



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**HASHİMOTO TİROİDİTLİ OLGULARDA DÜŞÜK DOZ LAZER  
TEDAVİSİNİN OKSİDATİF STRES DÜZEYİ, YORGUNLUK VE  
YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

SÜMEYYE TUNÇ

FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi ŞÜKRİYE LEYLA ALTUNTAŞ

İSTANBUL-2022

## TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi  
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans ( ) Doktora (X)  
Anabilim Dalı : Fizyoterapi ve Rehabilitasyon  
Tez Sahibi : Sümeyye TUNÇ  
Tez Başlığı : Hashimoto Tiroiditli Olgularda Düşük Doz Lazer Tedavisinin  
Oksidatif Stres Düzeyi, Yorgunluk ve Yaşam Kalitesi Üzerine  
Etkisi  
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Yerleşkesi  
Sınav Tarihi : 16.06.2022  
Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

### Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Ş. Leyla ALTUNTAŞ

### Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

### İmza

### Sınav Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Z. Candan ALGUN

İstanbul Medipol Üniversitesi

Doç. Dr. Esra ATILGAN

İstanbul Medipol Üniversitesi

Doç. Dr. Aysel YILDIZ ÖZER

Marmara Üniversitesi

Doç. Dr. Burcu E. HÜSEYİNSİNOĞLU Marmara Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Doktora Tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun  
...../...../ ..... tarih ve ...../..... - ..... sayılı kararı ile şekil  
yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Vekili**

## ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Sümeyye TUNÇ

## TEŞEKKÜR

Tez süresince bilgi ve deneyimleri ile katkı veren, yol gösteren, desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, hayattaki duruşunu ve bakış açısını örnek almaya çalıştığım kıymetli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Şükriye Leyla ALTUNTAŞ'a

Lisansüstü eğitimim boyunca mesleki deneyimleri ile ufku genişleten, her açıdan vizyonumu geliştirmemi sağlayan, eğitimimin her aşamasında değerli katkılarıyla yolumu aydınlatan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Z. Candan ALGUN'a,

Tez çalışmamın ilk aşamasından son aşamasına kadar maddi ve manevi her türlü desteği sağlayan, mesleki bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösteren kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Murat ATMACA'ya

Yüksek lisans ve doktora eğitimimde bilgi ve deneyimleriyle destekleyen, fikirleriyle yol gösterici olan, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Sayın Doç. Dr. Esra ATILGAN'a

Öğrenim hayatımın her safhasında değerleri bilgi ve birikimiyle bana yol gösteren, beni cesaretlendiren, çok sevgili babam ve kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Cemil TUNÇ'a

Tezin istatistiksel olarak incelenmesi ve yorumlanması konusundaki değerli katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Mahmut KARA'ya, Dr. Öğr. Üyesi. Serkan ETİ'ye

Tez çalışmamda bana destek sağlayan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Türkan YİĞİTBAŞI'na, Dr. Öğr. Üyesi. Çağrı ÇAKICI'ya

Hastaların takibinde bana yardım sağlayan Sayın Uzm. Dr. İlksen KÖRMEN'e, Medipol Koşuyolu Hastanesi laboratuvar çalışanlarına, endokrinoloji bölüm sekreterlerine

Hastaları takip sürecimde klinikte uygun ortam ve destek sağlayan Medipol Koşuyolu Hastanesi Fizik Tedavi Ünitesi sorumlusu Fzt. Tuba AKSOY'a, Fzt. Feyza YÜCEL'e ve değerli ünite çalışanlarına,

Mesleki ve akademik alanda bilgi ve becerilerimi kazanmamda bana katkıda bulunan, yol gösteren ve beni yetiştiren kıymetli hocalarıma

Tez çalışma süresince her zaman yanımda olan ve beni destekleyen kıymetli çalışma arkadaşlarım Öğr. Gör. Fadime ÇADIRCI TUNGAÇ'a, Öğr. Gör. Feyza DOĞAN ÖZDAMAR'a, Öğr. Gör. Büşra KALLI'ye

Beni bugünlere getiren, çalışma süresince dualarını hiç eksik etmeyen, hayatımın her anında bana güvenen, beni destekleyen, sıcacık bir sevgi ile sarıp sarmalayan, varlıklarıyla her daim bana güç ve huzur veren canım biricik anneme, babama, abime ve kız kardeşime

En içten duygularıyla sonsuz teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

Sümeyye TUNÇ

## İÇİNDEKİLER

<b>TEZ ONAY FORMU</b> .....	i
<b>ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI</b> .....	ii
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	iii
<b>KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ</b> .....	viii
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	xi
<b>RESİMLER LİSTESİ</b> .....	xii
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	xiii
<b>1. ÖZET</b> .....	1
<b>2. ABSTRACT</b> .....	2
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	3
<b>4. GENEL BİLGİLER</b> .....	5
4. 1. Tiroid Bezi ve Hormonları .....	5
4. 1. 1. Tiroid bezi anatomisi .....	5
4. 1. 2. Tirozi bezi histolojisi .....	6
4. 1. 3. Tiroid hormon fizyolojisi.....	6
4. 2. Tiroid Fonksiyon Testleri .....	8
4. 2. 1. Tiroid uyarıcı hormon.....	9
4. 2. 2. Tetraiyodotironin ve triiyodotironin .....	9
4. 2. 3. Tiroid otoantikorları.....	10
4. 3. Otoimmün Tiroid Hastalıkları .....	10
4. 3. 1. Hashimoto tiroiditi .....	11
4. 3. 1. 1. Epidemiyoloji.....	11
4. 3. 1. 2. Etiyoloji ve patogenez.....	12
4. 3. 1. 2. 1. Genetik faktörler .....	12
4. 3. 1. 2. 2. Çevresel faktörler .....	13
4. 3. 1. 2. 3. Endojen faktörler.....	14
4. 3. 1. 3. Klinik tablo .....	14

4. 3. 1. 4. Tanı ve ayırıcı tanı .....	15
4. 4. Tiroid Fonksiyonları ve Oksidatif Stres .....	16
4. 4. 1. Hashimoto tiroiditi ve oksidatif stres.....	18
4. 4. 2. Oksidatif stresin biyobelirteçleri.....	19
4. 5. Tedavi.....	21
4. 5. 1. Levotiroksin hormon replasmanı .....	21
4. 5. 2. Diyet ve beslenme faktörleri.....	22
4. 5. 3. Cerrahi .....	24
4. 6. Hashimoto Tiroiditi ve Fizyoterapi Uygulamaları .....	25
4. 6. 1. Lazer .....	25
4. 6. 1. 1. Lazer doku etkileşimi.....	25
4. 6. 2. Düşük doz lazer tedavisi .....	26
4. 6. 2. 1. Düşük doz lazer tedavisi ışık kaynakları ve dozimetre.....	26
4. 6. 2. 2. Düşük doz lazer tedavisinin etki mekanizması .....	27
4. 6. 2. 3. Düşük doz lazer tedavisi ve tiroid hastalıkları .....	28
<b>5. MATERYAL VE METOT .....</b>	<b>30</b>
5. 1. Bireyler .....	30
5. 1. 1. Dahil edilme kriterleri.....	30
5. 1. 2. Dışlanma kriterleri .....	30
5. 2. Güç Analizi ve Örneklem Büyüklüğü .....	32
5. 3. Yöntem .....	32
5. 3. 1. Düşük doz lazer tedavisi .....	32
5. 4. Klinik Değerlendirmeler.....	33
5. 4. 1. Sosyo-demografik bilgi formu.....	34
5. 4. 2. Ağrı değerlendirmesi .....	34
5. 4. 3. Genel yorgunluk hissini değerlendirme .....	34

5. 4. 4. Fiziksel aktivite düzeyinin değerlendirmesi .....	34
5. 4. 5. El bileği kavrama kuvvetinin değerlendirmesi .....	35
5. 4. 6. Yorgunluk düzeyi değerlendirmesi.....	35
5. 4. 7. Uyku kalitesi ve uykululuk durumlarının değerlendirmesi .....	36
5. 4. 8. Davranışsal durum değerlendirmesi .....	36
5. 4. 9. Yaşam kalitesi değerlendirmesi .....	37
5. 5. Laboratuvar Değerlendirmeleri .....	37
5. 5. 1. Oksidatif stresin değerlendirmesi .....	37
<b>6. BULGULAR</b> .....	<b>39</b>
6. 1. Fiziksel ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi ile İlgili Bulgular.....	39
6. 2. Ağrı ve Genel Yorgunluk Hissinin Değerlendirilmesi ile İlgili Bulgular .....	41
6. 3. Fiziksel Aktivite Düzeyinin Değerlendirilmesi ile İlgili Bulgular .....	42
6. 4. El Bileği Kavrama Kuvvetinin Değerlendirilmesi ile İlgili Bulgular .....	43
6. 5. Tiroid Fonksiyon ve Antikor Testlerinin Değerlendirilmesi ile İlgili Bulgular .....	44
6. 6. Oksidatif Stres Biyobelirteçlerinin Değerlendirilmesi ile İlgili Bulgular .....	44
6. 7. Yorgunluk Düzeyi, Uyku Kalitesi, Gündüz Uykululuk Hali ve Davranışsal Durum Değerlendirilmesi ile İlgili Bulgular .....	46
6. 8. Yaşam Kalitesi Ölçütünün Değerlendirilmesi ile İlgili Bulgular .....	47
<b>7. TARTIşMA</b> .....	<b>49</b>
7. 1. Bireylerin Fiziksel ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler.....	49
7. 2. Bireylerin Ağrı Düzeyi ve Genel Yorgunluk Hissine İlişkin Veriler.....	52
7. 3. Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeyine İlişkin Veriler .....	53
7. 4. Bireylerin El Kavrama Kuvvetine İlişkin Veriler .....	55
7. 5. Bireylerin Tiroid Fonksiyonları ve Otoimmünesine İlişkin Veriler .....	56
7. 6. Bireylerin Oksidatif Stres Düzeyine İlişkin Veriler .....	59
7. 7. Bireylerin Yorgunluk Düzeyine İlişkin Veriler.....	62

7. 8. Bireylerin Uyku Kalitesi ve Gündüz Uykululuk Haline İlişkin Veriler.....	65
7. 9. Bireylerin Davranışsal Durumuna İlişkin Veriler .....	66
7. 10. Bireylerin Yaşam Kalitesine İlişkin Veriler .....	68
<b>8. SONUÇ</b> .....	70
8. 1. Limitasyonlar.....	70
<b>9. KAYNAKLAR</b> .....	71
<b>10. EKLER</b> .....	93
<b>11. ETİK KURUL ONAYI</b> .....	109
<b>12. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	111





## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

**µg/mcg:** Mikrogram

**8-OHdG:** 8-Hidroksi Deoksiguanozin

**Anti-Tg (Tg-Ab):** Anti Tiroglobulin Antikoru

**Anti-TPO (TPO-Ab):** Anti Tiroid Peroksidaz Antikoru

**Anti-TSH (TRAb):** Tiroid Stimulan Hormon Reseptör Antikoru

**BAÖ:** Beck Anksiyete Ölçeği

**BDÖ:** Beck Depresyon Ölçeği

**BKİ:** Beden Kitle İndeksi

**CAT:** Katalaz

**DDLt:** Düşük Doz Lazer Tedavisi

**EUÖ:** Epworth Uykululuk Ölçeği

**fT3:** Serbest T3

**fT4:** Serbest T4

**GaAIAs:** Galyum-Alüminyum-Arsenid

**GaAs:** Galyum Arsenid

**GAS:** Görsel Analog Skala

**GH:** Graves Hastalığı

**GPx:** Glutatyon Peroksidaz

**GR:** Glutatyon Redüktaz

**GSH:** Glutatyon

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Hidrojen Peroksit

**HeNe:** Helyum-Neon

**HLA:** İnsan Lökosit Antijeni

**HT:** Hashimoto Tiroiditi

**IL:** İnterlökün

**IU:** International unit

**Kg:** Kilogram

**L:** Litre

**LT<sub>4</sub>:** Levotiroksin

**MDA:** Malondialdehit

**MET:** Metabolik Eşdeğer

**mg:** Miligram

**mIU:** Mili International Units

**ml:** Mililitre

**mU:** Miliünite

**NADPH oksidaz:** Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Oksidaz

**ng:** Nanogram

**NO:** Nitrik Oksit

**OS:** Oksidatif Stres

**OSİ:** Oksidatif Stres İndeksi

**OTH:** Otoimmün Tiroid Hastalıkları

**PCO:** Protein Karbonil

**pg:** pikogram

**PON1:** Paraoksonaz 1

**PUKİ:** Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

**ROT:** Reaktif Oksijen Türleri

**SF-36:** Kısa Form-36

**SOD:** Süperoksit Dismutaz

**T3:** Triiyodotironin

**T4:** Tiroksin

**TAK:** Total Antioksidan Kapasite

**Tg:** Tiroglobulin

**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekroz faktör- $\alpha$

**TOS:** Total Oksidan Seviye

**TRH:** Tirotropin Serbestleştirici Hormon

**TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon (Tirotropin)

**UFAA-KF:** Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi–Kısa Formu

**YEÖ:** Yorgunluk Etki Ölçeği

**YŞÖ:** Yorgunluk Şiddet Ölçeği

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 4. 1.</b> Tiroid Bezi .....	6
<b>Şekil 4. 2.</b> Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Ekseninin Düzenlenmesi .....	8
<b>Şekil 5. 1.</b> Çalışma Akış Diyagramı.....	31
<b>Şekil 5. 2.</b> Görsel Analog Skala .....	34



## RESİMLER LİSTESİ

**Resim 5. 1.** Düşük Doz Lazer Tedavisi Uygulaması..... 33



## TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa No
<b>Tablo 4. 1.</b> Hipotiroidizmin Klinik Özellikleri .....	15
<b>Tablo 6. 1.</b> Grupların Fiziksel ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	40
<b>Tablo 6. 2.</b> Sosyo-Demografik Bilgiler .....	41
<b>Tablo 6. 3.</b> Grupların Ağrı Şiddeti ve Genel Yorgunluk Hissi Değerlerinin Karşılaştırılması .....	42
<b>Tablo 6. 4.</b> Grupların Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	43
<b>Tablo 6. 5.</b> Grupların El Bileği Kavrama Kuvveti Değerlerinin Karşılaştırılması....	43
<b>Tablo 6. 6.</b> Grupların Tiroid Fonksiyon ve Antikor Test Değerlerinin Karşılaştırılması .....	44
<b>Tablo 6. 7.</b> Grupların Oksidatif Stres Belirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	45
<b>Tablo 6. 8.</b> Grupların Yorgunluk Düzeyi, Uyku Kalitesi, Uykululuk ve Davranışsal Durum Değerlendirme Anket Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	46
<b>Tablo 6. 9.</b> Grupların SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeğine Ait Alt Grup Değişken Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	48

## 1. ÖZET

### **HASHİMOTO TİROİDİTLİ OLGULARDA DÜŞÜK DOZ LAZER TEDAVİSİNİN OKSİDATİF STRES DÜZEYİ, YORGUNLUK VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Araştırmamız Hashimoto Tiroiditi (HT) tanılı kişilerde levotiroksin replasman tedavisi ile kombine düşük doz lazer tedavisinin (DDLDT) tiroid fonksiyonları, oksidatif stres (OS), yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla yapıldı. HT tanısı almış 46 hasta 3 hafta boyunca haftada iki kez, aktif DDLT (n=23) ve sham DDLT (n=23) almak üzere randomize edildi. Tedavi öncesi ve sonrası üçüncü ayda katılımcılar ağrı ve yorgunluk hissi, fiziksel aktivite düzeyi, el bileği kavrama kuvveti, yorgunluk seviyesi, uyku kalitesi ve uykululuk durumu, davranışsal durum ve yaşam kalitesi açısından değerlendirildi. Biyokimyasal parametreler, hekim tarafından rutin tetkik olarak talep edilen hasta dosyasından alındı. OS değerlendirmesinde oksidan stres göstergesi olan; Malondialdehit ve Nitrik Oksit, antioksidan kapasiteyi gösteren; Süperoksit Dismutaz, Katalaz, Glutasyon biyobelirteçleri kullanıldı. Total Antioksidan Kapasite ve Total Oksidan Seviye ölçülerek Oksidatif Stres İndeksi hesaplandı. Çalışmamızın sonucunda tedavi gruplarında ağrı ve genel yorgunluk hissinde, OS'yi gösteren oksidan ve antioksidan biyobelirteç düzeylerinde, yorgunluk düzeyinde, davranışsal durum ve yaşam kalitesinde anlamlı oranda düzelme saptandı ( $p<0,05$ ). Her iki grupta da tedavi sonunda tiroid fonksiyonları ve otoimmünesinde değişme olmadı ( $p>0,05$ ). Aktif tedavi grubu sham kontrollü gruba göre ağrı ve genel yorgunluk hissi, fiziksel aktivite düzeyi, el bileği kavrama kuvveti, glutasyon düzeyleri, yorgunluk seviyesi, uyku kalitesi, gündüz uykululuk hali, davranışsal durum ve yaşam kalitesi değişkenleri açısından daha fazla iyileşme gösterdi. Sonuç olarak, çalışmamızda, HT'li hastalarda DDLT'nin sham gruba ile karşılaştırıldığında OS, klinik semptomlar ve yaşam kalitesi üzerinde daha etkili olduğu saptandı. DDLT'nin HT'li hastaların tedavisinde güvenli ve etkin şekilde kullanılacak bir yöntem olduğu sonucuna ulaşıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Düşük Seviyeli Lazer Tedavisi, Hashimoto Tiroiditi, Oksidatif Stres, Otoimmünite, Yaşam Kalitesi, Yorgunluk

## **2. ABSTRACT**

### **THE EFFECT OF LOW-LEVEL LASER THERAPY ON OXIDATIVE STRESS LEVEL, FATIGUE AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH HASHIMOTO THYROIDITIS**

Our research was conducted to examine the effects of low-level laser therapy (LLLT) combined with levothyroxine replacement therapy on thyroid functions, oxidative stress (OS), fatigue, and life quality in people diagnosed with Hashimoto's Thyroiditis (HT). 46 patients diagnosed with HT have been randomised to receive active LLLT (n=23) and sham LLLT (n=23) twice a week for 3 weeks. Before and after the treatment, in the third month, participants were evaluated in terms of pain and fatigue, physical activity level, wrist grip strength, fatigue level, sleep quality and sleepiness status, behavioral status and life quality. Biochemical parameters were taken from the patient file requested by the physician as a routine examination. Malondialdehyde and Nitric Oxide indicating oxidant stress and Superoxide Dismutase, Catalase, Glutathione biomarkers showing antioxidant capacity were used in OS evaluation. Oxidative Stress Index was calculated by measuring Total Antioxidant Capacity and Total Oxidant Level. At the end of our study, a significant improvement in pain and general fatigue, oxidant and antioxidant biomarker levels showing OS, fatigue level, behavioral status and life quality was observed in the treatment groups ( $p < 0.05$ ). There was no change in thyroid functions and autoimmunity at the end of the treatment in both groups ( $p > 0.05$ ). The active treatment group showed more improvement in variables of pain and general tiredness, physical activity level, wrist grip strength, glutathione levels, fatigue level, sleep quality, daytime sleepiness, behavioral status and life quality compared to the sham-controlled group. As a result in our study, LLLT was found to be more effective on OS, clinical symptoms and quality of life in patients with HT compared to the sham group. It was concluded that LLLT is a safe and effective method that can be used in the treatment of patients with HT.

**Keywords:** Autoimmunity, Fatigue, Hashimoto Thyroiditis, Low-Level Laser Therapy, Quality of Life, Oxidative Stress



### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimoto tiroiditi (HT), tiroid bezinin inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonu, tiroglobulin (Tg) ve tiroid peroksidaza (TPO) karşı otoantikörlerin varlığı ile karakterize otoimmün aracılı bir hastalıktır. Otoantikörler, bağışıklık sisteminin genel aktivasyonunu yansıtır ve tiroid hücrelerinin apoptozuna, tiroid bezindeki folliküllerin kademeli olarak yok edilmesine yol açan kompleman veya antikora bağımlı hücrel sitotoksiteyi aktive ederek hipotiroidizm gelişimine neden olur (1,2). Başlangıçta ötiroid olan hastalarda hipotiroidizmin belirtileri birkaç yıl içinde gelişebilir (3). Hipotiroidizmin gelişmesinde iyot maruziyeti, ilaçlar, kimyasallar, toksinler, enfeksiyonlar ve sigara içmeyi içeren birçok genetik ve çevresel faktör rol oynar (4,5). Son zamanlarda ise HT'nin etyopatogenezinde, reaktif oksijen türlerinin üretimi (ROT) ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak artmış oksidatif stres (OS) mekanizmasının rolü araştırmacıların artan ilgisini çekmiştir. Çalışmalarda; kronik inflamasyon, yetersiz tiroid hormon seviyeleri, aşırı otoimmün yanıt ve aşırı iyot alımı nedeniyle OS seviyesinin artabileceği belirtilmiştir (6,7). Klinik çalışmalardan elde edilen veriler, HT'li hastalarda oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidatif tarafa doğru kaydığını açıkça göstermektedir. Bu durum ise, OS'nin tiroid fonksiyonundan bağımsız olarak hastalığın patofizyolojisinde anahtar bir olay olabileceğini düşündürmektedir (8,9). Gerenova ve ark. (10) HT tanılı hastaları tiroid fonksiyonuna göre üç alt gruba ayırarak (grup 1-ötiroid, grup 2-hipotiroid ve grup 3-levotiroksin (LT4) ile tedavi edilen olgular) incelediği çalışmada, hastalığın tüm aşamalarında hücrel antioksidatif savunma eksikliğine işaret edilmiştir. HT'li bireylerde standart tedavi, normal dolaşımdaki tirotropin (TSH) seviyelerine ulaşmak için dozu ayarlayan yaşam boyu LT4 tedavisidir (11). Araştırmalarda LT4 replasman tedavisine rağmen HT'li olgularda sürekli yorgunluk, psikolojik, genel iyilik hali ve kognitif fonksiyonda bozukluklar tespit edilmiştir (12,13). Gomez ve ark. (14) yaptığı vaka kontrol çalışmasında ise, LT4 ile tedavi edilen primer hipotiroidizm tanısı alan 152 kadın ile tiroid bozukluğu olmayan sağlıklı 238 kadın katılımcı karşılaştırılmıştır. Ötiroid duruma ulaşıktan sonra bile hipotiroidili kadın hastalar, kontrol grubuna göre daha kötü yaşam kalitesi göstermiştir.

Son yıllarda yapılan araştırmalarda ise, HT'de alternatif bir tedavi seçeneği olarak, biyolojik dokuların yenilenmesini desteklemek için ışığın moleküler yapılarla etkileşimini kullanan noninvaziv, ağrısız, düşük riskli ve düşük maliyetli bir yöntem olan düşük doz lazer tedavisi (DDLDT) yer almıştır (15). Höfling ve ark. (16,17) HT kaynaklı hipotiroidizmi olan hastalarda DDLDT'nin etkilerini değerlendirdiği araştırmaların sonucunda ise anti-TPO konsantrasyonunda azalma ve tiroid fonksiyonunda iyileşme tespit edilmiştir. 9 aylık takip süresince hipotiroidizmi tedavi etmek için gereken LT4 dozlarında bir azalma olduğu ve hastaların %47,8'inin LT4 almasına gerek kalmadığı belirtilmiştir (18). Yapılan araştırmalar bu tedavinin faydalı etkilerini göstermek ile birlikte, DDLDT'nin hücrel sistemleri tam olarak nasıl etkileyebildiği ve bu süreçlerde yer alan moleküler mekanizmaların neler olduğu hakkında çok az şey bilinmektedir. Özellikle, DDLDT'nin HT'li hastalarda ROT ve OS'yi artırıp artırmadığı veya azalttığı sorusu cevapsız kalmaktadır. Bu nedenle planladığımız araştırma, HT'li olgularda DDLDT'ye ilişkin mevcut literatürü geliştirmeye ve DDLDT'nin etki mekanizmasıyla ilişkili olarak OS'nin rolünü belirlemeye çalışmaktadır. İlgili literatürde yaptığımız araştırmalara göre, bu araştırma HT tanısı almış bireylerde DDLDT'nin OS ve klinik semptomlar üzerindeki etkisini inceleyen ilk çalışma olacaktır. Araştırmanın amacı HT tanılı olgularda LT4 tedavisi ile kombine DDLDT'nin tiroid fonksiyonları, OS, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini incelemektir. Hipotezler:

H1-0: HT tanılı olgularda LT4 tedavisi ile kombine DDLDT'nin tiroid fonksiyonları, OS, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerinde etkisi yoktur.

H1: HT tanılı olgularda LT4 tedavisi ile kombine DDLDT'nin tiroid fonksiyonları, OS, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerinde etkisi vardır.

H2-0: HT tanılı olgularda LT4 tedavisi ile kombine DDLDT'nin antropometrik faktörler, vücut ağrısı, fiziksel aktivite düzeyi, el bileği kavrama kuvveti, uyku kalitesi, gündüz uykululuk ve davranışsal durum üzerinde etkisi yoktur.

H2: HT tanılı olgularda LT4 tedavisi ile kombine DDLDT'nin antropometrik faktörler, vücut ağrısı, fiziksel aktivite düzeyi, el bileği kavrama kuvveti, uyku kalitesi, gündüz uykululuk ve davranışsal durum üzerinde etkisi vardır.

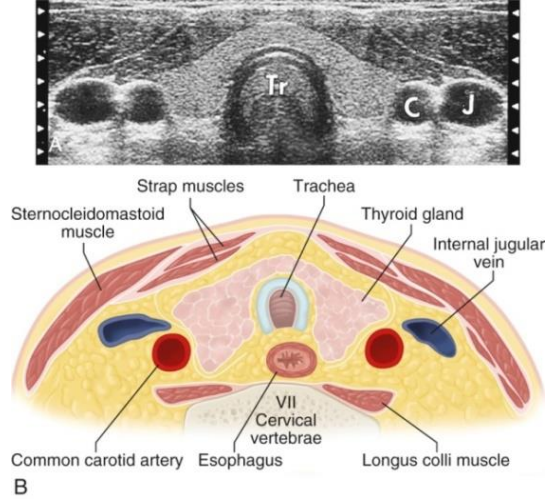
## 4. GENEL BİLGİLER

### 4. 1. Tiroid Bezi ve Hormonları

Tiroid bezi larinksin hemen altında, trakeanın önünde, ikinci ve üçüncü trakeal halkalar seviyesinde yer alan kelebek şeklinde önemli bir endokrin organdır. Tiroid terimi ilk olarak 1656 yılında Thomas Wharton tarafından kullanılmıştır ve Yunanca'da kalkan şekilli manasına gelen "thyeros" kelimesinden türetilmiştir. Tiroid bezi en önemli metabolik düzenleyici organdır. Başlıca triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) olmak üzere tiroid hormonları salgılar. Tiroid hormonları doğrudan vücut metabolizması ile ilgilidir ve bu hormonların fetal gelişim sırasında beyin olgunlaşmasında ve enerji harcaması gibi temel fizyolojik mekanizmaların homeostatik kontrolünde çok yönlü rolleri vardır. Tiroid bezi aynı zamanda kalsiyum metabolizmasında etkili bir hormon olan kalsitonin salgılar (19).

#### 4. 1. 1. Tiroid bezi anatomisi

Tiroid bezi boynun anteroinferior kısmında (infrahyoid kompartman) kas, trakea, özofagus, karotid arterler ve juguler venler tarafından çevrelenen bir boşlukta yer alır (Şekil 4. 1). Tiroid bezi visseral boşluk içinde, larinkse asılı ve trakeaya tutunmuştur. Yutma sırasında larinks ile birlikte yukarıya doğru hareket eder. Normal bir yetişkinde tiroid bezi kırmızımsı-kahverengi renkte, sert bir yapıda ve yaklaşık 20 g ağırlığındadır (20). Tiroid bezi trakeanın her iki yanına lokalize ve orta hat boyunca isthmus ile birbirine bağlanan iki lobdan (sağ lob ve sol lob) oluşur. İsthmus tiroid bezinin 1/3 alt kısmında, ön trakeal duvar üzerinden geçen ince bir yapıdır. Hastaların %10-40'ında, isthmustan süperiora doğru uzanım gösteren küçük bir tiroid (piramidal) lobu bulunur. Normal hastalarda tiroid loblarının boyutu ve şekli, bir hayli farklılıklar gösterir (21). Tiroid bezinin kanlanması çok iyidir ve vücutta kan akımı en yüksek olan organlardan biridir. Kan akımı, dakikada ağırlığının beş katı kadardır (4-6 mL/gram/dk). Arteria thyroidea inferior (truncus thyrocervicalis'in dalı) ile arteria thyroidea superiordan (arteria carotis externa'nın dalı) kan alır ve otonom sinirlerle innerve edilir (22).



(A) Transvers sonogram. (B) Anatomik çizim.

C, Karotid arter; J, Juguler ven; Tr, trakeal hava sütunu

#### Şekil 4. 1. Tiroid Bezi (21)

#### 4. 1. 2. Tirozi bezi histolojisi

Tiroid bezinin yapısal ve fonksiyonel birimi folliküldür. Tiroid bezi yaklaşık 20-30 milyon follikülden oluşur. Follikülü tek katlı kübik epitel hücreleri (follikül hücreleri) oluşturur. Folliküler, kolloid adı verilen bir madde ile doludur. Kolloid follikül hücrelerinden salgılanır. Kolloidin ana bileşeni glikoprotein yapısında olan tiroglobulindir (Tg). Tiroid hormonları Tg'ye bağlı olarak kolloid içinde depo edilir. Hormon salgılanacağı zaman protein parçalayan enzimlerin etkisiyle Tg'den ayrılır ve kana geçer. Her Tg molekülü yaklaşık 70 tirozin aminoasidi içerir. Tirozin, Tg molekülü içinde tiroid hormonları oluşturmak üzere iyotla birleşen ana maddedir. Tiroid bezinde, folliküler hücrelere ek olarak parafolliküler C hücreleri bulunur. Parafolliküler C hücreleri, interfolliküler stroma içinde yer alır. Bu hücreler kalsitonin içerir ve salgırlar (20).

#### 4. 1. 3. Tiroid hormon fizyolojisi

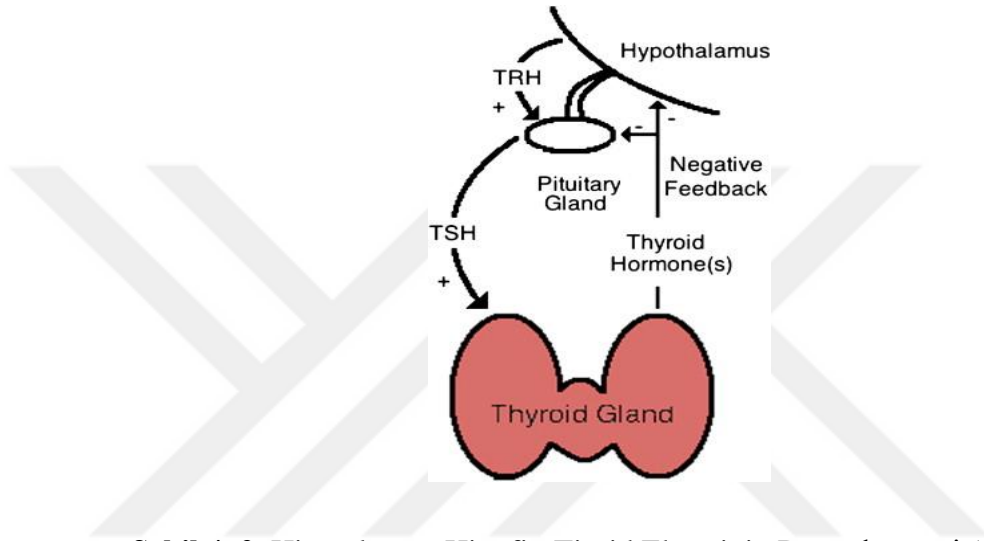
Tiroid hormonlarının sentezi, tiroid follikül ünitesi içinde meydana gelen kompleks ve çok aşamalı bir süreçtir. Bu süreç, iyotun varlığına bağlıdır. İyot, tiroid hormonların yapısında bulunur ve tiroid fizyolojisinde birincil rol oynar. Vücutta yeterli miktarda iyot bulunmasına ihtiyaç vardır. Yetişkin insanlar için ortalama günlük

iyot gereksinimi 0,1 mg'dır ve temel kaynağı diyetdir. Diyetle yetersiz alınması durumunda hipotiroidi gelişir. Ağız yoluyla alınan iyodür kana emilir, fakat dolaşımda uzun süre kalmaz. Çoğu böbreklerden hızla atılır. Alınan iyodun %20'si tiroid bezi hücreleri tarafından kandan alınıp hormon sentezinde kullanılır.

T3 ve T4'ün fonksiyonu aynı olmakla birlikte etki hızları ve süreleri farklıdır. T3'ün tiroksin bağlayan globuline bağlanma gücü T4'ten daha zayıftır. Bu nedenle T3 dokulara daha hızlı ulaşır ve daha hızlı etki gösterir. T3'ün etkisi T4'ten 4 kat daha hızlı oluşur. Tiroid hormonlarının etkileri yavaş başlar, uzun sürer. Aynı zamanda T3'ün çekirdekte bulunan reseptörüne ilgisi T4'ten daha yüksektir. Reseptörüne 10 kat daha büyük bir ilgi ile bağlanır. Bu nedenle T3 tiroid hormonunun aktif şeklidir. T3 T4'e göre 10 kat daha etkilidir. Tiroid bezinden kana salgılanan hormonun %90'u T4, %10'u T3'tür. Ancak birkaç gün sonra dokularda T4'ün çoğu iyot kaybederek (deiyodinasyon) T3'e çevrilir ve plazmaya verilir. T4'ün 5 numaralı karbon atomundaki iyodun kaybı ile (5'-deiyodinaz enzimi tarafından) T3 oluşur. T4'ün T3'e dönüşümünün en çok olduğu yer karaciğer ve böbrek gibi yüksek kan akımına sahip dokulardır. Böylece dokuya ulaşan ve dokular tarafından kullanılan esas hormon, günlük miktarı 35 mikrogram olmak üzere T3'tür. (22). Hücresele seviyede, T4 ve T3, mitokondriyal reseptörlere bağlanarak ısı açığa çıkaran kalorijenik bir süreçte artan ATP üretimine, oksijen tüketimine ve glikoz oksidasyonuna yol açar. Bu nedenle, tiroid hormon fonksiyonu sıklıkla bazal metabolizma hızının primer yöneticisi olarak referans edilir. Tiroid hormonu, özellikle nörolojik fonksiyon açısından, fetal hayat ve çocuklukta normal büyüme ve gelişme için kritik öneme sahiptir (20).

Tiroid hormon üretiminin düzenlenmesi hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezleri arasındaki etkileşim tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Tiroid hormon salgısı hipotalamus ve hipofiz yoluyla negatif geribildirim ile düzenlenir (Şekil 4. 2). Hipofiz ön lobundan (adenohipofiz) salgılanan TSH, tiroid bezinden tiroid hormonlarının yapım ve salgılanmasını artırır. TSH büyük oranda böbrekler, daha az oranda da karaciğerde yıkılır. TSH'nin düzeyini dolaşımdaki T4 düzeyi belirler. Kan T4 düzeyi düşükse daha fazla TSH salgılanarak T4 düzeyi normale getirilmeye çalışılır. T4 düzeyi yüksekse TSH salgısı azaltılır. Tiroid hormon salgısı normalin 1,75 katına çıktığı zaman TSH salgısı sıfıra düşer. Bu ilişkiye hipofiz-tiroid aksı adı verilir.

TSH'nin adenohipofizden salgılanması ise, bir hipotalamus hormonu olan tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) tarafından kontrol edilir. TRH adenohipofiz hücrelerini uyarak TSH salgısını artırır. Bu etkisi ikinci haberci fosfolipaz üzerinden gerçekleşir. Tiroid hormonlarının diğer önemli düzenleyicisi bifazik etkiye sahip olan iyodürdür. İyodür alımının düşük olması durumunda tiroid hormon sentezi artar. İyodür alımının yüksek olması durumunda ise, iyodür tiroid hormon sentezini baskılar. Bu otoregülasyon Wolff-Chaikoff etkisi olarak bilinir (22).



Şekil 4. 2. Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Ekseninin Düzenlenmesi (23)

#### 4. 2. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid fonksiyon testleri, asemptomatik tiroid hastalığının semptomatik değerlendirilmesi ve taraması için hem birinci basamak hekimleri hem de ayaktan tedavide çeşitli uzmanlar tarafından yaygın olarak kullanılır. Mevcut laboratuvar testleri, tiroid-hipofiz ekseninin üç ana bileşeninin ölçülmesini sağlar: TSH, T4, T3. Klinisyenler, otoimmün tiroid hastalığı (OTH) için risk altında olduğundan şüphelenilen hastalarda ayrıca tiroid otoantikör titreleri (TPO, Tg antikörleri) bakmayı tercih edebilir. Spesifik bir test elde etmek için uygun endikasyonun anlaşılması, bulunan anormal sonuçların yorumlanmasında ve yönetiminde çok önemlidir (24,25).

#### 4. 2. 1. Tiroid uyarıcı hormon

TSH 211 aminoasit içeren, iki alt birimden ( $\alpha$ - $\beta$ ) oluşmuş bir glikoproteindir. TSH'nin fonksiyonel özgüllüğünü  $\beta$  alt birimi sağlar. TSH, ön hipofiz bezinden pulsatil tarzda salgılanır ve sirkadiyen ritmi takip eder. Ortalama düzeyi saat 21.00'da yükselmeye başlar, gece yarısı doruğa çıkar ve sonra gün içerisinde düşer. Normal salgı miktarı günde 110 mikrogramdır. Biyolojik yarı ömrü 60 dakikadır. Hipotalamo-hipofizer-tiroid ekseninin bir parçası olarak tiroid folliküler hücreleri üzerindeki TSH reseptörü etkileri, onu tiroid hormonu salgılanmasının birincil düzenleyicisi yapar. Serum TSH ölçümü, tiroid fonksiyon bozukluğu taraması için en yaygın ve güvenilir testtir. Bunun nedeni, T4 ve T3'ten hipofiz TSH sekresyonu üzerine negatif feedback döngüsünün log-lineer bir ilişki izlemesidir. Bu ilişki nedeniyle serbest tiroid hormonu konsantrasyonundaki küçük değişiklikler, serum TSH konsantrasyonunda büyük değişikliklere neden olur. Bu nedenle TSH, tiroid üretimindeki hassas değişikliklerin en iyi göstergesidir. TSH konsantrasyonu, primer hipotiroidili hastalarda T4 replasmanını doğru bir şekilde yansıtır ve T4 dozunu değerlendirmek ve kontrol etmek için en iyi belirteçtir. Yetişkinler için şu anda kabul edilen normal serum TSH aralığı, kullanılan spesifik teste bağlı olarak küçük değişikliklerle birlikte 0,4 ila 4,5 mIU/L'dir (20,25).

#### 4. 2. 2. Tetraiyodotironin ve triiyodotironin

T4 ve T3'ün serum konsantrasyonları, tiroid fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde önemli bir doğrulayıcı bileşendir. Sistemik dolaşımdaki her iki tiroid hormonunun büyük çoğunluğu, plazma proteinlerine bağlıdır ve T4'ün yalnızca %0,02'si ve T3'ün %0,2'si serbest formda dolaşır. Serbest hormon, hormonun biyolojik olarak aktif formudur. Bu nedenle, serbest T4 (fT4) ve serbest T3 (fT3) düzeylerinin ölçümü, dolaşımdaki çeşitli taşıyıcı proteinlerin varlığından yanlış şekilde etkilenebilen total hormon düzeylerinin ölçülmesine kıyasla, tiroid fonksiyonunu yansıtmada daha doğrudur. Yetişkinlerde karşılaştırmalı doğrudan yöntemler kullanılarak kabul edilen fT4'ün referans aralığı 0,7-1,8 ng/dL (9-23 pmol/L) ve fT3'ün ise 2,3-5,0 pg/mL (35-77 pmol/L)'dir (25,20).

### 4. 2. 3. Tiroid otoantikörleri

Serum tiroid otoantikörlerinin ölçümü, çeşitli OTH'ların tanısında yararlıdır, ancak değişken duyarlılıkları ve özgüllükleri test yorumlamasında dikkat gerektirir. OTH'de en yaygın olarak ölçülen üç otoantikör; anti-tiroperoksidaz (anti-TPO), anti-tiroglobulin (anti-Tg) ve anti-TSH reseptörüdür (TRAb) (25).

Mikrozomal antijen olarak bilinen TPO, tirozin kalıntılarının iyodinasyonunda ve ardından tiroid hormonları oluşturmak için birleştirilmesinde rol oynar. Anti-TPO ölçümü, otoimmün tiroidit için en doğru ve yaygın olarak kullanılan tarama testidir. Anti-TPO, otoimmün tiroiditi olan hastaların %90'ından daha fazlasında ve Graves hastalığı (GH) olan hastaların %80'inde pozitifdir (20). Tg, tiroid hormonlarının depo formu olarak görev yapar ve küçük miktarları dolaşıma erişim sağlasa da, esas olarak tiroid folliküllerine salgılanır. Tg'deki genetik varyasyon, tiroid otoimmünitesini başlatmak için varsayımsal bir mekanizma olarak sunulmuştur. Anti-Tg ölçümü, otoimmün tiroidit için %80 ve GH için %30 duyarlılıkta yaygın olarak yapılır (20) (24). TRAb ölçümü ise, tanı konulan hastaların %90'ından fazlasında pozitif olduğu için, tipik olarak GH tanısı için kullanılmaktadır. TRAb ölçümü, GH'ı diğer otoimmün hipertiroidizm varyantlarından ayırt etmede ve anti-tiroid ilaç tedavisinden sonra hastanın sonucunu takip etmede önemlidir (20).

### 4. 3. Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Otoimmün tiroid hastalıkları (OTH), farklı popülasyonlarda tahmini prevalansı %3–5 olan, genellikle tiroid bezinin disfonksiyonu ile sonuçlanan, en yaygın organa özgü otoimmün bozukluklardır. OTH, konakçı dokulara karşı reaksiyona giren antikörlerin veya endojen self peptitlere özgü efektör T hücrelerinin oluşumu yoluyla doku ve organ hasarına neden olan otoreaktif lenfositlerin aktivitesi ile karakterizedir. OTH, tüm otoagresif hastalıkların %30'unu oluşturur ve patojenik mekanizma kümesini temsil eden, yakından ilişkili 2 temel hastalık spektrumunu içerir: Hashimoto tiroiditi (HT) ve GH. HT ağırlıklı olarak T hücre aracılı bir otoimmüniteyi temsil ederken, GH öncelikle hümorale bir yanıt ve TRAb antikörlerinin varlığı ile nitelendirilir (26).



#### 4. 3. 1. Hashimoto tiroiditi

Kronik lenfositik veya otoimmün tiroidit olarak da adlandırılan HT, artmış tiroid hacmi, parankim lenfosit infiltrasyonu ve tiroid antijenlerine özgü antikorların varlığı ile karakterize en sık görülen OTH'dır. HT, gelişmiş ülkelerde hipotiroidizmin en yaygın nedeni olarak görülmektedir (27,28). HT ilk olarak 1912'de Japonya'da kompresif semptomları nedeniyle tiroidektomi geçirmiş dört orta yaşlı kadının tiroid örneklerini inceleyen Dr. Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanmıştır (1). Dr. Hashimoto tiroid dokusunun lenfositler tarafından infiltre olduğunu ve bez hacminin arttığını bulmuştur. 1950'lere kadar HT'nin otoimmün yönü gösterilmemiştir. 1957'de Witebsky ve ark. (29) HT'li hastaların serumundan anti-Tg antikorları izole etmiş ve HT'li hastaların Tg'ye karşı immünolojik reaksiyon gösterebileceğini belirterek, HT'nin tiroid bezinin otoimmün bir hastalığı olarak kabul edilmesi gerektiği sonucuna varmıştır. Morfolojik olarak HT, lenfositik hücrelerin beze invazyonunu takiben tiroid dokusunun kademeli olarak atrofisi, folliküler atrofi ve folliküler hücrelerin onkositik metaplazisinin eşlik ettiği hiperemiden oluşur. Bu durum, hipotiroidizmin gelişmesine yol açar, ancak hastalık normal bir tiroid aktivitesi ile ortaya çıkabilir. Bezin disfonksiyonu, hasarlı tiroid parankiminin alanına bağlı klinik düzeyde aşık veya subklinik hipotiroidi olarak görülebilir (4).

##### 4. 3. 1. 1. Epidemiyoloji

HT, 1950'lerin sonlarına kadar nadir görülen bir hastalık olarak kabul edilmiştir, ancak şu anda yılda 1000 kişi başına yaklaşık 0,3 ile 1,5 vaka insidansı ile en sık görülen otoimmün hastalık olduğu belirtilmiştir (30). HT insidansı son 3 dekatta hızla artmıştır. Özellikle 30-50 yaşlarında ortaya çıkmakta, ancak çocuklar da dahil olmak üzere her yaş grubunda görülebilmektedir (31). Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda aşağıdaki verilere ulaşılmıştır;

- Kadınların HT'ye yakalanma riski erkeklerden en az 8 kat daha fazladır (28).
- Hastalık prevalansı yaşla birlikte artmaktadır (32).
- Kadınların %10'undan fazlası pozitif antikor ve yaklaşık %2'si klinik belirtiler gösterir; erkekler bu prevalansın onda birine sahiptir (33).

- HT kaynaklı hipotiroidizm, klinik hastalıkların çoğuna neden olur ve ilerleyen yaşla birlikte daha yaygın hale gelir (28).
- Tiroid antikoru çok yaygındır, sıklıkları yaşla birlikte artar ve nihai hipotiroidizm gelişimi ile ilişkilidir. Tiroid antikor prevalansı ırksal farklılık gösterir (28).
- Artmış diyet iyot seviyeleri ile HT vakası artmaktadır. HT insidansı, iyot bakımından yeterli bölgelerde, iyot eksikliği olan bölgelere göre daha yüksektir (28).
- Coğrafi bir heterojenlik vardır. Beyazlarda ve Asyalılarda, Afrikalı-Amerikalılara göre daha sık görülür (32).

#### **4. 3. 1. 2. Etiyoloji ve patogenezi**

HT patogenezi, tiroid dokusundaki B ve T hücreleri de dahil olmak üzere ilgili lenfositik infiltratlı otoantikörlerle sıkı bir şekilde ilişkilidir. HT patogenezindeki ilk olaylardan birinin, otoantikor oluşumu ile B hücrelerinin fonksiyonel bir değişikliği olduğu ve primer immün reaksiyonları temsil ettiğine inanılmaktadır. Ek olarak, T hücre alt gruplarının anormal işlevlerinin de immün homeostazın bozulmasında ve tiroid dokularına karşı otoimmün süreci başlatmada önemli roller oynadığı belirtilmiştir. Bu nedenle, herhangi bir organa özgü otoimmün hastalıkta olduğu gibi, hücrel ve humoral bağışıklık cevapları arasındaki etkileşimin HT patogenezi ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır (34,35). Tiroid bezine spesifik gelişen immün reaktivite, hem adaptif hem de doğuştan gelen immün yanıtların kendi dokularına anormal saldırısıyla, bozulmuş bir bağışıklık sisteminin bir sonucudur. Hala büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, kanıtlar, HT'nin genetik, çevresel ve endojen faktörlerin karmaşık etkileşiminden kaynaklandığını göstermektedir ve tiroid otoimmünitesini başlatmak için bu faktörlerin bir kombinasyonu gereklidir (36).

#### **4. 3. 1. 2. 1. Genetik faktörler**

Ailesel yatkınlığa odaklanan epidemiyolojik çalışmalarda, pozitif aile öyküsü olan hastalarda HT gelişimine genetik duyarlılık tespit edilmiştir (37). İmmün yanıt ve tiroid fonksiyonu ile ilişkili genler dahil olmak üzere, HT patogenezinde birçok genin yer aldığı gösterilmiştir. İmmün yanıtı kontrol eden genler arasında, İnsan Lökosit Antijeni (HLA) kompleksinde kodlanmış olanlar önemli bir rol oynamaktadır. HT'li

444 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, bazı genlerin (HLA-A\*02:07 ve HLA-DRB4) hastalık olasılığını artırdığı, diğerlerinin ise korumayı desteklediği gösterilmiştir (38). Mevcut literatür, HLA kompleksindekilere ek olarak, immün yanıtı kontrol eden diğer birçok immünoregülatör genin ilişkisini belirtmiştir. CTLA-4, PTPN22, CD14, CD40 ve IL2R genleriyle ilişkili tek nükleotid polimorfizmleri, HT gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (39).

#### **4. 3. 1. 2. 2. Çevresel faktörler**

HT'nin gelişimi sadece doğuştan gelen bir yatkınlıktan kaynaklanmayabilir, aynı zamanda hızla değişen çevresel faktörler tiroide karşı bir otoimmün reaksiyona neden olabilir (40). Genetik olarak yatkın bireylerde HT'nin gelişiminde yüksek iyot alımı, selenyum (Se) eksikliği, sigara dumanı gibi kirleticiler, bulaşıcı hastalıklar, bazı ilaçlar, fiziksel ve emosyonel stres gibi bir dizi çevresel faktör sorumlu tutulmuştur (41,42).

Diyetteki iyot, HT'nin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Epidemiyolojik araştırmalarda HT'deki genel artışların, diyet iyotundaki artışlara paralel olarak meydana geldiğini ileri sürülmüştür. İyotun tiroid otoimmünitesine katkıda bulunmasındaki etki mekanizması net değildir, ancak birkaç mekanizma öne sürülmüştür. İyot, immünoglobulin üretimini artırmak için B lenfositlerini uyarabilir ve böylece tiroide özgü antijenler tarafından lenfositlerin aktivitesini artırarak HT'yi indükleyebilir (42).

Otoimmün tiroidit gelişiminde güçlü bir şekilde rol oynayan ikinci faktör, eser element Se'dir. Düşük Se seviyeleri, zayıf bağışıklık fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, Se eksikliğinin, hastalığın süresini uzatarak ve şiddetini artırarak otoimmün tiroidit patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (43,44).

HT'de rolü olabilecek diğer bir çevresel bileşen, serum seviyeleri güneşe maruz kalma ile ilişkili olan D vitamindir. D vitamini seviyeleri ile HT arasındaki ilişkiyi değerlendiren ve çelişkili sonuçlar veren birçok kesitsel çalışma yapılmıştır. 20 vaka kontrol çalışmasının yer aldığı bir meta-analizde, HT hastalarında kontrollere göre daha düşük serum D vitamini seviyeleri gözlemlenmiştir (45). Tamer ve ark. (46) yaptığı çalışmada, bu durumun hipotiroidizmdeki metabolik değişikliklerle ilişkili

olabileceği belirtilmiştir, özellikle tiroid disfonksiyonunun D vitamini düzeyleri ile ters orantılı olduğu saptanmıştır.

Sigara ve alkolün HT etyopatogenezindeki rolü halen tartışmalıdır. Sigara içmenin GH için bir risk faktörü olduğu uzun zamandır bilinmesine karşın, sigaranın otoimmün hipotiroidizme karşı koruyucu olduğu çalışmalarda belirtilmiştir (47). Orta düzeyde alkol tüketiminin HT ve diğer otoimmün hastalıklara karşı koruyucu olabileceği düşünülse de, şu ana kadar net bir kanıt mevcut değildir (48).

Son yıllarda HT'ye duyarlılığı artıracak çevresel faktörler arasında, bağırsak mikrobiyotası ve ilaçlar üzerine odaklanılmıştır. Sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının korunması gastrointestinal homeostaz ve metabolizmada önemlidir, ancak aynı zamanda lenfoid sistemin gelişimini ve olgunlaşmasını da etkilemektedir. Otoimmünite de dahil olmak üzere, bir dizi hastalıkta değişmiş bağırsak mikrobiyotasının rolüne dair artan kanıtlar vardır ve araştırmalarda HT'de bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler bulmuştur (49). Bağışıklık sistemini modüle eden ilaçların HT'ye neden olabileceği belirtilmiştir. İnterferon- $\alpha$  ve tirozin kinaz inhibitörleri gibi yeni antikanser rejimleri HT dahil tiroid hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir (50).

#### **4. 3. 1. 2. 3. Endojen faktörler**

Genetik ve çevresel faktörlere ek olarak çocuklukta büyüme atakları, ergenlik, hamilelik, menopoz, yaşlanma ve cinsiyet gibi bazı endojen faktörlerin de HT'nin gelişiminde önemli olduğu belirtilmiştir (51).

#### **4. 3. 1. 3. Klinik tablo**

HT'li hastalarda sıklıkla sert, yüzeysel, simetrik, ağrısız bir guatr sıklıkla ilk rastlanan bulgudur. HT'nin ayırt edici özelliği olan guatr, genellikle kademeli olarak gelişir, rutin muayene veya ultrasonografi sırasında tespit edilebilir (1). HT'li ve guatrlı hastalar farklı lokal veya sistemik klinik özelliklere sahip olabilir. Bazen tiroid bezi hızla büyür ve boyundaki trakea, özofagus ve rekürren laringeal sinirler gibi komşu yapılara baskı yapabilir. Rekürren laringeal sinir tutulumuna bağlı disfoni, trakea basısına bağlı dispne ve özofagusun basısına bağlı disfaji olmak üzere, lokal

semptomlar gözükabilir (52). Hastaların yaklaşık %25-30'unda subklinik hipotiroidizmden aşık hipotiroidizme kadar değişen tiroid disfonksiyonları vardır. Sistemik semptomlar, primer hipotiroidizmin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Tiroid hormonlarının çoğu organ ve doku üzerindeki derin ve geniş etkileri göz önüne alındığında, hipotiroidizmin belirti ve semptomları çok sayıda ve değişkendir (Tablo 4.1) (1). Hastalar yorgunluk, kilo artışı, soğuk intoleransı, kabızlık, depresyon, kas ağrısı, egzersiz toleransında azalma, menoraji ve kuru cilt gibi tipik hipotiroidi semptomları bildirebilir. Bu semptomların çoğu diğer bozukluklarla örtüşür ve her zaman tiroid fonksiyon bozukluğunun derecesi ile ilişkili olmayabilir (53).

**Tablo 4. 1.** Hipotiroidizmin Klinik Özellikleri (54)

<b>Etkilenen Sistemler</b>	<b>Belirti ve bulgular</b>
Genel	Yorgunluk, kilo artışı, soğuk intoleransı
Nörolojik	Zayıf hafıza, konsantre olamama, depresyon, psikoz, paresteziler
Baş ve boyun	Ses kısıklığı, boyun ağrısı, periorbital ödem, saç dökülmesi, guatr
Kardiyovasküler	Bradikardi, perikardiyal efüzyon, hiperlipidemi, hipertansiyon
Pulmoner	Dispne, plevral efüzyon
Gastrointestinal	Disfaji, kabızlık
Genitoüriner	Azalmış glomerüler filtrasyon hızı, yüksek kreatinin, infertilite, adet düzensizlikleri
Kas-iskelet	Kas zayıflığı, kas krampları, eklem ağrısı, yorgunluk, ataksi, karpal tünel sendromu, gecikmiş tendon refleksleri
Dermatolojik	Kuru, soluk, kalın, pullu ve soğuk cilt, ince ve kırılğan tırnaklar

#### **4. 3. 1. 4. Tanı ve ayırıcı tanı**

Klinik olarak HT'den şüphelenildiğinde, tiroid otoantikörlerinin test edilmesi, serum T4, T3 ve TSH konsantrasyonlarının ölçülmesi genellikle tanıyı doğrulamak için yeterlidir. HT'li hastaların yaklaşık %70'i tanı sırasında ötiroiddir. Hipotiroidizm yavaş ve sinsi bir şekilde gelişir. HT 4 farklı evrede klinik olarak seyir göstermektedir. Evre 1'de tüm tiroid fonksiyon testleri normaldir ve serumda tiroid antikörleri yoktur. Evre 2'de tiroid antikörleri serumda saptanabilir hale gelir. Tiroid antikörlerinin konsantrasyonu giderek artar, serum T3 ve T4 değerleri normal saptanırken, TSH seviyesi normal veya baskılanmış olabilir. Evre 3 subklinik tiroid disfonksiyonu

(normal serum T3 ve T4 ile yüksek TSH düzeyi) ile karakterizedir. Evre 4 ise subklinik hipotiroidizmden aşık hipotiroidizme (düşük serum T3 ve T4 ile yüksek TSH düzeyi) kadar geçen süreyi kapsamaktadır (55).

HT'nin ayırt edici özelliği, serumda anti-TPO ve anti-Tg dahil olmak üzere, spesifik oto-antikörlerin varlığıdır (52). Anti-TPO, HT tanısı için en iyi serolojik belirteç olarak kabul edilmektedir ve hastaların yaklaşık %95'inde pozitifdir. Anti-TPO titrelerinin, tiroid infiltre eden lenfositlerin sayısı ve tiroidin sonografik hipoekojenite derecesi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (56). Anti-Tg antikörleri, HT hastalarının yaklaşık %60-70'inde pozitifdir. Anti-TPO antikörleri ile karşılaştırıldığında anti-Tg antikörleri HT için daha az spesifik ve duyarlıdır. Günlük pratikte iki antikor tanı için birlikte değerlendirildiğinden, aralarında zayıf bir korelasyon vardır. HT'de anti-TPO düzeylerinin, anti-Tg düzeylerinden daha yüksek titrelerde olması beklenir (57).

Görüntüleme yöntemlerinde tiroid ultrasonogramları ayrıca tiroid boyutunu ölçmek ve tiroid ekosunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. HT'nin radyolojik değerlendirmesi esas olarak tiroid otoimmünitesinin varlığını ve tiroid follikül yapısının yıkımını gösteren hipoekojenite, heterojenite hipervaskülaritesi ve ekojenik kenarlı hipoekoik mikronodüllerin varlığı gibi belirli karakteristik özelliklerin kabul edildiği sonografik incelemeyi içerir (58). Sitolojik inceleme ise rutin olarak yapılmamaktadır, ancak malign transformasyon şüphesiyle bir tiroid nodülü mevcut olduğunda tercih edilmektedir. Tiroid hücreleri ile temas halinde olan lenfositlerin varlığı, HT ve tiroid tümörleri arasında ayırıcı tanı yapmak için en önemli unsur olarak kabul edilir (59).

#### **4. 4. Tiroid Fonksiyonları ve Oksidatif Stres**

Organizmada fizyolojik aktivitenin sağlıklı bir şekilde devam etmesi için prooksidan-antioksidan dengenin korunması gerekmektedir. OS prooksidan maddelerin üretimi ile antioksidan savunmalar arasındaki dengenin prooksidanlar lehine bozulmasıdır (60). Son on yılda yapılan araştırmalar kanser, nörodejeneratif bozukluklar, diyabet, kardiyovasküler, inflamatuvar ve otoimmün

hastalıklar başta olmak üzere, bir dizi farklı hastalığın patofizyolojisinde OS'nin merkezi bir rol oynadığını ortaya koymuştur (61).

İndirgeme-oksidasyon (redoks) süreçleri insan metabolizmasının temel bir parçasıdır. Aerobik organizmalar, normal hücre fonksiyonunu sürdürmek ve yaşamını devam ettirmek için vazgeçilmez bir element olan oksijene ihtiyaç duyar. Oksijen kararlı durumda bile hidroksil radikali, süperoksit anyonu vb. gibi prooksidanlar olarak bilinen reaktif oksijen türlerini (ROT) oluşturma eğilimindedir (62). ROT, savunma mekanizmaları ve sinyal iletimi gibi birçok normal hücresel süreçte çok önemlidir. Yüksek kimyasal reaktiviteye sahip, doku hasarına fazlasıyla dahil olan oksijen bazlı moleküllerdir (63). Bazal durumlarda bile çeşitli yollarla üretilebilen serbest radikalleri (süperoksit ve hidroksil radikalleri) ve non-radikal türleri (Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ )) içerir. Serbest radikaller, bir dış yörüngelyi işgal eden bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip atomlar veya moleküller içeren aktif türlerdir (64). Serbest radikaller birçok elementten üretilebilir, ancak biyolojik sistemlerde en önemlileri oksijen ve nitrojen içerenlerdir. Mitokondrideki solunum redoks zinciri, hücredeki ROT ve serbest radikallerin ana kaynağı olarak kabul edilir. Bu durum, çoğu hücrede ROT üretiminin kaçınılmaz olarak ATP sentezine bağlı olduğu anlamına gelir. Serbest radikaller mitokondrinin yanı sıra birçok endojen ve eksojen kaynaktan da üretilmektedir. ROT ve diğer ilgili radikaller, hücrede çeşitli fizyolojik fonksiyonlara hizmet eder, ancak aynı zamanda hücre bileşenleri ile spesifik olmayan bir şekilde reaksiyona girerek onların fonksiyonelliğini azaltır ve oksidatif hasara neden olabilir (65). ROT fazla miktarda mevcut olduğunda, koruyucu sistemleri bozarak toksik etki oluşturur ve hücredeki protein, lipid ve nükleik asitleri hasara uğratarak hücre içi sinyal yollarını olumsuz etkiler (66,67). Normal durumlarda, bir dizi antioksidan savunma mekanizması ROT'un negatif etkilerini kontrol eder. Enzimatik (süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve peroksidazlar) ve non-enzimatik (askorbik asit, redükte glutatyon (GSH) ve E vitamini) antioksidan savunma sistemleri, ROT seviyelerini temizleyerek veya azaltarak ROT üretimini kontrol eder ve böylece hücre sel redoks dengesini korur (68). Yüksek dozlar ve/veya yetersiz ROT giderimi, ciddi metabolik işlev bozukluklarına ve biyolojik makromoleküllerde hasara yol açan OS ile sonuçlanır (69). OS, hem aşırı ROT üretiminden hem de moleküler hasarla sonuçlanan yetersiz bir antioksidan sistemden kaynaklanabilir (70). İnflamasyon ve OS, obezite ve

kardiyovasküler hastalıklarda iyi örneklenen yakından ilişkili süreçlerdir. OS ayrıca hormonal düzensizlik ile karşılıklı bir şekilde ilişkilidir. Antioksidan denge üzerinde etkili olan çeşitli hormonal etkiler arasında tiroid hormonları özellikle önemli bir rol oynamaktadır.

Oksidatif reaksiyonlar tüm doku ve organlarda oluşsa da tiroid bezi, tiroid hormon sentezi için oksidatif süreçlerin vazgeçilmez olduğu bir organdır. Tiroid hormonlarının organizmaların oksidatif ve antioksidatif durumu ile ilişkisi iyi belgelenmiştir (71). Tiroid hormonlarının bilinen eylemleri kabaca iki genel süreçte sınıflandırılabilir: büyüme ve gelişme, metabolizmanın düzenlenmesi. Tiroid hormonlarının metabolik etkileri, çeşitli yollarla ROT üretimi ve OS ile doğrudan bağlantılıdır. Tiroid fonksiyonu normal olduğunda bazal metabolik aktivite ve oksijen metabolizması normaldir (72). Tiroid hormonları, enerji metabolizmasını ve serbest radikallerin ana üretim yeri olan mitokondrideki oksijen tüketimini düzenleyerek oksidatif metabolizmayı modüle eder ve dolayısıyla ROT ve serbest radikallerin üretiminde önemli bir rol oynar (62,73). Tiroid hormonları ayrıca protein, vitamin, antioksidan enzim sentezini ve yıkımını düzenler (74). Araştırmalarda tiroid hastalıklarının artmış OS ile ilişkili olduğuna dikkat çekilmiştir (75).

#### **4. 4. 1. Hashimoto tiroiditi ve oksidatif stres**

OS, HT dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar ve immün aracılı bozuklukların patogeneğinde yer alan önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmiştir. Birçok çalışma, T ve B lenfositlerinin, çevresel ve genetik etki altında otoantikör ve ROT üreterek otoimmün hastalıkların patogeneğine katkıda bulunduğunu göstermiştir ancak HT patogenezi ile hücrel antioksidan savunmanın bozulmasını ilişkilendiren mekanizma(lar) tam olarak açık değildir (76). HT'de yüksek düzeyde OS nedenleri ile ilişkili birçok hipotez öne sürülmüştür. Özellikle, kronik inflamasyonun yüksek OS'ye neden olabileceği üzerinde durulmuştur (77). HT'de tiroid yıkımına ve inflamasyona neden olan Tg ve TPO'ya karşı uyarılan T ve B lenfositlerinin, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH oksidaz) enzimini aktive ederek aşırı ROT üretimine sebep olabileceği belirtilmiştir (78,79). Fizyolojik koşullarda ROT, tiroid epitel hücrelerinde tiroid hormon sentezi (iyot oksidasyonunda ve amino asitlere bağlanmada) için gerekli olan moleküllerdir. Ancak inflamasyon (T ve B lenfosit



aktivasyonu), radyasyon, kimyasal maddeler, aşırı iyot alımı ve ilaçlar gibi bazı uyarıcıların varlığında özellikle  $H_2O_2$  düzeylerinde aşırı artış olabileceği tespit edilmiştir (80). Bu aşırı derecede artan  $H_2O_2$  ortamında, tiroisitler apoptotik, nekrotik hale gelmekte ve sonuç olarak tahrip olmaktadır. Diğer bir deyişle, serbest radikaller oluştuğları anda, hücrelerdeki proteinlere, lipidlere, karbonhidratlara ve DNA'ya zarar vererek, nekroz ile sonuçlanan ciddi oksidatif hasara yol açmaktadır (81,82). HT'de yüksek OS'nin bir başka nedeninin de tiroid hormon düzeylerindeki azalmaya bağlı olabileceği belirtilmiştir. Tiroid hormonlarının SOD, CAT ve Glutasyon Peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzim düzeylerini etkileyen non-enzimatik antioksidan molekülleri artırarak serbest oksijen radikali temizliğine katkı sağladığı ve non-enzimatik antioksidan moleküller olan mitokondriyal ayrışan proteinlerin uyarılmasına neden olduğu düşünülmektedir (83,84). Son olarak, HT'deki yüksek OS'nin, aşırı iyot alımına ve otoimmün yanıtı bağlı olabileceği kaydedilmiştir. Oksidan bir radikal olan  $H_2O_2$ , tiroid epitel hücrelerinde tiroid hormon sentezi sırasında iyodür oksidasyonu için gereklidir. Yüksek iyot alımının aşırı  $H_2O_2$  üretimine neden olabileceği ve bu durumda vücutta oksidan radikallerin yükselmeye başlayacağı belirtilmiştir (85). Aşırı otoimmün yanıtın ayrıca inflamasyonu tetikleyerek OS'yi arttırdığı ve doku hasarını artırarak tiroid hormon sentezinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (76).

#### 4. 4. 2. Oksidatif stresin biyobelirteçleri

OS'nin varlığı ve kapsamı, antioksidan aktivitelerinin ve oksidatif modifikasyon ürün konsantrasyonlarının ölçülmesini içeren çok sayıda biyobelirteç davranışına dayalı olarak değerlendirilebilir (60). OS ile HT arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda birçok biyobelirteç kullanılmış ve çelişkili sonuçlar saptanmıştır (86) (87).

OS'deki yükselme sonucunda meydana gelen ROT hücre içi lipit, protein ve DNA'daki bazların çift bağ gruplarını hasara uğrattığı, bir hidrojen atomu kopararak oksidasyon reaksiyonlarını zincirleme olarak aktive eder. ROT ve serbest radikallerin hücre içi biyolojik makromoleküllerde oluşturduğu OS sonucu malondialdehit (MDA), protein karbonil (PCO), 8-hidroksi deoksiguanozin (8-OHdG) gibi ürünler açığa çıkar. OS varlığını tespit etmek için bu ürünler biyokimyasal olarak vücut sıvı ve dokularında ölçülmektedir (88). MDA, ROT tarafından lipid peroksidasyonunun bir ürünüdür, tüm

vücut veya dokuya özgü OS'yi ölçmek için kullanılabilir (86). PCO'un OS aracılı protein hasarının derecesini tahmin etmek için güvenilir bir belirteç olduğu bilinmektedir. Bazı araştırmacılar protein oksidasyonu ile otoimmün yanıtın indüksiyonu/alevlenmesi arasında bir ilişki bulmuştur (89). 8-OHdG ise, OS'ye maruz kalan hücrelerde ve karsinogenezde DNA hasarının bir ölçümü olarak kullanılmaktadır (90). OS biyobelirteçleri arasında özellikle tiroid dokusunda endojen bir ROT kaynağı olan, prooksidan enzim kompleksi NADPH oksidaz rol oynar (91). Artan aktiviteleri, patolojik koşullarda yüksek konsantrasyonlarda ROT ile ilişkilidir. ROT konsantrasyonlarının doğrudan ölçümü, tıbbi durumların değerlendirilmesinde yardımcı bir belirteç olabilir, ancak bu moleküllerin kısa yarı ömürleri nedeniyle faydası sınırlıdır (61).

Antioksidan savunmanın enzimatik mekanizmaları, ROT homeostazını sürdürmek için internal sistemi oluşturur. SOD1, SOD2, SOD3, O<sub>2</sub>'yi nötralize eden antioksidan enzimlerdir (92). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi nötralize etmekten sorumlu anahtar enzim, onu su ve oksijene dönüştüren CAT'dır. Benzer şekilde, GPx H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi temizler ve detoksifiye eder (93). Tiroid hormon eksikliği durumunda tiyol bileşikleri ile reaksiyona girerek oksidan radikallerin uzaklaştırılmasından sorumlu olan GPx koruyucu mekanizma olarak artmaya başlar. Artan GPx, tiyol bileşiklerinin oksidasyonuna neden olarak toplam tiyol rezervlerini azaltır (7). GSH, oksidasyona karşı hücre içi bir tampon görevi görür. GSH konsantrasyonunun azalması, interlökin 1 (IL-1) ve T-hücre reseptörü aracılı transdüksiyon sinyalleme sinin inhibisyonu yoluyla otoimmün hastalıkların gelişiminde nedensel bir faktör olarak kabul edildiğinden, azalan GSH konsantrasyonu önem arz etmektedir (94). Aşırı ROT salınımına tepki olarak, iki GSH molekülü arasında köprü kurarak oksitlenmiş bir dimer yapısı oluşturur. Glutatyon redüktaz (GR) daha sonra GSH'ın indirgenmiş formunu geri yükleyerek reaktivitesini düşürür (95). Serumdaki antioksidan enzim aktivitesinin ölçülmesi, antioksidan savunma sisteminin durumunu değerlendirmeyi mümkün kılar. Bu aktivitenin düşük seviyeleri, serbest radikallere karşı yetersiz savunmanın bir işareti olabilir (96).

OS'nin değerlendirilmesinde yardımcı olan parametreler ayrıca total antioksidan kapasite (TAK), total oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksidir (OSİ). TAK ve TOS, vücuttaki oksidatif seviyelerin genel durumunu yansıtır (97). TAK, vücudun oksidanları nötralize etme yeteneğinin bir göstergesidir. Eksojen ve endojen bileşikler dahil olmak üzere, vücut sıvılarında bulunan tüm antioksidanları hesaba katar (61). TOS ise radikallerin seviyesi ile temsil edilen vücut sıvılarının oksidasyon durumunu yansıtır. OSİ ise TOS'un TAK'a oranı olarak hesaplanır ve antioksidan mekanizmalar ve oksidatif moleküller arasındaki ilişkiyi gösterir. TOS ve OSİ parametrelerinin HT'de hipotiroidizm bulgularından önce geldiği gösterilmiştir ve bu nedenle tiroid hücre hasarının öngörücüleri olarak kabul edilmektedir (98).

## **4. 5. Tedavi**

### **4. 5. 1. Levotiroksin hormon replasmanı**

HT'li hastaların klinik evrelerine ve laboratuvar bulgularına göre tedavi süreci planlanmaktadır. Ötiroid olan bazı vakalarda sadece klinik takip yapılması önerilmektedir. Aksoy ve ark. (99) yaptığı çalışmada; tanı anında ötiroid olan hastalarda profilaktik LT4 tedavisinden sonra FT4'de önemli bir artış, TSH, anti-Tg anti-TPO düzeylerinde önemli bir düşüş olduğunu tespit etmiştir. HT'li hastalar ötiroid olsa bile, profilaktik tiroid hormon tedavisi uygulaması ile hastalığın ilerlemesinin kontrol altına alınabileceği sonucuna ulaşılmıştır. HT'li hipotiroid hastalarda ise, rutin tedavi sentetik bir hormon olan LT4'ün kilo başına 1,6-1,8 mikrogramlık bir dozajda oral yoldan verilmesinden oluşmaktadır. Normal dolaşımdaki TSH seviyelerine ulaşmak için replasman tedavisi ömür boyu devam etmelidir (100). LT4 tedavisi ile normalize edilmiş TSH ve FT4 seviyelerine rağmen, hastalarda kronik yorgunluk, halsizlik, sinirlilik, sık ruh hali değişimi, düşük çalışma belleği gibi kalıcı semptomlar ve buna bağlı düşük yaşam kalitesi görüldüğü bildirilmiştir (13,101). Bu kalıcı semptomlarla ilgili olarak, birkaç hipotez öne sürülmüştür ve tartışılmıştır: Birincisi, TSH mükemmel bir belirteç değildir, bu nedenle, standart LT4 tedavisi gerçekten biyokimyasal olarak ötiroidizm ile sonuçlanmayabilir; bundan dolayı bazı uzmanlar suprafizyolojik bir LT4 dozu ile tedavi önermektedir, ancak daha yüksek LT4 dozlarının kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği belirtilmiştir (102); İkinci olarak, sağlıklı bir tiroid bezi yaklaşık olarak %80-90 T4 ve %10-20 T3 üretir;

uygulanan tüm LT4'ler aktif T3'e dönüştürülmeyeceğinden, LT4 ve LT3'ün kombinasyonunun daha az kalıcı semptomlara neden olabileceği öne sürülmüştür, ancak şimdiye kadar, tedaviye LT3 eklemenin tek başına LT4'ten daha iyi olduğu gösterilmemiştir (100,103). Tedavi edilen HT hastalarında kalıcı semptomların nedeni hakkındaki bu hipotezlerin hiçbiri kesin olarak kanıtlanamamıştır. Amerikan Tiroid Birliği'nin kılavuzuna göre, şu anda LT4-monoterapi hipotiroidizmde en iyi tedavi seçeneğidir (103).

#### **4. 5. 2. Diyet ve beslenme faktörleri**

HT'de tedaviyi desteklemek için beslenme faktörleri önemli bir yer tutar. Diyetteki mikro besinler tiroid hormonlarının sentezinde rol oynadığından beslenmenin tiroid fonksiyonu üzerindeki etkisi ön plana çıkmaktadır. Bugüne kadar, kanıtlanmış çalışmalardan elde edilen bilgiler sınırlıdır ve bilimsel toplulukların hiçbiri HT hakkında kapsamlı diyet önerileri geliştirememiştir (104,105). Amerikan Tiroid Derneği (106) ve Amerikan Diyetisyenler Derneği'nin (107) tavsiyeleri özellikle, tiroid kanserine ilişkin, iyot ve tuz alımı hakkındadır.

Liontris ve Mazokopakis (105) tarafından yapılan derlemede, HT hastalarının diyet yönetiminde iyot, Se, D vitamini ve glutenin rolü tanımlanmıştır. İyot, tiroid fonksiyonu ve tiroid hormonunun sentezi için gerekli olan temel bir eser elementtir. Yetişkinler için önerilen günlük iyot alımı 150 µg olup, hamilelikte 220 µg'a ve emzirme döneminde 270 µg'a çıkmaktadır. Aşırı iyot alımının, genetik olarak yatkın kişilerde Tg'nin immünojenitesini artırarak tiroid otoimmünitesini indüklediği varsayılmaktadır. İyot uygulaması, doza bağlı bir şekilde HT insidansını, başlangıcını, lenfositik infiltrasyon derecesini ve tiroid folliküler yapılarına verilen hasarın ciddiyetini önemli ölçüde artırabilir ve hızlandırabilir (108). Bu nedenle, mümkün olduğunca iyot alımının önerilen seviyeler içinde kalmasını sağlamak önemlidir ve tehlikeli olabileceği için HT'de yüksek iyot takviyesi önerilmemektedir (109).

Se, bağışıklık sisteminin düzgün çalışması için küçük miktarlarda gerekli olan temel bir eser elementtir. Tiroid hücre fizyolojisindeki son gelişmeler, Se'nin tiroid bezi fonksiyonunda oynadığı kilit rolü göstermiştir. Se'nin tiroid fonksiyonu ve otoimmün süreçlerdeki önemine odaklanılmış ve bu mikro besin takviyesinin tiroid

hastalığının gelişimi üzerinde bir etkisi olup olmadığı araştırılmıştır (110). Araştırmalar, HT'li hastalarda Se takviyesinin antikor seviyelerini düşürdüğünü, LT4 dozunun azalmasına neden olduğunu ileri sürmüştür, ancak sonuçlar tartışmalıdır (111,112). Toulis ve ark. (113) yayınladığı dört çalışmanın ele alındığı meta-analizde, yazarlar plaseboya kıyasla 3 aylık Se takviyesinden sonra anti-TPO seviyelerinde azalma, genel sağlık ve ruh halinde iyileşme bildirmiştir, ancak üç aydan uzun süreler için Se takviyesinin faydalarına dair yüksek düzeyde kanıtın sınırlı olduğu belirtilmiştir. Yazarlar, dahil edilen çalışmalarda seçilen ve rapor edilen “anlamli klinik sonuçların” eksikliğini de altını çizmişler; bu nedenle HT tedavisinde Se rutin takviyesi önerilmeden önce tiroid fonksiyonunda ve morfolojisinde bir iyileşme gösterilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Bağışıklık ve endokrin süreçlerinde önemli bir rol oynayan diğeri bir faktör D vitamini dir. D vitamini eksikliği ile HT patogenezi ve tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (105,114). Bazı araştırmacılar, D vitamini eksikliği olan HT hastalarında D vitamini takviyesinden sonra, tiroid otoantikor titrelerinin önemli ölçüde azaldığını saptamış, D vitamini tedavisinin hipotiroidizm gelişimini geciktirebileceğini ifade etmiştir (115). Bununla birlikte, HT'li hastalarda D vitamini takviyesinin tiroid otoantikorları üzerinde anlamli bir etki oluşturmadığı yönünde tam tersi sonuca ulaşan çalışmalar da mevcuttur (116). 2020 yılında yayınlanan HT'de D vitamini takviyesinin tiroid otoimmünite belirteçleri üzerindeki etkinliğinin incelendiği güncel sistematik meta analizde (117), D vitamini takviyesinin anti-Tg ve anti-TPO titresini azalttığı gösterilmekle beraber hastalar vitamin D3 aldıysa ve tedavi süresi 3 ay üzerinde ise, etkinin arttığı belirtilmiştir. Oral D vitamininin düşük maliyeti ve minimum yan etkisi nedeniyle HT'li hastalarda klinik olarak gerekli olduğunda takviyesi önerilmekle beraber, kalsiyum, D vitamini düzeylerinin aylık izlenmesinin ve D vitamini eksikliği için tarama yapılmasının önemi belirtilmiştir (105).

HT başta olmak üzere, çeşitli otoimmün hastalıkların tedavisinde glutensiz diyetle karşı artan bir ilgi vardır. Glutensiz bir diyet, çölyak hastalığının komorbid tanısından bağımsız olarak HT hastaları için potansiyel olarak faydalı kabul edilmiştir. Bununla birlikte, 'diyette' olan bireylerde, glutensiz diyetin kısıtlayıcı doğası nedeniyle yaşam

kalitesinin olumsuz etkilenebileceği belirtilmiştir (105). Krysiak ve ark. (118) daha önce ilaç kullanmamış HT'li kadınlarda glutensiz diyetin tiroid antikor titrelerini azalttığını tespit etmiştir. Abbott ve ark. (104) on haftalık çevrimiçi diyet ve yaşam tarzı koçluğu ile çok disiplinli bir ekip tarafından desteklenen "Otoimmün Protokol" olarak bilinen aşamalı bir eliminasyon diyeti uygulamasından sonra, HT'li kadınlarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde ve klinik semptom yükünde bir iyileşme bildirmiştir. Ancak, tiroid fonksiyonunda ve tiroid antikorlarında önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

#### **4. 5. 3. Cerrahi**

HT'li hastalarda nadiren bazı özel durumlarda tiroidektomi önerilmektedir. Cerrahi endikasyonlar arasında; tiroid bezinin aşırı büyümesiyle çevre dokunun lokal kompresyonuna bağlı şiddetli semptomları bulunan, malignite için "şüpheli" bir sitolojiye sahip nodüler hastalık tanısı alan veya guatr için kozmetik nedenleri olan olgular yer almaktadır. Bazı çalışmalar, HT hastalarında cerrahi endikasyonları belirleyip doğrularken, tiroidektomi hala tartışmalı bir tedavi yöntemidir (119). Guldvog ve ark. (120) yakın zamanda yayınladığı randomize kontrollü bir çalışmada normal tiroid fonksiyonuna sahip ancak semptomları devam eden HT'li total tiroidektomi grubunda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve yorgunluk iyileşirken, medikal tedavi grubunda değişiklik görülmemiştir. Aynı zamanda, HT hastaları için tiroidektominin sonucunu bildiren diğer çalışmalarda olduğu gibi, tiroidektomiye bağlı komplikasyonların nispeten yüksek bir orana sahip olduğu rapor edilmiştir (120). Benign ötiroid guatr nedeniyle cerrahi yapılan 248 kadının dahil edildiği prospektif bir çalışmada ise, cerrahiden 12 ile 33 ay sonraki takip sürecinde sağlıkla ilgili yaşam kalitesi seviyelerinin değişmediği gösterilmiştir (121). Bununla birlikte, anti-TPO seviyeleri preoperatif dönemde ne kadar yüksekse, yaşam kalitesi anketinin "emosyonel durum" ve "ağrı" değişkenleri açısından hastaların operasyondan fayda görme olasılığının yüksek olduğu saptanmıştır. Mekanik problemlerin (yutkunmada rahatsızlığa yol açan kompresyon ve boyunda sıkışma) cerrahi sonrası düzeldiği belirtilmiştir (121).

## 4. 6. Hashimoto Tiroiditi ve Fizyoterapi Uygulamaları

HT'nin insidansı ve prevalansı son yıllarda artmıştır ve bu halk sağlığı sorununu etkin bir şekilde tedavi etmek için yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir. HT için altta yatan patolojik mekanizmalar için mevcut bir tedavi yoktur ve bir kez teşhis edildiğinde çoğu hastada uzun süreli LT4 tedavisi gerektirir (18). Literatürde, subklinik hipotiroidizmin klinik tedavisindeki zorluklara dikkat çekilmiştir. Subklinik hipotiroidizm enerji metabolizması ile ayrılmaz bir şekilde ilişkili olduğundan, tiroid disfonksiyonlarında uzun süreli egzersiz eğitiminin enerji metabolizmasının aktivasyonu üzerinde önemli etkileri olduğu ve etkili bir tedavi yöntemi olarak önerilebileceği belirtilmiştir (122). Son yıllarda ise HT'de alternatif bir tedavi seçeneği olarak noninvaziv, düşük riskli bir prosedür olarak lazer uygulaması yer almıştır (18,123).

### 4. 6. 1. Lazer

Lazer, radyasyonun uyarılmasıyla kuvvetlendirilmiş ışın demektir. İngilizce "Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation" sözcüklerinin kısaltmasından oluşur (124). Lazer atravmatik, monokromatik (tek dalga boyunda, tek renkli), aynı yön ve aynı fazı ortalayan paralel dalgalardan oluşan, non-iyonize ve fotobiyolojik tepkileri indükleyebilen terapötik bir seçenek olarak bilinir. Klinikte dış hekimliğinden dermatolojiye, romatoloji ve fizyoterapiye kadar çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadır (125,126). 1927'li yıllarda Einstein tarafından tanımlanan kuantum teorisiyle birlikte lazer ile ilgili kavram ve prensipler ortaya çıkmıştır. 1960'da ruby (yakut) lazerin ve 1961'de helyum-neon (HeNe) lazerin icadından kısa bir süre sonra farklı patolojik durumlarda kullanılmaya başlanmıştır. 1967'de Semmelweis Üniversitesinde (Macaristan) çalışan Dr. Endre Mester tarafından yapılan deneysel çalışmalarla ilk kanıtlar rapor edilmiştir. Mester stimulan etki için düşük enerjili, inhibitör etki için ise, yüksek enerjili lazerin etkinliğini ortaya koymuştur (127).

#### 4. 6. 1. 1. Lazer doku etkileşimi

Lazer ışığı, doku ile dört temel yolla etkileşime girebilir: transmisyona, yansıma, saçılma ve absorpsiyona. Transmisyon, ışığın doku veya ışığın özellikleri üzerinde herhangi bir etkisi olmaksızın bir dokudan geçişini ifade eder. Yansıma, ışığın dokuya

girmeden doku yüzeyinden uzaklaştırılması anlamına gelir. Işığın yaklaşık %4 ile %7'si deriden yansır. Lazer ışını dokuya dik olarak yönlendirildiği zaman, en az yansıma meydana gelmekte ve yansıma açısı arttıkça yansıyan ışık miktarı artmaktadır. Işığın saçılması, ışık dokuya girdikten sonra meydana gelir. Saçılma, dokunun heterojen yapısından kaynaklanır, parçacık boyutundaki değişiklikler ve dokunun farklı bölümleri arasındaki kırılma indisi saçılma miktarını belirler. Spesifik doku hedefleri tarafından lazer ışığı absorpsiyonu, klinik lazerlerin temel amacıdır. Grothus-Draper yasasına göre, bir dokuda bir etki oluşturmak için ışığın doku tarafından emilmesi gerekmektedir. Lazer ışığının fotonlarının absorpsiyonu, doku üzerindeki etkilerinden sorumludur. Fotonları absorbe eden doku bileşenleri dalga boyuna bağlıdır. Bu ışık absorbe eden doku bileşenleri, kromoforlar olarak bilinir. Deride sıklıkla hedeflenen kromoforlar arasında melanin, hemoglobin ve su bulunur (128).

#### **4. 6. 2. Düşük doz lazer tedavisi**

DDLTL, fototerapi veya fotobiyomodülasyon, biyolojik aktiviteyi değiştirmek için non-termal bir ışınımında fotonların kullanımını ifade eder. DDLTL hücrelerin veya dokuların düşük seviyelerde kırmızı ve yakın kızılötesi ışığa maruz bırakılmasını içerir. Bu işlem "düşük seviye/doz" olarak adlandırılır, çünkü kullanılan enerji ve güç yoğunlukları ablasyon, dokuyu kesme ve termal olarak pıhtılaştırma için kullanılan diğer lazer tedavisi formlarına kıyasla düşüktür (124).

##### **4. 6. 2. 1. Düşük doz lazer tedavisi ışık kaynakları ve dozimetre**

DDLTL için ışık kaynaklarının seçimindeki en büyük tartışma kaynaklarından biri lazerler ve LED'ler arasındaki seçimdir. DDLTL'teki ilk çalışmaların çoğunda 632,8 nm dalga boyunda ışık yayan HeNe lazer kullanılırken, günümüzde galyum arsenid (GaAs) veya galyum-alüminyum-arsenid (GaAlAs) lazerleri gibi yarı iletken diyot lazerlerin popülaritesi artmıştır. Ortamı indiyum, fosfit ve nitür elementlerini içeren daha düşük dalga boylarında yarı iletken LED yelpazesi de mevcuttur (126).

DDLTL güç yoğunluğuna, dalga boyuna, darbe parametrelerine, tedaviler arasındaki aralığa bağlı olarak biyolojik süreçleri modüle etmektedir. Kullanılan ışığın dalga boyları genellikle 600-1000 nm aralığında, güç yoğunluğu (irradiasyon) 1mW-5W/cm<sup>2</sup> arasındadır (129). 600-700 nm aralığındaki dalga boyları yüzeysel dokuyu,



780-950 nm aralığındaki daha uzun dalga boyları daha derine yerleşmiş dokuları tedavi etmek için kullanılır. 700-770 nm aralığındaki dalga boylarının sınırlı biyokimyasal aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur ve bu nedenle kullanılmamaktadır (124). Kullanılan ışığın gücü ise, tipik olarak 1-1000 mW aralığındadır ve spesifik uygulamaya bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir. Tedavinin etkinliğinin kullanılan enerji (J) ve enerji yoğunluğuna ( $J/cm^2$ ) göre büyük ölçüde değiştiğini gösteren kanıtlar vardır: DDLT'nin etkili olduğu her iki parametre için de üst ve alt eşikler var gibi görünmektedir. Bu eşiklerin dışında, ışık ya herhangi bir etkiye sahip olamayacak kadar zayıf ya da zararlı etkileri yararlarından daha ağır basacak kadar güçlüdür. Tedavide Arndt-Schulz yasasına göre etkinlik ortaya çıkmaktadır. Bu yasada uygulanan ışığın yeterli ışınma gücü yoksa veya ışınma süresi çok kısaysa, yanıt oluşmadığı iyi bilinmektedir. Işınım çok yüksekse veya ışınlama süresi çok uzunsa, yanıt engellenebilir (124). DDLT'deki dozimetri oldukça karmaşıktır. Birbiriyle ilişkili parametrelerin çok sayıda olması nedeniyle, tüm bireysel parametrelerin tek tek değiştirilmesinin etkisini inceleyen kapsamlı bir çalışma henüz rapor edilememiştir. Bu kayda değer karmaşıklık seviyesi, parametre seçiminin yetkili bir kurumun fikir birliği beyanından ziyade, genellikle uygulayıcının kişisel tercihinine veya deneyimine bağlıdır. Bununla birlikte, Dünya Lazer Tedavisi Birliği (WALT) dozaj kılavuzları sağlamıştır (124).

#### **4. 6. 2. 2. Düşük doz lazer tedavisinin etki mekanizması**

DDLT'nin terapötik etkilerinin altında yatan kesin biyokimyasal mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Son yıllarda, DDLT'nin moleküler, hücrel ve doku temelli seviyelerde çok çeşitli etkileri olduğu görülmüştür. Hücre içinde, DDLT'nin ATP üretimini, ROT'un modülasyonunu ve transkripsiyon faktörlerinin indüklenmesini artıran mitokondri üzerinde etki ettiğini gösteren güçlü kanıtlar vardır (124,130). Bağışıklık hücrelerinin özellikle DDLT'den güçlü bir şekilde etkilendiği belirtilmiştir. Lökositlerin hareketinde önemli rol oynayan mast hücreleri, inflamasyonda oldukça önemlidir. Lazer ışığının belirli dalga boyları, hücrelerden proinflamatuvar sitokin TNF-a'nın salınmasıyla sonuçlanan mast hücre degranülasyonunu tetikleyebilir (131). Bu durum, dokuların lökositler tarafından artan infiltrasyonuna yol açar. DDLT ayrıca fibroblastların proliferasyonunu,

matürasyonunu ve hareketliliğini değiştirir ve temel fibroblast büyüme faktörünün üretimini artırır. Lenfositler daha hızlı aktive olur ve çoğalır, epitel hücreleri daha hareketli hale gelerek yara bölgelerinin daha hızlı kapanmasına izin verir. Makrofajların fagosit olarak hareket etme yeteneği de DDLT uygulaması ile artabilir (132).

En temel düzeyde, DDLT hücrede bir fotokimyasal reaksiyonu indükleyerek, biyostimülasyon veya fotobiyomodülasyon olarak adlandırılan bir süreçle hareket eder. Bir ışık fotonu hücredeki bir kromofor tarafından absorbe edildiğinde, kromofordaki bir elektron uyarılabilir ve düşük enerjili bir yörüngeden daha yüksek enerjili bir yörüngeye atlayabilir. Bu depolanan enerji daha sonra sistem tarafından çeşitli hücresel görevleri gerçekleştirmek için kullanılabilir (133). DDLT'nin etkilerinin arkasındaki temel biyolojik mekanizmanın mitokondriyal kromoforlar, özellikle mitokondri içinde yer alan solunum zincirinde bulunan sitokrom c oksidaz ve plazma zarındaki foto alıcılar tarafından kırmızı ve yakın kızılötesi ışığının absorpsiyonu yoluyla olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak, mitokondride çeşitli süreçlerin biyostimülasyonuna yol açan bir olaylar dizisi meydana gelir. Lazer ışık enerjisinin bu absorpsiyonunun sitokrom c oksidazdan inhibitör nitrik oksit (NO) foto-ayrışmasına ve bunun sonucunda enzim aktivitesinin, elektron taşınmasının, mitokondriyal solunumun ve ATP üretiminin artmasına neden olabileceği varsayılmaktadır. Diğer bir mekanizma DDLT'nin çok sayıda hücre içi sinyal yolunun aktivasyonunu indükleyen hücresel redoks durumunu değiştirmesidir. Bu durum siklik adenozin monofosfat (cAMP), ROT, NO ve inositol fosfatların konsantrasyonlarını artırarak, transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açar. Bu faktörler büyüme faktörleri, IL, sitokinler, anti-apoptotik proteinler ve antioksidan enzimler gibi birçok molekülün sentezi veya salınımı ile ilgili genlerin ekspresyonunun artmasına neden olabilir. Bu tür moleküller hücre proliferasyonu/farklılaşmasından, çeşitli doku tiplerinin rejenerasyonundan ve immünolojik tepkilerin modülasyonundan sorumludur (134).

#### **4. 6. 2. 3. Düşük doz lazer tedavisi ve tiroid hastalıkları**

Lazer tedavisinin yaygın klinik kullanımı ışığında, DDLT'nin farklı anatomik yapılar ve çeşitli klinik durumlar üzerindeki etkileri birçok çalışmaya konu olmuştur. Araştırmalarda DDLT'nin doku onarımını uyarmasıyla; yara iyileşmesi, kollajen

sentezi, sinir rejenerasyonu, kemiğin yeniden şekillenmesi ve onarımı, yaralanmayı takiben nöral fonksiyonun restorasyonu, anormal hormonal fonksiyonun normalleşmesi, ağrının hafifletilmesi, ödem ve inflamasyonun azaltılması, endorfin salınımının uyarılması ve bağışıklık sisteminin modülasyonu üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu belirlenmiştir (124). Ayrıca, bazı araştırmacılar tarafından yapılan hayvan modeli çalışmalarda, tiroid bezinin üzerini örten bölgeye DDLT uygulamasından sonra, tiroid bezinde morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler olduğu bildirilmiştir (135) (136). DDLT'nin tiroid bezi üzerindeki etkilerine ilişkin veriler, tiroid epitel hücrelerinde artmış mitotik aktivite, bazı folliküllerde geçici hiperaktivite (137), dolaşımdaki serum T3 ve T4 seviyelerinde değişiklikler olduğunu göstermiştir (138). Kronik otoimmün tiroiditin neden olduğu hipotiroidili hastalarda DDLT'nin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmanın ilk sonuçlarında tiroid fonksiyonunda bir iyileşme, anti-TPO düzeyinde bir azalma ve tiroid parankimal ekojenitesinde bir artış olduğu kaydedilmiştir (139,18). Ancak literatürde HT'li hastalarda DDLT'in etkinliğine dair klinik çalışma verileri sınırlıdır. Özellikle bu hasta grubunda DDLT'nin etki mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Araştırmacılar, bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiğinin altını çizmiştir.

## **5. MATERYAL VE METOT**

Çalışmamız, HT tanısı almış hasta grubunda LT4 tedavisi ile kombine DDLT'nin tiroid fonksiyonları, OS, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmak üzere gerçekleştirildi.

### **5. 1. Bireyler**

Tez araştırmasına dahil edilmek üzere, Ocak 2021- Aralık 2021 tarihleri arasında Koşuyolu İstanbul Medipol Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'ne başvuran, uzman hekim tarafından "Hashimoto Tiroiditi" tanısı alan 46 hasta değerlendirildi.

Çalışmanın etik onamı, 21.01.2021 tarihinde İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (Karar No:107). Klinik araştırmalar etik kuruluna başvuru ile eş zamanlı olarak çalışma ClinicalTrials.gov sitesine yüklenerek (ID kodu:NCT04754607) klinik araştırma kaydı oluşturuldu. Çalışmaya katılan tüm hastalar bilgilendirilerek, yapılacak işlemler sözel olarak anlatıldı. Kişilere "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" okutulup, imzalı onayları alındı (EK. 1).

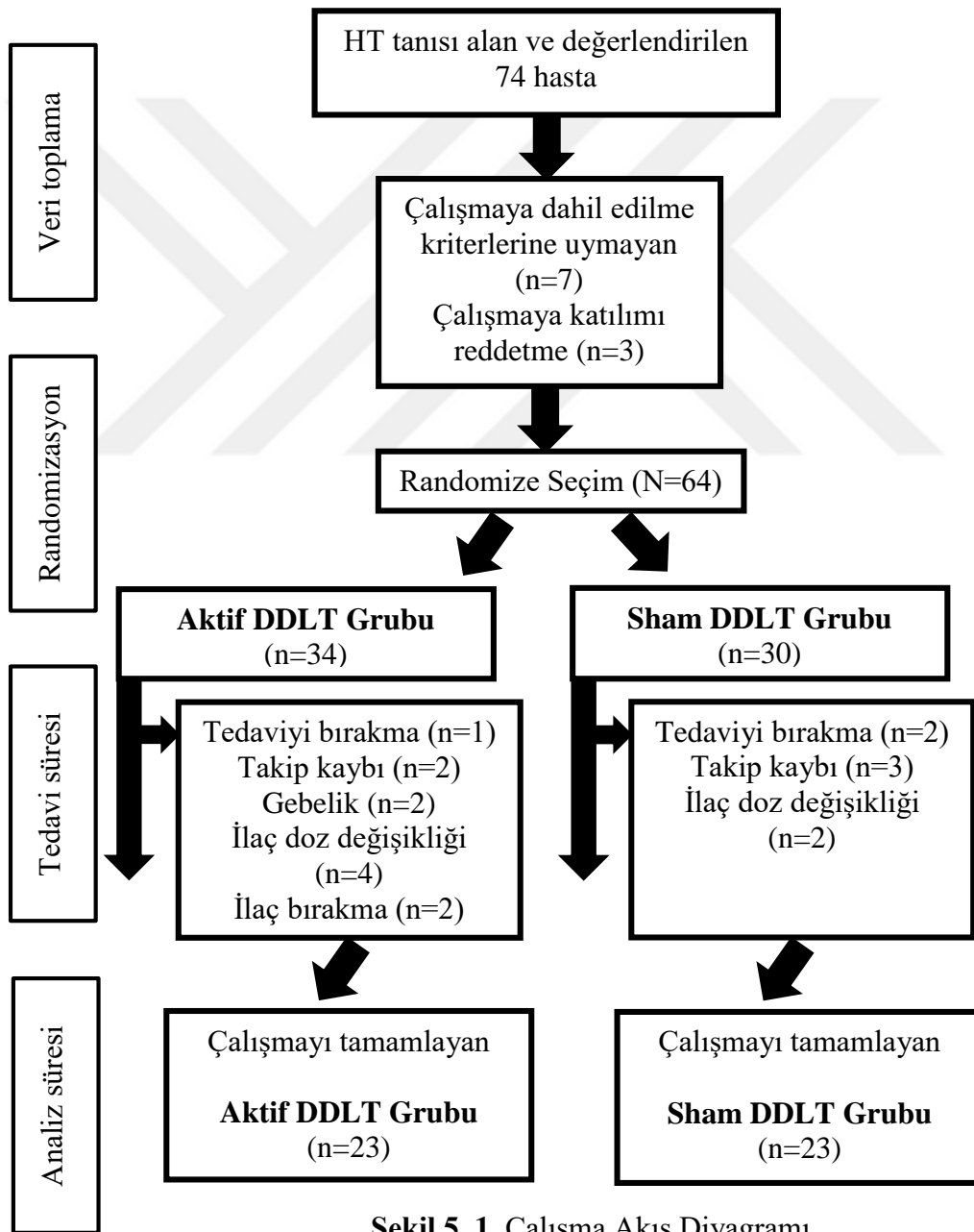
#### **5. 1. 1. Dahil edilme kriterleri**

- HT tanısı almış olmak
- 18-65 yaş aralığında olmak

#### **5. 1. 2. Dışlanma kriterleri**

- Akut enfeksiyon
- İmmünosupresanlar, immünostimülanlar ve tiroid hormonlarının üretimine, taşınmasına ve metabolizmasına müdahale eden ilaçların kullanımı (örneğin; kortikosteroidler, lityum ve amiodaron)
- Tiroid nodülleri
- Trakeal stenoz

- Ciddi hastalık öyküsü (örneğin; kanser, iskemik koroner arter hastalığı, inme, böbrek ve karaciğer yetmezliği)
- Servikal bölgede iyonlaştırıcı radyasyona veya neoplaziye maruz kalma öyküsü
- Malignite ve tiroid cerrahisi öyküsü
- Postpartum tiroiditten kaynaklanan hipotirodizim
- Gebelik ve emzirme dönemi
- Nörolojik ve psikiyatrik bozukluk



Şekil 5. 1. Çalışma Akış Diyagramı

## 5. 2. Güç Analizi ve Örneklem Büyüklüğü

Araştırmanın gücü G\*Power yazılımı (140) versiyon 3.1.9.4 (G\*Power, Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Almanya) kullanılarak hesaplandı. Referans makale (77) verileri baz alınarak etki büyüklüğü 0.88 olarak saptandı. %95 güvenilirlik ile yapılan örneklem hesaplamasında %80 güç elde edilebilmesi için en az 44 bireyden oluşan olgu grubu gerektiği tespit edildi.

## 5. 3. Yöntem

Araştırmamız randomize, tek kör, sham kontrollü olarak planlandı. Randomizasyon Excel'de Rastgelelecekle işlevi kullanılarak yapıldı. Hastalar tedavi protokollerine göre randomize olarak aktif DDLT (n=23) ve sham DDLT (n=23) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Katılımcılar hangi gruba dahil olduğundan habersizdi. Her iki grubun başlangıçta ve tedavi sonrası 3. ayda klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri yapıldı.

Grup 1: LT4 hormon replasmanı + Aktif DDLT

Grup 2: LT4 hormon replasmanı + Sham DDLT

### 5. 3. 1. Düşük doz lazer tedavisi

Tüm HT tanılı hastalar tiroid hormon replasman tedavisi ile takip altındaydı. Hastalara, LT4 hormon replasmanı tedavisine ek olarak DDLT uygulandı. Sürekli dalga GaAIAs tip diyot lazer (Intellect® Mobil Lazer, Model No: 2779, Üretim Yılı: 2016; Chattanooga Grup) cihazı kullanılarak 0,07 cm<sup>2</sup> tedavi alanında uygulama yapıldı. 850 nm dalga boyunda devamlı mod, 100 mW çıkış gücü, 1,43 W/cm<sup>2</sup> güç yoğunluğu ve 28,57 J/cm<sup>2</sup> enerji yoğunluğu (28,57 J/cm<sup>2</sup>= 100 Mw x 20 s/0,07) kullanıldı.

Her uygulama öncesinde endokrinoloji uzman hekimi tarafından tiroid bezinin sınırları ultrason ile belirlendi ve cerrahi kalem ile sekiz hedef nokta (sağ ve sol tiroid loblarının süperior, mediolateral, inferior sınırı, isthmusun sağ ve sol tarafı) işaretlendi. DDLT (28,57 J/cm<sup>2</sup>) uygulaması, birbirinden yaklaşık 1 cm uzaklıkta olan tiroid bezi üzerindeki işaretlenmiş bölgelere yapıldı. Tedavi

sırasında hastanın boynu ekstansiyon pozisyonuna alındı. Her işaretlenmiş noktada 20 s süreyle, 2 J radyant enerjide, probun ucu dik ve ciltle tam temasta tutularak uygulama yapıldı. Kümülatif doz 96 J olarak hesaplandı (Resim 5. 1). DDLT, haftada 2 gün olmak üzere 3 hafta (6 seans) uygulandı.

Sham lazer grubundaki bireylere tedavi grubuyla benzer şekilde prob yerleştirildi. Lazer cihazının ekranı aktifti; ancak enerji 0 J ve güç 0 mW olarak ayarlanıp, aynı işlemler yapıldı. Bu nedenle hastalar hangi tedaviyi aldıkları konusunda kör oldular.



**Resim 5. 1.** Düşük Doz Lazer Tedavisi Uygulaması

#### **5. 4. Klinik Değerlendirmeler**

Çalışmaya dahil edilen bireylere, tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde yapılan tüm klinik değerlendirmeler aşağıda yer almaktadır:

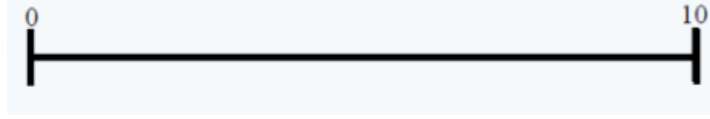
- Sosyo-demografik bilgi formu
- Görsel Analog Skalası (GAS) ile ağrı ve yorgunluk hissi değerlendirmesi
- Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Formu (UFAA-KF) ile fiziksel aktivite düzeyi değerlendirmesi
- Jamar el dinamometresi ile el bileği kavrama kuvveti değerlendirmesi
- Yorgunluk Etki (YEÖ) ve Şiddet Ölçeği (YŞÖ) ile yorgunluk seviyesi değerlendirmesi
- Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ve Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ) ile uyku kalitesi ve uykululuk durumu değerlendirmesi
- Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ile davranışsal durum değerlendirmesi
- Kısa Form-36 (SF-36) ölçeği ile yaşam kalitesi değerlendirmesi

#### 5. 4. 1. Sosyo-demografik bilgi formu

Tüm hastaların kişisel ve hastalık bilgileri Hasta Değerlendirme Formu'na kaydedildi. Form olguların ad-soyad, yaş (yıl), cinsiyet, boy (cm), kilo (kg), beden kitle indeksi (BKİ) ( $\text{kg/m}^2$ ), meslek, medeni hal, eğitim durumu, özgeçmiş, soygeçmiş, sigara kullanımı, kullandığı ilaç, günlük sıvı tüketimi, egzersiz alışkanlığı, diyet durumu ve hastalık ile ilgili şikayet bilgilerini kapsadı.

#### 5. 4. 2. Ağrı değerlendirme

Her iki grupta da ağrı şiddetinin subjektif değerlendirme 10 cm'lik düz yatay bir çizgi hattı kullanılarak, GAS'a göre yapıldı. Değerlendirmede vücut diyagramı kullanılarak hastadan ağrı deneyimi yaşadıkları bölgeyi işaretlemeleri istendi. İstirahatte, aktivite sırasında ve gece hissettiği ağrı düzeyi sorgulandı. Çizginin uçları ağrı deneyiminin sınırlarını (0=hiç ağrı yok, 10=dayanılmaz ağrı) göstermektedir (Şekil 5. 2). GAS literatürde kabul edilmiş bir ağrı skalası olup, güvenilir ve kolay şekilde uygulanabilmektedir (141).



Şekil 5. 2. Görsel Analog Skala

#### 5. 4. 3. Genel yorgunluk hissinin değerlendirme

Bireylerin genel yorgunluk hissi GAS ile değerlendirildi. “0” hiç yorgun değilim, “10” çok yorgunum ifadelerini tanımlamaktadır. Bireylerden, kendilerine açıklama yapıldıktan sonra, skala üzerinde genel yorgunluk düzeylerini işaretlemeleri istendi (142).

#### 5. 4. 4. Fiziksel aktivite düzeyinin değerlendirme

Olguların fiziksel aktivite düzeyinin belirlenmesinde UFAA-KF kullanıldı. Form; oturma, yürüme, orta düzeyde şiddetli ve şiddetli aktivitelerde harcanan zaman hakkında bilgi sağlamaktadır. Toplam skorunun hesaplanması; yürüme, orta düzeyde şiddetli ve şiddetli aktivitelerin, süre (dakika) ve frekans (gün) toplamını içermektedir.



Oturma puanı (sedanter davranış düzeyi) ayrı olarak hesaplanmaktadır. Dakika, gün ve metabolik eşdeğer (MET) (istirahat oksijen tüketiminin katları) çarpılarak “MET-dakika/hafta” olarak bir skor elde edilmektedir. Hesaplama; yürüme süresi (dakika) için 3,3 MET, orta düzeyde şiddetli aktivitede 4 MET, şiddetli aktivitede ise 8 MET değeri alınır. Fiziksel aktivite düzeyleri; fiziksel olarak aktif olmayan (<600 MET-dk/hafta), fiziksel aktivite düzeyi düşük olan (600-3000 MET-dk/hafta) ve fiziksel aktivite düzeyi yeterli olan (sağlık açısından yararlı olan) (>3000 MET-dk/hafta) şeklinde sınıflandırılır (143).

#### **5. 4. 5. El bileği kavrama kuvvetinin değerlendirilmesi**

El kavrama kuvveti, elin dinamometre etrafında sıkabileceği maksimum statik kuvvetin bir ölçüsüdür ve genel kas gücünün güvenilir bir göstergesidir (144). El bileği kavrama kuvvetini değerlendirmek için Jamar el dinamometresi (Nottinghamshire, UK) kullanıldı. Ölçüm, Amerikan El Terapistleri Derneği'nin tavsiyelerine uygun olarak, oturma pozisyonunda, omuz addüksiyonda ve nötral rotasyonda, dirsek 90 derece fleksiyonda, ön kol ve el bileği nötral pozisyonunda yapıldı. Dominant ve non-dominant kavrama kuvveti için katılımcılara, kavramayı en az 3 saniye boyunca tam güçle sürekli olarak sıkmaları talimatı verildi. 1 dk arayla 3 ölçüm yapıldı. Üç ölçümün ortalaması kaydedildi (145).

#### **5. 4. 6. Yorgunluk düzeyi değerlendirilmesi**

Tüm hastalarda yorgunluk seviyesi, YEÖ ve YŞÖ ile değerlendirildi. YEÖ, yorgunluğun günlük yaşam üzerindeki sonuçlarını gösteren 40 maddelik bir ölçektir; bilişsel, fiziksel ve psikososyal alt ölçekleri içerir. Alt ölçeklerin toplamı 0 ile 40 (fiziksel ve bilişsel) ve 0–80 (psikososyal) arasında değişmektedir; yüksek puan yorgunluğun günlük yaşam üzerindeki daha şiddetli etkisini gösterir (146). YŞÖ, son bir hafta içinde fiziksel yorgunluğun derecesini değerlendirir ve dokuz madde içerir. Hastalar, her bir madde için ifadeler ne kadar katılıp katılmadıklarını yedili Likert ölçeğinde belirtmektedirler. YŞÖ skorları  $\geq 4,0$  klinik olarak ilgili yorgunluğu gösterir (147).

#### **5. 4. 7. Uyku kalitesi ve uykululuk durumlarının değerlendirmesi**

PUKİ, katılımcıların son bir haftadaki uyku deneyimlerine dayalı olarak uyku kalitesini değerlendirmek için kullanıldı. PUKİ, uyku kalitesi ve niceliği ölçümü için geçerli ve güvenilir bir araç olduğu kanıtlanmış, kendi kendine uygulanan bir ankettir. PUKİ, öznel uyku kalitesi, uyku latensi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu olmak üzere, toplam 7 bileşen ve 19 sorudan oluşmaktadır. 7 boyutlu bileşenlerin toplamından 0 ile 21 arasında değişen global puanlar elde edilir ve yüksek puanlar daha kötü uyku kalitesini gösterir. 5 üzeri puan alanlar “kötü uyku kalitesine”, 5 ve altında puan alanlar ise, “iyi uyku kalitesine” sahip olarak değerlendirilmektedir (148). EUÖ ise, uykululuk durumu değerlendirmesinde kullanıldı. EUÖ, gündüz uykululuk durumunu sübjektif olarak değerlendiren, uygulaması kolay kısa bir ankettir. Olguların, sekiz günlük durumda uykuya dalma olasılıklarını 0-3 arasında bir ölçekte değerlendirir (0=uyuklama şansı yok, 1=hafif uyuklama olasılığı, 2=orta derecede uyuklama olasılığı, 3=yüksek uyuklama olasılığı). EUÖ skoru sekiz madde puanının toplamıdır ve 0 ile 24 arasında değişir. Daha yüksek EUÖ puanları daha fazla gündüz uykululuğunu gösterir (149).

#### **5. 4. 8. Davranışsal durum değerlendirmesi**

Olguların BAÖ ve BDÖ ile davranışsal durumu değerlendirildi. BAÖ, yetişkin ve ergenlerde anksiyete belirtilerinin sıklığını saptamak için Beck ve ark. tarafından tasarlanmıştır (150). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ulusoy ve ark. tarafından yapılmıştır. Envanter sübjektif, somatik veya panikle ilişkili anksiyete semptomlarını tanımlayan 21 maddeden oluşmaktadır. Öz bildirimler, geçen ay içinde bu semptomun deneyimine ilişkin olarak “hiç” ile “şiddetli” arasında değişen 4'lü Likert ölçeğine dayanmaktadır. Yüksek puan, daha şiddetli kaygı düzeylerini gösterir (151). BDÖ ise, depresyon belirtilerini ölçen 21 maddelik bir öz değerlendirme ölçeğidir. Beck (152) tarafından geliştirilen envanterin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Hisli tarafından yapılmıştır. Her madde 0'dan 3'e kadar puanlanır; toplam skor 0 ile 63 arasında değişmektedir. 17 ve üzeri puan alanların depresyon riski taşıyan grupta olduğu belirtilmiştir. Depresyon seviyeleri: 0-9, minimal; 10-16, hafif; 17-29, orta; 30-63, şiddetli olarak tanımlanmaktadır (153).

#### **5. 4. 9. Yaşam kalitesi değerlendirmesi**

Katılımcıların yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde SF-36 kullanıldı. SF-36 sağlıkla ilgili sekiz yaşam kalitesi alanını ölçen 36 maddelik kısa formlu bir ankettir: Fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 madde), mental sağlık (5 madde), enerji/vitalite (4 madde), ağrı (2 madde) ve genel sağlık algılaması (5 madde). Her bir alt parametreye ayrı ayrı toplam puan verilir. Skor 0'dan (anket tarafından ölçülen olası en kötü sağlık durumu) 100'e (olası en iyi sağlık durumu) kadar değişmektedir (154).

#### **5. 5. Laboratuvar Değerlendirmeleri**

Biyokimyasal parametreler, hekim tarafından rutin tetkik olarak talep edilen hasta dosyasından alındı. Koşuyolu İstanbul Medipol Hastanesinde kullanılan laboratuvar normal referans aralıkları şu şekildeydi: TSH: 0,27–4,2  $\mu$ IU/mL; fT4:0,9-1,7 ng/dL; fT3: 2-4,4 pg/mL; anti-TPO:<34 IU/mL; anti Tg:0-115 IU/mL.

##### **5. 5. 1. Oksidatif stresin değerlendirilmesi**

Rutin veya tam kan analizi için 10-12 saat açlık sonrası alınan kanlardan artan serumlar toplandı. Ayrılan serum örnekleri eppendorf tüplerine alınarak, analiz gününe kadar -80°C buzdolabında muhafaza edildi. Toplanan örneklerin analizi İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında incelendi.

OS değerlendirmesinde oksidan stres göstergesi olan; MDA (umol/l) ve NO (umol/l), antioksidan kapasiteyi gösteren; SOD (U/ml), CAT (U/ml), GSH (umol/l) biyobelirteç düzeyleri spektrofotometrik yöntem kullanılarak incelendi. Vücuttaki genel oksidatif düzeyi değerlendirmek için ise, TAK ve TOS, Erel tarafından tanımlanan metodla kolorimetrik olarak ölçüldü. TOS/(TAK\*10) formülü kullanılarak OSİ hesaplandı. OSİ referans değeri 0-3 arasında kabul edildi.

## İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmanın veri analizinde “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS) Version 22 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) istatistik programı kullanıldı. Bireylerin sosyo-demografik özellikleri tanımlayıcı istatistikler ile analiz edildi. Yapılan ölçümlerden elde edilen değişkenler yüzde (%), aritmetik ortalama±standart sapma (Ort±SS) olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren bağımlı değişkenlerin analizlerinde Student’s-t paired testi, bağımsız verilerin analizlerinde ise Student’s-t independent testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen bağımlı değişkenler Wilcoxon signed rank testi, bağımsız veriler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde kabul edildi.

## 6. BULGULAR

HT tanılı olgularda LT4 tedavisi ile kombine DDLT'nin tiroid fonksiyonları, OS, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla yapılan çalışmamız, toplam 46 hasta ile tamamlandı. Dahil edilen bireyler randomize olarak aktif DDLT (n=23) ve sham DDLT (n=23) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar cinsiyet olarak incelendiğinde bireylerin 44'ü (%96) kadın, 2'si (%4) erkekti. Gruplar arası kadın/erkek dağılımı homojendi.

### 6. 1. Fiziksel ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi ile İlgili Bulgular

Her iki grupta yer alan hastaların fiziksel ve klinik özelliklerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması Tablo 6. 1'de gösterildi. Bireylerin yaş, boy uzunlukları ve hastalık süreleri arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Grup içi analizlerde DDLT aktif grupta kilo, BKİ, bel, kalça, bel/kalça oranı ve boyun çevresi ölçümlerinde tedavi sonunda anlamlı azalma bulundu ( $p<0,05$ ). DDLT sham grupta ise sadece boyun çevresi ölçümlerinde anlamlı azalma tespit edildi ( $p<0,05$ ). Gruplar arası karşılaştırmada kilo, BKİ, bel ve kalça çevresi değerlendirmeleri aktif grup lehine anlamlı iyileşme gösterdi ( $p<0,05$ ). Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada LT4 replasman düzeyinde değişiklik görülmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 6. 1).

Gruplardaki bireylere ait bazı sosyo-demografik bilgiler Tablo 6. 2'de verildi. Katılımcıların 21'i (%46) aktif çalışan, 5'i (%11) emekli ve 20'si (%43) ise çalışmamaktaydı. DDLT aktif grupta sigara içenlerin kullanma süresi  $9,44\pm 12,45$  yıl, sham grubunda ise  $3,17\pm 7,91$  yıl idi.

Tüm katılımcıların ortak şikayetleri arasında; sürekli yorgunluk (%100), halsizlik (%100), uyku problemi (%88), uyuklama hali (%90), ödem (%88), kabızlık (%89), kilo alma (%83), cilt kuruluğu (%82), saç dökülmesi (%80), konsantrasyon problemi (%78), sinirlilik (%65), kas güçsüzlüğü (%60), kas krampları (%70) ve myalji (%70) yer almaktaydı.

**Tablo 6. 1.** Grupların Fiziksel ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Fiziksel	Grup	T.Ö	T.S	Grup-İçi		Gruplar-Arası	
		Ort±SS (Min-Maks)	Ort±SS (Min-Maks)	t	p*	t	p**
Yaş (yıl)	Aktif	43,44±9,25 <b>(24-63)</b>	-	-	-	0,420	0,676**
	Sham	42,35±8,27 <b>(25-55)</b>	-	-	-		
Boy (m)	Aktif	1,64±0,09 <b>(1,45-1,83)</b>	-	-	-	1,261	0,214**
	Sham	1,61±0,06 <b>(1,49-1,68)</b>	-	-	-		
Kilo (kg)	Aktif	72,49±12,71 <b>(52-97,6)</b>	70,84±12,45 <b>(51-97)</b>	5,883	<b>0,000*</b>	6,225	<b>0,000**</b>
	Sham	66,70±12,37 <b>(50-98)</b>	66,93±12,38 <b>(50-98)</b>	-2,048	0,053*		
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Aktif	27,10±4,38 <b>(20,09-36,17)</b>	26,47±4,20 <b>(19,49-35,55)</b>	5,724	<b>0,000*</b>	6,084	<b>0,000**</b>
	Sham	25,76±4,39 <b>(19,16-38,28)</b>	25,85±4,41 <b>(19,09-38,28)</b>	-2,070	0,050*		
Bel (cm)	Aktif	88,65±10,96 <b>(72-113,5)</b>	87,33±10,57 <b>(72-110)</b>	3,367	<b>0,003*</b>	3,507	<b>0,002**</b>
	Sham	88,74±9,98 <b>(67,5-109)</b>	88,80±10,02 <b>(67,5-109)</b>	-1,367	0,186*		
Kalça (cm)	Aktif	107,13±9,07 <b>(91-123)</b>	106,52±8,84 <b>(90-122,5)</b>	3,662	<b>0,001*</b>	3,958	<b>0,000**</b>
	Sham	104,24±10,27 <b>(92-135)</b>	104,39±10,30 <b>(92-135)</b>	-1,576	0,129*		
Bel/ Kalça (cm)	Aktif	0,83±0,07 <b>(0,69-0,98)</b>	0,82±0,07 <b>(0,70-0,96)</b>	2,136	<b>0,044*</b>	1,945	0,063**
	Sham	0,86±0,10 <b>(0,68-1,06)</b>	0,85±0,10 <b>(0,68-1,06)</b>	0,575	0,571*		
Boyun (cm)	Aktif	33,02±2,59 <b>(29-40,5)</b>	32,59±2,53 <b>(29-39,5)</b>	3,425	<b>0,002*</b>	0,112	0,911**
	Sham	34,22±3,06 <b>(29,5-40)</b>	33,80±2,94 <b>(29,5-39)</b>	2,824	<b>0,010*</b>		
<b>Klinik</b>				<b>z</b>	<b>p<sup>a</sup></b>	<b>z</b>	<b>p<sup>b</sup></b>
Hastalık Süresi (yıl)	Aktif	8,22± 5,51 <b>(2-25)</b>	-	-	-	-0,022	0,982 <sup>b</sup>
	Sham	9,13±7,44 <b>(1-30)</b>	-	-	-		
İlaç Doz (µg/hafta)	Aktif	552,17±211,85 <b>(175-900)</b>	534,78±211,83 <b>(175-900)</b>	-1,342	0,180 <sup>a</sup>	-1,43	0,153 <sup>b</sup>
	Sham	444,02±217,62 <b>(175-950)</b>	444,02±217,62 <b>(175-950)</b>	0,000	1,000 <sup>a</sup>		

\*Student's-t paired test; \*\*Student's-t independent test; <sup>a</sup>Wilcoxon signed rank test; <sup>b</sup>Mann-Whitney U test; p<0,05  
Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum; T.Ö: Tedavi Öncesi; T.S: Tedavi Sonrası  
BKİ: Beden Kitle İndeksi

**Tablo 6. 2. Sosyo-Demografik Bilgiler**

<b>Özgeçmiş</b>	<b>Aktif</b>		<b>Sham</b>	
	n=23	Yüzde (%)	n=23	Yüzde (%)
İnsülin direnci	9	%39	11	%48
Fibromyalji	4	%17	2	%9
Ürtiker	3	%13	2	%9
Menstrüel düzensizlik	9	%39	10	%44
Menopoz	7	%30	6	%26
<b>Aile Hikayesi</b>				
Otoimmün tiroid hastalığı	16	%70	17	%74
Romatizmal hastalıklar				
Diğer otoimmün organa özgü hastalıklar	5	%11	4	%9
<b>Eğitim Durumu</b>				
Lise	5	%22	4	%17
Üniversite	18	%78	17	%74
Lisansüstü	0	-	2	%9
<b>Sigara Kullanımı</b>				
Evet	10	%44	4	%17
Hayır	13	%56	19	%83

## 6. 2. Ağrı ve Genel Yorgunluk Hissinin Değerlendirilmesi ile İlgili Bulgular

İstirahat, aktivite ve gece olmak üzere üç farklı durum sırasında hissedilen ağrı şiddeti ve genel yorgunluk hissi GAS ile değerlendirildi. Hastaların bölgesel ağrı varlığı değerlendirmesinde; baş (%22), boyun (%70), sırt (%68), bel (%72), pelvis (%22), diz (%37), ayak (%21), omuz (%21), el (%21) ağrısı tespit edildi.

Grup içi analizlerde istirahat ve aktivite durumlarında hissedilen ağrı düzeyinde ve genel yorgunluk hissinde her iki grupta da tedavi sonunda anlamlı azalma bulundu ( $p<0,05$ ). Gece hissedilen ağrı şiddeti sham grubunda değişmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 6. 3).

Gruplar arası karşılaştırmada ise, tedavi sonrası üç durumda da hissedilen ağrı ve genel yorgunluk hissi aktif grup lehine anlamlı iyileşme gösterdi ( $p<0,05$ ) (Tablo 6. 3).

**Tablo 6. 3.** Grupların Ağrı Şiddeti ve Genel Yorgunluk Hissi Değerlerinin Karşılaştırılması

GAS	Grup	T.Ö	T.S	Grup-İçi		Gruplar-Arası	
		Ort±SS (Min-Maks)	Ort±SS (Min-Maks)	z	p <sup>a</sup>	z	p <sup>b</sup>
İstirahat	Aktif	4,26±1,96 (0-9)	1,74±1,60 (0-6)	-4,053	<b>0,000<sup>a</sup></b>	-4,804	<b>0,000<sup>b</sup></b>
	Sham	4,00±2,39 (0-8)	3,48±2,21 (0-7)	-3,464	<b>0,001<sup>a</sup></b>		
Aktivite	Aktif	5,09±2,41 (0-9)	2,17±1,90 (0-6)	-4,133	<b>0,000<sup>a</sup></b>	-5,269	<b>0,000<sup>b</sup></b>
	Sham	4,00±2,22 (0-8)	3,57±2,02 (0-7)	-3,162	<b>0,002<sup>a</sup></b>		
Gece	Aktif	2,44±3,01 (0-8)	0,87±1,66 (0-6)	-2,825	<b>0,005<sup>a</sup></b>	-2,904	<b>0,004<sup>b</sup></b>
	Sham	1,44±2,50 (0-8)	1,35±2,41 (0-8)	-1,414	0,157 <sup>a</sup>		
Yorgunluk	Aktif	7,96±1,77 (4-10)	3,04±1,26 (0-5)	-4,222	<b>0,000<sup>a</sup></b>	-5,907	<b>0,000<sup>b</sup></b>
	Sham	7,30±2,06 (3-10)	5,87±1,58 (3-8)	-4,072	<b>0,000<sup>a</sup></b>		

<sup>a</sup>Wilcoxon signed rank test; <sup>b</sup>Mann-Whitney U test; p<0,05

Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum; T.Ö: Tedavi Öncesi; T.S: Tedavi Sonrası

GAS: Görsel Analog Skala

### 6. 3. Fiziksel Aktivite Düzeyinin Değerlendirilmesi ile İlgili Bulgular

Katılımcıların fiziksel aktivite düzeyleri UFAA-KF ile değerlendirildi. DDLT aktif gruptaki bireylerin tedavi sonrasında yürüme ve toplam aktivite skorlarında anlamlı düzeyde artış tespit edildi (p<0,05). Sham grubunda ise fiziksel aktivite skorlarında değişiklik bulunmadı (p>0,05) (Tablo 6. 4).

Gruplar arası karşılaştırmada ise, tedavi sonrası yürüme ve toplam fiziksel aktivite skorları aktif grup lehine anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo 6. 4).



**Tablo 6. 4.** Grupların Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılması

UFAA KF	Grup	T.Ö	T.S	Grup-İçi		Gruplar-Arası	
		Ort±SS (Min-Maks)	Ort±SS (Min-Maks)	z	p <sup>a</sup>	z	p <sup>b</sup>
Şiddetli (MET dk/hafta)	Aktif	0,00±0,00	0,00±0,00	0,000	1,000 <sup>a</sup>	0,000	1,000 <sup>b</sup>
	Sham	0,00±0,00	0,00±0,00	0,000	1,000 <sup>a</sup>		
Orta (MET dk/hafta)	Aktif	91,30±213,95 (0-720)	104,35±212,26 (0-720)	-0,535	0,593 <sup>a</sup>	-0,590	0,555 <sup>b</sup>
	Sham	0,00±0,00	0,00±0,00	0,000	1,000 <sup>a</sup>		
Yürüme (MET dk/hafta)	Aktif	597,59±454,33 (99-1386)	795,59±454,66 (198-1485)	-3,066	<b>0,002<sup>a</sup></b>	-3,156	<b>0,002<sup>b</sup></b>
	Sham	413,94±249,09 (132-990)	436,89±258,79 (132-990)	-1,342	0,180 <sup>a</sup>		
Toplam (MET dk/hafta)	Aktif	688,89±539,88 (99-2106)	899,94±515,15 (198-2106)	-3,064	<b>0,002<sup>a</sup></b>	-3,156	<b>0,002<sup>b</sup></b>
	Sham	413,94±249,09 (132-990)	436,89±258,79 (132-990)	-1,342	0,180 <sup>a</sup>		

<sup>a</sup>Wilcoxon signed rank test; <sup>b</sup>Mann-Whitney U test; p<0,05  
Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum; T.Ö: Tedavi Öncesi; T.S: Tedavi Sonrası  
MET: Metabolik Eşdeğer; UFAA-KF: Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Formu

#### 6. 4. El Bileği Kavrama Kuvvetinin Değerlendirilmesi ile İlgili Bulgular

Çalışmaya katılan bireylerin el bileği kavrama kuvvetinin değerlendirmesinde Jamar el dinamometresi kullanıldı. Hastaların tümünün dominant tarafı sağ eldi. Her iki grupta da dominant ve non-dominant el bileği kavrama kuvvetinde tedavi sonrası anlamlı düzeyde farklılık bulundu (p<0,05). Tedavi sonrası aktif grupta artma yönünde, sham grubunda ise azalma yönünde değişim kaydedildi. Gruplar arası karşılaştırmada ise, iyileşme aktif grup lehineydi (p<0,05) (Tablo 6. 5).

**Tablo 6. 5.** Grupların El Bileği Kavrama Kuvveti Değerlerinin Karşılaştırılması

Jamar Dinamometre	Grup	T.Ö	T.S	Grup-İçi		Gruplar-Arası	
		Ort±SS (Min-Maks)	Ort±SS (Min-Maks)	z	p <sup>a</sup>	z	p <sup>b</sup>
Dominant (pound)	Aktif	51,31±17,78 (32,4-120)	54,56±17,11 (38-120)	-4,109	<b>0,000<sup>a</sup></b>	-5,684	<b>0,000<sup>b</sup></b>
	Sham	52,47±11,26 (37,8-85)	52,10±11,11 (37,6-85)	-2,762	<b>0,006<sup>a</sup></b>		
Non-Dominant (pound)	Aktif	48,40±19,52 (27,8-120)	50,44±18,77 (30,2-120)	-3,726	<b>0,000<sup>a</sup></b>	-5,186	<b>0,000<sup>b</sup></b>
	Sham	47,51±12,89 (22-90)	47,09±12,57 (22-88)	-2,594	<b>0,009<sup>a</sup></b>		

<sup>a</sup>Wilcoxon signed rank test; <sup>b</sup>Mann-Whitney U test; p<0,05  
Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum; T.Ö: Tedavi Öncesi; T.S: Tedavi Sonrası

## 6. 5. Tiroid Fonksiyon ve Antikor Testlerinin Değerlendirilmesi ile İlgili Bulgular

Çalışmaya katılan bireylerin rutin kan testi değerlendirmelerinin analizi Tablo 6. 6'da belirtildi. Her iki grupta da tedavi sonrası tiroid fonksiyon ve antikor testlerinin grup içi ve gruplar arası analizlerinde anlamlı değişiklik tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6. 6.** Grupların Tiroid Fonksiyon ve Antikor Test Değerlerinin Karşılaştırılması

Rutin Test	Grup	T.Ö	T.S	Grup-İçi		Gruplar-Arası	
		Ort±SS (Min-Maks)	Ort±SS (Min-Maks)	t	p*	t	p**
TSH ( $\mu$ IU/mL)	Aktif	3,29±2,33 (0,18-8,25)	2,76±2,04 (0,14-8,35)	1,172	0,254*	0,719	0,476**
	Sham	2,98±1,47 (0,16-6,14)	2,84±1,51 (0,83-7,06)	0,432	0,670*		
fT3 (pg/mL)	Aktif	2,47±0,40 (1,91-3,38)	2,49±0,28 (2,05-3,12)	-0,302	0,765*	0,954	0,345**
	Sham	2,61±0,34 (2,04-3,18)	2,75±0,37 (2,06-3,31)	-1,827	0,081*		
fT4 (ng/dL)	Aktif	1,22±0,18 (0,89-1,55)	1,25±0,20 (0,94-1,75)	-0,909	0,373*	-0,306	0,761**
	Sham	1,22±0,22 (0,90-1,99)	1,24±0,19 (1,01-1,64)	-0,465	0,647*		
Anti-TPO (IU/mL)	Aktif	219,07±183,09 (7,49-600)	211,99±191,33 (5-615)	0,893	0,381*	1,352	0,183**
	Sham	151,66±134,40 (9-497)	158,35±145,44 (10-600)	-1,045	0,307*		
Anti-Tg (IU/mL)	Aktif	148,73±135,19 (20-450)	156,43±156,83 (13-547)	-0,894	0,381*	-0,643	0,523**
	Sham	426,84±853,29 (13-4000)	421,15±848,91 (9-4000)	0,300	0,767*		

\*Student's-t paired test; \*\*Student's-t independent test;  $p<0,05$

Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum; T.Ö: Tedavi Öncesi; T.S: Tedavi Sonrası

Anti-Tg: Anti Tiroglobulin Antikoru; Anti-TPO: Anti Tiroid Peroksidaz Antikoru; fT3: Serbest T3; fT4: Serbest T4; TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

## 6. 6. Oksidatif Stres Biyobelirteçlerinin Değerlendirilmesi ile İlgili Bulgular

Grupların OS'yi gösteren biyobelirteç analizleri Tablo 6. 7'de gösterildi. Her iki grupta da oksidan stres göstergesi olan MDA ve NO tedavi sonrasında anlamlı derecede azalma gösterdi ( $p<0,05$ ). Antioksidan kapasiteyi gösteren SOD, CAT ve GSH belirteçlerinde tedavi sonrası aktif grupta anlamlı derecede artış kaydedildi ( $p<0,05$ ). Sham grubunda ise tedavi sonrası SOD ve GSH'ta anlamlı artış bulundu ( $p<0,05$ ). Her iki grubun TAK değişkenlerinde anlamlı artış, TOS ve OSİ değişkenlerinde ise anlamlı düzeyde azalma tespit edildi ( $p<0,05$ ). Gruplar arası

karşılaştırmada GSH düzeyinin değişimi aktif grup lehine, TOS ise sham grubu lehine anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 6. 7.** Grupların Oksidatif Stres Belirteç Düzeylerinin Karşılaştırılması

OS	Grup	T.Ö	T.S	Grup-İçi		Gruplar-Arası	
		Ort±SS (Min-Maks)	Ort±SS (Min-Maks)	t	p*	t	p**
MDA (umol/l)	Aktif	1,68±0,62 <b>(0,43-2,78)</b>	1,29±0,57 <b>(0,21-2,27)</b>	8,775	<b>0,000*</b>	-1,181	0,244**
	Sham	1,92±0,62 <b>(0,34-3,42)</b>	1,44±0,54 <b>(0,29-2,19)</b>	7,725	<b>0,000*</b>		
NO (umol/l)	Aktif	19,56±3,84 <b>(12,49-26,93)</b>	14,85±3,99 <b>(7,45-22,92)</b>	8,860	<b>0,000*</b>	0,028	0,978**
	Sham	20,34±4,89 <b>(14,94-34,11)</b>	15,65±4,38 <b>(10,81-26,03)</b>	10,637	<b>0,000*</b>		
SOD (U/ml)	Aktif	3,75±2,14 <b>(1,09-8,64)</b>	7,88±3,43 <b>(2,99-15,73)</b>	-7,835	<b>0,000*</b>	0,175	0,862**
	Sham	4,47±2,55 <b>(0,99-9,92)</b>	8,73±4,12 <b>(2,98-17,90)</b>	-8,514	<b>0,000*</b>		
CAT (U/ml)	Aktif	15,43±3,37 <b>(9,58-21,83)</b>	19,03±4,92 <b>(12,04-31,44)</b>	-2,570	<b>0,017*</b>	-0,306	0,761**
	Sham	16,07±4,74 <b>(8,23-22,45)</b>	19,05±6,30 <b>(11,10-34,68)</b>	-2,104	0,056*		
GSH (umol/l)	Aktif	6,02±3,96 <b>(1,23-16,61)</b>	10,41±5,00 <b>(4,67-23,65)</b>	-4,709	<b>0,000*</b>	-2,208	<b>0,036**</b>
	Sham	7,40±3,31 <b>(2,45-13,67)</b>	9,61±3,20 <b>(4,28-17,30)</b>	-6,576	<b>0,000*</b>		
TOS ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./l)	Aktif	22,10±5,08 <b>(13,33-34,17)</b>	18,68±4,08 <b>(11,56-29,00)</b>	3,563	<b>0,002*</b>	-2,472	<b>0,017**</b>
	Sham	24,44±6,45 <b>(13,71-38,83)</b>	17,19±4,22 <b>(12,14-26,40)</b>	5,592	<b>0,000*</b>		
TAK (mmol Trolox equiv./l)	Aktif	0,53±0,07 <b>(0,41-0,71)</b>	0,74±0,14 <b>(0,41-0,90)</b>	-7,555	<b>0,000*</b>	-0,688	0,495**
	Sham	0,56±0,08 <b>(0,42-0,72)</b>	0,74±0,10 <b>(0,54-0,86)</b>	-9,527	<b>0,000*</b>		
OSİ <sup>1</sup>	Aktif	4,19±1,05 <b>(2,19-6,42)</b>	2,65±0,85 <b>(1,28-4,78)</b>	6,841	<b>0,000*</b>	-1,569	0,124**
	Sham	4,42±1,15 <b>(2,29-6,67)</b>	2,37±0,63 <b>(1,48-3,32)</b>	8,702	<b>0,000*</b>		

\*Student's-t paired test; \*\*Student's-t independent test;  $p<0,05$

Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum; T.Ö: Tedavi Öncesi; T.S: Tedavi Sonrası

CAT: Katalaz; GSH: Glutasyon; MDA: Malondialdehit; NO: Nitrik Oksit; OS: Oksidatif Stres; OSİ: Oksidatif Stres İndeksi; SOD: Süperoksit Dismutaz; TAK: Total Antioksidan Kapasite; TOS: Total Oksidan Seviye

<sup>1</sup>OSİ= TOS ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  ekivalent/L) / TAK (mmol Trolox ekivalent/L)×10

## 6. 7. Yorgunluk Düzeyi, Uyku Kalitesi, Gündüz Uykululuk Hali ve Davranışsal Durum Değerlendirilmesi ile İlgili Bulgular

Grupların yorgunluk düzeyi (YEÖ, YŞÖ), uyku kalitesi (PUKİ), gündüz uykululuk (EUÖ) ve davranışsal durum (BAÖ, BDÖ) değerlendirmelerinde kullanılan anketlerin analizleri Tablo 6. 8'de gösterildi. Her iki grupta da tedavi sonrası yorgunluk düzeyi, anksiyete ve depresyon sonuçlarında anlamlı derecede iyileşme tespit edildi ( $p<0,05$ ). Aktif grubun tersine sham grubunda tedavi sonrası uyku kalitesi ve gündüz uykululuk halinde anlamlı değişim elde edilmedi ( $p>0,05$ ). Gruplar arası karşılaştırmada tüm klinik semptom durumları aktif grup lehine anlamlı iyileşme gösterdi ( $p<0,05$ ).

**Tablo 6. 8.** Grupların Yorgunluk Düzeyi, Uyku Kalitesi, Uykululuk ve Davranışsal Durum Değerlendirme Anket Sonuçlarının Karşılaştırılması

Anket	Grup	T.Ö	T.S	Grup-İçi		Gruplar-Arası	
		Ort±SS (Min-Maks)	Ort±SS (Min-Maks)	z	p <sup>a</sup>	z	p <sup>b</sup>
YEÖ	Aktif	70,35±36,46 (17-133)	31,09±23,55 (4-105)	-4,198	<b>0,000<sup>a</sup></b>	-4,750	<b>0,000<sup>b</sup></b>
	Sham	61,22±21,78 (23-103)	55,87±20,01 (16-83)	-3,181	<b>0,001<sup>a</sup></b>		
YŞÖ	Aktif	45,04±13,75 (16-63)	31,78±13,71 (3-48)	-4,111	<b>0,000<sup>a</sup></b>	-3,434	<b>0,001<sup>b</sup></b>
	Sham	41,00±11,43 (17-54)	37,70±10,77 (19-51)	-3,410	<b>0,001<sup>a</sup></b>		
PUKİ	Aktif	7,13±2,83 (2-12)	5,09±2,88 (1-11)	-3,891	<b>0,000<sup>a</sup></b>	-3,589	<b>0,000<sup>b</sup></b>
	Sham	6,44±3,01 (2-12)	6,04±2,51 (2-9)	-1,725	0,084 <sup>a</sup>		
EUÖ	Aktif	7,87±4,40 (0-17)	5,48±3,44 (0-14)	-3,528	<b>0,000<sup>a</sup></b>	-3,118	<b>0,002<sup>b</sup></b>
	Sham	8,35±4,03 (2-15)	7,91±3,97 (2-14)	-1,873	0,061 <sup>a</sup>		
BAÖ	Aktif	18,65±13,44 (2-49)	12,39±12,99 (0-49)	-3,623	<b>0,000<sup>a</sup></b>	-3,298	<b>0,001<sup>b</sup></b>
	Sham	14,78±9,82 (0-31)	13,96±9,50 (0-30)	-2,475	<b>0,013<sup>a</sup></b>		
BDÖ	Aktif	17,61±9,95 (2-40)	10,00±7,22 (2-34)	-3,826	<b>0,000<sup>a</sup></b>	-3,727	<b>0,000<sup>b</sup></b>
	Sham	15,17±9,54 (2-33)	14,17±8,37 (2-30)	-2,871	<b>0,004<sup>a</sup></b>		

<sup>a</sup>Wilcoxon signed rank test; <sup>b</sup>Mann-Whitney U test;  $p<0,05$

Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum; T.Ö: Tedavi Öncesi; T.S: Tedavi Sonrası

BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği; BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; EUÖ: Epworth Uykululuk Ölçeği; PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi;

YEÖ: Yorgunluk Etki Ölçeği; YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği

## 6. 8. Yaşam Kalitesi Ölçütünün Değerlendirilmesi ile İlgili Bulgular

DDLT aktif gruptaki bireylerin SF-36 yaşam kalitesi değerlendirmelerinin tüm alt değişkenlerinde tedavi sonunda anlamlı artış bulundu ( $p<0,05$ ). Sham grubunda ise sadece enerji ve sağlık değişimi alt gruplarında anlamlı artış gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Gruplar arası karşılaştırmalarda ise, yaşam kalitesi aktif grup lehine anlamlı iyileşme gösterdi ( $p<0,05$ ) (Tablo 6. 9).



**Tablo 6. 9.** Grupların SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeğine Ait Alt Grup Değişken Sonuçlarının Karşılaştırılması

SF-36	Grup	T.Ö	T.S	Grup-İçi		Gruplar-Arası	
		Ort±SS (Min-Maks)	Ort±SS (Min-Maks)	z	p <sup>a</sup>	z	p <sup>b</sup>
Fiziksel Fonksiyon	Aktif	79,13±12,40 (55-100)	87,39±10,54 (65-100)	-3,087	<b>0,002</b> <sup>a</sup>	-3,513	<b>0,000</b> <sup>b</sup>
	Sham	83,04±10,53 (60-100)	81,96±10,31 (60-100)	-0,843	0,399 <sup>a</sup>		
Fiziksel Limitasyon	Aktif	52,17±41,91 (0-100)	84,78±22,28 (25-100)	-3,208	<b>0,001</b> <sup>a</sup>	-3,615	<b>0,000</b> <sup>b</sup>
	Sham	59,78±31,75 (0-100)	60,87±32,71 (0-100)	-0,577	0,564 <sup>a</sup>		
Emosyonel Limitasyon	Aktif	40,58±47,10 (0-100)	89,86±21,17 (33,3-100)	-3,464	<b>0,001</b> <sup>a</sup>	-4,048	<b>0,000</b> <sup>b</sup>
	Sham	57,98±35,14 (0-100)	59,43±33,28 (0-100)	-0,378	0,705 <sup>a</sup>		
Enerji	Aktif	40,22±22,13 (10-75)	66,74±17,10 (40-100)	-3,925	<b>0,000</b> <sup>a</sup>	-4,000	<b>0,000</b> <sup>b</sup>
	Sham	42,83±18,45 (15-85)	46,96±17,17 (25-95)	-2,992	<b>0,003</b> <sup>a</sup>		
Emosyonel İyilik	Aktif	52,87±17,27 (16-88)	71,30±15,19 (48-100)	-3,224	<b>0,001</b> <sup>a</sup>	-3,227	<b>0,001</b> <sup>b</sup>
	Sham	61,57±19,73 (20-92)	61,57±18,12 (24-92)	-0,071	0,943 <sup>a</sup>		
Sosyal Fonksiyon	Aktif	62,50±27,70 (12,5-100)	81,09±22,80 (2,5-100)	-2,681	<b>0,007</b> <sup>a</sup>	-3,567	<b>0,000</b> <sup>b</sup>
	Sham	69,02±17,63 (50-100)	66,85±16,26 (50-100)	-1,414	0,157 <sup>a</sup>		
Ağrı	Aktif	55,43±21,58 (22,5-100)	80,44±17,15 (45-100)	-4,021	<b>0,000</b> <sup>a</sup>	-4,649	<b>0,000</b> <sup>b</sup>
	Sham	65,98±21,44 (22,5-100)	69,02±19,46 (45-100)	-1,490	0,136 <sup>a</sup>		
Genel Sağlık	Aktif	53,26±18,56 (30-90)	64,13±14,67 (45-90)	-3,684	<b>0,000</b> <sup>a</sup>	-4,069	<b>0,000</b> <sup>b</sup>
	Sham	51,74±14,97 (5-85)	49,78±14,50 (20-85)	-1,282	0,200 <sup>a</sup>		
Sağlık Değişimi	Aktif	41,30±20,79 (0-100)	59,78±14,58 (50-100)	-3,314	<b>0,001</b> <sup>a</sup>	-2,327	<b>0,020</b> <sup>b</sup>
	Sham	42,39±24,35 (25-100)	48,91±21,95 (25-100)	-2,449	<b>0,014</b> <sup>a</sup>		

<sup>a</sup>Wilcoxon signed rank test; <sup>b</sup>Mann-Whitney U test; p<0,05

Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum; T.Ö: Tedavi Öncesi; T.S: Tedavi Sonrası  
SF-36: Kısa Form-36

## 7. TARTIŞMA

HT tanılı olgularda LT4 tedavisi ile kombine uygulanan DDLT'nin tiroid fonksiyonları, OS, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla yapılan araştırmamız randomize, tek kör, sham kontrollü olarak gerçekleştirildi. Çalışmamızın sonucunda aktif ve sham tedavi grubunda tedavi sonrası üçüncü ayda boyun çevresi ölçümlerinde, ağrı ve genel yorgunluk hissinde, oksidan ve antioksidan biyobelirteç seviyelerinde, yorgunluk düzeyinde, davranışsal durum ve yaşam kalitesinde anlamlı oranda düzelme saptandı. Her iki grupta da tedavi sonunda LT4 replasman ihtiyacında, tiroid fonksiyonları ve otoimmünitesinde anlamlı değişme olmadı. Aktif tedavi grubunda sham kontrollü gruba göre kilo, BKİ, bel ve kalça çevresi ölçümleri, ağrı ve genel yorgunluk hissi, fiziksel aktivite düzeyi, el bileği kavrama kuvveti, antioksidan GSH seviyeleri, yorgunluk düzeyi, uyku kalitesi, gündüz uykululuk hali, davranışsal durum ve yaşam kalitesi değişkenleri daha fazla iyileşme gösterdi.

### 7. 1. Bireylerin Fiziksel ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler

HT, hipotiroidizme yol açan en yaygın endokrin ve otoimmün hastalık olarak kabul edilir (155). Hipotiroidizmin, fiziksel aktiviteden bağımsız olarak azalmış termojenez, azalmış metabolik hız, daha yüksek BKİ ve obezite prevalansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Subklinik hipotiroidizm şeklindeki hafif tiroid fonksiyon bozukluğunun bile vücut ağırlığında önemli değişikliklere yol açabileceğini ve dolayısıyla aşırı kilo ve obezite için bir risk faktörü olduğunu gösteren klinik kanıtlar vardır. Bununla birlikte, hipotiroidizm ve obezite arasındaki ilişki hala tartışılmaktadır (156). Marzullo ve ark. (157) obezite, leptin, otoimmünite ve hipotiroidizm arasındaki bağlantıya dair ilgi çekici bir hipotez ortaya atarak obezitenin patogenezinde otoimmün subklinik hipotiroidizimin rolünü desteklemiştir. Aynı zamanda, HT'de LT4 replasman tedavisi ile ötiroidizm sağlandıktan sonra bile kilo artışı ve obezitenin devam ettiği kaydedilmiştir. İlginç bir şekilde, yakın tarihli bir çalışmada, LT4 replasmanının TSH seviyelerinden bağımsız olarak daha yüksek BKİ ve yağlanma ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (158). Malczyk ve ark. (159) HT tanısı konan kadın hastaların (n=47) vücut kompozisyonu ile daha önce tiroid hastalıkları nedeniyle tedavi

görmemiş sağlıklı kadınların (n=65) vücut kompozisyonlarını karşılaştırdığı çalışmada, HT'li kadınlar, sağlıklı kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek vücut ağırlığı değerleri ve BKİ ile karakterize edilmiştir. Araştırmamızda ise, her iki grup LT4 hormon replasman tedavisi altındaydı. Hastaların %83'ünde kilo verememe şikayeti vardı. Aktif gruptaki bireylerin ortalama BKİ'si  $27,10 \pm 4,38$  ( $\text{kg/m}^2$ ), sham grupta ise BKİ  $25,76 \pm 4,39$  ( $\text{kg/m}^2$ ) idi. Dünya Sağlık Örgütü BKİ referans aralığına göre, 25-29,9 ( $\text{kg/m}^2$ ) aşırı kilolu, 30-39,9 ( $\text{kg/m}^2$ ) ise obez olarak kabul edilmektedir (160). Çalışmamızda da kabul edilen referanslara göre bireylerin %59'nun (n=27) BKİ'sinin normal beklenen düzeyden yüksek olduğu tespit edildi. Elde edilen sonuçlar literatürle benzer şekildedir.

Tiroid fonksiyon bozukluklarında kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olan kilo ve BKİ ile birlikte çevre ölçümlerinin değerlendirilmesi de önemlidir. Bel çevresi ve bel/kalça oranı abdominal yağ kütlesi için yaygın olarak kullanılan belirteçler iken, kalça çevresi subkutan yağ dokusunun daha spesifik bir ölçüsünü temsil eder. Çalışmalar, bel/kalça oranı ve bel çevresinin, BKİ'den daha doğru yağlanma miktarını temsil ettiğini bildirmiştir (161,162). Jung ve ark. (163) aşikar ve subklinik tiroid bozukluklarının prevalansını ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini araştırdığı çalışmada, obezitenin göstergesi olarak BKİ ve bel/kalça oranı ölçülmüştür. Tiroid fonksiyonu ile BKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır, ancak hipotiroidide bel/kalça oranı normal gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Pasandideh ve ark. (164) ise, hipotiroidili hastalarda (n=66) 8 haftalık LT4 replasman tedavisinden sonra metabolik ve antropometrik faktörleri incelemiştir. Sonuç ölçütleri arasında BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı, vücut yağ yüzdesi, fT4, trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein, açlık plazma glukoz ve insülin seviyeleri yer almıştır. Araştırmanın sonucunda hipotiroidili olgularda 8 haftalık replasman tedavisi sonrası bazı antropometrik indeksler (kilo, BKİ, bel çevresi, vücut yağ yüzdesi) azalmasına rağmen, metabolik indekslerde artış olmuştur. Son zamanlarda, yağ dokusu üzerinde DDLT'in etkinliği araştırılmış ve yağ dokusunun azaltılmasına yardımcı olan yenilikçi terapötik yöntemlerden biri olarak sunulmuştur. BKİ'si 30 ile 40  $\text{kg/m}^2$  arasında olan bireylerin kalça, uyluk ve karın çevresini azaltmak için DDLT'nin (532 nm) etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, obez bireyler 4 hafta boyunca haftada üç kez 30 dakikalık DDLT (n=28) ve plasebo



tedavileri (n=25) almak üzere randomize edilmiştir. 4 hafta sonra, DDLT ile tedavi edilen bireylerde, plasebo tedavi ile karşılaştırıldığında kombine ölçümlerde  $\geq 7,2$  cm azalma elde edilmiştir (165). Jackson ve ark. (166) yaptığı çalışmada da, 2 hafta boyunca toplam altı seans DDLT sonrası plasebo gruba kıyasla bel, kalça ve uyluk çevre ölçümlerinde değişiklik elde edilmiştir. Çalışmalarda hedef uygulama bölgesi; vücudun bel, karın ve uyluk gibi bölgelerinde subkutan yağ tabakasındaki adiposit hücreler olarak belirlenmiştir. Araştırmamızda ise, tiroid bezine uygulanan DDLT'nin fotobiyolojik ve biyostimülatör özelliğinin metabolizmayı hızlandıracağını varsaydık ve dolayısıyla HT'li hastalarda vücut ağırlığı, BKİ ve çevre ölçümleri üzerinde değişiklik elde etmeyi hedefledik. Literatürde lazerin doğrudan yağ dokusunu hedeflediği lipoliz yoluyla ve çalışmamızda ise, tiroid bezini aktive etmesiyle obezite tedavisinde yeri olabileceği görüşündeyiz.

Boyun çevresi ile tiroid arasındaki yakın anatomik pozisyon göz önüne alındığında, boyun çevresi sıklıkla tiroid hacminin dolaylı olarak değerlendirilmesi için cerrahi bir ölçüm indeksi olarak kullanılır. Boyun çevresi, BKİ ve bel çevresi ile karşılaştırıldığında üst vücut obezitesini belirlemede özel bir avantaja sahiptir (188). Obezite için boyun çevresinin kadınlarda  $>34$  cm, erkeklerde ise  $>37$  cm olması risk faktörü olarak kabul edilir (167). Birkaç çalışma, subklinik hipotiroidizmi olanlarla ötiroid bireylerin boyun çevresi değerlerini karşılaştırmıştır (168,169). Belen ve ark. (168) subklinik hipotiroidi hastalarında, boyun çevresinin cinsiyetle eşleştirilmiş sağlıklı kişilerden anlamlı derecede daha yüksek olduğunu gözlemlemiştir. Mousa ve ark. (170) ötiroid HT tanılı (n=99) ve otoimmün kanıtı olmayan sağlıklı (n=202) katılımcıların yağ dağılımını ve metabolik profilini inceledikleri çalışmada, metabolik değişkenlerle birlikte bel, kalça, boyun çevresi ölçümleri ve bel/kalça oranı değerlendirilmiştir. Araştırmanın sonucunda, HT'li hastalarda kilo alımı sıklıkla görülse de, tiroid fonksiyon testleri ötiroid aralığında olan bireylerin, otoimmünitesi olmayan kişilere kıyasla benzer metabolik ve antropometrik ölçümlere sahip olduğu kaydedilmiştir. Kasimoğlu (171) LT4 tedavisi alan (n=39) ve tedavi almayan (n=39) ötiroid HT'li bireyler ile sağlıklı kontrollerin (n=44) beslenme durumunu, biyokimyasal parametrelerini ve antropometrik ölçümlerini değerlendirmiştir. HT'li bireylerin boyun çevresi oldukça yüksek bulunurken, kas kütlesi düşük bulunmuştur. BKİ, vücut yağ oranı, yağ ağırlığı, toplam vücut su oranı, bel çevresi, kalça çevresi ve

bel/kalça oranı değerleri arasında istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda, tedavi sonunda DDLT aktif grupta kilo, BKİ, bel/kalça oranı, bel, kalça ve boyun çevresi ölçümlerinde anlamlı azalma bulundu. Sham grupta ise, sadece boyun çevresi ölçümlerinde anlamlı azalma tespit edildi. Aktif gruptaki bireylerin fiziksel aktivite düzeyindeki olumlu değişimin ve DDLT ile tiroid bezinin aktivite edilmesinin bu sonucu oluşturduğunu düşünmekteyiz. Boyun çevresi ölçümlerinde her iki gruptaki azalma ise, lazer ile birlikte tiroid bezinin lokal stimülasyonunun tiroid hacmi üzerindeki dolaylı etkisiyle meydana gelmiş olabilir.

## **7. 2. Bireylerin Ağrı Düzeyi ve Genel Yorgunluk Hissine İlişkin Veriler**

Nöromusküler semptomların tiroid disfonksiyonu ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Şiddetli yorgunluk, kötü uyku kalitesi, kas ağrısı ve eklem hassasiyeti gibi bazı HT semptomları sıklıkla hipotiroidizm ile ilgili olmayıp, daha ziyade otoimmün hastalığın kendisi ile ilgili engelleyici bir semptom yükü olarak devam eder (172). Literatürde konnektif doku hastalıkları, birçok romatizmal durum, fibromiyalji ve kronik yaygın ağrının HT ile ilişkisi üzerine durulmuştur (173). Giuffrida ve ark. (174) tiroid fonksiyon durumundan bağımsız olarak HT tanısı yeni almış hastaların (467 kadın, 33 erkek) %20'sinde, teşhis edilen diğer sistemik komorbiditelerin yokluğunda non-spesifik romatizmal belirti ve semptomlara dair klinik kanıtlar bulmuştur. Jordan ve ark. (172) tarafından 2021 yılında yayınlanan çalışmada ise, ötiroid HT hastalarında nöromusküler semptomların prevalansı, objektif ve sübjektif motor yorgunluk araştırılmıştır. Tiroid replasman tedavisi altında olan 24 HT'li hastanın %54'ü fiziksel yorgunluk, %29'u kramp ve %21'ise myalji gibi semptomlar bildirmiştir. Katılımcıların %50'si proksimal kas ağrısı, %25'i ise boyun ağrısı yaşadığını kaydetmiştir. HT'li olgularda kontrollere kıyasla ağrı ve yorgunluk algısının önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Bazzichi ve ark. (175) yaptığı çalışmada ise, sadece subklinik hipotiroidi olan hastalara kıyasla HT hastalarında klinik semptom insidansının, GAS ağrı ve GAS yorgunluk değişkenlerinin önemli ölçüde daha yüksek değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise, LT4 tedavisi alan HT tanılı hastaların önemli bir yüzdesinin yorgunluk, kas güçsüzlüğü, kas krampları ve myalji gibi semptomlara sahip olduğu tespit edildi. Ağrı ve genel yorgunluk hissinin

değerlendirilmesinde GAS ve vücut diyagramı kullanıldı. Vücut diyagramında katılımcıların büyük bir kısmı boyun, sırt ve bel bölgelerinde ağrı yaşadığını kaydetti.

Aarflot ve Bruusgaard (176), TRH anormal düzenlenmesinin, otoimmün tiroiditli hastalarda anormal ağrı algısını modüle edebileceğini öne sürerek, tiroid otoimmünitesi ile kronik yaygın ağrı arasında önemli bir ilişki olduğunu belirtmiştir. Kronik ağrı sendromlarının oluşumunda inflamasyonun ve inflamatuvar sitokinlerin rolü çok iyi bilinmektedir (177). IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) dahil olmak üzere birçok sitokin, hiperaljeziye neden olmakla ilişkilidir. Ağrıya aracılık eden ve kronik ağrı sendromlarına katkıda bulunan bradikinin, prostaglandinler, büyüme faktörleri, NO ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda başka inflamatuvar yan üründe vardır (178). Klinik çıkarım, altta yatan herhangi bir inflamatuvar durumun maksimum tedavisinin, inflamasyonun neden olduğu veya arttırdığı yaygın ağrıyı iyileştireceğidir (179). HT hastalarında tiroid folliküler hücre hasarına öncelikle T hücreleri aracılık eder. Ek olarak, sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6), kemokinler ve tiroid otoantikörleri otoimmün yanıtın artmasına katkıda bulunur (180). Araştırmalarda, DDLT'nin, gen ekspresyonunu inhibe ettiği ve TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin serum konsantrasyonlarını azalttığı tespit edilmiştir (181). Çalışmamızda DDLT aktif ve sham tedavi gruplarında, ağrı ve genel yorgunluk hissinde tedavi sonrası azalma tespit edildi. Gruplar arası karşılaştırmada ise, ağrı ve yorgunluk hissi aktif grup lehine iyileşme gösterdi. Bu durum kronik yaygın ağrının patogenezinde önemli rol oynayan sitokinlerin ve inflamatuvar yan ürünlerin DDLT uygulamasının etkisiyle azaltılabileceğine dayanabilir. Aynı zamanda elde edilen sonuçlar, plasebo olarak da etki meydana geldiğini göstermektedir.

### **7. 3. Bireylerin Fiziksel Aktivite Düzeyine İlişkin Veriler**

Fiziksel aktivite, iskelet kaslarının kasılması sonucu ortaya çıkan, enerji harcanmasıyla sonuçlanan herhangi bir vücut hareketi olarak tanımlanır. Literatürde HT'li hastaların fiziksel aktivite düzeyi ile ilgili veriler sınırlıdır, ancak genel olarak kronik hastalığa (otoimmün hastalıklar dahil) sahip bireylerin normal popülasyona kıyasla fiziksel olarak daha az aktif olma eğiliminde olduğu belirtilmiştir (182). Tanrıverdi ve ark. (183) subklinik hipotiroidili kadınlar ve sağlıklı kontroller arasındaki fiziksel aktivite düzeylerini karşılaştırmak ve fiziksel aktivite ile ilişkili

faktörleri araştırmak amacıyla yaptığı çalışmada, subklinik hipotiroidili kadınlarda fiziksel aktivite süresi ve adım sayısı, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Aynı zamanda fiziksel aktivitenin kas güçsüzlüğü, yorgunluk ve fonksiyonel egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Tiroid hormon replasman tedavisi altında olan primer hipotiroidili hastalarda fiziksel aktivite ve egzersize katılım kısıtlamalarının araştırıldığı diğer bir çalışmaya, 1,724 hipotiroidili kadın hasta (ort. yaş: 53,0±11,6) ve 1,802 sağlıklı kontrol (ort. yaş: 52,6±13,2) dahil edilmiştir. Hastaların üçte ikisi hipotiroidizmin, fiziksel aktivite performanslarını sınırladığını bildirmiştir. Egzersiz intoleransı ve kısıtlamaları HT kaynaklı hipotiroidili hastalarda, diğer etiyolojilerden kaynaklı hipotiroidizmi olan hastalardan daha belirgin bulunmuştur (184). Genel olarak, hipotiroidizmde yeterli hormon replasman tedavisinin yaşam kalitesini iyileştireceği, dinlenme ve egzersiz sırasında kardiyovasküler, solunum ve kas fonksiyonlarındaki bozulmaları tersine çevireceği belirtilmektedir (185). Ancak, LT4 tedavisi alan hastaların yaklaşık %10-15'i, fiziksel kısıtlamalar ve egzersiz intoleransı yaşamaya devam etmektedir (186). Son yıllarda literatürde, insanlarda kas performansını artırmada DDLT'nin etkinliği konusunda bazı çalışmalar yapılmıştır. Yazarlar, DDLT'nin etkisiyle sağlanan gelişmiş fiziksel performansın daha düşük kreatin kinaz aktivitesinin, artan antioksidan seviyelerinin, mikro sirkülasyonun ve laktat uzaklaştırmadaki iyileşmenin bir sonucu olabileceğini düşünmüşlerdir (187). Bu hipotezlere ek olarak, DDLT'nin mitokondrilerle yakın bir ilişkisi olduğuna, onların büyümesini ve/veya daha kk mitokondrilerin kaynaşmasını sağlayarak dev mitokondrileri oluşturduğuna ve sonuç olarak dokulardaki mitokondri yoğunluğunu arttırdığına dair güçlü kanıtlar vardır (188). Çalışmamızda DDLT aktif gruptaki bireylerin tedavi sonrasında yürüme ve toplam aktivite skorlarında artış görüldü. Sham grubunda ise fiziksel aktivite skorları değişmedi. Araştırmamızda fiziksel aktivite seviyesindeki bu artışın, DDLT'nin hüresel mitokondri ile etkileşime girip, yapısal ve metabolik değişiklikleri uyarmasına ve metabolik süreçler için enerji sentezini arttırmasına dayalı olabileceği dşnld.

#### 7. 4. Bireylerin El Kavrama Kuvvetine İlişkin Veriler

İskelet kası, insan yaşamında postür ve fiziksel aktivitelerin sürdürülmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca, iskelet kası tüm vücudun enerji metabolizmasını etkileyen önemli bir endokrin organdır (189). Tiroid hormonları iskelet kası kasılma fonksiyonu, miyogenez ve biyoenerjetik metabolizma için çok önemlidir. Tiroid disfonksiyonu ile iskelet kası kütlesi ve fonksiyonunda değişiklikler meydana gelir. Duyff ve ark. (190) yeni tanı almış hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarında nöromüsküler belirti ve semptomlarını incelediği çalışmada, hastalar klinik olarak el dinamometresi ve elektrodiaoz ile değerlendirilmiştir. Hipotiroidili hastaların %79'unda nöromüsküler şikayetler, %58'inde ise kavrama kuvvetinde güçsüzlük tespit edilmiştir. Gallo ve ark. (191) yaptığı yakın tarihli bir klinik çalışmada, subklinik hipotiroidili hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük el kavrama kuvvetine doğru bir eğilim tespit edilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada ise, subklinik hipotiroidili hastalarda sağlıklı gönüllere kıyasla el kavrama kuvveti ve kuadriseps kas gücü daha düşük bulunmuştur (183). El kavrama kuvveti, genel kas gücünü belirtmek için kullanılan basit, hızlı ve ucuz bir ölçümdür ve bu ölçümün sağlıkla ilgili bir prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir. Kavrama kuvvetini ölçmek için ekipman ve protokol seçiminde geniş bir çeşitlilik vardır. Jamar el dinamometresi, değerlendiriciler arası güvenilirliğe sahip en yaygın kullanılan araçtır (192). Araştırmamızda da, el bileği kavrama kuvvetini değerlendirmek için Jamar el dinamometresi kullanıldı.

Stott ve ark. (193) yaş ortalaması 74,4 yıl olan subklinik hipotiroidili 396 kadın hastayı dahil ettiği randomize, plasebo, çift kör, paralel gruplu çalışmada, LT4 tedavisinin klinik yararları incelenmiştir. Araştırmanın sonucunda, LT4 tedavisi grubunda el kavrama kuvvetinin plaseboya göre değişmediği belirtilmiştir. Literatürde, DDLT'nin biyoenerjetik kas aktivasyonu üzerinde etkili olduğu ve bu etkilerin fiziksel aktiviteler sırasında performansı değiştirebileceği tespit edilmiştir. Hücre içi ATP sentezinin artması, DDLT'nin insanlarda kas performansı üzerindeki faydalı etkilerini açıklamak için merkezi bir nokta olarak kabul edilmiştir. Bu enerjik gelişme, çoğunlukla gelişmiş bir oksidatif metabolizma ile ilgili görünmektedir (194). Barbosa ve ark. (195) sağlıklı kişilerde DDLT'nin kavrama kuvveti üzerindeki etkilerini

değerlendirdiği çalışmada, 904 nm dalga boyunda el bileği derin fleksör kaslarına uygulanan lazerin kavrama gücünü (Jamar) arttırmada etkili olduğu belirtilmiştir. DDLT'nin kavrama kuvveti üzerindeki etkinliğine dair yapılan diğer çalışmalarda, çoğunlukla ortopedik problemlerde kasa yönelik uygulamalar yapılmıştır (196). Bildiğimiz kadarıyla, araştırmamız, HT hastalarında LT4 tedavisi ile kombine tiroid bezine uygulanan DDLT'nin klinik semptomlar üzerindeki etkilerini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda, tedavi sonrası el bileği kavrama kuvveti aktif grup lehine artış gösterdi. Tiroid bezine uygulanan DDLT ile mitokondriyal fonksiyonun uyarılması sonucu (enerji çıkışı ve redoks durumu), enerji metabolizmasının olumlu etkilenmesinin kavrama kuvvetindeki artışı desteklediğini düşünmekteyiz.

### **7. 5. Bireylerin Tiroid Fonksiyonları ve Otoimmünesine İlişkin Veriler**

DDLT iyonlaştırıcı radyasyon içermeyen, basit ve non-invaziv bir uygulamadır. Etkisi, tiroid dokuları da dahil olmak üzere birçok dokuda incelenmiştir (138). Elektron mikroskobu çalışmaları, DDLT kullanımının farelerin tiroid parankiminde hasara neden olmadığını göstermiştir (137). Ayrıca, sıçanlarda DDLT, gama ışınımının tiroid bezi üzerindeki zararlı etkilerini iyileştirmiştir (197). İnsanlarda ise, Höfling ve ark. (139) tarafından kronik otoimmün tiroidit tanılı hastalarda DDLT'nin etkinliğinin değerlendirildiği ilk pilot çalışma, 2010 yılında yayınlanmıştır. Araştırmaya, HT'ye bağlı hipotiroidisi olan, LT4 tedavisi alan 15 hasta (ort yaş: 44,87) dahil edilmiştir. Hastalara tiroid bezi üzerine, 38-108 J/cm<sup>2</sup> aralığında akıcılık ile sürekli modda noktasal (n=8) ve süpürme tekniği (n=7) kullanılarak haftada 2 gün 5 hafta süre ile 10 seans DDLT (GaAlAs-830 nm, çıkış gücü 50 mW) uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası tiroid fonksiyonları, tiroid otoantikör konsantrasyonları ve tiroid ultrason parametreleri değerlendirilmiştir. Tedaviden 30 gün sonra tüm hastalarda LT4 kesilmiş ve ihtiyaç duyulduğunda ise klinik ve laboratuvar hipotiroidizmi olan hastalara hormonları normal seviyelere ulaşana kadar kademeli olarak LT4 yeniden verilmiştir. Araştırmacılar DDLT'nin HT hastalarındaki ilk sonuçlarının LT4 ihtiyacında azalmaya, anti-TPO seviyelerinde düşüşe ve tiroid ultrasonografisinde parankimal ekojenitede bir artışa neden olduğunu saptayarak, tiroid fonksiyonunun iyileşmesini desteklediğini göstermiştir. Sonuçların cesaret verici olduğunu ancak, ön sonuçları doğrulamak için randomize kontrollü çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır (139).

Bu çalışmanın ardından, 2013 yılında aynı araştırmacı grubu DDLT'nin tiroid fonksiyonu, antitiroid antikorları ve ultrasonografik kriterler üzerindeki etkinliğini değerlendirdiği randomize plasebo kontrollü çalışmayı yayınlamıştır (18). Araştırmaya, 20-60 yaşları arasında HT'ye bağlı hipotiroidisi olan, stabil dozlarda LT4 tedavisi alan, serum T3 ve T4 seviyeleri normale yakın aralıkta olan 43 hasta dahil edilmiştir. Dahil edilen bireyler randomize olarak aktif DDLT (n=23) ve plasebo (n=20) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Her iki gruba da 5 hafta boyunca haftada iki kez 10 seans olmak üzere tedavi uygulanmıştır. DDLT grubu 50 mW çıkış gücü, 707 J/cm<sup>2</sup>'lik bir akış (her uygulama noktasında 40 s) ve 17,68 W/cm<sup>2</sup>'lik bir ışınımında sürekli emisyon modunda noktasal yöntem kullanılarak 0,002827 cm<sup>2</sup> ışın alanına sahip sürekli dalga diyot lazer cihazı ile (830 nm) tedavi edilmiştir. Her noktada biriken total enerji 2 J olarak hesaplanmıştır. Plasebo grupta ise lazer ışınından ayırt edilemeyen 0,1 mW çıkış gücü, 1,41 J/cm<sup>2</sup> akış ve 0.03536 W/cm<sup>2</sup> ışına ile sıradan lazer olmayan bir kırmızı ışığın kullanılması dışında, aynı yöntem ve ekipman kullanılmıştır. Tedavi sonrası son seanstan 30 gün sonra tüm hastalarda LT4 kesilmiş ve hastalar 9 ay boyunca aralıklı olarak takip edilmiştir. Serum TSH, T3, T4, fT4, anti-TPO ve anti-Tg konsantrasyonları tedavi öncesi ve tedavi sonrası birinci, ikinci, üçüncü, altıncı ve dokuzuncu aylarda ölçülmüştür. İstatiksel analiz sonucunda, hipotiroidizmi tedavi etmek için gereken ortalama LT4 dozunda DDLT (38,59± 20,22 µg/gün) ve plasebo grup (106,88±22,90 µg/gün) arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. DDLT uygulanan hastalarda en az 9 ay süreyle LT4 gereksiniminde belirgin bir azalma gözlemlenmiştir. Plasebo grupta ise, takip döneminde LT4 ihtiyacında artış saptanmıştır. LT4'ün kesilmesinden 30 gün sonra, DDLT grubu hastalarının, plasebo grubuna göre daha düşük TSH ve daha yüksek fT4 ortalama konsantrasyonları sergiledikleri bulunmuştur. Hastalar bu zaman aralığında LT4 replasmanı almadığından, TSH ve fT4 konsantrasyonlarının, tiroid fonksiyonunun objektif ve doğrudan göstergeleri olarak kullanılabilceği kaydedilmiştir. Dolayısıyla, bu sonuçların follikül hücrelerinin rejenerasyonu ile ilişkili olarak DDLT alan hastaların, takip süresinin 30. gününde tiroid fonksiyonundaki iyileşmeyi desteklediği belirtilmiştir. Takip periyodunun dokuzuncu ayında ise, DDLT grubunda anti-TPO konsantrasyonlarında azalma gözlemlenmekle birlikte, anti-Tg konsantrasyonlarında azalma saptanmamıştır. Sonuç olarak, DDLT'nin HT'ye bağlı hipotiroidizmi olan

hastalarda tiroid fonksiyonunu iyileştirmede, anti-TPO aracılı otoimmüniteyi azaltmada ve tiroid ekojenitesini artırmada etkili olduğu rapor edilmiştir. Aynı zamanda HT kronik bir hastalık olduğu için DDLT'nin tiroid fonksiyonu ve antitiroid antikoru üzerindeki gözlemlenen etkilerinin muhtemelen geçici olabileceği, otoimmün yanıtın yoğunluğu ve parankimal lezyonun derecesi gibi çeşitli bireysel faktörlere bağlı olarak sonraki uygulamaların gerekli olabileceği vurgulanmıştır. Araştırmamız da benzer şekilde randomize, sham kontrollü olarak planlandı. Tedavi öncesi ve sonrası üçüncü ayda tiroid fonksiyon testleri ve antikoru değerlendirildi. Her iki grupta da tedavi sonrası TSH, fT3, fT4, anti-TPO ve anti-Tg seviyelerinde anlamlı değişiklik tespit edilmedi, ancak tedavi sonrası daha düşük TSH ve daha yüksek fT3, fT4 değerlerine eğilim gözlemlendi. Bu durum çalışma izlem sürecinde hastaların aynı ilaç dozunda devam etmesinden kaynaklanabilir. Aynı zamanda çalışmada kullanılan DDLT parametrelerinin ve tedavi süresinin farklı olmasının sonuçlar üzerinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Daha uzun süreli takip süresi farklı sonuçlara ulaştırabilir.

Erçetin ve ark. (123) HT tanısı konan hastalarda (ort yaş:  $37 \pm 8$ ) DDLT'nin tiroid fonksiyonları, tiroid otoantikor seviyeleri ve hormon replasman ihtiyaçları üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Araştırmaya hipotiroidi nedeniyle LT4 hormon replasman tedavisi alan, serum T3, T4 ve TSH konsantrasyonları normal aralıkta olan 350 hasta dahil edilmiştir. Hastalar 2 gruba ayrılmıştır: Grup 1 (n = 210) DDLT, D vitamini, demir ve Se gibi diyet takviyesi altında takip edilirken; Grup 2 (n = 140) sadece diyet takviyesi almıştır. Olguların LT4 replasman düzeyleri, T3, T4, TSH seviyeleri, T3/T4 oranı ve tiroid otoantikor düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası üçüncü ayda değerlendirilmiştir. DDLT çıkış gücü 100 mW, dalga boyu 850 nm ve güç yoğunluğu  $1,43 \text{ W/cm}^2$  olarak 8 hedef noktaya (sağ ve sol tiroid loblarının süperior, mediolateral, inferior sınırı, isthmusun sağ ve sol tarafı) uygulanmıştır. Her uygulama noktasında radyant enerji 2 J olacak şekilde ve 20 s sürmüştür. Kümülatif doz 96 J hesaplanarak, hastaların günde iki kez toplam 3 gün, altı seans olmak üzere tedavisi devam etmiştir. Çalışmamızda da belirtilen araştırmayla benzer şekilde aynı parametreler, kümülatif doz ve dalga boyu kullanıldı ancak hastalarımızın tedavi ve takip süresi farklıydı. Bu yönüyle araştırmamızda farklı bir tedavi protokolünün etkisi



incelendi. Aynı zamanda, tedavi altındaki HT'li bireylerde lazer sham kontrollü uygulanarak tek başına etkinliği değerlendirildi.

Erçetin ve ark. (123), araştırmalarının sonucunda her iki grupta da anti-TPO seviyelerinde azalma bulmuştur. Ancak, Grup 1'deki antikor düzeylerinin DDLT'nin anti-inflamatuar etkilerine bağlı olarak Grup 2'ye göre anlamlı derecede düşük olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmanın sonuçlarında, katılımcıların tedavi sonrasında LT4 replasman ihtiyaında azalma tespit edilmiştir. 60 hastanın (%28) nc ayın sonunda LT4 kullanmayı tamamen bıraktığı rapor edilmiştir. Höfling ve ark. (18) randomize-plasebo kontrollü çalışmasında da LT4 bırakma oranı %47 olarak saptanmıştır. Araştırmamızda ise, her iki grubun tedavi sonrası LT4 replasman dozlarında anlamlı değişiklik saptanmadı. Aktif grupta üçüncü ayın sonunda iki hastanın ilaç dozunda azalma meydana gelirken, plasebo grupta hastaların hiçbirinde ilaç dozunda değişiklik yapılmadı. Yukarıda söz konusu olan çalışmalara dahil edilmiş katılımcı sayısı, katılımcıların demografik özellikleri, yaşam şekli ve diyet destek parametrelerinin araştırmamızda aksine bulunan sonuçlar üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

## **7. 6. Bireylerin Oksidatif Stres Düzeyine İlişkin Veriler**

Serbest radikal oluşumu ve antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak OS, tiroid hastalıkları da dahil olmak üzere çeşitli patolojilerde rol oynar (198). Literatürde OS ile HT arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. HT'li hastalarda kullanılan OS belirteçleri değişmesine rağmen, tüm çalışmalarda HT'de OS'nin arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca, tiroidizm, subklinik hipotiroidizm ve aşıkar hipotiroidizm gibi tiroid fonksiyonel durumundan bağımsız olarak yüksek OS'nin mevcut olduğu kaydedilmiştir (6,97,199). Subklinik ve aşıkar hipotiroidizmi karşılaştıran çalışmalar, aşıkar hipotiroidi hastalarında OS düzeylerinin giderek arttığını ve antioksidan savunma mekanizmalarının daha az etkili olduğunu göstermiştir (200,201). Ateş ve ark. (97) HT'li 124 hastada tiroid otoantikoru ve OS parametreleri arasındaki ilişkiyi ötiroid, subklinik ve aşıkar hipotiroidi evrelerinde incelemiştir. Olguların 93' yeni HT tanısı almış (tiroid, subklinik hipotiroidi ve aşıkar hipotiroidi alt gruplarının her birinde 31 hasta), 31'i ise daha önce herhangi bir tedavi almamış ve sağlıklı gönüllü olarak belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda, aşıkar hipotiroidi grubunda diğer gruplara göre TOS ve OSİ

düzeyleri daha yüksek, TAK, total tiyol ve arilesteraz düzeyleri daha düşük bulunmuştur. HT'li hastalarda tüm alt gruplarda TOS ve OSİ seviyelerinin arttığı ve TAK seviyelerinin ise önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. Baser ve ark. (6) 35 HT'li ve 35 sağlıklı bireyi dahil ederek OS'yi değerlendirdiği çalışmada, serum oksidatif seviyesi TAK, TOS, iskemik modifiye albümin ve oksitlenmiş-düşük yoğunluklu lipoprotein seviyelerinin ölçülmesiyle belirlenmiştir. Sağlıklı kontrollere kıyasla, ötiroid HT hastalarında daha düşük TAK, daha yüksek TOS ve iskemik modifiye albümin düzeyleri bildirilmiştir. Sonuç olarak, HT'li hastalarda tiroid fonksiyonlarından bağımsız olarak oksidanların arttığı, antioksidanların ise azaldığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda artmış OS'nin tiroid otoimmünitesinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (6). Yeni HT tanısı almış ötiroid hastalar üzerinde yapılan yakın tarihli bir çalışmada ise, kontrollere kıyasla HT'li hastalarda oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlara doğru kaydığı bildirilmiştir (199). Araştırmamızda ise, vücudun genel oksidan düzeyinin antioksidan kapasiteye bölünmesi ile elde edilen OSİ hesaplandı ve referans değeri 0-3 arasında kabul edildi. Başlangıçta aktif grubun ortalama OSİ'si  $4,19 \pm 1,05$ , sham grupta ise  $4,42 \pm 1,15$  idi.

Yeni tanı almış hipotiroidili HT hastalarında LT4 replasman tedavisinin etkisini değerlendiren çalışmalar, hastaların ötiroid hale geldiklerinde oksidatif durumlarında bir iyileşme olduğunu göstermiştir (77,202). Ateş ve ark. (77) HT'li hastalarda LT4 replasman tedavisinin OS üzerindeki etkilerini araştırmak için yaptığı diğer bir araştırmaya, yakın zamanda HT ile ilişkili hipotiroidi tanısı konan ve daha önce hiç tedavi görmemiş 36 hasta, 36 sağlıklı kontrol dahil etmiştir. Teşhis sonrası hipotiroidili hastalara TSH düzeyine göre günlük doz titre edilerek LT4 replasmanı başlanılmıştır. Çalışma grubundan başlangıçta ve tedaviye başlandıktan 6 ay sonra venöz serum örnekleri alınmıştır. OS'nin değerlendirilmesinde TAK, TOS, total tiyol, arilesteraz, paraoksonaz 1 (PON1) ve OSİ parametreleri kullanılmıştır. Araştırmanın sonucunda, LT4 replasmanı öncesi HT'li hastalarda kontrollere göre TOS ve OSİ düzeyleri daha yüksek, TAK düzeyleri ise daha düşük olarak saptanmıştır. LT4 tedavisi sonrası ise TAK, total tiyol, PON1 ve arilesteraz düzeyinde anlamlı artış, TOS ve OSİ parametrelerinde ise azalma tespit edilmiştir. Baskol ve ark. (203) primer hipotiroidili hastalarda 6 aylık LT4 replasmanından sonra MDA düzeylerinde azalma, PON ve SOD düzeylerinde ise artış bildirmiştir. Benzer şekilde, Erdamar ve ark. (202), iki

aylık LT4 replasmanından sonra MDA düzeylerinde azalma tespit etmiştir. Bununla birlikte, her iki çalışma yalnızca LT4 replasmanının bazı oksidan ve antioksidan moleküller üzerindeki etkilerini araştırmış ancak vücuttaki total oksidan ve antioksidan düzeyi değerlendirmemiştir. Çalışmamızda ise, OS'yi değerlendirmek için oksidan ve antioksidan belirteçlerle birlikte, vücuttaki oksidatif seviyelerin total durumunu yansıtan TAK, TOS ve OSİ kullanıldı.

Literatürde yapılan çalışmalar, HT hastalarında ROT'un arttığını ve antioksidan sistemde bozulmalar meydana geldiğini ortaya koymaktadır. Yukarıda belirtilen araştırmalar, LT4 tedavisinin OS'yi azaltıcı bir etkiye sahip olduğunu desteklemiştir, ancak bu çalışmalara yeni tanı almış hastalar dahil edilmiştir. Giannakou ve ark. (204) HT tanılı hastalarda LT4 replasmanı sırasında (ötiroid) OS düzeyinin, tedavi almayanlar ve kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmiştir. Benzer şekilde, aynı araştırmacı grubunun yaptığı diğer bir yayında ise, LT4 replasmanı altında HT'li kadınlarda OS'nin arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, normal BKİ, günlük meyve ve sebze tüketiminin OS'nin düşük seviyelerde tutulmasına katkıda bulunduğunu kaydetmiştir (205). Araştırmamıza ise, daha önce HT tanısı almış, LT4 tedavisi gören, ötiroid durumda olan hastalar dahil edildi.

Araştırmacılar, DDLT'nin OS parametrelerini etkileyebileceğini, ayrıca antioksidan enzimlerin aktivitesini ve ROT çıktısını değiştirebileceğini öne sürmüştür (206). Huang ve ark. (207) DDLT'nin, hücrelerin mitokondrilerinde bulunan fotonların absorpsiyonu yoluyla elektron taşınmasında iyileşmeye, mitokondriyal membran potansiyelinin artmasına ve daha fazla ATP üretimine yol açtığını belirtmiştir. Araştırmalarında, 810 nm dalga boyundaki DDLT'nin normal hücrelerde mitokondriyal membran potansiyelini arttırdığını, ROT'u yükselttiğini, oksidatif olarak stresli hücrelerde ise membran potansiyelini arttırdığını, yüksek ROT seviyelerini düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Bu verilerin, DDLT'in in-vitro hücrelerde ROT'u arttırırken, çeşitli lezyonlarda klinik OS'yi nasıl azalttığını açıklayabileceğini belirtmişlerdir. Firouzi ve ark. (208) hipotiroidizmi olan erkek sıçanlarda yaraları iyileştirmek için lazer ve LT4 tedavisinin kombine etkisini değerlendirmiştir. Mevcut çalışma, tek başına lazer tedavisinin hiçbir etkisi olmadığını, ancak LT4 ile kombine edildiğinde olumlu bir etki gösterdiğini belirtmiştir. Aynı zamanda hücrelerde OS

artışının, inflamasyon evresini uzattığı ve proliferasyon fazını geciktirdiği kaydedilmiştir. Kombine tedavinin antioksidanları arttırdığı ve ROT'u azalttığı tespit edilmiştir. Morcos ve ark. (197) albino ratlarda gama irradasyonu sonrası DDLT'nin (haftada iki kez, tiroid bölgesi üzerine 2 dakika boyunca altı doz He-Ne lazer) tiroid, karaciğer ve hematopoietik sistemde radyasyona bağlı oksidatif hasara karşı koruyucu bir etki sağlayıp sağlamayacağını araştırmıştır. Araştırmanın sonucunda tiroid ve karaciğer fonksiyonunda iyileşme tespit edilmiştir. Aynı zamanda DDLT alan gruplar da artan seans sayısı ile birlikte CAT aktivitesinde bir artış, NO seviyelerinde ise düşme saptanmıştır. Böylelikle, DDLT'nin OS'yi azaltarak irradasyon sonrası doku onarımını desteklediği ve antioksidan seviyeleri iyileştirdiği belirtilmiştir. HT'li hastalarda tiroid bezine uygulanan DDLT'nin OS üzerindeki etkinliğini inceleyen veriler kısıtlıdır. Araştırmamız HT'li hastalarda randomize sham kontrollü olarak DDLT'nin OS üzerindeki etkinliğini inceleyen ilk çalışmadır. Araştırmamızda, tedavi sonrası üçüncü ayda her iki grupta da oksidan hasarı gösteren MDA ve NO düzeylerinde azalma tespit edildi. Aktif grupta antioksidan kapasiteyi gösteren SOD, CAT ve GSH belirteçlerinde artış bulundu. Sham grubunda ise tedavi sonrası SOD ve GSH'ta artış saptandı. Aynı zamanda her iki grubun TAK değerlerinde artış, TOS ve OSİ değişkenlerinde ise azalma tespit edildi. Gruplar arası karşılaştırmada GSH düzeyleri aktif grup lehine, TOS ise, sham grubu lehine anlamlı iyileşme gösterdi. Çalışmamızda LT4 replasman tedavisi ile kombine DDLT'in oksidan seviyeleri azaltıp, antioksidan kapasiteyi artırarak OS'yi azalttığı sonucuna ulaşıldı. Bu etkilerin DDLT'in anti-inflamatuar ve mitokondriyal fotobiyostimülasyon etkisiyle hücrel redoks durumunu düzenlemesinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Sham grubunda ise, OS'nin azalması hem plasebo etki hem de tiroid bezine uygulanan lokal taktik stimülasyonun sonucu olabilir.

### **7. 7. Bireylerin Yorgunluk Düzeyine İlişkin Veriler**

Amerikan Otoimmün İlişkili Hastalıklar Derneği tarafından otoimmün ve ilgili bozuklukları olan bireylerle ilgili yakın zamanda bildirilen bir anket, bu popülasyonun birincil endişesinin yorgunluk olduğunu belirtmiştir. Ankete katılanların üçte ikisinden fazlası, yorgunluklarının derin, güçten düşürücü olduğunu ve basit günlük görevleri tamamlamalarını engellediğini bildirmiştir (209). Gerçekten de, gelişen literatür,

yorgunluğun otoimmün ile ilgili hastalıkların çoğunda ve ayrıca ilişkili immün yetmezlik bozuklukları olan kişilerde yaygın olduğunu göstermektedir. Şu anda, otoimmün hastalıkta yorgunluk yaşayan bireyler için etkili, uzun süreli tedaviler bulunmamaktadır. Bu durum kısmen, yorgunluktan sorumlu çoklu mekanizmalarla ilişkin sınırlamalardan kaynaklanmaktadır. Kanıtlar oksijen/besin kaynağı, metabolizma, ruh hali, motivasyon ve gündüz uyku hali dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik işlevlerin yorgunluğa katkıda bulunabileceğini göstermektedir. İlginç bir şekilde, inflamasyon, yorgunluğu modüle eden birçok faktör tarafından değiştirilir ve bunun tersi de geçerlidir. Artan kanıtlar, inflamasyonun yorgunluğa katkıda bulunan birincil faktör olduğunu göstermektedir. İnflamasyon, yorgunluğun uyarılmasında büyük bir rol oynadığından, otoimmün hastalığı olan kişilerde inflamatuvar yolların ve inflamasyon tarafından modüle edilen fizyolojik değişikliklerin, yorgunluk için tedavi edilebilir hedefler olması mantıklıdır. Tiroid hormon tedavisi alan HT tanılı hastalarda fiziksel işlev bozukluklarının bilinmesi önemlidir. Birçok hipotiroidi hastası, görünüşte yeterli hormon replasman tedavisi almasına rağmen, kalıcı yorgunluk ve yorgunluğa bağlı semptomlar yaşar (210). Araştırmamıza, dahil edilen tüm bireylerin birincil şikayeti sürekli yorgunluk, halsizlik ve gündüz uyku hali idi. Çalışmamızda DDLT'nin anti-inflamatuvar özelliğinin HT'li hastalarda yorgunluk şiddeti ve diğer ilişkili semptomlar üzerinde azaltıcı yönde etkili olmasını hedefledik.

Kas ağrısı ve hassasiyeti, yorgunluk, egzersiz kapasitesinde azalma ve soğuk intoleransı gibi fibromiyalji semptomlarının, hipotiroidizm gibi endokrin disfonksiyonu ile ilişki semptomlara benzer olduğu belirtilmiştir. Çoğu fibromiyalji vakasının tiroid üretimi veya kullanımındaki zorluklarla ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (211). Bazzichi ve ark. (212) fibromiyalji tanısı alan 120 hastada tiroid otoimmünitesini değerlendirmek ve klinik veriler ile semptomlar arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla yaptığı çalışmada, hastalarının yüksek bir yüzdesi tiroid antikor varlığı sergilemiştir; özellikle %41'inde en az bir tiroid antikor tespit edilmiştir. Gür ve ark. (213) fibromiyaljili tanılı hastalarda DDLT ve düşük doz amitriptilin tedavisinin klinik semptomlar ve yaşam kalitesi üzerindeki etkinliğini incelemek amacıyla yaptığı çalışmada, 75 fibromiyaljili hasta, aktif Ga-As lazer (25 hasta), plasebo lazer (25 hasta) ve amitriptilin tedavisine (25 hasta) rastgele ayrılmıştır. DDLT grubunda, hastalar hafta sonları hariç 2 hafta boyunca her hassas noktasında 3 dakika

boyunca, 2 J/cm<sup>2</sup> Ga-As lazer kullanılarak tedavi edilmiştir. Ağrı şiddeti ve yorgunluk gibi klinik parametrelerde lazer grubu lehine diğer gruplara göre anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ise, optimal ışınlama parametreleri kullanıldığında, DDLT'nin inflamatuvar reaksiyonları azaltma, yorgunluk düzeyini indirmeye ve kas onarımında iyileşme şeklinde olumlu etkilerini göstermiştir (214,215). Bu etkilerin arkasındaki mekanizmalar üzerine yapılan araştırmalar ise, DDLT'nin OS'yi azaltabileceğini, mitokondriyal fonksiyonu iyileştirdiğini, mitokondriyal solunum zincirini, ATP sentezini ve mikro dolaşımı uyardığını göstermektedir. Bu etkilerin, DDLT'nin iskelet kası yorgunluğunun gelişimini önleyip önleyemediğini ve iyileşmeyi sağlayıp sağlamadığını test etmek için gerekçe sağladığı kaydedilmiştir (216,217). Hofling ve ark. (16) kronik otoimmün tiroidit kaynaklı hipotiroidili hastalarında DDLT'nin tiroid vaskülarizasyonu üzerindeki etkilerini renkli Doppler ultrason parametreleri kullanarak değerlendirmiştir. Hipotiroidizm için LT4 replasmanı alan 43 hasta, 10 seans DDLT (n=23) ve 10 seans plasebo tedavisi (n=20) almak üzere randomize ayrılmıştır. Tiroid parankiminin vaskülaritesini doğrulamak için power Doppler yapılmıştır. Üst ve alt tiroid arterlerindeki sistolik tepe hızı ve direnç indeksi darbeleri Doppler ile ölçülmüştür. Tedavi sonrası power Doppler incelemesinde gözlenen tiroid loblarının normal vaskülarizasyon sıklığı, DDLT grubunda plasebo gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yazarlar, bu sonuçların, DDLT'nin tiroid parankim vaskülarizasyonunu iyileştirebileceğini belirtmiştir. Aynı araştırmacı grubunun bu popülasyonda DDLT'nin etkinliğini değerlendirdiği diğer çalışmalarda da, hastaların semptomlarına yönelik bir bilgi verilmemiştir. Ancak, DDLT'nin tiroid fonksiyonunu ve otoimmünitesini desteklediği kaydedilmiştir ve bu etkilerin DDLT'nin anti-inflamatuvar ve biyostimülasyon özelliğine bağlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (18,15). Çalışmamızda, HT hastalarında LT4 replasman tedavisi ile kombine tiroid bezine uygulanan DDLT sonrası, aktif ve sham grupta yorgunluk düzeyinde azalma gözlendi. Gruplar arası karşılaştırmada, aktif grup sham gruba göre daha fazla iyileşme gösterdi. Yorgunluk düzeyindeki azalmanın lazer ile birlikte inflamasyonun azalması ve mitokondriyal fonksiyonunun iyileşmesi neticesinde ortaya çıktığı sonucuna ulaşıldı.

## 7. 8. Bireylerin Uyku Kalitesi ve Gündüz Uykululuk Haline İlişkin Veriler

Uyku, sağlığın ve esenliğin korunmasında kilit bir role sahiptir. Tiroid disfonksiyonunun birçok vücut sistemini etkilediği bilinmesine rağmen, tiroid bozuklukları ile uyku fonksiyonu arasındaki ilişki tam olarak anlaşılammıştır. Uyku bozuklukları nadiren tiroid fonksiyon bozukluğunun tek semptomu olduğundan, bu bozuklukları olan hastalara tüm vücut tedavisi yaklaşımı sağlanırken, tiroid fonksiyonu ile uyku arasındaki ilişkiyi göz önünde bulundurmak önemlidir. Yapılan çalışmaların çoğunluğu, hipotiroidizm geliştiğinde uyku kalitesini değerlendirmiştir. Hipotiroidizm ve insomnia (uykusuzluk) arasında doğrudan bir biyokimyasal bağlantı kurulmasına rağmen, bazı çalışmalar tedavi edilmemiş subklinik hipotiroidizm ile kötü uyku kalitesi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (218). Song ve ark. (219) subklinik hipotiroidizmi olan kişilerin ötiroid bireylere kıyasla uyku latansında uzamaya, kısa uyku süresine ve düşük uyku kalitesi memnuniyetine sahip olduğunu göstermiştir. Söz konusu olan çalışmada, uyku kalitesini değerlendirmek için PUKİ kullanılmıştır. Bununla birlikte, Akatsu ve ark. (220) subklinik hipotiroidizm ile uyku kalitesi (PUKİ) arasında bir ilişki göstermemiştir. Her iki çalışmada da, düşük tiroid hormon düzeylerinin uyku kalitesini etkileyebileceğine dair gerçek mekanizmalar etkili bir şekilde araştırılmamış ve tanımlanmamıştır. Başka bir çalışma, yüksek serum TSH seviyelerine sahip hastaların, EUÖ'de normal TSH seviyelerine sahip olanlardan daha yüksek puanlar bildirdiğini tespit etmiştir (221). Hipotiroidizm ve insomnianın sıklıkla birlikte görülmesinin olası bir nedeni, tiroid hormonu eksikliği ile ilişkili semptomların uykusuzluğa katkıda bulunabilmesidir. Örneğin hipotiroidizm ile ilişkili kas ve eklem ağrısı, yorgunluk, soğuk intoleransı ve artan kaygı gibi semptomlar uyku problemlerine sebep olabilir. Tiroid disfonksiyonu ile ilişkili geniş semptom yelpazesi uyku sorunlarını kolaylıkla şiddetlendirebilir, kişinin kaliteli ve dinlendirici uykuya ulaşma yeteneğini azaltabilir (218). Kronik insomnia olan hastalarda lazer akupunkturun etkinliğini değerlendirmek için planlanan tek kör, randomize kontrollü bir çalışmada, DDLT müdahalesini takiben PUKİ ve EUÖ skorlarında önemli bir iyileşme saptanmıştır. Çalışmanın sonucu olarak uykuya dalma güçlüğü çeken, geceleri sık sık uyanan, kalitesiz uyku ve gündüz uyku hali epizodları yaşayan hastalarda lazer akupunkturun semptomları hafifletmede yardımcı, etkili bir müdahale olabileceği kaydedilmiştir (222). Araştırmamızda ise, aktif DDLT grubu sham

tedavisine göre uyku kalitesi ve gündüz uykuluk halinde anlamlı iyileşme gösterdi. Aktif DDLT'nin sham tedavi ile karşılaştırıldığında klinik semptomlar üzerinde (yorgunluk, ağrı, davranışsal durum) daha fazla etkili olmasının uyku kalitesini ve gündüz uykuluk halini iyileştirdiği sonucuna vardık.

## 7. 9. Bireylerin Davranışsal Durumuna İlişkin Veriler

Tiroid hormonu uyanıklık, biliş, ruh hali ve davranış dahil olmak üzere beyin fonksiyonlarını kritik bir şekilde kontrol eder. Tiroid disfonksiyonları ile duygudurum bozukluklarının, özellikle de depresyonun sıklıkla birlikte var olduğu bilinmektedir (223). Gold ve ark. (224) depresif bozukluğu olan hastaların %15'inde tiroid fonksiyon bozukluğu olduğunu saptamıştır. Aynı zamanda, Fountoulakis ve ark. (225) depresif hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla tiroid otoantikörleri tespit etmiştir. Tiroid bezindeki, çoğunlukla anti-TPO olan otoimmüitenin, azalmış yaşam kalitesi ve depresif bir ruh hali ile yakından bağlantılı olduğu bulunmuştur (112,226). Ancak, ilişkili olmadığını öne süren çelişkili çalışmalar da vardır (227). Birçok çalışma, HT'li hastalarda ötiroid duruma rağmen, psikososyal iyilik halinin azaldığını işaret etmektedir. Müssig ve ark. (228) yaptığı çalışmada stabil tiroid fonksiyonuna rağmen, pozitif TPO-Ab'li HT hastalarında, negatif TPO-Ab'li HT hastalarına kıyasla daha kötü bir fiziksel ve psikiyatrik iyilik hali tespit etmiştir. HT'li olgularda yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, kontrollere göre HT'li hastalarda yaşam boyu depresif epizodun, yaygın anksiyete problemlerinin ve sosyal fobi sıklığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (229). Aynı zamanda, HT'de depresif bozukluk riskinin, rutin testlerle tespit edilen tiroid fonksiyonundan bağımsız olduğu kaydedilmiştir. Ayhan ve ark. (230) tarafından HT'li hastalarda depresyon ve anksiyete bozukluk riskinin incelendiği çalışmaya, 51 ötiroid HT'li, 45 ötiroid endemik/non-endemik guatrli hasta ve 68 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Katılımcıların anksiyete ve depresyon düzeylerini belirlemek için BAÖ ve BDÖ kullanılmıştır. Araştırmanın sonucunda, depresyon ve duygu durum bozukluğunun prevalansı HT ve guatr hasta grubunda sağlıklı kişilere göre çok daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda da benzer anketler kullanılarak HT'li hastalarda anksiyete ve depresyon durumu değerlendirildi. Katılımcıların tedavi öncesi %43'ünde (n=20) depresyon riskinin arttığı, %28'inde (n=13) ise orta ve şiddetli düzeyde anksiyete durumu tespit edildi.



Son yıllarda, tiroid hormon replasmanından memnuniyetsizliğini ifade eden artan sayıda hasta var gibi görünmektedir. İngiliz Tiroid Vakfı'nın yayınladığı bültende, 204 katılımcı tiroid hastalığı tedavisini takiben devam eden psikolojik semptomlar bildirmiştir ve 54'ü tiroid fonksiyonları normal laboratuvar aralığında olmasına rağmen özellikle kötü hissettiğini belirtmiştir (231). Saravanan ve ark. (101) yaptığı toplum temelli çalışmada, normal TSH düzeyine titre edilen LT4 replasman tedavisi alan hastaların, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında psikolojik sağlıklarında önemli bozulma saptamıştır. Yazarlar, toplumda LT4 replasman tedavisinin yüksek prevalansı göz önüne alındığında, bu farklılıkların büyük olmasa da, önemli sayıda bireyde psikolojik morbiditeye katkıda bulunabileceğini belirtmiştir. Subklinik hipotiroidizmi olan erişkin hastalarda LT4 tedavisinin etkisine ilişkin dört çalışmanın incelendiği meta-analizde, depresif semptomlar için herhangi bir fayda bulunamamıştır (232). Aynı şekilde subklinik hipotiroidizmi olan 65 yaş ve üstü yetişkinlerde yapılan çalışmada, 12 aylık LT4 tedavisinin depresif semptom skorları üzerinde hiçbir klinik etkisi olmadığı kaydedilmiştir (233). Wekking ve ark. (12) ise, nörobilişsel işlevdeki (kognisyon ve duygudurum (depresyon ve anksiyete)) devamlı bozuklukların hem otoimmüniteye hem de başlı başına kronik bir hastalığa sahip olma bilincine bağlı olabileceğini belirtmiştir. Aynı zamanda enerji eksikliği, konsantrasyon güçlüğü ve yorgunluk ile karakterize edilen depresyonun, ATP biyosentezinin azalmasıyla kendini gösteren mitokondriyal disfonksiyon ile yakından ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Son yıllarda depresyon tedavisi için transkraniyal lazer uygulamasının nörotransmitter anormallikleri düzelterek ve prefrontal kortekste mitokondriyal fonksiyonu uyararak depresyon üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir (234). Başka bir çalışmada ise, anksiyete ve depresyonu olan üniversite öğrencilerinde 945 nm LED kullanılarak uygulanan transkraniyal fotobiyomodülasyonun klinik olarak anksiyete ve depresyonu azaltabileceği sonucuna ulaşılmıştır (235). Araştırmamızda ise, 850 nm dalga boyunda GaAIAs tip diyot lazer kullanılarak tiroid bezine lazer uygulaması yapıldı. Aktif ve sham DDLT gruplarında anksiyete ve depresyon düzeylerinde düşme tespit edildi. Gruplar arası fark analizlerinde ise, aktif grup sham tedavi grubuna göre daha fazla iyileşme gösterdi. Tiroid bezinin santral sinir sistemi ve mitokondrilerin fonksiyonu ile ilişkisini dikkate aldığımızda, tiroid

bezine uygulanan DDLT'nin anti-oksidasyon ve anti-inflamatuar uyarıcı özellikleri ile davranışsal durumu değiştirebileceğini gözlemledik.

## **7. 10. Bireylerin Yaşam Kalitesine İlişkin Veriler**

Kronik bir hastalığın, hastanın günlük yaşamı üzerindeki etkisini bilmek çok önemlidir. HT gibi kronik bir problemi tedavi ederken farklı faktörler nedeniyle kişisel sağlığın zihinsel ve fiziksel boyutlarının etkilendiği, hastaların yaşam kalitesinin düştüğü iyi bilinmektedir. Özellikle bireylerde kronik bir hastalığa sahip olma ve yaşam boyu tiroid ilaçlarına bağımlılık farkındalığı, hastaları daha mutsuz ve daha az sağlıklı hale getirebilir. Çalışmaların çoğu, hipotiroidizmin artan semptom yükü ve düşük yaşam kalitesi için ana faktör olduğuna işaret etmiştir (236). Ancak yapılan diğer araştırmalar, tiroid bozukluklarının tiroid fonksiyon durumundan bağımsız olarak yaşam kalitesini etkilediğini ortaya koymuştur. Ötiroid durumda bile yaşam kalitesinin düştüğü gözlemlenmiştir (112). Yalcin ve ark. (237) ötiroid HT'nin sağlık ile ilişkili yaşam kalitesi düzeyinde bozulma ile ilişkili olup olmadığını ve tiroid otoimmünesinin tiroid hormon düzeylerinden bağımsız olarak yaşam kalitesini etkileyip etkilemediğini araştırmışlardır. Çalışmalarına 44'ü tedavi almayan, 49'u ise LT4 tedavisi alan toplam 93 ötiroid HT hastası ile yaş ve cinsiyet uyumlu 36 ötiroid sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Depresyon ve anksiyeteyi değerlendirmek için BDÖ ve BAÖ, yaşam kalitesi için ise SF-36 kullanılmıştır. HT'li hastalarda kontrol grubuna göre BDÖ ve BAÖ puanlarının daha yüksek, SF-36 anketinin fiziksel fonksiyon, genel sağlık ve mental sağlık alt skorlarının ise daha düşük olduğu bulunmuştur. LT4 tedavisi alan HT'li hastalar ile tedavisiz hastalar arasında depresyon, anksiyete skorları ve SF-36 anketinin bileşenleri açısından anlamlı fark tespit edilememiştir. Sonuç olarak, ötiroid HT hastalarında LT4 replasmanından bağımsız olarak yaşam kalitesinin bozulduğu, depresyon ve anksiyete skorlarının ise yüksek olduğu gösterilmiştir. Tiroid otoimmünesinin HT'li ötiroid hastalarda psikolojik iyilik hali üzerinde bir etkisi olabileceği vurgulanmıştır. Bianchi ve ark. (238) ötiroid HT hastalarında, SF-36 anketinin fiziksel fonksiyon, emosyonel iyilik, genel sağlık ve sosyal fonksiyon değişkenlerinin genel popülasyondaki normal aralıklara kıyasla bozulmuş olduğunu kaydetmiştir. LT4 replasmanı alan ötiroid HT'li (n=94) ve total tiroidektomili hipotiroidili hastaların (n=92) yaşam kalitelerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada

ise, her iki gruptaki bireylerin yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği saptanmıştır. Yaşam kalitesi ölçeğine bağlı en fazla etkilenen alanların ise, enerji, bedensel rahatsızlıklar ve depresif yakınmalar olduğu belirtilmiştir (239). Literatürde HT'de DDLT'nin etkilerine ilişkin yapılan çalışma sayısı azdır. Araştırmalar, çoğunlukla tiroid fonksiyon testleri, otoimmünitesi ve LT4 dozları üzerindeki etkinliği incelemiştir. Ercetin ve ark. (123) HT'de uygulanan DDLT ile hastaların semptomlarında büyük iyileşmeler olduğunu kaydetmiştir. Ancak, semptomlar ile ilgili herhangi bir değerlendirme ölçeği kullanılmamıştır. Aynı zamanda DDLT'nin anti-inflamatuar özelliklerinin, semptom ile ilgili değişikliklerden büyük ölçüde sorumlu olduğu belirtilmiştir. Araştırmamızda ise, DDLT aktif gruptaki bireylerin SF-36 yaşam kalitesi değerlendirmelerinin tüm alt değişkenlerinde, tedavi sonunda anlamlı iyileşme tespit edildi. Sham grubunda ise, sadece enerji ve sağlık değişimi alt gruplarında iyileşme saptandı. SF-36 tüm alt grup değişkenleri aktif grup lehine iyileşme gösterdi. Tedaviye alınan hastaların klinik semptom yükündeki ve OS düzeyindeki iyileşmenin sonucu yaşam kalitesinin olumlu yönde etkilenmesi DDLT'nin etkinliğini ortaya koymaktadır.

Araştırmamızın sonuçları, DDLT'nin HT'li hastaların tedavisinde güvenli ve etkili bir yöntem olduğunu ortaya koymaktadır. Aynı zamanda bu grup hastada, alternatif bir tedavi seçeneği olarak DDLT kullanılmasının hastaların motivasyonunu ve hastalığa karşı inançlarını olumlu yönde değiştirdiğini düşünmekteyiz. İleriye dönük olarak, DDLT'nin HT'li hastalarda uzun dönem klinik semptomlar ve laboratuvar değerlendirmeleri üzerindeki etkinliğini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, farklı ışınlama parametrelerinin ve tedavi sıklığının modüle edildiği randomize kontrollü çalışmalara da ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## 8. SONUÇ

HT tanılı olgularda LT4 tedavisi ile kombine DDLT'nin tiroid fonksiyonları, OS, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini incelediğimiz çalışmamızın sonuçları aşağıda sırasıyla belirtilmektedir;

1. Araştırmaya katılan HT'li ötiroid bireylerde, LT4 tedavisine rağmen; sürekli yorgunluk, halsizlik, uyku problemi, uyuklama hali, ödem, kabızlık, kilo alma, cilt kuruluğu, saç dökülmesi, konsantrasyon problemi, sinirlilik, kas güçsüzlüğü, kas krampları ve myalji gibi şikayetlerin devam ettiği tespit edildi.
2. Çalışmada aktif ve sham DDLT grupta tedavi sonrası boyun çevresi ölçümlerinde, ağrı ve genel yorgunluk hissinde, oksidan ve antioksidan biyobelirteç seviyelerinde, yorgunluk düzeyinde, davranışsal durum ve yaşam kalitesinde anlamlı oranda düzelme tespit edildi.
3. Aktif DDLT grubunda sham kontrollü gruba göre kilo, BKİ, bel ve kalça çevresi, ağrı ve genel yorgunluk hissi, fiziksel aktivite düzeyi, el bileği kavrama kuvveti, antioksidan GSH seviyeleri, yorgunluk düzeyi, uyku kalitesi, gündüz uykululuk hali, davranışsal durum ve yaşam kalitesi değişkenleri daha fazla iyileşme gösterdi.
4. Her iki grupta da tedavi sonunda LT4 replasman ihtiyacında, tiroid fonksiyonları ve otoimmünesinde anlamlı değişme olmadı.

### 8. 1. Limitasyonlar

1. Araştırmamızın tek kör, randomize, sham kontrollü olarak kayıtlı bir klinik çalışma olması ve OS'yi değerlendirmek için oksidan ve antioksidan biyobelirteçlerle birlikte vücuttaki oksidatif seviyelerin genel durumunu yansıtan TAK ve TOS kullanılması güçlü yönü olarak görülebilir.
2. Çalışmamızda HT'li hastalarda DDLT'nin kısa dönem etkileri incelendi. Uzun dönem takip yapılabilirdi.
3. Araştırmamızda aktif ve sham DDLT olmak üzere iki grup vardı. Tiroid bezine taktik stimülasyonun etkisi olup olmadığını görmek için sadece LT4 tedavisi gören bir kontrol grubu da eklenebilirdi.

## 9. KAYNAKLAR

- 1) Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 13(4–5):391–7, 2014.
- 2) Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 33(6):101367, 2019.
- 3) Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther.* 36:47–58, 2019.
- 4) Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: What do we know so far?. *J Immunol Res.* 2015:979167, 2015.
- 5) Ajjan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Horm Metab Res.* 47(10):702–10, 2015.
- 6) Baser H, Can U, Baser S, Yerlikaya FH, Aslan U, Hidayetoglu BT. Assessment of oxidative status and its association with thyroid autoantibodies in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis. *Endocrine.* 48(3):916–23, 2015.
- 7) Rostami R, Aghasi MR, Mohammadi A, Nourooz-Zadeh J. Enhanced oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: Inter-relationships to biomarkers of thyroid function. *Clin Biochem.* 46(4–5):308–12, 2013.
- 8) Ruggeri RM, Campenni A, Giuffrida G, Casciaro M, Barbalace MC, Hrelia S, et al. Oxidative stress as a key feature of autoimmune thyroiditis: an update. *Minerva Endocrinol.* 45(4):326-44, 2020.
- 9) Ruggeri RM, Giovinazzo S, Barbalace MC, Cristani M, Alibrandi A, Vicchio TM, et al. Influence of Dietary Habits on Oxidative Stress Markers in Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid.* 31(1):96-105, 2021.
- 10) Gerenova J, Gadjeva V. Oxidative stress and antioxidant enzyme activities in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Comp Clin Path.* 16(4):259–64, 2007.
- 11) Wiersinga WM. Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 10(3):164–74, 2014.
- 12) Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JGP, et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine

- replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 153(6):747–53, 2005.
- 13) Djurovic M, Pereira AM, Smit JWA, Vasovic O, Damjanovic S, Jemuovic Z, et al. Cognitive functioning and quality of life in patients with Hashimoto thyroiditis on long-term levothyroxine replacement. *Endocrine.* 62(1):136–43, 2018.
  - 14) Romero-Gómez B, Guerrero-Alonso P, Carmona-Torres JM, Pozuelo-Carrascosa DP, Laredo-Aguilera JA, Cobo-Cuenca AI. Health-Related Quality of Life in Levothyroxine-Treated Hypothyroid Women and Women without Hypothyroidism: A Case–Control Study. *J Clin Med.* 9(12):3864, 2020.
  - 15) Höfling DB, Chavantes MC, Buchpiguel CA, Cerri GG, Marui S, Carneiro PC, et al. Safety and Efficacy of Low-Level Laser Therapy in Autoimmune Thyroiditis: Long-Term Follow-Up Study. *Int J Endocrinol.* 2018:8387530, 2018.
  - 16) Höfling DB, Chavantes MC, Juliano AG, Cerri GG, Knobel M, Yoshimura EM, et al. Assessment of the effects of low-level laser therapy on the thyroid vascularization of patients with autoimmune hypothyroidism by color Doppler ultrasound. *ISRN Endocrinol.* 2012:126720, 2012.
  - 17) Höfling DB, Chavantes MC, Acencio MMP, Cerri GG, Marui S, Yoshimura EM, et al. Effects of low-level laser therapy on the serum TGF- $\beta$ 1 concentrations in individuals with autoimmune thyroiditis. *Photomed Laser Surg.* 32(8):444–9, 2014.
  - 18) Höfling DB, Chavantes MC, Juliano AG, Cerri GG, Knobel M, Yoshimura EM, et al. Low-level laser in the treatment of patients with hypothyroidism induced by chronic autoimmune thyroiditis: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lasers Med Sci.* 28(3):743–53, 2013.
  - 19) Maenhaut C, Christophe D, Vassart G, Dumont J, Roger PP, Opitz R, et al. Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–PMID: 25905409, 2015.
  - 20) Sosa IS and JA. Thyroid. In: *Sabiston Textbook of Surgery*, pp. Chapter 37, 873-920, 21st Edition, Elsevier, 2016.
  - 21) Luigi Solbiati, J. William Charboneau, Vito Cantisani CR and GM. The Thyroid Gland. In: *Diagnostic Ultrasound*, pp. Chapter 19, 691-731, 5th edition, 2019.
  - 22) Köylü H. Tıbbi Fizyoloji Klinik Anlatımlı, ss. 393-430, 3. Baskı, İstanbul Tıp Kitapevi, 2019.

- 23) Stathatos N. Thyroid Physiology. *Med Clin North Am.* 96(2):165–73, 2012.
- 24) Brent GA. Thyroid Function Testing. Springer, 1th edition, Vol 28, Boston, 2010.
- 25) Amaral De Carvalho G, Luhm C, Perez S, Sterian Ward L. The clinical use of thyroid function tests. *Bras Endocrinol Metab.* 57(3):193–204, 2013.
- 26) Stassi G, De Maria R. Autoimmune thyroid disease: New models of cell death in autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2(3):195–204, 2002.
- 27) Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 14(2):174–80, 2015.
- 28) McLeod DSA, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 42(2):252–65, 2012.
- 29) Witebsky E, Rose NR, Paine JR, Egan RW. Thyroid-specific autoantibodies. *Ann N Y Acad Sci.* 69(4):669-77, 1957.
- 30) Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, Dembele M, Iwama A, Iwama S. Hashimoto's thyroiditis: Celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins Hospital Surgical Pathology Records. *Thyroid.* 23(2):142–50, 2013.
- 31) Ott J, Meusel M, Schultheis A, Promberger R, Pallikunnel SJ, Neuhold N, et al. The incidence of lymphocytic thyroid infiltration and Hashimoto's thyroiditis increased in patients operated for benign goiter over a 31-year period. *Virchows Arch.* 459(3):277–81, 2011.
- 32) McLeod DSA, Caturegli P, Cooper DS, Matos PG, Hutfless S. Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel. *JAMA - J Am Med Assoc.* 311(15):1563–5, 2014.
- 33) Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: History and future outlook. *Hormones.* 12(1):12–8, 2013.
- 34) Mclachlan SM, Rapoport B. Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity. *Endocr Rev.* 35(1):59-105, 2014.
- 35) Ralli M, Angeletti D, Fiore M, Aguanno VD, Lambiase A, Artico M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev.* 19(10):102649, 2020.
- 36) Banga JP, Schott M. Autoimmune Thyroid Diseases. *Horm Metab Res.* 50(12):837–9, 2018.

- 37) Kust D, Matesa N. The impact of familial predisposition on the development of Hashimoto's thyroiditis. *Acta Clin Belg.* 75(2):104–8, 2020.
- 38) Ueda S, Oryoji D, Yamamoto K, Noh JY, Okamura K, Noda M, et al. Identification of independent susceptible and protective HLA alleles in Japanese autoimmune thyroid disease and their epistasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 99(2):E379-83, 2014.
- 39) Jia X, Wang B, Yao Q, Li Q, Zhang J. Variations in CD14 gene are associated with autoimmune thyroid diseases in the Chinese population. *Front Endocrinol (Lausanne).* 9:811, 2019.
- 40) Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 85(2):536–9, 2000.
- 41) Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 4(8):454–60, 2008.
- 42) Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev.* 15(6):788–830, 1994.
- 43) Duntas LH. Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms. *Horm Metab Res.* 41(6):443–7, 2009.
- 44) Zimmermann MB, Köhrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: Biochemistry and relevance to public health. *Thyroid.* 12(10):867–78, 2002.
- 45) Wang J, Lv S, Chen G, Gao C, He J, Zhong H, et al. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients.* 7(4):2485–98, 2015.
- 46) Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative Vitamin D Insufficiency in Hashimoto's Thyroiditis. 21(8):891-6, 2011.
- 47) Sawicka-Gutaj N, Gutaj P, Sowiński J, Wender-Ożegowska E, Czarnywojtek A, Brązert J, et al. Influence of cigarette smoking on thyroid gland--an update. *Endokrynol Pol.* 65(1):54–62, 2014.
- 48) Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, et al. Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: A population-based case-control study. *Eur J Endocrinol.* 167(4):483–90, 2012.



- 49) Ishaq HM, Mohammad IS, Guo H, Shahzad M, Hou YJ, Ma C, et al. Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients. *Biomed Pharmacother.* 95:865-74, 2017.
- 50) Torino F, Barnabei A, Paragliola R, Baldelli R, Appetecchia M, Corsello SM. Thyroid dysfunction as an unintended side effect of anticancer drugs. *Thyroid.* 23(11):1345-66, 2013.
- 51) Saranac L, Zivanovic S, Bjelakovic B, Stamenkovic H, Novak M, Kamenov B. Why is the thyroid so prone to autoimmune disease? *Horm Res Paediatr.* 75(3):157-65, 2011.
- 52) Li Y, Nishihara E, Kakudo K. Hashimoto's thyroiditis: Old concepts and new insights. *Curr Opin Rheumatol.* 23(1):102-7, 2011.
- 53) Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med.* 335(2):99-107, 1996.
- 54) Gan T, Randle RW. The Role of Surgery in Autoimmune Conditions of the Thyroid. *Surg Clin North Am.* 99(4):633-48, 2019.
- 55) Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: Autoimmune thyroid disease: Old and new players. *Eur J Endocrinol.* 170(6):R241-52, 2014.
- 56) Pandit AA, Warde MV, Menon PS. Correlation of number of intrathyroid lymphocytes with antimicrosomal antibody titer in Hashimoto's thyroiditis. *Diagn Cytopathol.* 28(2):63-5, 2003.
- 57) McLachlan SM, Rapoport B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid.* 14(7):510-20, 2004.
- 58) Anderson L, Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, Langer JE, Desser T, et al. Hashimoto thyroiditis: Part 2, sonographic analysis of benign and malignant nodules in patients with diffuse Hashimoto thyroiditis. *AJR Am J Roentgenol.* 195(1):216-22, 2010.
- 59) Harvey AM, Truong LD, Mody DR. Diagnostic pitfalls of Hashimoto's/lymphocytic thyroiditis on fine-needle aspirations and strategies to avoid overdiagnosis. *Acta Cytol.* 56(4):352-60, 2012.
- 60) Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact.* 224:164-75, 2014.

- 61) Marrocco I, Altieri F, Peluso I. Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. *Oxid Med Cell Longev*. 2017:6501046, 2017.
- 62) Sahoo DK, Jena S, Chainy GBN. Thyroid dysfunction and testicular redox status: an intriguing association. *Oxidants, Antioxidants and Impact of the Oxidative Status in Male Reproduction*. Elsevier Inc. 149–170 p, 2018.
- 63) Jakubczyk K, Dec K, Kałduńska J, Kawczuga D, Kochman J, Janda K. Reactive oxygen species-sources, functions, oxidative damage. *Pol Merkur Lekarski*. 48(284):124-27, 2020.
- 64) Kurien BT, Scofield RH. Autoimmunity and oxidatively modified autoantigens. *Autoimmun Rev*. 7(7):567–73, 2008.
- 65) Zs-Nagy I. On the true role of oxygen free radicals in the living state, aging, and degenerative disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 928:187–99, 2001.
- 66) Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet*. 344(8924):721-4, 1994.
- 67) Gutteridge JMC, Halliwell B. Invited review free radicals in disease processes: A compilation of cause and consequence. *Free Radic Res*. 19(3):141–58, 1993.
- 68) Kochman J, Jakubczyk K, Bargiel P, Janda-Milczarek K. The influence of oxidative stress on thyroid diseases. *Antioxidants*. 10(9):1442, 2021.
- 69) Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem*. 272(33):20313–6, 1997.
- 70) Filomeni G, De Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: The clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ*. 22(3):377–88, 2015.
- 71) Karbownik-Lewińska M, Kokoszko-Bilska A. Oxidative damage to macromolecules in the thyroid - experimental evidence. *Thyroid Res*. 5(1):25, 2012.
- 72) Oziol L, Faure P, Bertrand N, Chomard P. Inhibition of in vitro macrophage-induced low density lipoprotein oxidation by thyroid compounds. *J Endocrinol*. 177(1):137–46, 2003.
- 73) Venditti P, Di Meo S. Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cell Mol Life Sci*. 63(4):414–34, 2006.

- 74) Coria MJ, Pastrán AI, Gimenez MS. Serum oxidative stress parameters of women with hypothyroidism. *Acta Biomed.* 80(2):135–9, 2009.
- 75) Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, et al. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2016:6757154, 2016.
- 76) Burek CL, Rose NR. Autoimmune thyroiditis and ROS. *Autoimmun Rev.* 7(7):530–7, 2008.
- 77) Ates I, Altay M, Yilmaz FM, Topcuoglu C, Yilmaz N, Berker D, et al. The impact of levothyroxine sodium treatment on oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol.* 174(6):727–34, 2016.
- 78) Jackson SH, Devadas S, Kwon J, Pinto LA, Williams MS. T cells express a phagocyte-type NADPH oxidase that is activated after T cell receptor stimulation. *Nat Immunol.* 5(8):818–27, 2004.
- 79) Williams MS, Kwon J. T cell receptor stimulation, reactive oxygen species, and cell signaling. *Free Radic Biol Med.* 37(8):1144–51, 2004.
- 80) Poncin S, Gérard AC, Boucquey M, Senou M, Calderon PB, Knoop B, et al. Oxidative stress in the thyroid gland: From harmlessness to hazard depending on the iodine content. *Endocrinology.* 149(1):424–33, 2008.
- 81) Beckman KB, Ames BN. Endogenous oxidative damage of mtDNA. *Mutat Res.* 424(1–2):51–8, 1999.
- 82) Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bioessays.* 26(5):533–42, 2004.
- 83) Carmeli E, Bachar A, Barchad S, Morad M, Merrick J. Antioxidant status in the serum of persons with intellectual disability and hypothyroidism: A pilot study. *Res Dev Disabil.* 29(5):431–8, 2008.
- 84) Nanda N, Bobby Z, Hamide A. Oxidative stress and protein glycation in primary hypothyroidism. Male/female difference. *Clin Exp Med.* 8(2):101–8, 2008.
- 85) Rousset S, Alves-Guerra MC, Mozo J, Miroux B, Cassard-Doulier AM, Bouillaud F, et al. The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes. Suppl* 1:S130-5, 2004.
- 86) Torun AN, Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Pamuk BO, Isbilen E, Tutuncu NB. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde

- levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 70(3):469–74, 2009.
- 87) Yilmaz S, Ozan S, Benzer F, Canatan H. Oxidative damage and antioxidant enzyme activities in experimental hypothyroidism. *Cell Biochem Funct*. 21(4):325–30, 2003.
- 88) Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *J Clin Exp Investig*. 6(3):331–6, 2015.
- 89) Wang G, Wang J, Ma H, Khan MF. Increased nitration and carbonylation of proteins in MRL +/+ mice exposed to trichloroethene: Potential role of protein oxidation in autoimmunity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 237(2):188–95, 2009.
- 90) Kasai H. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutat Res*. 387(3):147-63, 1997.
- 91) Ohye H, Sugawara M. Dual oxidase, hydrogen peroxide and thyroid diseases. *Exp Biol Med*. 235(4):424–33, 2010.
- 92) Fukai T, Ushio-Fukai M. Cross-Talk between NADPH Oxidase and Mitochondria: Role in ROS Signaling and Angiogenesis. *Cells*. 9(8):1849, 2020.
- 93) Irazabal MV, Torres VE. Reactive Oxygen Species and Redox Signaling in Chronic Kidney Disease. *Cells*. 9(6):1342, 2020.
- 94) Rose NR, Bonita R, Burek CL. Iodine: An environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmun Rev*. 1(1–2):97–103, 2002.
- 95) Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med*. 95:27-42, 2016.
- 96) Metere A, Frezzotti F, Graves CE, Vergine M, De Luca A, Pietraforte D, et al. A possible role for selenoprotein glutathione peroxidase (GPx1) and thioredoxin reductases (TrxR1) in thyroid cancer: Our experience in thyroid surgery. *Cancer Cell Int*. 18(1):1–8, 2018.
- 97) Ates I, Yilmaz FM, Altay M, Yilmaz N, Berker D, Güler S. The relationship between oxidative stress and autoimmunity in Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol*. 173(6):791–9, 2015.

- 98) Ates I, Arikan MF, Altay M, Yilmaz FM, Yilmaz N, Berker D, et al. The effect of oxidative stress on the progression of Hashimoto's thyroiditis. *Arch Physiol Biochem.* 124(4):351–6, 2018.
- 99) Aksoy DY, Kerimoglu U, Okur H, Canpinar H, Karaağaoğlu E, Yetgin S, et al. Effects of prophylactic thyroid hormone replacement in euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J.* 52(3):337–43, 2005.
- 100) Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res.* 56(Suppl 1):74–81, 2001.
- 101) Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on “adequate” doses of L-thyroxine: Results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 57(5):577–85, 2002.
- 102) Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev.* 35(3):433–512, 2014.
- 103) Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 24(12):1670–751, 2014.
- 104) Abbott RD, Sadowski A, Alt AG. Efficacy of the Autoimmune Protocol Diet as Part of a Multi-disciplinary, Supported Lifestyle Intervention for Hashimoto's Thyroiditis. *Cureus.* 11(4):e4556, 2019.
- 105) Liontiris MI, Mazokopakis EE. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. *Hell J Nucl Med.* 20(1):51–6, 2017.
- 106) <https://www.thyroid.org/low-iodine-diet>. (accessed on 03.02.2022).
- 107) <https://www.eatright.org/>. (accessed on 03.02.2022).
- 108) Carayanniotis G. Recognition of thyroglobulin by T cells: The role of iodine. *Thyroid.* 17(10):963–73, 2007.
- 109) Topliss DJ. Clinical update in aspects of the management of autoimmune thyroid diseases. *Endocrinol Metab.* 31(4):493–9, 2016.

- 110) Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: From pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol*. 2017:1297658, 2017.
- 111) Gartner R, Gasnier BCH, Dietrich J, Krebs B, Angstwurm MWA. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 87(4):1687–91, 2002.
- 112) Ott J, Promberger R, Kober F, Neuhold N, Tea M, Huber JC, et al. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: A prospective case-control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter. *Thyroid*. 21(2):161–7, 2011.
- 113) Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, Kouvelas D. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: A systematic review and a meta-analysis. *Thyroid*. 20(10):1163–73, 2010.
- 114) Chao G, Zhu Y, Fang L. Correlation Between Hashimoto's Thyroiditis-Related Thyroid Hormone Levels and 25-Hydroxyvitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 11(4):1–7, 2020.
- 115) Simsek Y, Cakır I, Yetmiş M, Dizdar OS, Baspınar O, Gokay F. Effects of Vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. *J Res Med Sci*. 21(6):1–6, 2016.
- 116) Chahardoli R, Saboor-Yaraghi AA, Amouzegar A, Khalili D, Vakili AZ, Azizi F. Can Supplementation with Vitamin D Modify Thyroid Autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and Thyroid Profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's Thyroiditis? A Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Horm Metab Res*. 51(5):296–301, 2019.
- 117) Zhang J, Chen Y, Li H, Li H. Effects of vitamin D on thyroid autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis: systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 49(12):03000605211060675, 2021.
- 118) Krysiak R, Szkróbka W, Okopień B. The Effect of Gluten-Free Diet on Thyroid Autoimmunity in Drug-Naïve Women with Hashimoto's Thyroiditis: A Pilot Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 127(7):417–22, 2019.
- 119) Shimizu K, Nakajima Y, Kitagawa W, Akasu H, Takatsu K, Ishii R, et al. Surgical therapy in Hashimoto's thyroiditis. *J Nippon Med Sch*. 70(1):34-9, 2003.

- 120) Guldvog I, Reitsma LC, Johnsen L, Lauzike A, Gibbs C, Carlsen E, et al. Thyroidectomy versus medical management for euthyroid patients with hashimoto disease and persisting symptoms: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 170(7):453–64, 2019.
- 121) Promberger R, Hermann M, Pallikunnel SJ, Seemann R, Meusel M, Ott J. Quality of life after thyroid surgery in women with benign euthyroid goiter: Influencing factors including Hashimoto's thyroiditis. *Am J Surg.* 207(6):974–9, 2014.
- 122) Kim K. Effects of exercise training on thyroid function, body composition, physical fitness and blood lipid profiles in subclinical hypothyroidism subjects. *KJPE.* 51:385–394, 2012.
- 123) Ercetin C, Sahbaz NA, Acar S, Tural F, Erbil Y. Impact of Photobiomodulation on T3/T4 Ratio and Quality of Life in Hashimoto Thyroiditis. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 38(7):409–12, 2020.
- 124) Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang YY, Carroll JD, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng.* 40(2):516-33, 2012.
- 125) Kheiri A, Amid R, Kheiri L, Namdari M, Mojahedi M, Kadkhodazadeh M. Effect of Low- Level Laser Therapy on Bone Regeneration of Critical-Size Bone Defects: A Systematic Review of In Vivo Studies and Meta-Analysis. *Arch Oral Biol.* 117:104782, 2020.
- 126) Avci P, Gupta A, Sadasivam M, Vecchio D, Pam Z, Pam N, et al. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: Stimulating, healing, restoring. *Semin Cutan Med Surg.* 32(1):41–52, 2013.
- 127) Mester E, Szende B, Gärtner P. Effect of laser on hair growth of mice. *Kiserl Orvostud.* 19(7):628-31, 1967.
- 128) Carroll L, Humphreys TR. LASER-tissue interactions. *Clin Dermatol.* 24(1):2–7, 2006.
- 129) Huang YY, Chen ACH, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose-Response.* 7(4):358–83, 2009.
- 130) Chen ACH, Arany PR, Huang YY, Tomkinson EM, Sharma SK, Kharkwal GB, et al. Low-Level laser therapy activates NF-kB via generation of reactive oxygen species in mouse embryonic fibroblasts. *PLoS One.* 6(7):1–8, 2011.

- 131) Walsh LJ, Trinchieri G, Waldorf HA, Whitaker D, Murphy GF. Human dermal mast cells contain and release tumor necrosis factor  $\alpha$ , which induces endothelial leukocyte adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 88(10):4220–4, 1991.
- 132) Medrado ARAP, Pugliese LS, Reis SRA, Andrade ZA. Influence of low level laser therapy on wound healing and its biological action upon myofibroblasts. *Lasers Surg Med*. 32(3):239–44, 2003.
- 133) Sutherland JC. Biological effects of polychromatic light. *Photochem Photobiol*. 76(2):164-70, 2002.
- 134) De Freitas LF, Hamblin MR. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 22(3):7000417, 2016.
- 135) Lerma E, Hevia A, Rodrigo P, Gonzalez-Campora R, Armas JR, Galera H. The effect of HeNe laser radiation on the thyroid gland of the rat. *Int J Exp Pathol*. 72(4):379–85, 1991.
- 136) Azevedo LH, Aranha AC, Stolf SF, Eduardo Cde P, Vieira MM. Evaluation of low intensity laser effects on the thyroid gland of male mice. *Photomed Laser Surg*. 23(6), 567–70, 2005.
- 137) Parrado C, Carrillo de Albornoz F, Vidal L, Pérez de Vargas I. A quantitative investigation of microvascular changes in the thyroid gland after infrared (IR) laser radiation. *Histol Histopathol*. 14(4):1067-71, 1999.
- 138) Azevedo LH, Aranha ACC, Stolf SF, Eduardo CDP, Vieira MMF. Evaluation of low intensity laser effects on the thyroid gland of male mice. *Photomed Laser Surg*. 23(6):567–70, 2005.
- 139) Höfling DB, Chavantes MC, Juliano AG, Cerri GG, Romão R, Yoshimura EM, et al. Low-level laser therapy in chronic autoimmune thyroiditis: A pilot study. *Lasers Surg Med*. 42(6):589–96, 2010.
- 140) Mayr S, Erdfelder E, Buchner A, Faul F. A short tutorial of GPower. *Tutorials in quantitative methods for psychology*. 3(2):51-59, 2007.
- 141) Hodgins MJ. Interpreting the meaning of pain severity scores. *Pain Res Manag*. 7(4):192–8, 2002.
- 142) Pope JE. Management of Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *RMD Open*. 6(1):e001084, 2020.



- 143) Sağlam M, Arikan H, Savci S, Inal-Ince D, Bosnak-Guclu M, Karabulut E, et al. International physical activity questionnaire: Reliability and validity of the Turkish version. *Percept Mot Skills*. 111(1):278–84, 2010.
- 144) Bohannon RW. Muscle strength: Clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 18(5):465–70, 2015.
- 145) Hamilton A, Balnave R, Adams R. Grip Strength Testing Reliability. *J Hand Ther*. 7(3):163–70, 1994.
- 146) Armutlu K, Keser I, Korkmaz N, Akbiyik DI, Sümbüloğlu V, Güney Z, et al. Psychometric study of Turkish version of Fatigue Impact Scale in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 255(1–2):64–8, 2007.
- 147) Gencay-Can A, Can SS. Validation of the Turkish version of the fatigue severity scale in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 32(1):27–31, 2012.
- 148) MY Ağargün, H Kara OA. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatr Derg*. 7(2):107–15, 1996.
- 149) Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath*. 12(2):161–8, 2008.
- 150) Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 56(6):893–7, 1988.
- 151) Ulusoy M, Sahin NH, Erkmn H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. *J Cogn Psychother An Int Q*. 12(2):163–72, 1998.
- 152) BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 4(6):561–71, 1961.
- 153) Hisli N. Validity and reliability of Beck Depression Inventory for university students. *Psikoloji Dergisi*. 7(23):3–13, 1989.
- 154) Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 12: 102-106, 1999.
- 155) Bektas Uysal H, Ayhan M. Autoimmunity affects health-related quality of life in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Kaohsiung J Med Sci*. 32(8):427–33, 2016.
- 156) Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Pharmacol*. 440(2-3):85-98, 2002.

- 157) Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: Leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(8):3965–72, 2010.
- 158) Ruhla S, Arafat AM, Osterhoff M, Weickert MO, Mai K, Spranger J, et al. Levothyroxine medication is associated with adiposity independent of TSH. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 120(6):351–4, 2012.
- 159) Malczyk E, Wyka J, Malczyk A. Body composition and Hashimoto disease. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 72(4):345–52, 2021.
- 160) Bennasar-Veny M, Lopez-Gonzalez AA, Tauler P, Cespedes ML, Vicente-Herrero T, Yañez A, et al. Body Adiposity Index and Cardiovascular Health Risk Factors in Caucasians: A Comparison with the Body Mass Index and Others. *PLoS One.* 8(5):1–8, 2013.
- 161) Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, Kahn R; Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; American Society for Nutrition; American Diabetes Association. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Am J Clin Nutr.* 85(5):1197-202, 2007.
- 162) Welborn TA, Dhaliwal SS, Bennett SA. Waist-hip ratio is the dominant risk factor predicting cardiovascular death in Australia. *Med J Aust.* 179(11–12):580–5, 2003.
- 163) Jung CH, Sung KC, Shin HS, Rhee EJ, Lee WY, Kim BS, et al. Thyroid dysfunction and their relation to cardiovascular risk factors such as lipid profile, hsCRP, and waist hip ratio in Korea. *Korean J Intern Med.* 18(3):146-53, 2003.
- 164) Pasandideh R, Hosseini SM, Veghari G, Hezarkhani S. The Effects of 8 Weeks of Levothyroxine Replacement Treatment on Metabolic and Anthropometric Indices of Insulin Resistance in Hypothyroid Patients. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 20(5):745-752, 2020.

- 165) Roche GC, Shanks S, Jackson RF, Holsey LJ. Low-Level Laser Therapy for Reducing the Hip, Waist, and Upper Abdomen Circumference of Individuals with Obesity. *Photomed Laser Surg.* 35(3):142–9, 2017.
- 166) Jackson RF, Stern FA, Neira R, Ortiz-Neira CL, Maloney J. Application of low-level laser therapy for noninvasive body contouring. *Lasers Surg Med.* 44(3):211–7, 2012.
- 167) Türkiye Beslenme Rehberi TÜBER 2015. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031, Ankara, 2016.
- 168) Belen E, Değirmencioğlu A, Zencirci E, Tipi FF, Altun Ö, Karakuş G, et al. The Association between Subclinical Hypothyroidism and Epicardial Adipose Tissue Thickness. *Korean Circ J.* 45(3):210–5, 2015.
- 169) de Fátima Haueisen Sander Diniz M, Beleigoli AMR, Benseñor IM, Lotufo PA, Goulart AC, Barreto SM. Association between TSH levels within the reference range and adiposity markers at the baseline of the ELSA–Brasil study. *PLoS One.* 15(2):1–13, 2020.
- 170) Mousa U, Bozkuş Y, Kut A, Demir CC, Tutuncu NB. Fat distribution and metabolic profile in subjects with Hashimoto’s thyroiditis. *Acta Endocrinol (Copenh).* 14(1):105–12, 2018.
- 171) Kasımoğlu H. Hashimoto tiroiditli bireylerin tedavili ve tedavisiz olanları ile sağlıklı bireylerin beslenme durumu, biyokimyasal parametreler ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması. İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2019.
- 172) Jordan B, Uer O, Buchholz T, Spens A, Zierz S. Physical fatigability and muscle pain in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Neurol.* 268(7):2441–9, 2021.
- 173) Ahmad J, Tagoe CE. Fibromyalgia and chronic widespread pain in autoimmune thyroid disease. *Clin Rheumatol.* 33(7):885–91, 2014.
- 174) Giuffrida G, Bagnato G, Campenni A, Giovinazzo S, Keller KP, Alibrandi A, et al. Non-specific rheumatic manifestations in patients with Hashimoto’s thyroiditis: a pilot cross-sectional study. *J Endocrinol Invest.* 43(1):87–94, 2020.
- 175) Bazzichi L, Rossi A, Zirafa C, Monzani F, Tognini S, Dardano A, et al. Thyroid autoimmunity may represent a predisposition for the development of fibromyalgia? *Rheumatol Int.* 32(2):335–41, 2012.

- 176) Aarflot T, Bruusgaard D. Association between chronic widespread musculoskeletal complaints and thyroid autoimmunity. Results from a community survey. *Scand J Prim Health Care*. 14(2):111-5, 1996.
- 177) Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth*. 87(1):3-11, 2001.
- 178) Tagoe CE, Zazon A, Khattri S. Rheumatic manifestations of autoimmune thyroid disease: The other autoimmune disease. *J Rheumatol*. 39(6):1125-9, 2012.
- 179) Xiao Y, Haynes WL, Michalek JE, Russell IJ. Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate. *Rheumatol Int*. 33(5):1259-64, 2013.
- 180) Nielsen CH, Hegedüs L, Rieneck K, Moeller AC, Leslie RGQ, Bendtzen K. Production of interleukin (IL)-5 and IL-10 accompanies T helper cell type 1 (Th1) cytokine responses to a major thyroid self-antigen, thyroglobulin, in health and autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol*. 147(2):287-95, 2007.
- 181) Yamaura M, Yao M, Yaroslavsky I, Cohen R, Smotrich M, Kochevar IE. Low level light effects on inflammatory cytokine production by rheumatoid arthritis synoviocytes. *Lasers Surg Med*. 41(4):282-90, 2009.
- 182) Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Lichtbroun M, Amital H, Shoenfeld Y. Physical activity and autoimmune diseases: Get moving and manage the disease. *Autoimmun Rev*. 17(1):53-72, 2018.
- 183) Tanriverdi A, Ozcan Kahraman B, Ozsoy I, Bayraktar F, Ozgen Saydam B, Acar S, et al. Physical activity in women with subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*. 42(7):779-85, 2019.
- 184) Lankhaar JAC, Kemler E, Hofstetter H, Collard DCM, Zelissen PMJ, Stubbe JH, et al. Physical activity, sports participation and exercise-related constraints in adult women with primary hypothyroidism treated with thyroid hormone replacement therapy. *J Sports Sci*. 39(21):2493-502, 2021.
- 185) Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC. Is a normal TSH synonymous with “euthyroidism” in levothyroxine monotherapy? *J Clin Endocrinol Metab*. 101(12):4964-73, 2016.

- 186) Lankhaar JAC, De Vries WR, Jansen JACG, Zelissen PMJ, Backx FJG. Impact of overt and subclinical hypothyroidism on exercise tolerance: A systematic review. *Res Q Exerc Sport*. 85(3):365–89, 2014.
- 187) Ferraresi C, De Brito Oliveira T, De Oliveira Zafalon L, De Menezes Reiff RB, Baldissera V, De Andrade Perez SE, et al. Effects of low level laser therapy (808 nm) on physical strength training in humans. *Lasers Med Sci*. 26(3):349–58, 2011.
- 188) Manteifel VM, Karu TI. Structure of mitochondria and activity of their respiratory chain in subsequent generations of yeast cells exposed to He-Ne laser light. *Izv Akad Nauk Ser Biol*. (6):672-83, 2005.
- 189) Iizuka K, Machida T, Hirafuji M. Skeletal muscle is an endocrine organ. *J Pharmacol Sci*. 125(2):125–31, 2014.
- 190) Duyff RF, Van Den Bosch J, Laman DM, Potter Van Loon BJ, Linssen WHJP. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: A prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 68(6):750–5, 2000.
- 191) Gallo D, Piantanida E, Veronesi G, Lai A, Sassi L, Lombardi V, et al. Physical performance in newly diagnosed hypothyroidism: a pilot study. *J Endocrinol Invest*. 40(10):1099–106, 2017.
- 192) Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: Towards a standardised approach. *Age Ageing*. 40(4):423–9, 2011.
- 193) Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 376(26):2534-44, 2017.
- 194) Vanin AA, Verhagen E, Barboza SD, Costa LOP, Leal-Junior ECP. Photobiomodulation therapy for the improvement of muscular performance and reduction of muscular fatigue associated with exercise in healthy people: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 33(1):181–214, 2018.
- 195) Barbosa R, Marcolino A, Souza V, Bertolino G, Fonseca M, Guirro R. Effect of low-level laser therapy and strength training protocol on hand grip by dynamometry. *J Lasers Med Sci*. 8(3):112–7, 2017.
- 196) Burger M, Kriel R, Damon A, Abel A, Bansda A, Wakens M, et al. The effectiveness of low-level laser therapy on pain, self-reported hand function, and

- grip strength compared to placebo or “sham” treatment for adults with carpal tunnel syndrome: A systematic review. *Physiother Theory Pract.* 33(3):184–97, 2017.
- 197) Morcos N, Omran M, Ghanem H, Elahdal M, Kamel N, Attia E. Phototherapeutic Effect of Low-Level Laser on Thyroid Gland of Gamma-Irradiated Rats. *Photochem Photobiol.* 91(4):942–51, 2015.
- 198) Kaçmaz M, Atmaca M, Arslan A, Demir H, Özbay MF. Oxidative stress in patients with thyroidectomy and thyroparathyroidectomy under replacement therapy. *Endocrine.* 48(1):227–32, 2015.
- 199) Korkmaz H, Tabur S, Ozkaya M, Oguz E, Elboga U, Aksoy N, et al. Paraoxonase and arylesterase levels in autoimmune thyroid diseases. *Redox Rep.* 21(5):227–31, 2016.
- 200) Öztürk Ü, Vural P, Özderya A, Karadağ B, Doğru-Abbasoğlu S, Uysal M. Oxidative stress parameters in serum and low density lipoproteins of Hashimoto’s thyroiditis patients with subclinical and overt hypothyroidism. *Int Immunopharmacol.* 14(4):349–52, 2012.
- 201) Reddy VS, Gouroju S, Suchitra MM, Suresh V, Sachan A, Srinivasa Rao PVLN, et al. Antioxidant defense in overt and subclinical hypothyroidism. *Horm Metab Res.* 45(10):754–8, 2013.
- 202) Erdamar H, Demirci H, Yaman H, Erbil MK, Yakar T, Sancak B, et al. The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clin Chem Lab Med.* 46(7):1004–10, 2008.
- 203) Baskol G, Atmaca H, Tanriverdi F, Baskol M, Kocer D, Bayram F. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 115(8):522–6, 2007.
- 204) Giannakou M, Saltiki K, Mantzou E, Loukari E, Philippou G, Terzidis K, et al. RAGE polymorphisms and oxidative stress levels in Hashimoto’s thyroiditis. *Eur J Clin Invest.* 47(5):341–7, 2017.
- 205) Giannakou M, Saltiki K, Mantzou E, Loukari E, Philippou G, Terzidis K, et al. The effect of obesity and dietary habits on oxidative stress in Hashimoto’s thyroiditis. *Endocr Connect.* 7(9):990–7, 2018.

- 206) Martirosyan D, Ashoori MR, Mirmiranpour H. The effect of low level-laser irradiation on antioxidant enzymes and mineral levels in serum of patients with type 2 diabetes mellitus. *Bioact Compd Heal Dis.* 3(5):82–9, 2020.
- 207) Huang YY, Nagata K, Tedford CE, McCarthy T, Hamblin MR. Low-level laser therapy (LLLT) reduces oxidative stress in primary cortical neurons in vitro. *J Biophotonics.* 6(10):829–38, 2013.
- 208) Firouzi A, Norozian M, Amini A, Abdollahifar MA, Abbaszadeh HA, Fadaei Fathabadi F. Combined Effect of Low-Level Laser Treatment and Levothyroxine on Wound Healing in Rats With Hypothyroidism. *J Lasers Med Sci.* 9(4):268–73, 2018.
- 209) Fatigue Survey Results Released. AARDA. Available online at: <https://www.aarda.org/fatigue-survey-results-released/>(accessed on 20.02.2022)
- 210) Zielinski MR, Systrom DM, Rose NR. Fatigue, sleep, and autoimmune and related disorders. *Front Immunol.* 10:1827, 2019.
- 211) Lowe JC. T3-Induced Recovery from Fibromyalgia by a Hypothyroid Patient Resistant to T4 and Desiccated Thyroid. *Thyroid Sci.* 5(6):1–7, 2010.
- 212) Bazzichi L, Rossi A, Giuliano T, Feo F, Giacomelli C, Consensi A, et al. Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgic disease severity. *Clin Rheumatol.* 26(12):2115–20, 2007.
- 213) Gür A, Karakoc M, Nas K, Cevik R, Sarac A, Ataoglu S. Effects of low power laser and low dose amitriptyline therapy on clinical symptoms and quality of life in fibromyalgia: A single-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatol Int.* 22(5):188–93, 2002.
- 214) Albertini R, Villaverde AB, Aimbire F, Bjordal J, Brugnera A, Mittmann J, et al. Cytokine mRNA expression is decreased in the subplantar muscle of rat paw subjected to carrageenan-induced inflammation after low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg.* 26(1):19–24, 2008.
- 215) Liu XG, Zhou YJ, Liu TCY, Yuan JQ. Effects of low-level laser irradiation on rat skeletal muscle injury after eccentric exercise. *Photomed Laser Surg.* 27(6):863–9, 2009.

- 216) Xu X, Zhao X, Liu TCY, Pan H. Low-intensity laser irradiation improves the mitochondrial dysfunction of C2C12 induced by electrical stimulation. *Photomed Laser Surg.* 26(3):197–202, 2008.
- 217) Tullberg M, Alstergren PJ, Ernberg MM. Effects of low-power laser exposure on masseter muscle pain and microcirculation. *Pain.* 105(1–2):89–96, 2003.
- 218) Green ME, Bernet V, Cheung J. Thyroid Dysfunction and Sleep Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 12:725829, 2021.
- 219) Song L, Lei J, Jiang K, Lei Y, Tang Y, Zhu J, et al. The association between subclinical hypothyroidism and sleep quality: A population-based study. *Risk Manag Healthc Policy.* 12:369–74, 2019.
- 220) Akatsu H, Ewing SK, Stefanick ML, Fink HA, Stone KL, Barrett-Connor E, et al. Association Between Thyroid Function and Objective and Subjective Sleep Quality in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *Endocr Pract.* 20(6):576–86, 2014.
- 221) Resta O, Carratù P, Carpagnano GE, Maniscalco M, Di Gioia G, Lacedonia D, et al. Influence of subclinical hypothyroidism and T4 treatment on the prevalence and severity of obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *J Endocrinol Invest.* 28(10):893-8, 2005.
- 222) Chen CK, Lin YC, Cheng JW, Pei YC, Liu GH, Chen YL, et al. Effectiveness of Laser Acupuncture in Alleviating Chronic Insomnia: A Single-Blinded Randomized Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019:8136967, 2019.
- 223) Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol.* 20(10):1101–14, 2008.
- 224) Gold MS, Pottash AL, Extein I. Hypothyroidism and depression. Evidence from complete thyroid function evaluation. *JAMA.* 245(19):1919-22, 1981.
- 225) Fountoulakis KN, Iacovides A, Grammaticos P, St. Kaprinis G, Bech P. Thyroid function in clinical subtypes of major depression: An exploratory study. *BMC Psychiatry.* 4:1–9, 2004.
- 226) Watt T, Hegedüs L, Bjorner JB, Groenvold M, Bonnema SJ, Rasmussen AK, et al. Is Thyroid Autoimmunity per se a Determinant of Quality of Life in Patients with Autoimmune Hypothyroidism? *Eur Thyroid J.* 1(3):186–92, 2012.



- 227) Delitala AP, Terracciano A, Fiorillo E, Orrù V, Schlessinger D, Cucca F. Depressive symptoms, thyroid hormone and autoimmunity in a population-based cohort from Sardinia. *J Affect Disord.* 191:82–7, 2016.
- 228) Müssig K, Künle A, Säuberlich AL, Weinert C, Ethofer T, Saur R, et al. Thyroid peroxidase antibody positivity is associated with symptomatic distress in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Brain Behav Immun.* 26(4):559–63, 2012.
- 229) Carta MG, Hardoy MC, Carpiello B, Murru A, Marci AR, Carbone F, et al. A case control study on psychiatric disorders in Hashimoto disease and euthyroid goitre: Not only depressive but also anxiety disorders are associated with thyroid autoimmunity. *Clin Pract Epidemiol Ment Heal.* 1:1–4, 2005.
- 230) Giynas Ayhan M, Uguz F, Askin R, Gonen MS. The prevalence of depression and anxiety disorders in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis: A comparative study. *Gen Hosp Psychiatry.* 36(1):95–8, 2014.
- 231) Roberts ND. Psychological problems in thyroid disease. *British Thyroid Foundation Newsletter.* 18:3, 1996.
- 232) Allport J, McCahon D, Hobbs FDR, Roberts LM. Why are GPs treating subclinical hypothyroidism? Case note review and GP survey. *Prim Health Care Res Dev.* 14(2):175–84, 2013.
- 233) Wildisen L, Feller M, Del Giovane C, Moutzouri E, Du Puy RS, Mooijaart SP, et al. Effect of Levothyroxine Therapy on the Development of Depressive Symptoms in Older Adults with Subclinical Hypothyroidism: An Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 4(2):1–12, 2021.
- 234) Xu Z, Guo X, Yang Y, Tucker D, Lu Y, Xin N, et al. Low-Level Laser Irradiation Improves Depression-Like Behaviors in Mice. *Mol Neurobiol.* 54(6):4551-59, 2017.
- 235) Kerppers FK, dos Santos KMMG, Cordeiro MER, da Silva Pereira MC, Barbosa D, Pezzini AA, et al. Study of transcranial photobiomodulation at 945-nm wavelength: anxiety and depression. *Lasers Med Sci.* 35(9):1945–54, 2020.
- 236) Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MPJ. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 1(2):55–71, 2012.

- 237) Yalcin MM, Altinova AE, Cavnar B, Bolayir B, Akturk M, Arslan E, et al. Is thyroid autoimmunity itself associated with psychological well-being in euthyroid Hashimoto's thyroiditis? *Endocr J.* 64(4):425–9, 2017.
- 238) Bianchi GP, Zaccheroni V, Solaroli E, Vescini F, Cerutti R, Zoli M, et al. Health-related quality of life in patients with thyroid disorders. *Qual Life Res.* 13(1):45–54, 2004.
- 239) Sevim MM. L-Tiroksin Replasmanı İle Ötiroidizm Sağlanmış Hashimoto Tiroiditi Veya Total Tiroidektomili Hastaların Yaşam Kalitelerinin Karşılaştırılması. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kocaeli, 2020.



## **10. EKLER**

### **EK 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Aşağıda bu araştırma ile ilgili detaylı bilgiler yer almaktadır, lütfen dikkatli bir şekilde tümünü okuyunuz.

#### **ÇALIŞMAMIZ NEDİR?**

Bu çalışma Hashimoto Tiroiditi tanısı almış hastalarda düşük doz lazer tedavisinin etkinliğini inceleyen bir araştırmadır.

#### **ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?**

Araştırmanın amacı Hashimoto tanısı alan olgularda LT4 tedavisi ile kombine düşük doz lazer tedavisinin tiroid otoimmunitesi, oksidatif stres, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini incelemektir.

#### **NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?**

Uzman fizyoterapist gözetiminde haftada 2 gün 6 seans düşük doz lazer tedavisi uygulanacaktır.

#### **SORUMLULUKLARIM NEDİR?**

Araştırmamıza dahil olan olguların değerlendirmelere uyum göstermeleri beklenmektedir. Bu koşullara uyulmadığı durumlarda araştırmacı sizi program dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

#### **ARAŞTIRMANIN DENEYSEL KISIMLARI**

Araştırmamız deneysel bir çalışma değildir.

#### **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER VEYA RAHATSIZLIKLAR NEDİR?**

Bu çalışmada uygulanacak olan değerlendirme yaklaşımları hiçbir şekilde risk taşımamaktadır ve size rahatsızlık verecek herhangi bir etki yoktur. Ayrıca, beklenen

yarar elde edilmediği durumlarda bunun nedenleri hakkında size gereken açıklama yapılacaktır.

## **KATILIMCILARIN ÇALIŞMAYA DAHİL OLMASI**

Çalışmaya kendi rızanızla katılacaksınız veya çalışmaya katılmayı reddedebilecek ve isteğinizle hiçbir yaptırıma uğramaksızın çalışmadan çıkabileceksiniz.

## **İLETİŞİM**

Hasta veya yasal temsilcilerin araştırma hakkında veya araştırma ile ilgili herhangi bir terslik olduğunda iletişim kurabileceğiniz kişi ve telefon numarası aşağıda verilmiştir:

**Öğr. Gör. Sümeyye TUNÇ: 0544 814 42 82**

**ÇALIŞMANIN SÜRESİ:** Çalışmamız 3-12 hafta aralığında sürecektir.

## **BİLGİLERİM KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?**

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın sorumluları etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

## **Çalışmaya Katılma Onayı**

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu”ndaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim/fizyoterapist tarafından yapıldı. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli olarak veya gerekçe göstermeden araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI&SOYADI		
ADRESİ		
TEL.		
TARİH		

AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

HASTANIN YASAL TEMSİLCİSİNİN (EĞER GEREKLİYSE)		İMZASI
ADI & SOYADI		
YAKINLIK DERECESİ		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KİŞİNİN (EĞER VARSA)		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

## EK 2. HASTA DEĞERLENDİRME VE TAKİP FORMU

**Ad-Soyad:**

**Tarih:**

**Yaş:  
adresi:**

**Telefon No:**

**Mail**

**Meslek:**

**Çalışma Durumu:**

**Medeni Durum:  
sayısı:**

**Kaç yıllık evlisiniz:**

**Çocuk**

**Boy:**

**Kilo:**

**VKI:**

**Eğitim durumunuz:**

- Okuryazar
- İlkokul
- Ortaokul
- Lise
- Üniversite
- Lisanüstü

**Sigara kullanıyor musunuz?:**

1. ( ) Hayır kullanmıyorum.

2. ( ) Evet kullanıyorum. (Günde .....tane)  
Yıl:

Kullanılan

**Alkol kullanıyor musunuz?:**

1. ( ) Hayır kullanmıyorum.

2. ( ) Evet kullanıyorum. (Günde .....tane)

Kullanılan Yıl:

**İlk Adet Gördüğünüz Yaş ?.....**

**Son Adet Tarihi:.....**

**Kronik bir hastalığınız var mı?**

a) Hayır b) Evet

(Belirtiniz.....)

**Soy-geçmiş:**

**Hastalık Süresi (Hashimoto)/ Tanı yılı:**

**Hashimoto tiroiditi dışında doktor tarafından tanısı konulmuş başka hastalığınız var mı?**

a) Hayır b) Evet (Belirtiniz.....)

**Sürekli kullandığınız bir ilaç var mı?**

a) Hayır b) Evet

(Belirtiniz.....)

**İlaç doz/hafta (mg):**

**Operasyon geçirdiniz mi?** a)Hayır b) Evet (Belirtiniz.....)

**Günde ne kadar sıvı tüketiyorsunuz?** (Belirtiniz  
.....bardak/günde)

**Egzersiz alışkanlığı:** a) Hayır b)Evet

(Frekans.....gün/hafta.....tipi.....durasyon.....)

**Herhangi bir ek vitamin- mineral alıyor musunuz?**

a)Hayır b) Evet (Belirtiniz.....) Kullanma sıklığı:

**Hastalığınızla ilgili herhangi bir diyet alıyor musunuz?**

a) Hayır b) Evet(Belirtiniz.....) **Öğün sayısı:**

**Hastalığınız ile ilgili şikayetlerinizi belirtiniz:**

- Kilo alma
- Kas güçsüzlüğü
- Halsizlik, yorgunluk
- Ödem
- Kabızlık
- Ciltte kuruma, çatlama, pullanma
- Kramp
- Myalji
- Diğer (belirtiniz):.....

**T.S**

**Büyük abdestinizi ne sıklıkla yapıyorsunuz/yapıyordunuz?**

1. ( ) Haftada 3'ten daha az sayıda
2. ( ) 2 günde bir
3. ( ) günde 1
4. ( ) günde 2
5. ( ) günde 3
6. ( ) günde 4 ve üzeri

**T.S**

**Dışkınızı tam olarak boşaltamama hissi yaşıyor musunuz/yaşıyor muydunuz?**

1. ( ) Evet
2. ( ) Hayır

**Dışkınızın kıvamını nasıl tanımlarsınız?**

1. ( ) Sert
2. ( ) Yumuşak

## ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

### İLK DEĞERLENDİRME

Bel çevresi (cm).....

Kalça (cm) .....

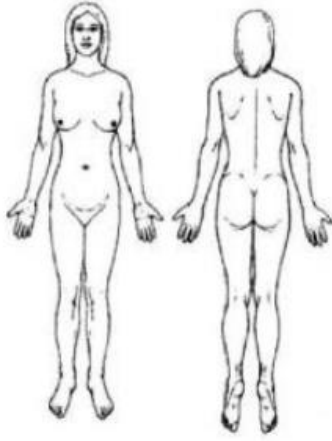
Boyun (cm) .....

### SON DEĞERLENDİRME

Bel çevresi (cm).....

Kalça (cm) .....

Boyun (cm) .....



sol sağ sağ sol

İstirahat GAS: T.Ö T.S



Aktivite GAS: T.Ö T.S



Gece GAS: T.Ö T.S



**YORGUNLUK** T.Ö T.S



### **PERİFERİK KAS KUVVETİ**

	DOMİNAT (pound)	NON-DOMİNAT (pound)
T.Ö		
T.S		



## EK 3. ULUSLARARASI FİZİKSEL AKTİVİTE ANKETİ KISA FORMU

# Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (Kısa)

## International Physical Activity Questionnaire (Short)

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

İnsanların günlük yaşayış içinde yaptıkları fiziksel aktiviteler hakkında bilgi edinmek istiyoruz. Aşağıda son 7 gün içinde fiziksel olarak harcanan zaman hakkında sorular bulunmaktadır. Lütfen, kendinizi çok hareketli bir kişi olarak görmesenez bile her soruyu cevaplayın. Ev ve bahçe işlerinizi, işyerinde yaptığınız aktiviteleri, bir yerden bir yere gitmek için yaptıklarınızı, boş zamanlarınızda yaptığınız egzersiz veya spor gibi aktiviteleri düşünün.

Son 7 gün içinde 10 dakika veya üstünde süren, nefesinizi hızlandıran, kuvvet gerektiren tüm yoğun faaliyetleri göz önünde bulundurun.

1

Son bir hafta içinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız?

Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. (3. Soruya Geçiniz → )

Haftada ..... gün

2

Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Bilmiyorum/Emin değilim

Günde ..... dakika

Günde ..... saat

Geçen bir hafta içinde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Bunlar 10 dakika veya daha uzun süren, orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir.

3

Son bir hafta içinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya tenis gibi orta dereceli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız? (Yürüme hariç.)

Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. (5. Soruya Geçiniz → )

Haftada ..... gün

4

Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Bilmiyorum/Emin değilim

Günde ..... dakika

Günde ..... saat

Geçen bir hafta içinde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu; işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5

Geçen 7 gün içerisinde, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

Yürümedim. (7. Soruya Geçiniz → )

Haftada ..... gün

6

Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Bilmiyorum/Emin değilim

Günde ..... dakika

Günde ..... saat

Son soru, son bir hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7

Son bir hafta içinde günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?

Bilmiyorum/Emin değilim

Günde ..... dakika

Günde ..... saat

## EK 4. YORGUNLUK ETKİ ÖLÇEĞİ

Adı- Soyadı:					
Tarih:					
Aşağıdaki listelenen durumlarda yorgunluğunuzun günlük yaşamda nasıl problem yarattığı tanımlanmaktadır. Lütfen her bir durumu dikkatlice okuyun. Bugün de dahil olmak üzere geçen dört (4) hafta içerisinde yorgunluk probleminizin ne kadar olduğunu en iyi yansıtan numarayı daire içine alınız. Her bir durum için sadece bir numaralandırma yapınız. Lütfen herhangi bir ifadeyi atlamayınız.					
Her satırda bir numarayı daire içine alınız.	Problem yok	Küçük problem	Orta derece problem	Büyük problem	Aşırı problem
1. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Kendimi daha az uyanık hissediyorum.</i>	0	1	2	3	4
2. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Kendimi sosyal ilişkilerden daha fazla soyutlanmış hissediyorum.</i>	0	1	2	3	4
3. <i>Yorgunluğum nedeni ile....İş yükümü veya sorumluluklarımı azaltmak zorundayım.</i>	0	1	2	3	4
4. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Daha huysuzum.</i>	0	1	2	3	4
5. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Dikkatimi uzun süre toplamakta zorluk çekiyorum</i>	0	1	2	3	4
6. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Net bir şekilde düşünemediğimi hissediyorum</i>	0	1	2	3	4
7. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Çalışma etkinliğim azaldı (Ev içerisinde veya dışarıda).</i>	0	1	2	3	4
8. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Benim için iş yapmaları veya bana yardım etmeleri için başkalarına daha fazla bel bağlamak zorunda kalıyorum.</i>	0	1	2	3	4
9. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Aktiviteleri ileriye yönelik planlamakta zorluk çekiyorum, çünkü yorgunluğum aktiviteleri etkileyebilir. version 2 de burası var</i>	0	1	2	3	4
10. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Daha sakar ve dağınığım.</i>	0	1	2	3	4
11. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Daha fazla unutkan olduğumu hissediyorum.</i>	0	1	2	3	4
12. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Daha sinirliyim ve daha kolay öfkeleniyorum.</i>	0	1	2	3	4
13. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Fiziksel aktivitelerimde daha dikkatli olmalıyım.</i>	0	1	2	3	4
14. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Fiziksel güç gerektiren herhangi bir işi yapmaya daha az istekliyim.</i>	0	1	2	3	4
15. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Sosyal aktivitelere katılmak için daha az istek duyuyorum.</i>	0	1	2	3	4
16. <i>Yorgunluğum nedeni ile....evimin dışına yolculuk yapmam kısıtlı</i>	0	1	2	3	4
17. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Fiziksel gücümü uzun süre korumakta zorluk çekiyorum.</i>	0	1	2	3	4
18. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Karar vermekte güçlük çekiyorum.</i>	0	1	2	3	4
19. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Kendi evimin dışında çok az sosyal ilişkim var.</i>	0	1	2	3	4

Her satırda bir numarayı daire içine alınız.	Problemim yok	Küçük problem	Orta derece problem	Büyük problem	Aşırı problem
20. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Normal günlük olaylar bana stres veriyor.</i>	0	1	2	3	4
21. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Düşünmeyi gerektiren herhangi bir şey yapmak için daha az istekliyim</i>	0	1	2	3	4
22. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Bana stres verecek durumlardan kaçmıyorum.</i>	0	1	2	3	4
23. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Kaslarım olması gerekenden çok daha zayıf.</i>	0	1	2	3	4
24. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Fiziksel rahatsızlığım arttı.</i>	0	1	2	3	4
25. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Yeni bir şeylerle ilgilenmek zor geliyor.</i>	0	1	2	3	4
26. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Düşünmeyi gerektiren görevleri eskisine göre daha zor tamamlayabiliyorum.</i>	0	1	2	3	4
27. <i>Yorgunluğum nedeni ile....İnsanların benden istediklerini karşılayamadığımı düşünüyorum.</i>	0	1	2	3	4
28. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Kendim ve ailem için maddi destek sağlamakta zorlanıyorum.</i>	0	1	2	3	4
29. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Cinsel aktivitelerle daha az ilgileniyorum.</i>	0	1	2	3	4
30. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Evdə veya işte iş yaparken düşüncelerimi toplamak zor geliyor.</i>	0	1	2	3	4
31. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Fiziksel güç gerektiren görevleri tamamlamayı daha az becerebiliyorum.</i>	0	1	2	3	4
32. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Diğer insanlara nasıl görüldüğüm konusunda endişeliyim.</i>	0	1	2	3	4
33. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Duygusal konularla daha az ilgilenebiliyorum.</i>	0	1	2	3	4
34. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Düşünce hızımın yavaşladığımı hissediyorum.</i>	0	1	2	3	4
35. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Konsantre olmakta güçlük çekiyorum.</i>	0	1	2	3	4
36. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Aile aktivitelerine tam olarak katılmakta güçlük çekiyorum.</i>	0	1	2	3	4
37. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Fiziksel aktivitelerimi kısıtlamak zorundayım.</i>	0	1	2	3	4
38. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Daha sık aralıklarla veya daha uzun süreyle dinlemek istiyorum.</i>	0	1	2	3	4
39. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Aileme olması gerektiği kadar duygusal destek veremiyorum.</i>	0	1	2	3	4
40. <i>Yorgunluğum nedeni ile....Küçük zorluklar gözümde büyüyor.</i>	0	1	2	3	4
<b>Kognitif Ethik Puanı (1-5-6-11-18-21-26-30-34-35)</b>	40/...				
<b>Fiziksel Ethik Puanı (10-13-14-17-23-24-31-32-37-38)</b>	40/...				
<b>Psikososyal Ethik Puanı (2-3-4-7-8-12-15-19-20-22-25-27-28-29-33-36-39-40-9-16)</b>	80/...				
<b>Toplam Puan</b>	160/...				

## EK 5. YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ

# Yorgunluk Şiddet Ölçeği

## The Fatigue Severity Scale (FSS)

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Bugün de dahil olmak üzere son bir hafta içinde ne derecede yorgun olduğunuzu öğrenmek istiyoruz. Lütfen tüm ifadeleri dikkatlice okuyunuz. Size en uygun rakamın olduğu bölgeyi işaretleyiniz

Puanlamaya Ait İfadeler		
1. Kesinlikle katılmıyorum	3. Katılmama eğilimindeyim	5. Katılma eğilimindeyim
2. Katılmıyorum	4. Kararsızım	6. Katılıyorum
		7. Kesinlikle katılıyorum

<b>1</b>	Yorgun olduğum zaman motivasyonum azalır.	<input type="text"/>
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7	Katılıyorum
<b>2</b>	Egzersiz yapmak beni yoruyor.	<input type="text"/>
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7	Katılıyorum
<b>3</b>	Kolay yorulurum.	<input type="text"/>
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7	Katılıyorum
<b>4</b>	Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler.	<input type="text"/>
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7	Katılıyorum
<b>5</b>	Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur.	<input type="text"/>
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7	Katılıyorum
<b>6</b>	Yorgunluğum fiziksel fonksiyonumu sürdürmeme engel olur.	<input type="text"/>
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7	Katılıyorum
<b>7</b>	Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı yerine getirmemi etkiler.	<input type="text"/>
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7	Katılıyorum
<b>8</b>	Yorgunluk beni yetersiz bırakan en önemli 3(üç) şikâyetten biridir.	<input type="text"/>
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7	Katılıyorum
<b>9</b>	Yorgunluk işimi, aile veya sosyal yaşantımı etkiler.	<input type="text"/>
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7	Katılıyorum

Krupp LBI, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD (1989) Arch Neurol. 1989 Oct;46(10):1121-3

<2,8; Yorgunluk yok | >6,1; kronik yorgunluk sendromu



Skor (ham toplam/9): \_\_\_\_\_

## EK 6. PİTTSBURGH UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

# Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKi) Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.  
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

- Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? \_\_\_\_\_
- Geçen ay geceleri uykuya dalmaz genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? \_\_\_\_\_ dakika
- Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? \_\_\_\_\_
- Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) \_\_\_\_\_ saat
- Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1-2 kez	3'ten Çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b	Gece yansı veya sabah erkenden uyanıyorsunuz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c	Tuvalete gittiniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d	Rahat bir şekilde nefes alı veremediniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e	Aşırı derecede üşüdünüz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g	Kötü rüyalar gördünüz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h	Ağrı duydunuz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i	Diğer nedenler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

<input type="checkbox"/>	Çok iyi	<input type="checkbox"/>	Oldukça iyi	<input type="checkbox"/>	Oldukça kötü	<input type="checkbox"/>	Çok kötü
--------------------------	---------	--------------------------	-------------	--------------------------	--------------	--------------------------	----------
- Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?

<input type="checkbox"/>	Hiç	<input type="checkbox"/>	Haftada 1'den az	<input type="checkbox"/>	Haftada 1-2 kez	<input type="checkbox"/>	Haftada 3'ten çok
--------------------------	-----	--------------------------	------------------	--------------------------	-----------------	--------------------------	-------------------
- Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

<input type="checkbox"/>	Hiç	<input type="checkbox"/>	Haftada 1'den az	<input type="checkbox"/>	Haftada 1-2 kez	<input type="checkbox"/>	Haftada 3'ten çok
--------------------------	-----	--------------------------	------------------	--------------------------	-----------------	--------------------------	-------------------
- Geçen ay bu durum işlerinizi yeterli kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

<input type="checkbox"/>	Hiç problem oluşturmadı	<input type="checkbox"/>	Bir dereceye kadar problem oluşturdu
<input type="checkbox"/>	Yalnızca çok az bir problem oluşturdu	<input type="checkbox"/>	Çok büyük bir problem oluşturdu
- Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

<input type="checkbox"/>	Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok	<input type="checkbox"/>	Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
<input type="checkbox"/>	Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var	<input type="checkbox"/>	Partner aynı yatakta
- Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkta yaşadığınızı sorun.

	Haftada →	Hiç	1'den az	1-2 kez	3'ten çok
a	Gürültülü horlama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e	Diğer huzursuzluklarınız:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Buyse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH (1989) Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193-213

ftronline

Skorlama yönergesine  
ftronline.com 'dan

## EK 7. EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ

# Epworth Uykululuk Ölçeği

## Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Son zamanlarda, günlük yaşantınız içinde, aşağıda belirtilen durumlarda hangi sıklıkla uykularsınız (buradan yorgun hissetmek değil, uyuklamak veya uyuya kalmak anlaşılmalıdır)? Bu şeylerden birini son zamanlarda yapmamış olsanız bile, böyle bir durumun, sizi nasıl etkileyeceğini düşünmeye çalışarak cevap veriniz.

		Hiçbir zaman uyuklamam	Nadiren uyuklarım	Zaman zaman uyuklarım	Büyük olasılıkla uyuklarım
<b>1</b>	Oturmuş bir şeyler okurken	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
<b>2</b>	Televizyon seyrederken	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
<b>3</b>	Toplum içinde hareketsizce otururken (örneğin: herhangi bir toplantıda veya tiyatro gibi yerlerde)	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
<b>4</b>	Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
<b>5</b>	Öğleden sonra koşullar uygun olduğunda, dinlenmek için uzanmışken	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
<b>6</b>	Birisiyle oturmuş konuşurken	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
<b>7</b>	Alkol almadığım bir öğle yemeğinden sonra sessizce otururken	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
<b>8</b>	İçinde olduğum araba, trafikte bir kaç dakika için durduğunda	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>

Normal	Normal ama artmış gün içi uykululuk	Artmış ama ılımlı gün içi uykululuk	Artmış, orta derecede gün içi uykululuk	Artmış, şiddetli gün içi uykululuk
<b>0-5</b>	<b>6-10</b>	<b>11-12</b>	<b>13-15</b>	<b>16-24</b>

Johns MW (1992) Sleep. 1992 Aug;15(4):376-81

## EK 8. BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

# Beck Anksiyete Ölçeği

## Beck Anxiety Inventory (BAI)

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, bugün dâhil son **bir (1) hafta** içinde, aşağıda maddeler halinde sıralanmış belirtilerin sizi ne kadar rahatsız ettiğini uygun yeri işaretleyerek belirleyiniz.

Son bir hafta içinde;	Hiç	Hafif <i>Beni pek etkilemedi</i>	Orta <i>Hoş değildi ama katlanabildim</i>	Ciddi <i>Dayanmakta çok zorlandım</i>
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
2. Sıcak/ ateş basmaları	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
3. Bacaklarda halsizlik, titreme	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
4. Gevşeyememe	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
6. Baş dönmesi veya sersemlik	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
7. Kalp çarpıntısı	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
8. Dengeyi kaybetme duygusu	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
9. Dehşete kapılma	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
10. Sinirlilik	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
12. Ellerde titreme	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
13. Titreklilik	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
14. Kontrolü kaybetme korkusu	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
15. Nefes almada güçlük	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
16. Ölüm korkusu	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
17. Korkuya kapılma	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
19. Baygınlık, sersemlik	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
20. Yüzün kızarması	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>

Beck, A. T., Epstein, N., Brown (1988) Journal of Consulting and Clinical Psychology, 56, 893-897.

<21: hafif | 22-35: orta | >36 şiddetli



Toplam Puan (0-63): \_\_\_\_\_

## EK 9. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

# Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Aşağıda 21 maddeden oluşan formda yazılı seçenekleri dikkatlice okuyunuz. Geçtiğimiz bir (1) hafta içindeki kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatan 'bir' ifadeyi işaretleyiniz.

- 1** 0 Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.  
1 Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.  
2 Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım.  
3 O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum
- 2** 0 Gelecekte umutsuz ve karamsar değilim.  
1 Gelecek için karamsanım.  
2 Gelecekte hiçbir şey beklemiyorum.  
3 Geleceğimden umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyeceğim gibi geliyor.
- 3** 0 Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.  
1 Kendimi çevremdeki birçok kişiden daha başarısız hissediyorum.  
2 Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.  
3 Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4** 0 Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.  
1 Her şeyden eskisi gibi hoşlanmıyorum.  
2 Artık hiçbir şey tam anlamıyla zevk vermiyor.  
3 Her şeyden sıkılıyorum.
- 5** 0 Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.  
1 Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.  
2 Sağlık endişem nedeniyle başka şeyleri düşünmem zorlaşıyor.  
3 Sağlığımdan o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünmüyorum.
- 6** 0 Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.  
1 Cezalandırılabilirim diye seziyorum.  
2 Cezalandırılmayı bekliyorum.  
3 Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 7** 0 Kendimden hoşnutum  
1 Kendimden pek hoşnut değilim.  
2 Kendime kızıyorum.  
3 Kendimden nefret ediyorum.
- 8** 0 Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.  
1 Zayıf yanlarım ve hatalarımdan dolayı kendi kendimi eleştiririm.  
2 Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum.  
3 Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.
- 9** 0 Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.  
1 Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor.  
2 Kendimi öldürmek isterdim  
3 Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10** 0 İçimden her zamankinden fazla ağlamak gelmiyor.  
1 Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.  
2 Çoğu zaman ağlıyorum.  
3 Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 11** 0 Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.  
1 Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.  
2 Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.  
3 Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
- 12** 0 Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.  
1 Eskisine göre daha kolay kızıyor veya sinirleniyorum.  
2 Şimdi hep sinirliyim.  
3 Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- 13** 0 Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.  
1 Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum  
2 Karar verirken eskisine göre çok güçlükle çekiyorum.  
3 Artık hiç karar veremiyorum.
- 14** 0 Aynaya baktığımda kendimde bir değişiklik görmüyorum.  
1 Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmiş gibime geliyor.  
2 Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.  
3 Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 15** 0 Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.  
1 Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.  
2 Bir şeyler yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.  
3 Hiçbir şey yapamıyorum.
- 16** 0 Her zamanki gibi uyuyabiliyorum.  
1 Eskiden olduğu gibi uyuyamıyorum.  
2 Her zamankinden bir iki saat daha erken uyanıyorum ve yeniden uyuyamıyorum.  
3 Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve yeniden uyuyamıyorum.
- 17** 0 Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.  
1 Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.  
2 Yaptığım her şey beni yoruyor.  
3 Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- 18** 0 İştahım her zamanki gibi.  
1 İştahım eskisi kadar iyi değil.  
2 İştahım çok azaldı.  
3 Artık hiç iştahım yok.
- 19** 0 Son zamanlarda kilo vermedim.  
1 İki kilodan fazla kilo verdim.  
2 Dört kilodan fazla kilo verdim.  
3 Altı kilodan daha fazla kilo verdim
- 20** 0 Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.  
1 Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.  
2 Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.  
3 Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 21** 0 Cinsel konulara olan ilgimde bir değişime fark etmedim  
1 Cinsel konulara eskisinden daha az ilgiliyim.  
2 Cinsel konulara şimdi çok daha az ilgiliyim.  
3 Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.

Aaron T Beck (1988) Clinical Psychology Review, Vol. 8, pp. 77-100, 1988  
Tasarlama ve düzenleme: Dr. Ender Salbaş 2019



**Toplam Puan (0-63):** \_\_\_\_\_



## SF-36 (Kısa Form 36)

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Size en uygun yanıtı verin.

**B1** 1) Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

Mükemmel	Çok iyi	İyi	Orta	Kötü
<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>

**B2** 2) Bir yıl öncesi ile karşılaştığınızda şu anki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesinden	Çok daha iyi	Biraz iyi	Hemen hemen aynı	Biraz daha kötü	Çok daha kötü
<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>

Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

	Evet, Çok Kısıtlı	Evet, Biraz Kısıtlı	Hayır, Hiç Kısıtlı Değil
<b>B3</b> 3) Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
4) Bir masayı çekmek, elektrik süpürgesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
5) Market poşetlerini kaldırmak veya taşımak	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
6) Birkaç kat merdiven çıkmak	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
7) Bir kat merdiven çıkmak	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
8) Eğilmek, diz çökmek, çömelmek, diz çökmek	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
9) Bir kilometreden fazla yürümek	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
10) Birkaç yüz metre yürümek	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
11) Yüz metre yürümek	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
12) Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>

Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
<b>B4</b> 13) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
14) Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
15) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
16) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmada güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor - çaba sarf ettiniz mi?)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>

Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
<b>B5</b> 17) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
18) Arzu ettiğinizden daha az işi mi tamamlayabildiniz?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
19) İşinizle veya diğer aktivitelerinizle ilgili işleri her zamanki kadar dikkat vererek yapamadınız mı?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>

## SF-36 (Kısa Form 36) Sayfa-2

**B6**

20) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi <sub>1</sub> Çok Az <sub>2</sub> Orta Derecede <sub>3</sub> Epeyce <sub>4</sub> Çok Fazla <sub>5</sub>

**B7**

21) Son 4 hafta içinde vücudunuzda ne kadar ağrı oldu?

Hiç Olmadı <sub>1</sub> Çok Az <sub>2</sub> Hafif <sub>3</sub> Orta <sub>4</sub> Çok <sub>5</sub> Pek Çok <sub>6</sub>

**B8**

22) Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi <sub>1</sub> Biraz etkiledi <sub>2</sub> Orta Derecede <sub>3</sub> Epey Etkiledi <sub>4</sub> Çok Etkiledi <sub>5</sub>

Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için, sizin duyduğunuzu en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

**B9**

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
23) Kendinizi yaşam dolu olarak hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
24) Çok sinirli biri oldunuz mu?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
25) Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
26) Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
27) Çok enerjik oldunuz mu?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
28) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
29) Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
30) Mutlu, sevinçli bir insan oldunuz mu?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>
31) Yorgunluk hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>6</sub>

**B10**

32) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

Sürekli <sub>1</sub> Çoğu zaman <sub>2</sub> Bazen <sub>3</sub> Ara sıra <sub>4</sub> Hiç bir zaman <sub>5</sub>

Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

**B11**

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
33) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
34) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
35) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum.	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>
36) Sağlığım mükemmeldir.	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>5</sub>

Ware JE 3rd, Sherbourne CD (1992) Med Care. 1992 Jun;30(6):473-83



www.ftronline.com

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Salbaş 2017

## 11. ETİK KURUL ONAYI

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hashimoto Tiroiditli Olgularda Düşük Doz Lazer Tedavisinin Oksidatif Stres Düzeyi, Yorgunluk ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Öğr. Gör. Sümeyye TUNÇ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR**  
**ETİK KURULU KARAR FORMU**

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No:107	Tarih: 21/01/2021				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilgili		Kabul *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. Mehmet Kemal ÖZDEMİR	Elektrik ve Elektronik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACİHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Neriman İpek KIRMIZI	Tıbbi Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur

\* :Toplantıda Bulunma

COVID-19 (Pandemi) nedeniyle etik kurulumuz sanal olarak toplanmış olup kurul üyelerimizden uygunluk kararı sanal ortamda alınmıştır. Araştırmacı tarafından talep edilirse, COVID-19 (Pandemi) sonrası ıslak imzalı karar formu ayrıca hazırlanabilir.

Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sekreteri  
Bilge KAYA