supresif LT4 alan hastaların %34'ü kendiliğinden ilacı bırakırken, tiroidektomi nedeniyle LT4 kullananlarda bu oranın %17 olduğu bildirilmiştir.¹⁶ Bir başka çalışmada 337 hasta değerlendirilmiş, uyum skoru tiroidektomi öyküsü olanlarda olmayanlara oranla yüksek olsa da istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.²⁰ Tiroidektomi olan hastaların tiroid bezi yokluğunun sonuçları hakkında daha fazla farkındalığa sahip olmalarının daha yüksek ilaç uyumuna neden olabileceği düşünülmüştür. Tiroid kanseri nedeniyle LT4 kullanan hastaların alındığı bir çalışmada ilaç uyumu Medication Adherence Report Scale (MARS) ile değerlendirilmiş ve hastaların %51.7'sinin ilaca uyumsuz olduğu bildirilmiştir.²¹ Yakın zamanda ülkemizde yapılan ve 197 tiroid kanserli hastanın alındığı bir diğer çalışmada ise %39.1 hastada MARS ile değerlendirilen ilaç uyumu düşük bulunmuştur.²² Bununla birlikte literatürde histopatoloji sonucu benign ve malign olan hastalarda ilaç uyumunun karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Hipotiroidi tedavisinde istenilen TSH hedeflerine ulaşamamanın önemli nedenlerinden biri de LT4'ün uygun şekilde kullanılmamasıdır. Mc Millan ve ark tarafından yapılan ve 925 hastanın alındığı bir çalışmada hastaların önemli bir kısmının LT4 uygun şekilde almadığı, %21'den fazlasının yemekten en az 30 dakika önce alınması önerisine uymadığı görülmüştür.²³ Bir başka çalışmada ise hastaların neredeyse hepsinin (%98,5) ilacı sabah aldığı, %91'inin yemek öncesi aldığı fakat sadece %49'unun ilaç alımı ile yemek arasında süre bıraktığı belirlenmiştir.²⁰ Kumar ve ark. 250 hastayı değerlendirdikleri çalışmada hastaların %97,6'sının ilacı sabah aç karnına aldığı, fakat %20,4'ünün ilaç ile yemek arasında en az 30 dk. bırakmadığını bildirmiştir.²⁴ Bizim çalışmamızda bu sonuçlara benzer şekilde hastalarımızın %98,50'si ilacı sabah ve %99,10'u aç karnına alıyordu fakat %22,29'u ilaç alımı ile yemek arasında 30 dakikadan az bekliyordu. Ek olarak LT4 emilimini olumsuz etkileyecek ilaç kullananların sadece üçte biri ilaçlar arasında 2 saatten uzun aralık bırakmaktaydı.

Birçok çalışmada kronik hastalıklarda hastalık hakkında yeterli bilgilendirme yapılmasının ilaç uyumunu arttırdığı gösterilmiştir.^{25,26} Hipotiroidide ilaç uyumunun sorgulandığı bir çalışmada hastalığı hakkında yeterli bilgiye sahip olduğunu düşünenlerde yeterli bilgi sahibi olmadığını düşünenlere oranla ilaç uyumu anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.²⁰ Benzer şekilde Kumar ve ark tarafından yapılan çalışmada takip eden hekim tarafından hastalık hakkında ve ilaç hakkında bilgilendirilen hastaların ilaç uyum oranlarının belirgin şekilde yüksek olduğu görülmüştür.¹⁸ Bu nedenle ilaç uyumunu arttırmada doktor-hasta ilişkilerinin güçlendirilmesi ve hastaya hastalığı ve kullanacağı ilaç hakkında gerekli bilginin verilmesi önemli rol oynar. Bu bilgilendirmenin bizzat sağlık personeli tarafından yapılması daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Nitekim hipotiroidi tedavisi alan 332 hastanın alındığı bir çalışmada hastalara kitapçık dağıtılarak eğitim verilmesinin tedaviye uyum üzerinde herhangi bir anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiştir.²⁷

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı anket çalışması olması nedeniyle verilerin hasta beyanına dayanarak elde edilmiş olmasıdır. Hastaların olan yerine olması gerekeni söyleme eğilimleri nedeniyle ilaç uyumsuzluğu saptanandan daha yüksek olabilir. Hasta beyanı ile birlikte reçetelenen veya eczaneden alınan ilaç miktarının değerlendirilmesi daha doğru sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Bununla birlikte ülkemizde LT4 ilacını reçete yazdırmadan ve kayıtlara girmeden alma oranının da yüksek olduğu bilinmelidir. Bir diğer önemli kısıtlılık çalışmamızda valide edilmiş bir tedavi uyum anketi kullanılmamış olmasıdır. İlaç uyumu yanında LT4 kullanma alışkanlıklarını da değerlendirdiğimiz çalışmamızda anket süresini uzatmamak ve hastaların ankete katılma oranını arttırmak için mümkün olduğunca az sayıda soru ile ilaç uyumu düzeyini pratik bir şekilde değerlendirmek istedik. Bu nedenle ilacı kullanmama/atlama sıklığını sorduk. Standardize ve valide edilmiş bir ilaç uyumu anketi uygulanması çalışmamızın değerini arttırabilirdi. Hastaların diğer kronik hastalıkları için devamlı kullandıkları ilaç sayısının değerlendirilmemiş olması bir diğer kısıtlılık olabilir. Ayrıca çalışmamızda ilaç uyumsuzluğuna neden olabilecek hekim ilişkili faktörler, hastaların hastalıkları ve ilaçları hakkında bilgilendirilip bilgilendirilmedikleri veya yeterli bilgiye sahip olduklarını düşünüp düşünmedikleri sorulmamıştır. Bu veriler ilaç uyumunun düşük olmasının nedenlerini ortaya koymaya yardımcı olabilecek parametrelerdendir.

Sonuç olarak hipotiroidi kronik ve tedavi edilmediğinde yaşam kalitesinde azalma ve ciddi komplikasyonlara neden olabilen bir hastalıktır. Buna karşın uygun replasman ile tedavi edilmesi de son derece kolaydır. Bu çalışmada merkezimizde hastaların üçte birinin ilaç uyumunun düşük-orta düzeyde olduğu görülmüştür. Eğitim düzeyi ve ailede tiroid hastalığı varlığı ilaç uyumu ile ilişkili saptanmıştır. Bazı hastalar LT4 ile yemek arasında ve emilimi etkileyebilecek ilaçlar arasında uygun süre bırakmamaktadır. Hipotiroidinin etkin tedavi edilmesi ve ilaç uyum oranının arttırılması için hastaların hastalıkları ve tedavileri hakkında daha ayrıntılı bilgilendirilmesi önemlidir.

Etik onay

Çalışma lokal etik komite tarafından Helsinki Bildirgesine uygun olarak onaylanmıştır (Tarih: 21.11.2019, sayı: E-19-133).

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını beyan ve taahhüt ederler.

Kaynaklar

1. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull* 2011;99:39-51.
2. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther* 2019;36(Suppl 2):47-58.
3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Hipotiroidi, sayfa 40-50, 2020
4. 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;99:923-31.
5. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet* 2017;390(10101):1550-62.
6. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid* 2014;24:1670-751.
7. Duntas LH, Jonklaas J. Levothyroxine Dose Adjustment to Optimise Therapy Throughout a Patient's Lifetime. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl 2):30-46.
8. Ruppap TM, Dobbels F, Lewek P, Matyjaszczyk M, Siebens K, De Geest SM. Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for the Improvement of Medication Adherence. *Int J Behav Med* 2015;22:699-708.
9. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Internet]. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf (Erişim tarihi 13 Aralık 2020)
10. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333:15.
11. Miller TA: Health literacy and adherence to medical treatment in chronic and acute illness: a meta-analysis. *Patient Educ Couns.* 2016;99:1079-86
12. Hepp Z, Lage MJ, Espaillet R, Gossain VV. The association between adherence to levothyroxine and economic and clinical outcomes in patients with hypothyroidism in the US. *Med Econ* 2018;21(9):912-19.
13. Shrestha S, Risal K, Shrestha R, Bhatta RD. Medication adherence to levothyroxine therapy among hypothyroid patients and their clinical outcomes with special reference to thyroid function parameters. *Kathmandu Univ Med J* 2018;62:129-37.
14. Lips DJ, van Reisen MT, Voigt V, Venekamp W. Diagnosis and treatment of levothyroxine pseudomalabsorption. *Neth J Med* 2004;62(4):114-8.
15. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy* 2008;28(4):437-43.

16. Schifferdecker E, Balz F, Jungmann E, Schoffling K. Compliance problems in therapy with levothyroxine. *Med Klin (Munich)* 1990;85(8):477–80.
17. Vezzani S, Giannetta E, Altieri B, et al. An Italian survey of compliance with major guidelines for L-thyroxine of primary hypothyroidism. *Endocr Pract* 2018;24(5):419-28.
18. Kumar R, Shaikat F. Adherence to Levothyroxine Tablet in Patients with Hypothyroidism. *Cureus* 2019;11(5):e4624.
19. Cappelli C, Castello R, Marini F, et al. Adherence to Levothyroxine Treatment Among Patients With Hypothyroidism: A Northeastern Italian Survey. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:699.
20. El Helou S, Hallit S, Awada S, et al. Adherence to levothyroxine among patients with hypothyroidism in Lebanon. *East Mediterr Health J* 2019;25(3):149-59.
21. Mols F, Thong M, Denollet J, et al. Are illness perceptions, beliefs about medicines and Type D personality associated with medication adherence among thyroid cancer survivors? A study from the population-based PROFILES registry, *Psychology & Health* 2020;35:2:128-43.
22. Basım P, Argun D, Özdenkaya Y. Self-reported medication adherence in differentiated thyroid cancer survivors: Role of illness perception and medication beliefs. *Head Neck* 2021;43(2):428-37.
23. McMillan M, Rotenberg KS, Vora K, et al. Comorbidities, Concomitant Medications, and Diet as Factors Affecting Levothyroxine Therapy: Results of the CONTROL Surveillance Project. *Drugs RD* 2016;16(1):53-68.
24. Kumar P, Khandelwal D, Mittal S, et al. Knowledge, Awareness, Practices and Adherence to Treatment of Patients with Primary Hypothyroidism in Delhi. *Indian J Endocrinol Metab* 2017;21(3):429-33.
25. Fernandez-Lazaro CI, García-González JM, Adams DP, et al. Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract* 2019;20:132.
26. Neiman AB, Ruppert T, Ho M, et al. CDC Grand Rounds: Improving Medication Adherence for Chronic Disease Management — Innovations and Opportunities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66(45):1248-51.
27. Crilly M, Esmail A. Randomised controlled trial of a hypothyroid educational booklet to improve thyroxine adherence. *Br J Gen Pract* 2005;55(514):362-8.