



Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Tiroid Hormon Tedavisinin Esasları

Essentials of Thyroid Hormone Treatment in Differentiated Thyroid Cancer

© Berna İmge Aydoğan¹, © Alptekin Gürsoy^{1,2}

¹Güven Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Atılım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara, Türkiye

Öz

Diferansiye tiroid kanserinin (DTK) takibinde levotiroksin (LT4) tedavisi hormon replasmanı ve suprafizyolojik dozlarda hipofiz bezinden tiroid uyarıcı hormon (TSH) salınımının baskılanması amaçlarıyla kullanılmaktadır. DTK prognozunda TSH supresyonunun etkinliği tartışmalı bir konu haline gelmiştir. Yeni yaklaşımda uzun dönem supresyon tedavisi gerekliliği ve TSH hedef düzeyi, primer tedaviden 6-18 ay sonra yapılan yanıt değerlendirilmesinde belirlenmektedir. Başlangıç tedaviye mükemmel yanıt elde edilmiş hastalarda tiroid hormon supresyonu gereksizdir. Yapısal veya biyokimyasal inkomplet yanıt saplanan hastalarda tiroid hormon supresyon tedavisi mutlak gereklidir. Bu iki durum dışında, TSH supresyonu önerileri zayıf düzeyde ve düşük kalitede kanıta dayalıdır. Supresyon tedavisinde TSH hedefleri belirlenirken osteoporoz, osteopeni, atriyal fibrilasyon, taşiaritmi, menapoz gibi olası komorbiditeler mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve hedefler bireyselleştirilmelidir. Hipotiroidi semptomlarının ve laboratuvar bulgularının düzeltilmesinde etkinliği kanıtlanmış olan ve uluslararası kılavuzların önerdiği tedavi seçimi sentetik levotiroksindir (LT4). Bu derlemede DTK tiroid hormon tedavisinin esasları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid kanseri, tirotropin supresyonu, levotiroksin

Abstract

Levothyroxine is used for both hormone replacement and suppression of thyroid stimulating hormone (TSH) secretion from pituitary gland at supraphysiological doses in differentiated thyroid cancer (DTC). The impact of TSH suppression on the prognosis of DTC has been debated. The requirement for long term suppression therapy and target TSH levels are determined according to the response to initial treatment which is evaluated after 6-18 months. Thyroid hormone suppression is not required for patients who achieved excellent response to treatment. Suppression therapy is strictly required for patients with biochemical or structural incomplete response. Except these two conditions, recommendations about TSH suppression are weak with low quality evidence. Comorbidities like osteoporosis, osteopenia, atrial fibrillation, tachiaritmia and menopause should be considered when TSH aims are determined, and targets should be individualized. Synthetic levothyroxine (LT4) is the choice for treatment which has been proved to be efficacious for improvement of hypothyroidism symptoms and laboratory findings, and recommended by international guidelines. Essentials of thyroid hormone treatment were discussed in this review article.

Keywords: Thyroid cancer, thyrotropin suppression, levothyroxine

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Berna İmge Aydoğan, Güven Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 562 72 55 **E-posta:** imgehalici@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-9806-3891

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Tiroid Kanserinde Tiroid Hormon Kullanımının Esasları

Giriş

Diferansiye tiroid kanserinin (DTK) uzun dönem takibinde levotiroksin (LT4) tedavisi yalnızca hormon replasmanı amacıyla değil, suprafizyolojik dozlarda hipofiz bezinden tiroid uyarıcı hormon (TSH) salınımının baskılanması amacıyla da kullanılmaktadır. *In vivo* ve *in vitro* modellerde TSH'nin tümör yüzeyindeki reseptörler aracılığıyla tiroid bezinde hücre büyümesini uyardığı gösterilmiştir (1,2). Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada yüksek TSH düzeyi ile DTK gelişimi ve progresyonu arasında pozitif ilişki gözlenmiştir (3,4). Diğer taraftan tiroid kanseri hücrelerinde TSH'nin suprafizyolojik konsantrasyonda büyümeyi, fizyolojik konsantrasyonda ise proliferasyonu uyardığı fakat tek başına karsinogenezi uyuracak kadar güçlü bir uyarıcı olmadığı gibi karşıt sonuçlar da elde edilmiştir (5,6).

DTK izleminde TSH supresyonu, 1977 yılında Mazzaferri'nin adjuvan TSH supresyon tedavisinin ilk beş yılında rekürrens oranını azalttığını gösterdiği çalışmadan sonra standart tedavi protokolünde yerini almıştır (7). 1970-2001 yılları arasında yayınlanan 10 çalışmanın meta-analizinde, tiroid hormon supresyon tedavisinin DTK morbidite ve mortalite riskini azalttığı yönünde veriler elde edilmiştir (8). Amerika Ulusal Tiroid Kanseri Tedavisi Çalışma Grubu (*National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group*) TSH supresyon tedavisinin, TSH düzeyi <0,1 mIU/L düzeyinde evre III ve IV, 0,1-0,5 mIU/L aralığında ise evre II olgularda genel sağkalımı olumlu yönde etkilediğini, evre I hastalarda supresyonun ve evre II hastalarda agresif supresyonun sağkalım açısından avantajı olmadığını göstermiştir (9). Amerikan Tiroid Derneği (*American Thyroid Association-ATA*) 2009 yılında yukarıda bahsedilen çalışmaların sonuçlarına dayanarak, DTK olgularında rekürrens açısından risk gruplarına göre ayrı ayrı TSH hedefi belirlenerek supresyon tedavisi yapılmasını önermiştir (10).

Günümüzde DTK tedavi ve takibinde daha az agresif bir yaklaşım benimsenmektedir. Özellikle son iki dekatta DTK prognozunda TSH supresyonunun etkinliği tartışmalı bir konu haline gelmiştir. ATA'nın DTK tanı, tedavi ve takip önerilerini güncellediği (2015) kılavuzunda rekürren hastalık açısından orta risk grubunda başlangıç TSH düzeyi 0,1-0,5 mIU/L aralığında, yüksek risk grubunda ise 0,1 mIU/L'nin altında tutulacak şekilde supresyon tedavisi önerilmektedir (11). Rekürren hastalık yönünden düşük risk grubunda TSH

hedefi; cerrahi prosedür, ablatif tedavi ve postoperatif tiroglobulin (Tg) düzeylerine göre belirlenmektedir. Yeni yaklaşımda uzun dönem supresyon tedavisi gerekliliği ve TSH hedefi, primer tedaviden 6-18 ay sonra yapılan yanıt değerlendirilmesinde belirlenmektedir. İki durumda netlik söz konusudur:

- Başlangıç tedavisine mükemmel yanıt elde edilmiş hastalarda tiroid hormon supresyonu gereksizdir.
- Yapısal veya biyokimyasal inkomplet yanıt saptanan hastalarda tiroid hormon supresyon tedavisi mutlak gereklidir.

Bu iki durum dışında, TSH supresyonu zayıf öneri düzeyindedir ve düşük kalitede kanıta dayalıdır. Supresyon tedavisinde TSH hedefleri belirlenirken osteoporoz, osteopeni, atriyal fibrilasyon (AF), taşiaritmi, menapoz gibi olası komorbiditeler mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve hedefler bireyselleştirilmelidir.

Düşük Risk Grubunda Başlangıç ve Uzun Dönem TSH Supresyonu

Ultrasonografinin yaygın kullanımı ile DTK'de erken tanı alan düşük risk grubu tümörlerin sıklığı göreceli olarak artmaktadır. Rekürrens açısından düşük riskli hastaların cerrahisinde total tiroidektomi veya lobektomi tercih edilebilir. Düşük risk grubunda TSH supresyonunun rekürrens riski ve sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilememiş olmasına rağmen, ATA 2009 kılavuzunda bu grupta TSH'nin düşük-normal seviyelerde, (0,1-0,5 mIU/L aralığında) tutulmasını önermiştir. İngiliz Tiroid Derneği (*British Thyroid Association* 2014) ve Avrupa Konsensüsü (*European Consensus* 2006), rekürrens riski gözletilmeksizin, tedaviye ilk yanıt değerlendirilmesine kadar TSH düzeyinin 0,1 mIU/L altında tutulmasını önermektedir (12,13). 2015 yılında güncellenen ATA kılavuzunda, düşük kanıt ve zayıf öneri düzeyinde olmakla beraber, remnant ablasyonundan bağımsız olarak, Tg saptanamayacak düzeyde olan düşük riskli hastalarda izleme devam edilen süre boyunca TSH düzeyinin alt-normal aralıkta (0,5-2,0 mIU/L) tutulması önerilmiştir (11). Tg saptanabilir düzeyde olan düşük risk grubu hastalarda ise TSH düzeyinin normal limitin hafifçe altında, 0,1-0,5 mIU/L aralığında tutulması önerilmiştir.

Japonya'da randomize, prospektif olarak gerçekleştirilen çalışmada, AMES skorlamasına göre düşük ve yüksek riskli 433 olgu ortalama 6,9 yıl süreyle takip edildiğinde, TSH'nin normal aralıkta tutulması ile 0,01 mIU/L altında tutulması arasında hastalısız sağkalım açısından fark olmadığı gösterilmiştir (14). Rekürrens açısından düşük-orta risk grubunda 263 PTK

olgusunun değerlendirildiği güncel bir çalışmada ise, postoperatif birinci yıl TSH düzeyleri $<0,1$ mIU/L, $0,1-0,5$ mIU/L, $0,5-2,0$ mIU/L ve $>2,0$ mIU/L olarak 4 grupta incelendiğinde gerek primer tedaviye ilk yanıtlarda, gerekse 36 aylık süreçte yapısal hastalık riskinde gruplar arasında anlamlı fark gösterilememiştir (15).

Mevcut veriler, rekürrens ve mortalite açısından düşük risk grubunda olan DTK olgularında agresif TSH supresyonunun prognoza etkisinin olmadığına işaret etmektedir. Tedaviye mükemmel yanıt sağlanan düşük riskli olgularda, uzun dönemde TSH düzeyinin $0,5-2,0$ mIU/L tutulması uygun gözükmektedir. Yapısal (rezidüel) hastalık varlığında ise TSH düzeyinin $0,1$ mIU/L altına baskılanması önerilmektedir (11).

Yapısal hastalık gösterilemeyen ve biyokimyasal inkomplet veya belirsiz yanıt kategorisinde olan, özellikle düşük risk grubu hastalar "gri zonu" oluşturmaktadır. Lamartina ve ark. (16), ilk yanıt değerlendirmesinde biyokimyasal belirsiz/inkomplet yanıt saptanan olguların uzun dönem takibinde %80 oranında mükemmel yanıt geliştiğini göstermiştir. Uzman görüşü düzeyinde bir öneri olmakla beraber bu grupta genel olarak TSH'nin $0,1-0,5$ mIU/L aralığında tutulması önerilmektedir (11). Ancak başlangıç risk grubu, takipte Tg düzeyi ve seyri, tedavi komplikasyonuna yol açabilecek morbiditeler de göz önünde bulundurulurken tedavi kişiselleştirilmelidir. Düşük riskli olgularda da Tg düzeyi mükemmel yanıtı yakın düzeyde stabil izleniyorsa TSH düzeyi $0,5-2,0$ mIU/L hedeflenebilir. Ancak Tg yüksekliği ölçülebilir düzeyde ve artış gösteriyorsa, TSH'nin $0,1$ mIU/L'nin altında tutulması uygun olabilir (11).

Düşük Riskli Olgularda Lobektomi Sonrası TSH Supresyonu

Erken evre tümörlerde lobektomi tercih edilen yaklaşım haline gelmiştir. Lobektomi sonrası izlemde TSH'nin $0,5-2,0$ mIU/L aralığında tutulması, postoperatif TSH düzeyi bu aralıkta olan olgularda ise tiroid hormon tedavisi başlanmaması önerilmektedir (11). Lobektomi sonrası takip edilen düşük risk DTK'lerin 5 yıllık takibinde ortalama TSH düzeyi ile rekürrens arasında ilişki bulunmamıştır (17). Bir başka çalışmada lobektomili olgularda TSH düzeyinin $2,0$ mIU/L altında tutulmasının hastalısız sağkalıma katkısının olmadığı, replasman tedavisi almayan olgularda da TSH düzeyi $<2,0$ mIU/L ve $2,0-4,5$ mIU/L aralığının karşılaştırılmasında hastalısız sağkalım açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (18). Ancak bu çalışmaya dahil edilen tüm olgulara lobektomiye ek olarak ipsilateral santral

lenf nodu diseksiyonu da uygulanmış olması sonuçlar değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır. Lobektomi yapılan hastalarda, ilk TSH kontrolünün 3 ay sonra yapılması uygundur. Supresyon planlandıysa LT4'ün 50 mcg gibi düşük dozlarda başlanmasının olguların %90'ında TSH düzeyinin 2 mIU/L altında tutulmasında yeterli olduğu gösterilmiştir (19).

Aktif İzlem Stratejisi İzlenen Hastalarda TSH Supresyonu

Ülkemizde günlük pratikte halen kabul görmemiş olsa da dünyada artan oranda hasta bu yaklaşımı tercih etmeye başlamıştır. Otopsi serilerinde %5 gibi yüksek oranda latent papiller mikrokarsinoma (mPTK) rastlanması üzerine, mPTK olgularının aktif takibinin yeterli olabileceği öne sürülmüştür (20,21). Japonya'da yapılan klinik çalışmalarda, mPTK takibinde cerrahi girişim ile klinik izlem arasında hastalık seyri açısından anlamlı fark gösterilememiş, aktif sürveyans mPTK'de cerrahiye alternatif yöntem olarak kabul görmüştür (22,23). Aktif izlem altında takip edilen mPTK hastalarında düşük-normal TSH ($0,5-2,0$ mIU/L) düzeyini sağlayacak şekilde replasman tedavisinin progresyonu engellemek açısından yeterli olduğu gösterilmiştir (24,25). Aktif izlemde 120 mPTK hastasında progresyon tümörde %50 volüm artışı olarak tanımlanmış ve progresyonu öngören optimal TSH düzeyi kesim noktası $2,5$ mIU/L olarak saptanmıştır (24).

Orta-Yüksek Risk Grubunda Başlangıç ve Uzun Dönem TSH Supresyonu

Total tiroidektomi ve I-131 ablasyonu sonrası ilk yanıt değerlendirmeye kadar, yüksek risk grubu DTK olgularında TSH'nin $<0,1$ mIU/L, orta risk grubunda ise $0,1-0,5$ mIU/L aralığında baskılanması önerilmektedir (11). İlk değerlendirmede mükemmel veya belirsiz yanıt gösterilen yüksek riskli olgularda, 5 yıl süreyle TSH'nin $0,1-0,5$ mIU/L düzeyinde baskılı tutulması uygundur (11). Güncel bir çalışmada orta-yüksek riskli grupta, preablasyon stimüle Tg düzeyi 1 ng/mL altında ise ilk yanıt değerlendirmeye kadar TSH supresyonunun, beş yıl ve üzeri takipte rekürrens riskini azaltmadığı gösterilmiştir (26).

2015 yılında Amerika Ulusal Tiroid Kanseri Tedavisi Çalışma Grubu (*National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group*) 1987-2012 yılları arası ulusal kanser veri tabanını değerlendirerek tüm evrelerde ortalama TSH'nin alt normal-normal aralıkta tutulmasının hastalısız sağkalım ve genel sağkalım oranlarını olumlu

yönde etkilediğini, agresif TSH supresyonunun ek fayda sağlamadığını raporlamıştır (27). Uzak metastaz varlığında longitudinal olarak TSH'nin saptanamayacak düzeyde baskılı tutulmasının sağkalım açısından avantaj sağlamadığı görülmüştür. Orta derecede TSH supresyonunun ise tüm evrelerde en az üç yıl devamının sağkalımı anlamlı olarak artırdığı, fakat beş yıldan uzun süreli supresyonun ek fayda sağlamadığı gösterilmiştir (27).

Özellikle biyokimyasal inkomplet yanıt saptanan hasta grubunda ideal supresyonun yoğunluğu ve süresi, veri yetersizliği nedeniyle net olarak bilinmemektedir. Orta risk grubu, belirsiz yanıtı olgularda orta derecede supresyonun (0,1-0,5 mIU/L) 5-10 yıl devamı önerilmektedir (28). Agresif TSH supresyonunun kardiyovasküler ve tüm nedenlerden mortalite riskini artırdığı yönünde veriler de göz önünde bulundurulduğunda uzun dönemde TSH değerinin 0,1 mIU/L altında tutulması tercih edilmemelidir (29,30). ATA 2015 rehberinde; tüm risk gruplarında uzun dönem supresyon gerekliliği ve hedeflerinin, ilk tedaviye yanıtın değerlendirilmesi aşamasında yapılmasını önermektedir.

Bu aşamada osteoporoz, ileri yaş (>60) ve AF varlığında TSH hedefi yükseltilebilir. Komorbiditeler mutlaka göz önünde bulundurularak TSH hedefi kişiselleştirilmelidir. Biondi ve Cooper'dan (31) adapte edilen, ATA 2015 kılavuzunda da yer alan Tablo 1'de ilk yanıt değerlendirme ve risk gruplarına göre hedef TSH önerileri yer almaktadır (11,31).

Tiroid Hormon Replasmanında Hedefler, Preparat ve Formülasyonlar

Hipotiroidi tedavisinde hedefler; hormon eksikliğinden kaynaklanan spesifik semptomların ve kardiyovasküler risk faktörlerinin (dislipidemi, endotelial disfonksiyon, insülin direnci, diyastolik disfonksiyon, vb.) ortadan kaldırılması, biyokimyasal ötiroidinin sağlanması (normal TSH ve sT4) ve aşırı tedaviden kaynaklanan iyatrojenik tirotoksikozun önlenmesidir (32). Bu amaçla tiroid hormonunun sentetik ve kurutulmuş doğal ekstrakt formülasyonları üretilmektedir. Ekstrakt ürünler olası yüksek doz T3 içeriği ve antijenik etkiler nedeniyle tirotoksikoz riski yaratmakta ve bu nedenle rutin kullanımları önerilmemektedir (33).

Tablo 1. Uzun dönem tiroid hormon tedavisinde TSH hedefleri

TSH supresyonu ile risk artışı	Mükemmel	İndetermine	Biyokimyasal inkomplet**	Yapısal inkomplet
Risk yok				
Menapoz				
Taşikardi				
Osteopeni				
Yaş >60				
Osteoporoz				
Atriyal fibrilasyon				

*0,5 mIU/L referans değerlerin alt sınırı olarak verilmiştir, kullanılan teste göre 0,3-0,5 olabilir.

**Biyokimyasal inkomplet yanıt varlığında ATA risk grubu, Tg düzeyi, Tg seyri, TSH supresyonunun riskleri göz önünde bulundurulmalıdır

ATA: Amerikan Tiroid Derneği, Tg: Tiroglobulin, TSH: Tiroid uyarıcı hormon

Hipotiroidi semptomlarının ve laboratuvar bulgularının düzeltilmesinde etkinliği kanıtlanmış olan ve uluslararası kılavuzların önerdiği tedavi seçimi sentetik levotiroksindir (LT4) (34). Yarı ömrünün uzun olması nedeniyle LT4'ün günde tek doz uygulanabilmesi hasta uyumunu artıran bir faktördür. Tiroksin, deiyodinaz 1 (DIO1) ve 2 (DIO2) aracılığı ile periferik dokularda T3'e çevrilir ve normal T3 düzeyininin sağlanmasında genellikle yeterlidir (35). Metabolik olarak aktif olan hormon T3'tür.

Tiroidektomili hastada normal TSH düzeyinin sağlanması için gereken yaklaşık günlük LT4 dozu 1,6-1,8 µg/kg, TSH baskılanmasını sağlamak için gereken doz ise 2,0-2,2 µg/kg'dır. Yaşlılarda ve kardiyak hastalığı olanlarda LT4'ü 25 µg/gün başlamak ve kademeli olarak 12,5 µg artırmak istenmeyen olay riskini azaltmaktadır.

Replasmanda yaygın olarak kullanılan preparat LT4'ün tablet formudur. Oral alımda %70-80 oranında ve başlıca ince bağırsaktan emilmektedir. Oral doz alımından 2-4 saat sonra serum T4 konsantrasyonu tepe noktasına ulaşır ve yaklaşık 6 saat normalin üzerinde bir seviyede seyrederek. Serum T3 düzeyi ise, sT4-sT3 dönüşümünün yavaş olması nedeniyle oral LT4 alımını takiben anlamlı değişiklik göstermez. Farklı ticari preparatların biyoeşdeğer olduğu kabul edilir ancak biyoyararlanımları arasında farklılıklar söz konusu olabilir. Doz ihtiyacı, beden kitle indeksi, kullanılan ek ilaçlar, besin etkileşimleri, gastrointestinal hastalıklar ve biyoyararlanım başta olmak üzere çok sayıda faktörden etkilenmektedir. Gastrik asidite, tablet formun çözünmesi için esas teşkil etmektedir. Son yıllarda LT4'ün sıvı ve jel kapsül olarak alternatif formülasyonları da üretilmiştir. Atrofik gastrit ve proton pompa inhibitörü kullanımında, bariatrik cerrahi geçiren olgularda, pediatrik hastalarda, enteral beslenenlerde likit ve yumuşak jel kapsüllerin emilimi tablet forma göre daha iyi olmaktadır (36,37,38,39). Tablet formda LT4 alımı sonrası beslenme ve kafein tüketiminin geciktirilemediği, tedavi uyumu düşük olgularda da alternatif formülasyonlar faydalı olabilmektedir (39,40). Ülkemizde LT4'ün jel kapsül ve sıvı formları bulunmamaktadır.

Levotiroksin tedavisi altında hastaların tedaviye ilişkin memnuniyetsizlikleri ve devam eden hipotiroidi semptomları nedeniyle, LT4+liotironin (LT3) kombinasyonu gibi alternatifler gündeme gelmiştir. Levotiroksin replasmanının, TSH düzeyinin normalize olmasında yeterli etkinlik gösterirken, bazı dokularda ötiroidinin sağlanmasında yeterli olmadığı öne sürülmüştür (41). Hayvan deneylerinde LT4 tedavisi ile normal T3 düzeyi sağlanamadığı, LT4+LT3 ile hem daha etkin TSH baskılanması hem de T3 normalizasyonu

sağlandığı gösterilmiştir (42). İnsanlarda yapılan çalışmalarda atirotik olgularda LT4 replasmanı altında sT4/T3 oranında artış olmakta, sT3 düzeyi normalin alt yarısında ve %15 olguda referans değerinin altında seyretmektedir (43,44). Bu durumun Thr92Ala-DIO2 (14q24.2) polimorfizmleri nedeniyle periferik T4-T3 dönüşümünün yetersiz olmasından kaynaklandığı öne sürülmektedir (45). Tiroid hormon transporter MCT10, MCT8 mutasyonlarının da tiroid hormonu düzeyleri üzerine etkisi olabileceği gösterilmiştir (46). Deiyodinaz 2 enziminde nükleotid polimorfizmlerinin, D2 aracılığı ile T3 sağlanan beyin gibi dokularda LT4 tedavisi altında lokalize hipotiroidi gelişmesine neden olabileceği öne sürülmüştür (47). İnsan çalışmalarında yapısal, epigenetik varyantlar ve etkileşimde olan alleller nedeniyle Thr92Ala-DIO2 polimorfizminin hipotiroidi tedavisinde önemi üzerine çelişkili veriler elde edilmiştir (48). Homozigot Thr92Ala-DIO2 polimorfizmi varlığında, LT4 tedavisi ile daha düşük seviyede iyilik hali saptanırken, kombinasyon tedavisi ile parametrelerde iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (49). ATA tarafından gerçekleştirilen bir anket çalışmasında tedavi memnuniyeti 1-10 arasında puanlandığında LT4 ile ortalama değer 5 olduğu ve LT4+LT3 kombinasyon tedavisi alanlarda memnuniyet skorlarının anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (50). Ancak kombinasyon tedavisinde de endojen sT4/sT3 oranı yakalanamamakta, sT4 düzeyi normalden düşük seyretmektedir. Farmakolojik olarak LT3/LT4 eşitlik oranı 1:3'tür ve kombinasyonda günde bir kez LT3 kullanılması sT3 düzeyini %40 artırmaktadır (51,52). Konvansiyonel LT3 preparatları ile tedavi fizyolojik sT4/sT3 düzeylerinin sağlanmasına ve sT3 düzeylerinin takibine uygun olmayıp yavaş salınımlı preparatlarla kombinasyon önerilmektedir (53). Kombinasyon LT4+LT3 tedavisinin etkinliği 14 klinik çalışmada araştırılmıştır (49,52,54-66). Çalışmalarda ağırlıklı olarak yaşam kalitesi üzerine odaklanılmıştır ve metabolik parametreler açısından çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Kombinasyon tedavisi ile de endojen ötiroid konsantrasyonda T4/T3 oranı sağlanamamıştır (58).

Mevcut veriler DIO2 polimorfizmi varlığında tiroid hormon replasmanının kombinasyonla devam ettirilmesini destekleyecek düzeyde kuvvetli değildir. Veri yetersizliği ve veri kalitesinin düşüklüğü nedeniyle uluslararası kılavuzlarda LT4+LT3'ün rutin kullanımı önerilmemekle beraber 2019 yılında yayınlanan National Institute for Health and Care Excellence önerilerinde kombinasyon tedavisinin yeri üzerine

açık bir yorum yapılmamıştır (67). 2020 yılında ATA, ETA ve BTA tarafından LT4+LT3 tedavisinin etkinliği üzerine yapılacak klinik çalışmaları dizayn açısından yönlendirmek üzere bir konsensus yayınlanmıştır (48). Randomize kontrollü çalışmalarda LT4+LT3 ile LT4 tedavilerinin özellikle persistan hipotiroidi semptomları ve tedavi memnuniyetsizliği olan olgularda karşılaştırılması önerilmektedir (48). Aynı zamanda tiroid hormon düzeyi ölçümlerinin hücre düzeyinde etkinliği yansıtmayabileceği göz önüne alınarak klinik araştırmalarda metabolik, kardiyovasküler, kas-iskelet sistemi, yaşam kalitesi ve bilişsel parametrelerin dahil edilmesi önerilmektedir (48,67). Kombinasyon tedavisi ile maliyetin LT4 tedavisine göre kayda değer yüksekliği de tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır (67). Persistan hipotiroidi semptomları olan olgularda kombinasyon tedavisi düşünülmeden önce yaşam tarzı, komorbiditeler, psikiyatrik hastalıklar gibi hipotiroidi benzeri bulguları olan tüm sebepler ekarte edilmelidir. Demir eksikliği, vitamin d, folat, vitamin b12 eksiklikleri, romatolojik hastalıklar (özellikle fibromiyalji), diyabet, obezite, stres, kronik karaciğer, kalp ve böbrek hastalıkları, obstrüktif uyku apnesi, aşırı alkol tüketimi, anksiyete ve depresyon gibi hastalıklar tiroksin tedavisi alan ötiroid hastalarda iyilik halini olumsuz etkileyen ve sık rastlanan alternatif nedenler arasındadır.

LT3 ile monoterapi kısa yarılanma süresi, günde üç kez kullanım gerekliliğinden kaynaklanan uyum problemleri ve serum T3 düzeylerinde dalgalanmalara yol açması nedeniyle önerilmemektedir. Günümüzde çok nadir görülen miksödem koması ve DTK'lerde kanserlerinde radyoaktif iyot tedavisi öncesi LT4 kesilme dönemi dışında LT3 ile monoterapinin kullanım alanı bulunmamaktadır.

Levotiroksin Gereksinimini Etkileyen Faktörler

Çocuk ve adölesan yaş grubunda LT4 ihtiyacı erişkin yaş grubuna göre daha fazladır. İlerleyen yaşla beraber yağsız vücut kütlelerinde azalma, metabolik hızda ve ihtiyaçta azalma gibi nedenlerle replasman ihtiyacı da azalmaktadır (32). Vücut kompozisyonunda farklılıklar nedeniyle cinsiyetler arasında doz ihtiyacı da farklı olabilir.

Aşkar hipotiroidide subklinik hipotiroidiye göre LT4 gereksinimi daha fazladır. Total- totale yakın tiroidektomi olan olgularda da rezidüel fonksiyonel tiroid dokusu olanlara (otoimmün tiroidit vs.) ve santral hipotiroidiye göre LT4 ihtiyacı daha fazladır (32). Adipoz doku kasa göre tiroid hormonuna daha az duyarlıdır.

Başka bir deyişle, tiroid hormon ihtiyacını esas belirleyen vücut kompozisyonu çıplak vücut kitlesidir. Obezite varlığında kg başına önerilen rutin dozdan daha düşük LT4 dozlarının yeterli olduğu gösterilmiştir (68). Bariatrik cerrahi, malnutrisyon gibi hızlı kilo kaybı ile giden durumlarda LT4 ihtiyacı azaldığından doz azaltılmalıdır.

Gebelikte fizyolojik olarak tiroid hormon ihtiyacı artmaktadır. Postmenapozal dönemde LT4 ihtiyacı premenapozal döneme göre daha azdır. Vücut kompozisyonundaki değişim ile ilişkili olabilir. Büyüme hormonu ve östrojen tedavisi LT4 doz ihtiyacını artıran faktörlerdendir (69).

Tablet formun çözünmesi için normal gastrik asit sekreyonu gereklidir. Gastrik asiditede değişkenlik LT4 doz ihtiyacında değişimlere neden olur. Asiditeyi azaltan ilaçlar kullanıldığında LT4 ile 4 saatlik zaman aralığı bırakılması önerilmelidir. Dozun %20-30 artırılması da replasmanda alternatif bir yöntemdir. Levotiroksinin besinlerle alınması halinde de absorpsiyonu yüksek oranda azalmaktadır. Kahve tüketimi, Çölyak hastalığı, kronik atrofik gastrit, *Helicobacter pylori* gastriti, bakteriyel overgrowth, laktöz intoleransı gibi malabsorpsiyon nedenleri LT4 absorpsiyonunu da azaltır (70,71,72,73). Absorpsiyonu olumsuz etkileyen faktör ortadan kalktığında, LT4 dozu azaltılmalıdır.

Proton pompa inhibitörleri, antasitler, demir preparatları, raloksifen, fosfat bağlayıcılar, safra asidi bağlayıcılar absorpsiyonu olumsuz yönde etkiler. Kalsiyum, statin, fenobarbital, fenitoin, rifampisin, karbamazepin, östrojen, büyüme hormonu, sertraline, tirozin kinaz inhibitörleri, androjen ve amiodaron gibi tiroid hormon metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanımında, LT4 dozunun düzenlenmesi gerekir.

Deiyodinaz enzim ve tiroid hormon transport proteinlerinde genetik varyasyonlar hormonun hücre içi geçişini ve etkinliğini değiştirebilmektedir (74). Beyine T3 sağlayan enzim olan DIO2'de Thr92Ala polimorfizminin tiroid hormon ihtiyacını artırıyor olabileceği öne sürülmektedir (74). Tiroksinin deiyodinasyonuna ek olarak, karaciğerde UDP-glukroniltransferazlar tarafından metabolize edilerek safraya ekskresyonu da olmaktadır. İnsanda glukronidasyon UGT1A enzimleri ile sağlanmaktadır. Bu enzimlerdeki polimorfizmlerin de LT4 ihtiyacı üzerine etkisi olabileceği öne sürülmüştür (75). Vasküler tümörler deiyodinaz tip 3 salgılayarak hormon yıkımını artırabilir ve LT4 ihtiyacı artabilir (76). Nefrotik sendromda üriner tiroid hormon ve bağlayıcı globulinlerde kayba bağlı LT4 gereksinimi artar.

Tedaviye uyumsuzluk ve psödomalabsorbsiyon varlığında, altta yatan kardiyak hastalık olmaması koşulu ile total doz haftada bir veya iki seferde verilebilir (77).

Persistan TSH Yüksekliği

Tedavi altındaki olguların %30-50'sinde anormal TSH konsantrasyonu saptanmaktadır (78). Persistan TSH yüksekliği varlığında tedavi uyumu, LT4 dozunun yeterliliği, gıdalarla birlikte kullanımın (özellikle tahıl, soya, süt, alkol, meyve, vb.), birlikte kullanılan ilaçların gözden geçirilmesi, absorpsiyon kusuruna neden olabilecek sebeplerin, nefrotik sendromun sistematik şekilde ekarte edilmesi gerekmektedir. Tiroksin tedavisine uyumsuzluk hipotiroidili olguların %20-50'sinde bildirilmiştir (79). Yetersiz dozda LT4 uygulanması da sık rastlanılan nedenlerden biridir (80).

Yaygın sebepler ekarte edildiğinde TSH salgılayan hipofiz adenomu, tiroid hormon rezistansı ve tiroid hormonları ile çapraz reaksiyon gösteren antikor varlığı gibi nadir nedenler göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm olası nedenler gözden geçirildikten ve düzeltildikten sonra TSH yüksekliği devam ediyorsa tiroksin absorpsiyon testi uygulanarak psödomalabsorbsiyon açısından değerlendirme yapılmalı ve haftalık LT4 uygulaması açısından hasta uygunluğu değerlendirilmelidir. Kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda haftalık doz uygulaması uygun değildir. Laboratuvarda yüksek TSH düzeyine eşlik eden yüksek sT4 düzeyi saptanması tedavi uyumsuzluğu açısından ipucu olabilir. Bu durum tedavi uyumu kusurlu olgularda test öncesi LT4 alımından kaynaklanmaktadır. Replasman altındaki olgularda normal TSH düzeyine rağmen artmış sT4 düzeyi de genellikle tetkik sabahı LT4 kullanımı nedenlidir.

Tiroid Hormonu ile Supresyon Tedavisinin Morbiditeleri

Suprafizyolojik dozlarda levotiroksin tedavisi iyatrojenik tirotoksikozaya neden olmaktadır. Sıklıkla subklinik hipertiroidi şeklinde görülen bu durumun kognitif fonksiyonlar, duygudurum, kardiyovasküler sistem ve kemik üzerine olası morbiditeleri tedavi hedefleri belirlenirken göz önünde bulundurulmalı ve TSH hedefi kişiselleştirilmelidir.

Kardiyovasküler Sistem

Tiroid hormonu miyokartta direkt inotrop etki göstermektedir. Aşırı hipertiroidi durumunda artan dolaşım ihtiyacını karşılamak ve termogenezi kontrol etmek üzere adaptif değişiklikler oluşur. Periferik

vasküler direnç azalır, kalp hızı ve atım hacmi artar. Sempatik aktivite artarken, vagal tonus azalır. Nabız basıncı genişler.

Tiroidektomili olgularda supresyon tedavisi ile oluşturulan subklinik hipertiroidin de azalmış arter elastisitesi, sistolik-diastolik disfonksiyon ve protrombotik etkiler ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir (81,82). Uzun dönem TSH supresyonunun kardiyovasküler ve tüm nedenlerden mortalite riskini, yaş, cinsiyet ve eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak artırdığı öne sürülmüştür (83). Ancak bu bulgu tüm çalışmalarda doğrulanamamıştır (84,85).

Tiroid kanseri olgularında kardiyovasküler riskin 3.822 olguda değerlendirildiği bir çalışmada, TSH supresyonunun postoperatif 1-5 yılda artmış kardiyovasküler risk (hipertansiyon, serebrovasküler olay, kalp hastalığı, arteriyel/venöz/lenfatik hastalıklar) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (86). Bu çalışmada 2005-2012 yılları arasında tanı alan olgularda kardiyovasküler riskin, 1997-1999 arası olgulara göre daha yüksek olmasının TSH supresyonunun yaygınlaşması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Birçok çalışmada DTK olgularında AF insidansında anlamlı artış gösterilmekle birlikte, TSH düzeyi ile AF riski arasında net ilişki gösterilememiştir (87,88). Genetik yatkınlık, sol atriyal dilatasyon gibi risk faktörleri olan bireylerde supresyonun, TSH düzeyinden bağımsız olarak AF'yi tetikleyebileceği öne sürülmüştür. Güncel bir çalışmada ise supresyon tedavisi altında 901 DTK olgusu değerlendirildiğinde, TSH değeri 0,1 mIU/L altında kardiyovasküler morbiditenin, kardiyovasküler nedenlerle hastane yatışlarının, özellikle AF sıklığının arttığı gösterilmiştir (85). Artmış riskin TSH <0,5 mIU/L düzeylerinde başladığı saptanmış ancak bu düzeyde istatistiksel ilişki gösterilememiştir. Aynı çalışmada kardiyovasküler ölüm riskinin DTK grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüş ve bu sonucun yakın takip nedeniyle kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinin erken dönemde sağlanabilmesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.

Supresyon tedavisi ile ilişkili olası kardiyovasküler komplikasyonların mekanizması net olarak bilinmemektedir. Shargorodsky ve ark.'nın (81) çalışmasında postoperatif uzun dönem TSH supresyon tedavisinin büyük ve küçük çaplı arterlerde elastisiteyi azalttığı ve artmış sol ventrikül kitle indeksi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tiroid kanseri tanısı ile opere olan 10 olgunun, postoperatif hipotiroid evrede ve TSH supresyonu altında karotis, arkus aorta, inen, çıkan ve abdominal aortada F-18 Florodeoksiglukoz (F-18 FDG) tutulumları değerlendirildiğinde, supresyon

altında tutulumun daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ötiroid bireylerle karşılaştırmada da supresyon altındaki olguların arterlerinde daha yoğun F-18 FDG tutulumu ve yüksek kan CRP düzeyleri saptanmıştır. Çalışma bulguları TSH supresyonu sürecinde arteriyel enflamasyonda artış olduğu ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkide altta yatan mekanizmanın bu enflamatuvar süreç olabileceği yönünde tartışılmıştır (89).

Beta bloker tedavinin supresyon tedavisi alan hastalarda diastolik fonksiyon üzerine olumlu etkileri gösterilmiş olmakla beraber mortalite üzerine etkisine dair çalışma bulunmamaktadır (90). Kardiyovasküler riski yüksek, özellikle AF'si bulunan hastalarda, rekürrens açısından yüksek risk, tedaviye inkomplet yapısal, biyokimyasal ya da belirsiz yanıt varlığında TSH supresyon hedefinin 0,1 mIU/L üzerinde tutulması uygun görülmektedir.

Osteoporoz

Kemik dokuda hem osteoblast, hem de osteoklastlarda TSH ve nükleer T3 reseptörü bulunmaktadır (91,92). Tiroid hormon fazlalığında kemik rezorpsiyonu artmakta, osteomalazi, hiperkalsemi, alkalin fosfataz yüksekliği, düşük serum parathormon ve 1,25(OH)D'ye ikincil kalsiyum ve fosforun intestinal ve renal reabsorpsiyonunda azalma ortaya çıkmaktadır (93). Aşırı hipertiroide artmış kemik döngüsü, osteoporoz sürecinde hızlanma ve frajilite fraktürü ile sonuçlanmaktadır (94).

Subklinik hipertiroidi ile osteoporoz ve kırık riski arasındaki ilişki tartışmalıdır (95,96). İleri yaşta ve postmenapozal kadınlarda subklinik hipertiroidin kemik metabolizması üzerine etkilerinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (97). Ekzojen subklinik hipertiroide kemik metabolizması üzerine yapılan çalışmalarda da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Premenapozal olgular ile yapılan bir çalışmada uzun dönem supresyon alan DTK'lerde kontrol grubuna göre kemik mineral dansitometrisi değerlerinin belirgin düşük olduğu ve bu riskin ön planda kemik döngüsünde artıştan kaynaklandığı saptanmıştır (98). Supresyon tedavisi altında kemik yoğunluğunda anlamlı azalma olduğu ve bu bulgunun postmenapozal kadınlarda ve erken postoperatif ilk yılda daha belirgin olduğu saptanmıştır (99). Güncel bir çalışmada 9398 DTK hastası değerlendirildiğinde kümülatif LT4 kullanımının 7,5 yıldan sonra 3,3 kat artmış osteoporoz riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (100). Rekürrens açısından düşük ve orta riskli 771 DTK olgusunda TSH supresyonunun

(<0,4 mIU/L) rekürrens riskini azaltmadığı, ancak osteoporoz riskinde artışla ilişkili olduğu görülmüştür (101). Postmenapozal kadınlarda 4,2 yıl süreyle baskılama sonrası vertebral trabeküler kemik skorlarında anlamlı gerileme gözlenmiştir (102). Uzun dönem TSH supresyonu alan kadın DTK olgularında, TSH düzeyi <0,1 mIU/L olduğunda trabeküler yapıda bozulma ve 10 yıldan uzun süreli supresyonda femoral ve lomber kemik yoğunluğunda azalma gösterilmiştir (103). Ancak ekzojen subklinik hipertiroidin kemik yoğunluğu üzerine etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma benzer bir ilişkiyi doğrulamamıştır (104,105).

Kırık riski ile LT4 tedavisi arasındaki ilişki de tam olarak aydınlatılamamıştır. Gözlemsel bir çalışmada LT4 tedavisinin hem TSH yüksek, hem de baskılı olgularda fraktür riski ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (106). Retrospektif bir kohort çalışmada 185.956 DTK olgusu değerlendirildiğinde LT4 dozu ile kırık riski arasında J şekilli, doz bağımlı bir ilişki saptanmış, hem düşük, hem de yüksek doz tedavinin risk artışı ile ilişkisi gösterilmiştir (107). Lee ve ark. (108) tarafından gerçekleştirilen meta analizlerde kronik TSH supresyonu ile osteoporotik fraktür riski arasında ilişki saptanmıştır (109). Diğer taraftan LT4 supresyonu ile tüm kırıklarda ve kalça kırıklarında risk artışına neden olmadığı, risk artışının endojen subklinik hipertiroidlerde söz konusu olduğuna dair veriler de elde edilmiştir (110).

Özellikle metaanalizlerin ve son dönemde gerçekleştirilen geniş çaplı çalışmaların sonuçları göz önünde bulundurulduğunda supresyon tedavisi ile olası kırık riski artışı göz ardı edilmemelidir. İleri yaş grubunda ve postmenapozal kadınlarda osteoporoz ilişkili fraktürlerin morbidite ve mortalitesi göz önünde bulundurulduğunda, DTK takibinde uzun süreli-ciddi TSH supresyonundan kaçınılması daha uygun görünmektedir. Uygun kalsiyum ve D vitamini alımı sağlanmalıdır.

Kognitif, Emosyonel Fonksiyonlar ve Yaşam Kalitesi

Tiroid hormonu beyinde özellikle öğrenme, hafıza, sinaptik plastisite gibi fonksiyonlarla ilişkili genlerin ekspresyonunda rol almaktadır (111). Tiroid fonksiyon anomalilerinde hafıza, öğrenme, duygulanım, algı bozuklukları ve psikiyatrik hastalıkların gelişebildiği bilinmektedir (112). Hipotiroidi nedeniyle oluşan kognitif ve emosyonel bozukluklar, replasmanla ötiroidi sağlansa da uzun dönemde devam edebilmektedir. Hem LT4 ile, hem de LT4+LT3 kombinasyonu ile yapılan çalışmalarda replasman tedavisinin kognitif ve emosyonel

fonksiyonlarda endojen hormon üretimi kadar etkin olmadığı sonucuna varılmıştır (55,113).

Bazı araştırmalarda uzun dönem TSH supresyon tedavisinin de bilişsel fonksiyonlar, dikkat, duygudurum ve iletişim bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (114,115). Her ne kadar yaşlı popülasyonda uzun dönem supresyon tedavisinin kognitif fonksiyonları koruyan bir faktör olabileceği öne sürülmüşse de, birçok çalışmada aksi yönde sonuçlar elde edilmiştir (115,116). Supresyon tedavisi altındaki DTK olgularında, depresyon, yakın dönem hafızada azalma, isimlendirme bozukluklarına kontrol grubuna göre daha sık rastlanmaktadır (117).

Bazı çalışmalarda subklinik hipertiroid olgularda ötiroid olgulardan daha yüksek depresyon skorları saptanırken, bu bulgu tüm çalışmalarda doğrulanamamıştır (118,119). Benign ve malign tiroid hastalığı nedeniyle tiroidektomili olgularla yapılan bir çalışmada supresyon tedavisi altındaki DTK olgularında anksiyete bulgularının tetiklendiği gösterilmiştir (119). Tiroid hormonu katekolamin reseptörü sayı ve aktivitesini artırmaktadır. Artmış sT4 düzeyi ile anksiyete skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (119).

Bilişsel ve emosyonel fonksiyonlarda gerilemeye ek olarak, halsizlik, kas güçsüzlüğü gibi nedenlerle de supresyon tedavisi alan olgularda yaşam kalitesinde azalma bildirilmiştir (119,120,121). Subklinik hipertiroidili DTK'lerde ötiroidlere göre yaşam kalitesi skorları daha düşük bulunmuştur (122,123).

Kilo Artışı, Obezite, İnsülin Direnci

Total tiroidektomi sonrası birçok hasta kilo artışından yakınmaktadır. Tiroid kanseri olgularında uzun dönem TSH supresyonu altında vücut ağırlığında değişimler üzerine veri kısıtlıdır. Radyoaktif iyot hazırlığı tiroid hormon kesilmesi ile yapılan olgularda hipotiroidik evrede kilo artışı olmaktadır. Ancak replasman başladıktan sonraki ilk 12 haftalık dönemde vücut ağırlığında anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir (124).

Uzun dönem LT4 replasmanı altında vücut kompozisyonu ve ağırlığında değişimler az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Popülasyon bazlı bir çalışmada tiroidektomi sonrası DTK'lerde 1-2 yıllık takipte ortalama 0,94 kg artış saptanmış, TSH düzeyi ile kilo artışı arasında ilişki bulunmamıştır (125). Polotsky ve ark. (126) tiroidektomi sonrası DTK hastalarında 3-5 yıl takipte vücut ağırlığında yaklaşık 3 kg artış göstermişlerdir. Bir başka çalışmada ise 3-4 yıl replasman sonrası kadınlarda anlamlı kilo artışı olduğu saptanmıştır (127).

Tiroidektomi sonrası vücut ağırlığında artışın LT4 tedavisi altında göreceli T3 eksikliğinden kaynaklanabileceği öne sürülmektedir (127). Birçok hastada LT4 ile normal sT3 düzeyi sağlanabilse de doku düzeyinde yetersizlik dışlanamamaktadır (43).

Tiroid hormonu hem adipositlerde lipolizi indükleyerek, hem de hepatik glukoz çıkışını artırarak insülin antagonisti olarak etki etmektedir (128). Aşık hipertiroidide insülin sensitivitesinde azalma olduğu açık olarak bilinmekle birlikte, subklinik hipertiroidi insülin rezistansı ilişkisi net değildir. Endojen ve ekzojen subklinik hipertiroidili hastalarda HOMA-IR ve insülin sensitivite indeksi ile yapılan değerlendirmede insülin duyarlılığının kontrol grubuna göre daha az olduğu saptanmıştır. Hiperinsülinemik öglisemik klemp metodu obez ve diyabetik olmayan, supresyon tedavisi altında DTK olguları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında insülin duyarlılığının DTK grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır (129).

Tiroidektomi Sonrası Tiroid Fonksiyonlarının Takibi

Sentetik LT4'ün yarı ömrü 7 gündür ve kararlı konsantrasyona 6 haftada ulaşmaktadır. Bu nedenle LT4 tedavisi başladıktan sonra ilk TSH değerlendirmesi en erken 6-8 hafta sonra yapılmalıdır. Tiroidektomi sonrası klinik takipte 6 ayda bir TSH düzeyinin ölçülmesi, LT4 dozunda değerlik yapılması halinde 6-8 hafta sonra TSH kontrolü önerilmektedir (34). Preparat değerimleri sonrasında olası biyoyararlanım farklılıkları açısından 8-12 hafta içerisinde TSH kontrolü önerilir. Uzun dönem supresyon alan hastalarda LT4 doz azaltımı sonrası TSH düzeyinde artışın 6 aydan uzun sürebildiği gösterilmiştir. Normal TSH düzeyi sağlanan olguların bir kısmında sT3 düzeyi normalin alt sınırına yakın ya da hafif düşük seyredebilmektedir. Referans aralıkta sT3 değerliklerinin klinik önemi olup olmadığı bilinmemektedir.

Sonuç

Özetle, tiroidektomize DTK olgularında uzun dönem tirotropin hedefi, rekürrens açısından risk durumu, başlangıç tedaviye yanıt, yaş, eşlik eden komorbiditeler göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Koroner arter hastalığı, AF, osteoporoz gibi komorbiditeler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide halen uluslararası kılavuzların önerdiği preparat levotiroksinin oral formudur. Absorbsiyon bozuklukları ve tedavi uyumunda problemler mevcutsa likit ve jel kapsül formlar tercih edilebilir. İlaç kullanımında LT4 ihtiyacını

ve yararlanımını etkileyen çok sayıda faktör söz konusu olduğu unutulmamalıdır. Biyokimyasal olarak ötiroid ancak tekrarlayan hipotiroidi semptomları olan olgularda ve özellikle deiyodinaz 2 polimorfizmi varlığında normal sT4/sT3 oranı sağlanmadığında LT4+LT3 kullanımının özellikle yaşam kalitesi üzerine yararlı olabileceği öne sürülmektedir. Veri kısıtlılığı nedeniyle kombinasyon LT4+LT3 kullanımı üzerine bu aşamada öneride bulunmak mümkün olmayıp, randomize, kontrollü, çift kör, geniş hasta grupları ile objektif hipotiroidi bulgularının değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Carayon P, Thomas-Morvan C, Castanas E, Tubiana M. Human thyroid cancer: membrane thyrotropin binding and adenylate cyclase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:915-920.
- Roger P, Taton M, Van Sande J, Dumont JE. Mitogenic effects of thyrotropin and adenosine 3',5'-monophosphate in differentiated normal human thyroid cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:1158-1165.
- Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4295-4301.
- Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4318-4323.
- Morgan SJ, Neumann S, Marcus-Samuels B, Gershengorn MC. Thyrotropin Stimulates Differentiation Not Proliferation of Normal Human Thyrocytes in Culture. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:168.
- Williams DW, Wynford-Thomas D, Williams ED. Control of human thyroid follicular cell proliferation in suspension and monolayer culture. *Mol Cell Endocrinol* 1987;51:33-40.
- Mazzaferri EL, Young RL, Oertel JE, Kemmerer WT, Page CP. Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:171-196.
- McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori C G, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002;34:554-564.
- Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006;16:1229-1242.
- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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;26:1-133.
- Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:1-122.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
- Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4576-4583.
- Lamartina L, Montesano T, Falcone R, et al. Is It Worth Suppressing TSH in Low- and Intermediate-Risk Papillary Thyroid Cancer Patients Before The First Disease Assessment? *Endocr Pract* 2019;25:165-169.
- Lamartina L, Montesano T, Trulli F, et al. Papillary thyroid carcinomas with biochemical incomplete or indeterminate responses to initial treatment: repeat stimulated thyroglobulin assay to identify disease-free patients. *Endocrine* 2016;54:467-475.
- Lee MC, Kim MJ, Choi HS, et al. Postoperative Thyroid-Stimulating Hormone Levels Did Not Affect Recurrence after Thyroid Lobectomy in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019;34:150-157.
- Park S, Kim WG, Han M, et al. Thyrotropin Suppressive Therapy for Low-Risk Small Thyroid Cancer: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Thyroid* 2017;27:1164-1170.
- Wang Z, Angell TE, Sun W, et al. Analysis of the strategy of LT4 prescribing and TSH monitoring for thyroid carcinoma after lobectomy. *Ann Transl Med* 2020;8:1238.
- Ito Y, Miyauchi A. A therapeutic strategy for incidentally detected papillary microcarcinoma of the thyroid. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:240-248.
- Miyauchi A. Active Surveillance of Low-Risk Papillary Microcarcinoma of the Thyroid: Kuma Hospital Protocol and Its Outcomes. *VideoEndocrinology* 2016;3:ve2016.0073.
- Ito Y, Uruno T, Nakano K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003;13:381-387.
- Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 2010;34:28-35.
- Kim TY, Shong YK. Active Surveillance of Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Mini-Review from Korea. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2017;32:399-406.
- Kim HI, Jang HW, Ahn HS, et al. High Serum TSH Level Is Associated With Progression of Papillary Thyroid

- Microcarcinoma During Active Surveillance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018 Feb 1;103:446-451.
26. Tian T, Huang R, Liu B. Is TSH suppression still necessary in intermediate- and high-risk papillary thyroid cancer patients with pre-ablation stimulated thyroglobulin <1 ng/mL before the first disease assessment? *Endocrine* 2019;65:149-154.
 27. Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, et al. Long-Term Outcomes Following Therapy in Differentiated Thyroid Carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987-2012. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3270-3279.
 28. Freudenthal B, Williams GR. Thyroid Stimulating Hormone Suppression in the Long-term Follow-up of Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017;29:325-328.
 29. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2610-2615.
 30. Klein WM, van der Graaf Y, Seegers J, Moll FL, Mali WP. Long-term cardiovascular morbidity, mortality, and reintervention after endovascular treatment in patients with iliac artery disease: The Dutch Iliac Stent Trial Study. *Radiology* 2004;232:491-498.
 31. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20:135-146.
 32. Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. *Endocrine* 2019;66:18-26.
 33. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev* 2014;35:433-512.
 34. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24:1670-1751.
 35. Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K. Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic human subjects. *J Clin Invest* 1970;49:855-864.
 36. Virili C, Trimboli P, Romanelli F, Centanni M. Liquid and softgel levothyroxine use in clinical practice: state of the art. *Endocrine* 2016;54:3-14.
 37. Pirola I, Daffini L, Gandossi E, et al. Comparison between liquid and tablet levothyroxine formulations in patients treated through enteral feeding tube. *J Endocrinol Invest* 2014;37:583-587.
 38. Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenga S. Switching levothyroxine from the tablet to the oral solution formulation corrects the impaired absorption of levothyroxine induced by proton-pump inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4481-4486.
 39. Santaguida MG, Virili C, Del Duca SC, et al. Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. *Endocrine* 2015;49:51-57.
 40. Cappelli C, Pirola I, Daffini L, et al. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Liquid Thyroxine Ingested at Breakfast: Results of the TICO Study. *Thyroid* 2016;26:197-202.
 41. Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *J Clin Invest* 1995;96:2828-2838.
 42. Escobar-Morreale HF, del Rey FE, Obregón MJ, de Escobar GM. Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat. *Endocrinology* 1996;137:2490-2502.
 43. Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, Soldin SJ. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA* 2008;299:769-777.
 44. Ito M, Miyauchi A, Morita S, et al. TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2012;167:373-378.
 45. Bianco AC, Kim BS. Pathophysiological relevance of deiodinase polymorphism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018;25:341-346.
 46. van der Deure WM, Peeters RP, Visser TJ. Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPs, and the effects of genetic variation in these transporters. *J Mol Endocrinol* 2010;44:1-11.
 47. Jo S, Fonseca TL, Bocco BMLC, et al. Type 2 deiodinase polymorphism causes ER stress and hypothyroidism in the brain. *J Clin Invest* 2019;129:230-245.
 48. Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR, et al. Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document. *Thyroid* 2021;31:156-182.
 49. Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, Jarløv A, Faber J. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. *Eur J Endocrinol* 2009;161:895-902.
 50. Peterson KM, Huisingh CE, Girkin C, Owsley C, Rhodes LA. Patient satisfaction with care in an urban tertiary referral academic glaucoma clinic in the US. *Patient Prefer Adherence* 2018;12:775-781.
 51. Saravanan P, Siddique H, Simmons DJ, Greenwood R, Dayan CM. Twenty-four hour hormone profiles of TSH, Free T3 and free T4 in hypothyroid patients on combined T3/T4 therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:261-267.
 52. Siegmund W, Spieker K, Weiike AI, et al. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14 : 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:750-757.
 53. Santini F, Ceccarini G, Pelosini C, et al. Treatment of Hypothyroid Patients With L-Thyroxine (LT4) Plus

- Triiodothyronine Sulfate (T3S). A Phase II, Open-Label, Single Center, Parallel Groups Study on Therapeutic Efficacy and Tolerability. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:826.
54. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999;340:424-429.
 55. Bunevicius R, Jakuboniene N, Jurkevicius R, Cernicat J, Lasas L, Prange AJ Jr. Thyroxine vs thyroxine plus triiodothyronine in treatment of hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease. *Endocrine* 2002;18:129-133.
 56. Walsh JP, Shiels L, Lim EM, et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4543-4550.
 57. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, MacQueen GM, Joffe RT. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4551-4555.
 58. Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, Shakir KM. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2952-2958.
 59. Rodriguez T, Lavis VR, Meininger JC, Kapadia AS, Stafford LF. Substitution of liothyronine at a 1:5 ratio for a portion of levothyroxine: effect on fatigue, symptoms of depression, and working memory versus treatment with levothyroxine alone. *Endocr Pract* 2005;11:223-233.
 60. Saravanan P, Simmons DJ, Greenwood R, Peters TJ, Dayan CM. Partial substitution of thyroxine (T4) with tri-iodothyronine in patients on T4 replacement therapy: results of a large community-based randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:805-812.
 61. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Gómez-Bueno M, Galán JM, Barrios V, Sancho J. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. *Ann Intern Med* 2005;142:412-424.
 62. Valizadeh M, Seyyed-Majidi MR, Hajibeigloo H, Momtazi S, Musavinasab N, Hayatbakhsh MR. Efficacy of combined levothyroxine and liothyronine as compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *Endocr Res* 2009;34:80-89.
 63. Fadeyev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov II. Combined therapy with L-thyroxine and L-triiodothyronine compared to L-thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. *Hormones (Athens)* 2010;9:245-252.
 64. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2666-2674.
 65. Kaminski J, Miasaki FY, Paz-Filho G, Graf H, Carvalho GA. Treatment of hypothyroidism with levothyroxine plus liothyronine: a randomized, double-blind, crossover study. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60:562-572.
 66. Hoang TD, Olsen CH, Mai VQ, Clyde PW, Shakir MK. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1982-1990.
 67. Thyroid disease: assessment and management. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. London 2019.
 68. Papoian V, Ylli D, Felger EA, Wartofsky L, Rosen JE. Evaluation of Thyroid Hormone Replacement Dosing in Overweight and Obese Patients After a Thyroidectomy. *Thyroid* 2019;29:1558-1562.
 69. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3888-3921.
 70. Benvenega S, Bartolone L, Pappalardo MA, et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid* 2008;18:293-301.
 71. Virili C, Bassotti G, Santaguida MG, et al. Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:419-422.
 72. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006;354:1787-1795.
 73. Virili C, Centanni M. Does microbiota composition affect thyroid homeostasis? *Endocrine* 2015;49:583-587.
 74. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, et al. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1623-1629.
 75. Santoro AB, Struchiner CJ, Suarez-Kurtz G. L-thyroxine doses required for TSH suppression in patients with differentiated thyroid cancer: Effect of a novel UGT1 marker, rs11563250A > G. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:1402-1403.
 76. Jassam N, Visser TJ, Brisco T, Bathia D, McClean P, Barth JH. Consumptive hypothyroidism: a case report and review of the literature. *Ann Clin Biochem* 2011;48:186-189.
 77. Rangan S, Tahrani AA, Macleod AF, Moulik PK. Once weekly thyroxine treatment as a strategy to treat non-compliance. *Postgrad Med J* 2007;83:e3.
 78. Okosieme OE. Thyroid hormone replacement: current status and challenges. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2315-2328.
 79. Hepp Z, Wyne K, Manthena SR, Wang S, Gossain V. Adherence to thyroid hormone replacement therapy: a retrospective, claims database analysis. *Curr Med Res Opin* 2018;34:1673-1678.

80. Vaisman F, Coeli CM, Ward LS, et al. How good is the levothyroxine replacement in primary hypothyroidism patients in Brazil? Data of a multicentre study. *J Endocrinol Invest* 2013;36:485-488.
81. Shargorodsky M, Serov S, Gavish D, Leibovitz E, Harpaz D, Zimlichman R. Long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine impairs small and large artery elasticity and increases left ventricular mass in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006;16:381-386.
82. Smit JW, Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, et al. Reversible diastolic dysfunction after long-term exogenous subclinical hyperthyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6041-6047.
83. Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH, et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study. *J Clin Oncol* 2013;31:4046-4053.
84. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:313-319.
85. Pajamäki N, Metso S, Hakala T, et al. Long-term cardiovascular morbidity and mortality in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88:303-310.
86. Park J, Blackburn BE, Ganz PA, et al. Risk Factors for Cardiovascular Disease Among Thyroid Cancer Survivors: Findings From the Utah Cancer Survivors Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2468-2477.
87. Abonowara A, Quraishi A, Sapp JL, et al. Prevalence of atrial fibrillation in patients taking TSH suppression therapy for management of thyroid cancer. *Clin Invest Med* 2012;35:152-156.
88. Klein Hesselink EN, Lefrandt JD, Schuurmans EP, et al. Increased Risk of Atrial Fibrillation After Treatment for Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4563-4569.
89. Boswijk E, Sanders KJC, Broeders EPM, et al. TSH suppression aggravates arterial inflammation - an 18F-FDG PET study in thyroid carcinoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:1428-1438.
90. Gullu S, Altuntas F, Dincer I, Erol C, Kamel N. Effects of TSH-suppressive therapy on cardiac morphology and function: beneficial effects of the addition of beta-blockade on diastolic dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2004;150:655-661.
91. Rizzoli R, Poser J, Bürgi U. Nuclear thyroid hormone receptors in cultured bone cells. *Metabolism* 1986;35:71-74.
92. Abe E, Marians RC, Yu W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003;115:151-162.
93. Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, Bassett JH. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *J Endocrinol* 2012;213:209-221.
94. Vestergaard P, Kristensen K, Bruun JM, et al. Reduced bone mineral density and increased bone turnover in Prader-Willi syndrome compared with controls matched for sex and body mass index--a cross-sectional study. *J Pediatr* 2004;144:614-619.
95. Ugur-Altun B, Altun A, Arikan E, Guldiken S, Tugrul A. Relationships existing between the serum cytokine levels and bone mineral density in women in the premenopausal period affected by Graves' disease with subclinical hyperthyroidism. *Endocr Res* 2003;29:389-398.
96. Tauchmanová L, Nuzzo V, Del Puente A, et al. Reduced bone mass detected by bone quantitative ultrasonometry and DEXA in pre- and postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism. *Maturitas* 2004;48:299-306.
97. Manolagas SC, Parfitt AM. For whom the bell tolls: distress signals from long-lived osteocytes and the pathogenesis of metabolic bone diseases. *Bone* 2013;54:272-278.
98. Bin-Hong D, Fu-Man D, Yu L, Xu-Ping W, Bing-Feng B. Effects of levothyroxine therapy on bone mineral density and bone turnover markers in premenopausal women with thyroid cancer after thyroidectomy. *Endokrynol Pol* 2020;71:15-20.
99. Kim MK, Yun KJ, Kim MH, et al. The effects of thyrotropin-suppressing therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Bone* 2015;71:101-105.
100. Lin SY, Lin CL, Chen HT, Kao CH. Risk of osteoporosis in thyroid cancer patients using levothyroxine: a population-based study. *Curr Med Res Opin* 2018;34:805-812.
101. Wang LY, Smith AW, Palmer FL, et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25:300-307.
102. Moon JH, Kim KM, Oh TJ, et al. The Effect of TSH Suppression on Vertebral Trabecular Bone Scores in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:78-85.
103. Hawkins Carranza F, Guadalix Iglesias S, Luisa De Mingo Domínguez M, et al. Trabecular bone deterioration in differentiated thyroid cancer: Impact of long-term TSH suppressive therapy. *Cancer Med* 2020;9:5746-5755.
104. Belaya ZE, Melnichenko GA, Rozhinskaya LY, et al. Subclinical hyperthyroidism of variable etiology and its influence on bone in postmenopausal women. *Hormones (Athens)* 2007;6:62-70.
105. Kim EH, Jeon YK, Pak K, et al. Effects of Thyrotropin Suppression on Bone Health in Menopausal Women with Total Thyroidectomy. *J Bone Metab* 2019;26:31-38.
106. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:186-193.
107. Shin DW, Suh B, Lim H, Yun JM, Song SO, Park Y. J-Shaped Association Between Postoperative Levothyroxine Dosage and Fracture Risk in Thyroid Cancer Patients: A Retrospective Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2018;33:1037-1043.

108. Lee Y, Yoon BH, Lee S, Chung YK, Lee YK. Risk of Osteoporotic Fractures after Thyroid-stimulating Hormone Suppression Therapy in Patients with Thyroid Cancer. *J Bone Metab* 2019;26:45-50.
109. Yoon BH, Lee Y, Oh HJ, Kim SH, Lee YK. Influence of Thyroid-stimulating Hormone Suppression Therapy on Bone Mineral Density in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-analysis. *J Bone Metab* 2019;26:51-60.
110. Garin MC, Arnold AM, Lee JS, Robbins J, Cappola AR. Subclinical thyroid dysfunction and hip fracture and bone mineral density in older adults: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2657-2664.
111. Davis PJ, Zhou M, Davis FB, Lansing L, Mousa SA, Lin HY. Mini-review: Cell surface receptor for thyroid hormone and nongenomic regulation of ion fluxes in excitable cells. *Physiol Behav* 2010;99:237-239.
112. Placidi GP, Boldrini M, Patronelli A, et al. Prevalence of psychiatric disorders in thyroid diseased patients. *Neuropsychobiology* 1998;38:222-225.
113. Bononi M, De Toma G, Scarpini M, et al. Terapia ormonale sostitutiva dopo tiroidectomia totale. Il trattamento ormonale combinato può essere considerato efficace strumento di adeguatezza metabolica? Risultati preliminari [Hormone replacement therapy after total thyroidectomy. Can the combined treatment be considered effective to get metabolic adequacy? Preliminary results]. *G Chir* 2010;31:303-307.
114. Jaracz J, Kucharska A, Rajewska-Rager A, Lacka K. Cognitive functions and mood during chronic thyrotropin-suppressive therapy with L-thyroxine in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2012;35:760-765.
115. Jin S, Yang YT, Bao W, et al. Naming difficulties after thyroid stimulating hormone suppression therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma: a prospective cohort study. *Endocrine* 2019;65:327-337.
116. Moon JH, Ahn S, Seo J, et al. The effect of long-term thyroid-stimulating hormone suppressive therapy on the cognitive function of elderly patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3782-3789.
117. Jung MS, Visovatti M. Post-treatment cognitive dysfunction in women treated with thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. *Support Care Cancer* 2017;25:915-923.
118. Medici M, Direk N, Visser WE, et al. Thyroid function within the normal range and the risk of depression: a population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1213-1219.
119. Gülsoy Kirnap N, Turhan Iyidir Ö, Bozkuş Y, et al. The effect of iatrogenic subclinical hyperthyroidism on anxiety, depression and quality of life in differentiated thyroid carcinoma. *Turk J Med Sci* 2020;50:870-876.
120. Singer S, Lincke T, Gamper E, et al. Quality of life in patients with thyroid cancer compared with the general population. *Thyroid* 2012;22:117-124.
121. Vigário Pdos S, Chachamovitz DS, Teixeira Pde F, Rocque Mde L, Santos ML, Vaisman M. Exercise is associated with better quality of life in patients on TSH-suppressive therapy with levothyroxine for differentiated thyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58:274-281.
122. Werneck FZ, Coelho EF, Almas SP, et al. Exercise training improves quality of life in women with subclinical hypothyroidism: a randomized clinical trial. *Arch Endocrinol Metab* 2018;62:530-536.
123. de Oliveira Chachamovitz DS, dos Santos Vigário P, Nogueira Cordeiro MF, de Castro CL, Vaisman M, dos Santos Teixeira Pde F. Quality of life, muscle strength, and fatigue perception in patients on suppressive therapy with levothyroxine for differentiated thyroid carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2013;36:354-361.
124. Wolf M, Weigert A, Kreymann G. Body composition and energy expenditure in thyroidectomized patients during short-term hypothyroidism and thyrotropin-suppressive thyroxine therapy. *Eur J Endocrinol* 1996;134:168-173.
125. Singh Ospina N, Castaneda-Guarderas A, Hamidi O, et al. Weight Changes After Thyroid Surgery for Patients with Benign Thyroid Nodules and Thyroid Cancer: Population-Based Study and Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2018;28:639-649.
126. Polotsky HN, Brokhin M, Omry G, Polotsky AJ, Tuttle RM. Iatrogenic hyperthyroidism does not promote weight loss or prevent ageing-related increases in body mass in thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:582-585.
127. Sohn SY, Joung JY, Cho YY, et al. Weight Changes in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma during Postoperative Long-Term Follow-up under Thyroid Stimulating Hormone Suppression. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015;30:343-351.
128. Viguerie N, Millet L, Avizou S, Vidal H, Larrouy D, Langin D. Regulation of human adipocyte gene expression by thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:630-634.
129. Protzek AO, Rezende LF, Costa-Júnior JM, et al. Hyperinsulinemia caused by dexamethasone treatment is associated with reduced insulin clearance and lower hepatic activity of insulin-degrading enzyme. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;155:1-8.