

# Kvaliteta života oboljelih od hipotireoze na terapiji levotiroksinom

---

Močić, Ana

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:598660>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-20**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ana Močić

KVALITETA ŽIVOTA OBOLJELIH OD HIPOTIREOZE NA TERAPIJI

LEVOTIROKSINOM

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ana Močić

KVALITETA ŽIVOTA OBOLJELIH OD HIPOTIREOZE NA TERAPIJI

LEVOTIROKSINOM

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor(i) rada: nasl. izv. prof. dr. sc Srećko Marušić

Specijalistički rad obranjen je dana 13.10. u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc Iva Mucalo
2. nasl. izv. prof. dr. sc Srećko Marušić
3. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Rad ima 135 listova.

## PREDGOVOR:

Specijalistički rad izrađen je pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Srećka Marušića. Opservacijsko istraživanje na temu kvalitete života kod oboljelih od hipotireoze na terapiji levotiroksinom provedeno je u razdoblju od siječnja do svibnja 2023. godine u zdravstvenoj ustanovi Ljekarna Šibenik.

*Ovaj znanstveni rad nametnuo se kao važan dio mog puta u trenutku kad sam odlučila da se život odvija u smjeru kojeg svakodnevno biram sama. Na tom putu brojni su ljudi koji su mi bili neizmjereno važni u pogledu mog osobnog rasta, motivacije, samopouzdanja, stjecanja novih vještina i vjere u sebe. Sigurna sam da se mogu prepoznati sami.*

*Najveća hvala mojim roditeljima koji su mi usadili činjenicu kako je znanje neizmjereno bogatstvo, a učenje najveći dar.*

*Hvala mom suprugu na načinu kojim me nenametljivo podržava i uči kako je jedino ispravno vjerovati da sve možeš.*

*Hvala mom sinu Ivanu koji svojim primjerom svaki dan pokazuje i uči nas kako prihvatiti život i biti zahvalan za sve što nam je dano, u bilo kojem obliku.*

*Hvala mom sinu Kristianu koji me naučio novim vještinama kao i na neizmjernoj radosti i toplini koju je unio u naše živote.*

*Hvala mojoj cijeloj obitelji na svakom znaku podrške koju su mi pružili na ovom putu, a bilo ih je neizmjereno.*

*Hvala svim mojim kolegama, a posebice timu ljekarne Centrala na razumijevanju, pokrivanju, ohrabrenju, smijehu, vedrini...*

*Hvala mom mentoru, prof. Srećku Marušiću na jednostavnom uvođenju u svijet kliničkih studija kao i prof. Ivi Mucalo na svakoj konstruktivnoj kritici i strpljenju. Na kraju ovog puta, shvatila sam da visoki životni kriteriji trebaju postojati samo kako bi gurali naprijed u onom što ispunjava nas same, a time i okolinu na koju svaki dan neposredno utječemo. Znanost će zasigurno ostati moj put.*

## SAŽETAK

Poremećaji štitne žlijezde značajno utječu na kvalitetu života bolesnika (QoL) zbog niza simptoma koji uključuju sve organske sustave. Najpouzdaniji test za otkrivanje hipotireoze je koncentracija tireotropnog hormona (TSH) u serumu. Povišena vrijednost TSH upućuje na hipotireozu, a potom se određuje koncentracija ukupnog tiroksina (T4) ili slobodnog tiroksina (Ft4).

S obzirom na sve navedene simptome koje oboljeli mogu imati te činjenicu da se radi o neizlječivoj kroničnoj bolesti, jasno je kako hipotireoza može značajno utjecati na kvalitetu života oboljelih. Budući da se bolesti štitnjače ne smatraju životno ugrožavajućima te se za oboljele očekuje podjednaka duljina života kao i kod opće populacije, upravo se procjena kvalitete života osoba s hipotireozom smatra klinički značajnom za procjenu zdravstvenog statusa.

Primarni cilj ovog istraživanja bio je ispitati kvalitetu života osoba koje boluju od hipotireoze, a na terapiji su levotiroksinom. Sekundarni cilj bio je ispitati adherenciju ispitanika koji uzimaju levotiroksin te utvrditi utječe li adherencija na simptome hipotireoze, a time i na kvalitetu života ispitanih. U istraživanje je bilo uključeno 50 pacijenata u dobi starijoj od 18 godina s dijagnozom hipotireoze, koji su primali stabilnu dozu levotiroksina. Pacijenti su prikupljeni unutar Zdravstvene ustanove Ljekarna Šibenik u razdoblju od siječnja do svibnja 2023. godine metodom namjenskog uzorkovanja (*engl. purposive sampling*).

Za potrebe istraživanja korišteni su upitnici “Procjena kvalitete života u ovisnosti o štitnoj žlijezdi” (*engl. Thyroid depend quality of life questionnaire-ThyDQoL*) i “Ocjena simptoma štitne žlijezde” (*engl. Thyroid symptom rating questionnaire-ThySRQ*). Za svakog ispitanika procijenjena je i adherencija pomoću skale Morisky (*engl. Morisky Medication Adherence Scale-MMAS-8*).

Analizom dobivenih rezultata utvrđena je statistički značajna razlika u kvaliteti života između pacijenata koji redovito uzimaju lijekove i onih koji ne uzimaju čime smo potvrdili istraživačku hipotezu prema kojoj pacijenti koji ne uzimaju redovito levotiroksin imaju lošiju kvalitetu života (hi-kvadrat test;  $p=0,017$ ). Nadalje, ispitanici s različitim TSH vrijednostima unutar referentnog raspona (0,4-5,2mU/L) nisu pokazali statistički značajne razlike u intenzitetu simptoma umora, ali srednja vrijednost u kategoriji ispitanika s TSH nižim od 0,4 pokazala je najveću prisutnost simptoma umora (Kruskal-Wallis test;  $p>0,630$ ). Analizom utjecaja vrijednosti TSH na simptom dobivanja na težini nije utvrđena statistički značajna razlika, što znači da ispitanici na terapiji levotiroksinom ne dobivaju na težini ukoliko imaju vrijednost TSH veću od 4 mU/L (Mann Whitney test;  $p=0,447$ ). Nadalje, ispitanici s različitim vrijednostima TSH unutar referentnog intervala nisu pokazali značajne razlike u intenzitetu simptoma sniženog raspoloženja ili depresije, ali srednja vrijednost u kategoriji ispitanika s TSH nižim od 0,4 pokazala je najveću prisutnost simptoma sniženog raspoloženja ili depresije (Kruskal-Wallis test;  $p=0,201$ ). Također, nije utvrđena statistički značajna razlika u ukupnoj kvaliteti života između ispitanika s različitim vrijednostima TSH, unutar referentnog intervala (hi-kvadrat test;  $p=0,235$ ).

Iz navedenog jasno je kako je potreban individualan pristup liječenju hipotireoze koji uključuje dob pacijenta, komorbiditete kao i jačinu simptoma koje pacijent osjeća. Vrijednost TSH nije apsolutni pokazatelj dobre kontrole bolesti. Ipak, s obzirom na činjenicu da je većina provedenih studija koja je uključila veći broj ispitanika potvrdila puno bolju kvalitetu života kod pacijenata koji se nalaze unutar intervala 0,4-4mU/L, a na terapiji su levotiroksinom, trebalo bi težiti ka tom rasponu.

**Ključne riječi:** hipotireoza, levotiroksin, kvaliteta života, adherencija, Morisky skala, procjena kvalitete života u ovisnosti o štitnoj žlijezdi

## **SUMMARY**

Thyroid disorders greatly affect the patient's quality of life (QoL) due to a series of symptoms that involve all organ systems. The most reliable test for detecting hypothyroidism is the concentration of TSH in the serum. An elevated TSH value indicates hypothyroidism, and then the concentration of total thyroxine (T4) or free thyroxine (Ft4) is determined.

Considering all the symptoms that the sufferers may have and the fact that it is an incurable chronic disease, it is clear that hypothyroidism can significantly affect the quality of life of the sufferers. Since thyroid diseases are not considered life-threatening, and patients are expected to have the same life expectancy as the general population, it is precisely the assessment of the quality of life of people with hypothyroidism that is considered clinically significant for assessing health status.

The primary aim of this research was to examine the quality of life of people who suffer from hypothyroidism and are on levothyroxine therapy depending on the TSH value. The secondary aim was to examine the quality of life of people who suffer from hypothyroidism and are on levothyroxine therapy in relation to adherence to therapy. 50 patients aged 18 to 65 with a diagnosis of hypothyroidism, who received a stable dose of levothyroxine, were included in the study. The patients were collected within the Health Institution Ljekarna Šibenik. We conducted the research using questionnaires. The first questionnaire is entitled "Assessment of the quality of life in dependence on the thyroid gland" (Thyroid depend quality of life questionnaire-ThyDQoL). The second questionnaire is called "Thyroid symptom rating questionnaire" (ThySRQ). For each subject, we also assessed medication adherence using the Morisky Medication Adherence Scale-MMAS-8.

The analysis of the obtained results revealed a statistically significant difference in the quality of life between patients who regularly take medication and those who do not, which confirmed the research hypothesis according to which patients who do not regularly take levothyroxine



have a worse quality of life, which was confirmed by the chi-square test ( $p=0.017$ ). Furthermore, subjects with different TSH values within the reference interval (0.4-5.2mU/L) did not show statistically significant differences in the intensity of fatigue symptoms, but the mean value in the category of subjects with TSH lower than 0.4 shows the highest presence of fatigue symptoms, which was confirmed by the Kruskal-Wallis test ( $p>0.630$ ).

The analysis of the influence of TSH on the symptom of weight gain did not reveal a statistically significant difference, which means that subjects on levothyroxine therapy do not gain weight if they have a TSH value higher than 4 mU/L, which was confirmed by the Mann Whitney test ( $p=0.447$ ). Furthermore, subjects with different TSH values within the reference interval did not show significant differences in the intensity of symptoms of low mood or depression, but the mean value in the category of subjects with TSH lower than 0.4 shows the highest presence of symptoms of low mood or depression, which was confirmed by the Kruskal-Wallis test ( $p=0.201$ ). Also, there was no statistically significant difference in the overall quality of life between subjects with different TSH values, within the reference interval, which was confirmed by the chi-square test ( $p=0.235$ ).

From the above, it is clear that an individual approach to the treatment of hypothyroidism is needed, which includes the patient's age, comorbidities, as well as the severity of the symptoms the patient feels. The TSH value is not an absolute indicator of good disease control. However, considering that the majority of the aforementioned studies, with a larger number of subjects, confirmed a much better quality of life in patients who are within the interval of 0.4-4mU/L, and are on levothyroxine therapy, we should aim for that range.

**Key words:** hypothyroidism, levothyroxine, quality of life, adherence, Morisky scale, assessment of quality of life in thyroid dependence

## SADRŽAJ:

### Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Sinteza i sekrecija hormona štitne žlijezde.....	3
1.2. Transport, metabolizam i djelovanje hormona štitne žlijezde.....	5
1.3. Regulacija hormona štitnjače.....	6
1.4. Poremećaji funkcije štitnjače.....	7
1.4.1. Subklinička hipotireoza.....	8
1.4.2. Struma .....	9
1.4.3. Hashimotov tireoiditis.....	9
1.5. Dijagnosticiranje hipotireoze.....	10
1.6. Klinički simptomi hipotireoze .....	11
1.6.1. Promjene na koži, kosi i noktima.....	12
1.6.2. Promjene kardiovaskularnog sustava.....	12
1.6.3. Promjene u respiratornom sustavu .....	14
1.6.4. Promjene metabolizma lipoproteina .....	14
1.6.5. Promjene u ostalim organskim sustavima.....	15
1.6.6. Povezanost hipotireoze i anksioznosti .....	15
1.6.7. Miksedamska koma.....	17
1.7. Liječenje hipotireoze .....	17
1.7.1. Posebnosti terapije levotiroksina .....	19

1.7.2. Terapijski pristup hipotireoze kod trudnoće i osoba starije životne dobi .....	20
1.8. Najčešće medikacijske pogreške kod kronične terapije .....	20
1.8.1. Adherencija i čimbenici koji utječu na adherentnost pacijenata.....	21
1.8.2. Adherencija i zdravstvena pismenost.....	22
1.8.3. Uloga ljekarnika u poboljšanju stupnja adherencije .....	23
1.9. Pojam kvalitete života .....	24
1.10. Mjere kvalitete života .....	25
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	26
3. ISPITANICI I METODE.....	27
4. REZULTATI.....	32
5. RASPRAVA .....	62
6. ZAKLJUČAK .....	69
7. LITERATURA .....	70
8. PRILOZI.....	82
8.1. Informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.....	82
8.2. Demografski i klinički podaci .....	85
8.3. Anketni upitnik o adherenciji .....	86
8.4. Anketni upitnik o simptomima .....	89
8.5. Anketni upitnik o kvaliteti života .....	93
8.6. Grafički prikazi.....	103
8. ŽIVOTOPIS .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## 1. UVOD

Hipotireoza je stanje smanjene funkcije štitnjače ili izostanak učinka hormona štitnjače u stanicama. Prevalencija ovog stanja u odraslih bolesnika, prema opservacijskim studijama, varira od 0,1-2,0%, dok je prevalencija subkliničke hipotireoze 4-10% (1, 2, 3, 4, 5). Bolesti štitnjače općenito su dominantno ženske bolesti pa se i hipotireoza javlja 5 do 20 puta više kod žena nego kod muškaraca (6).

Hipotireozu, s obzirom na uzrok, možemo svrstati u 4 skupine (7):

- primarna (nedostatak hormona štitnjače)
- sekundarna (nedostatak TSH)
- tercijarna (nedostatak hormona koji oslobađa tireotropin) i
- periferna hipotireoza.

Primarna hipotireoza je najčešća, a glavnim uzrokom smatra se Hashimotov tireoiditis (HT). Po definiciji HT je poremećaj endokrinološkog i imunološkog sustava u kojem štitnjača proizvodi antitijela koja napadaju vlastito tkivo i posljedično dovode do njene upale i slabije aktivnosti (8). Primarna hipotireoza može nastati i kao posljedica uzimanja lijekova koji usporavaju ili inhibiraju sintezu hormona štitnjače, a to su tireostatici, amiodaron, litij i interferon. Također, primarna hipotireoza može se razviti i kao posljedica liječenja Gravesove hipertireoze, uslijed upotrebe terapije joda (9). Nadalje, primarnu hipotireozu može uzrokovati i neadekvatna prehrana, odnosno smanjen unos joda, ali i manjak selena, kalija, cinka te vitamina B i vitamina D (10).

Hipotireoza je karakteristična po mnogim nespecifičnim simptomima kao što su osjećaj hladnoće, smanjeno znojenje, porast tjelesne težine, opstipacija, slabost, pospanost te usporeni pokreti i govor. Također koža pacijenata može biti suha, gruba, blijeda i hladna. Može doći i do ispadanja kose te poremećaja u rastu i čvrstoći noktiju. Nerijetko se javljaju i poremećaji menstrualnog ciklusa. Zanimljivo je da se može manifestirati i psihičkim simptomima, od kojih

su najčešći depresija i anksioznost. Često uz hipotireozu nalazimo i pridružene simptome drugih bolesti kao što su hiperlipidemija, anemija te povišena vrijednost kreatin fosfokinaze (11).

Najpouzdaniji test za otkrivanje hipotireoze je koncentracija TSH u serumu. Povišena vrijednost TSH upućuje na hipotireozu, a potom se određuje koncentracija ukupnog tiroksina (T4) ili slobodnog tiroksina (fT4) (9). Razine ukupnog T4 i ukupnog T3 mjere vezani i slobodni hormoni štitnjače u krvi. Na te razine utječu mnogi čimbenici koji utječu na razinu proteina u tijelu, uključujući lijekove, spolne hormone i bolesti jetre. Normalna vrijednost za laboratorijski test utvrđuje se mjerenjem hormona u velikoj populaciji zdravih osoba i pronalaženjem normalnog referentnog raspona. Normalni rasponi za testove štitnjače mogu se neznatno razlikovati među različitim laboratorijima. Referentna vrijednost TSH je od 0,4 do 5,2 mIU/L. Referentna vrijednost fT4 je od 11,5 do 22,7 pmol/L, a ukupnog T4 od 58 do 140 nmol/L. Referentna vrijednost fT3 je od 3,5-6,5 pmol/L, a ukupnog T3 od 0,92-2,79 nmol/L. TSH ne možemo gledati samostalno jer posebno pod terapijom oscilira tijekom dana. U primarnoj hipotireози imamo povišenu koncentraciju TSH (iznad referentnih vrijednosti) te sniženu serumsku koncentraciju fT4. U slučaju kada je koncentracija TSH povišena, a koncentracija fT4 u referentnom intervalu govorimo o subkliničkoj hipotireози (12).

Koncentracija TSH je podložna promjenama, odnosno različitim ciljevima u liječenju, ukoliko se pacijenti nalaze u nekim specifičnim stanjima. Trudnoća, anamneza raka štitnjače, povijest bolesti hipofize i starija životna dob neke su situacije kada se TSH optimalno održava u različitim rasponima prema vođenju endokrinologa. Kod trudnoće, u prvom trimestru, težimo vrijednosti TSH manjoj od 2,5 mIU/L. Nadalje, u drugom i trećem trimestru vrijednost TSH može biti do 3 mIU/L (13). S obzirom da vrijednost TSH može biti ovisna i o godinama, etničkoj pripadnosti kao i komorbiditetima bilo bi dobro imati individualan pristup liječenju hipotireoze (13).

S obzirom na sve navedene simptome koje oboljeli mogu imati te činjenicu da se radi o neizlječivoj kroničnoj bolesti, jasno je kako hipotireoza može značajno utjecati na kvalitetu života oboljelih. Budući da se bolesti štitnjače ne smatraju životno ugrožavajućima te se za oboljele očekuje podjednaka duljina života kao i kod opće populacije, upravo se procjena kvalitete života osoba s hipotireozom smatra klinički značajnom za procjenu zdravstvenog statusa (14)

Višestruki simptomi hipotireoze, fizički i psihički, mogu imati značajan učinak na kvalitetu života (QoL). Trenutno, postoji kontroverza o odnosu nadomjesnog LT4 hormona i razloga zašto se neki pacijenti ne osjećaju dobro, a zadovoljavaju trenutne smjernice kao i imaju TSH koji zadovoljava referentni interval. Nijedan od, kroz literature, pregledanih fizioloških, genetskih, kliničkih, demografskih ili društvenih faktora nije bio jednoznačno povezan s dobrom ili lošom kvalitetom života. Međutim, neka istraživanja sugeriraju da bi na kvalitetu života mogla utjecati tjelesna težina, prisutnost antitijela (antiTPO), tjelesna aktivnost, bračni status, razina boli, status zaposlenja i prehrana. Točna priroda odnosa između navedenih čimbenika i kvalitete života zahtijeva daljnje istraživanje (108).

### 1.1. Sinteza i sekrecija hormona štitne žlijezde

Osnovna funkcionalna jedinica štitnjače je folikul, okrugli mjehurić obložen jednoslojnim epitelnim stanicama. Folikularne stanice mogu biti kubične, niske cilindrične i pločaste. Folikuli su promjera od 100-300  $\mu\text{m}$ . Lumen folikula sadrži koloid, čiji je glavni sastojak tireoglobulin (Tg), na koji su vezani hormoni štitnjače. Tako je štitna žlijezda jedina endokrina žlijezda s hormonima pohranjenim ekstracelularno. Masa štitnjače u zdrave, odrasle osobe je 15-20 g (15, 16).

Štitna žlijezda sintetizira T4 i T3. Za sintezu hormona štitnjače neophodan je jod, kojeg unosimo hranom u obliku jodida čija je tjedna potreba oko 1 mg. Kako bi izbjegli manjak joda,

u Hrvatskoj je donesen zakon o obveznom jodiranju kuhinjske soli s dodatkom od 25 mg KI/kg soli. Nakon oralnog unosa, jod se u gornjem dijelu tankog crijeva reducira u jodid (J<sup>-</sup>). Više od 90 % jodida se apsorbira u roku od 60 minuta. Manju koncentraciju (20%) jodida iz krvi izluči štitnjača, a oko 80% bubrezi. Dio jodida se luči slinovnicama i želučanom sluznicom u probavni sustav. Jodid se iz krvi aktivnim transportom pomoću jodne crpke, odnosno natrij-jodid simportera (engl. *Sodium-iodide symporter*, NIS) prenosi u unutrašnjost stanice. Jodid se potom na apikalnoj membrani s kloridnim ionom prenosi u lumen folikula (17, 18, 19).

Tireociti sintetiziraju glikoprotein (Tg) koji se izlučuje u lumen folikula. Svaka molekula Tg sadrži 140 molekula aminokiseline tirozina, koje vežu jod i stvaraju hormone štitnjače. Hormoni se sintetiziraju na spoju apikalne površine i koloida, a pohranjuju unutar molekule Tg, u koloidu folikularne stanice. Prvi važan stupanj u sintezi hormona štitnjače je oksidacija i vezanje jodidnih iona, nakon čega se jod veže s tirozinom na molekuli Tg. Ove procese ubrzava enzim štitna peroksidaza (TPO) u prisustvu vodikovog peroksida. Tirozin se jodira u monojodtirozin (MIT), potom u dijodtirozin (DIT). Spajanjem MIT-a i DIT-a nastaje T3, a spajanjem dva DIT-a nastaje T4. U malim količinama stvara se i reverzni trijodtironin (rT3) koji je gotovo potpuno neaktivan. Hormoni štitne žlijezde pohranjuju se u folikulima vezani na Tg, a pohranjena količina hormona dovoljna je za normalno funkcioniranje organizma tijekom 2-3 mjeseca (20, 21).

U stanjima eutireoze, hormoni ostaju u koloidu oko 84 dana. Hormoni se odcijepi od molekule Tg. Tijekom razgradnje Tg, osim hormona oslobađaju se i jodirani tirozini (MIT i DIT), od kojih se oslobođeni jod koristi za ponovnu sintezu hormona. Od ukupne količine hormona izlučenih iz žlijezde, približno 93 % čini T4, a 7 % T3. Dnevno se sintetizira oko 100 µg (130 nmol) T4 i 33,5 µg (50 nmol) T3 (22, 23, 24).

## 1.2. Transport, metabolizam i djelovanje hormona štitne žlijezde

Hormoni štitne žlijezde gotovo su netopivi u vodi, te su u krvi vezani na transportne proteine. Vrlo mala količina hormona je u slobodnom, nevezanom obliku (engl. *free*), oko 0,3 % T3 i 0,02 % T4. Glavni transportni proteini su: globulin koji veže tiroksin (engl. *thyroxin binding globulin*, TBG), transtiretin (TTR) i albumin. TBG ima najveći afinitet za vezanje hormona štitnjače. Albumin ima znatno manji afinitet vezivanja hormona u usporedbi s TBG i TTR, ali zbog velike koncentracije transportira oko 20 % T4 i 11 % T3. TBG transportira oko 65 % T4 i 80 % T3, a TTR 15 % T4 i 9 % T3 (25, 26).

Zbog velikog afiniteta transportnih proteina za hormone štitnjače, hormoni se sporo otpuštaju u stanice. Poluživot T4 u plazmi je oko sedam dana, a T3 jedan dan. T3 djeluje s vremenom latencije od 6-12 h i maksimalnom aktivnošću 2-3 dana. T4 maksimum aktivnosti postiže za 10-12 dana (16). Hormone štitnjače metaboliziraju tri dejodinaze – tip 1, 2 i 3 (D1, D2 i D3) u aktivne i inaktivne oblike. Dejodinaze su integralni membranski protein koji sadrže selenocistein te spadaju u skupinu selenoproteina (27).

Ulazak hormona štitnjače u ciljne stanice, posredovan je specifičnim membranskim transportnim proteinima. U čovjeka je poznato 16 prijenosnika hormona štitnjače, grupiranih u pet obitelji. To su: prijenosnici monokarboksilata, MCT8 i MCT10 (engl. *Monocarboxylate transporter*, MCT) prijenosnici organskih aniona, OATP1C1 (engl. *Organic anion transporting polypeptide*, OATP) i prijenosnici neutralnih aminokiselina, LAT1 i LAT2 (engl. *L-type amino acid transporter*, LAT). Oni posreduju i ulazak i izlazak hormona štitnjače preko stanične membrane (28, 29). Serumaska koncentracija slobodnog T4 (fT4) je četiri puta veća od slobodnog T3 (fT3), a afinitet receptora je sto puta veći za fT3 nego za fT4 (41). Zato se T4 naziva prohormon, a T3 je biološki aktivan hormon (30).



### 1.3. Regulacija hormona štitnjače

U hipotalamusu luči se tireoliberin, hormon koji oslobađa tireotropin, TRH (engl. *Tyrotropin releasing hormone*, TRH). TRH se hipotalamo - hipofiznim portalnim krvnim žilama transportira u adenohipofizu i potiče izlučivanje tireotropnog hormona (engl. *Thyroid-stimulating hormone*, TSH). TSH se veže na receptore u folikularnim stanicama štitne žlijezde i stimulira sintezu i sekreciju T4 i T3. TSH je glikoprotein, molekularne mase oko 38 kDa, sastoji se od  $\alpha$  i  $\beta$  podjedinice (18). Receptor za TSH, TSHR (engl. *Thyroid stimulating hormone receptor*, TSHR) je receptor na koji je vezan G protein, a na njega se veže cAMP (glavni drugi glasnik u tireocitima nakon aktivacije TSHR) (31, 32, 33, 34).

TSH stimulira rad jodidne crpke, jodiranje tirozina i sintezu hormona štitne žlijezde, povećanje volumena i broja tireocita. Najbrži i najvažniji učinak TSH je proteoliza Tg i izlučivanje T3 i T4 u krvotok u roku od 30 minuta. Za TSH je karakteristična pulsna sekrecija u razmaku od dva sata, a maksimum sekrecije je između 21 h i 02 h. Poluživot TSH je oko jedan sat (17, 18). Glavni regulator sinteze i izlučivanja TSH je razina hormona štitnjače. Porast koncentracije hormona štitnjače inhibira sintezu i izlučivanje TSH izravno na razini hipofize, ali i neizravno smanjujući sintezu i izlučivanje TRH u hipotalamusu. U stanjima smanjene koncentracije hormona štitnjače, dolazi do povećane sinteze i izlučivanja TSH i TRH (35, 36).

Jod je također bitan u regulaciji rada štitne žlijezde. U stanjima nedostatka joda, povećava se transport joda, povećana je sinteza MIT-a u odnosu na DIT, kao i T3 u odnosu na T4, a jod nastao dejodinacijom se koristi za ponovnu sintezu hormona. U stanjima suviška joda, autoregulacijski mehanizam dovodi do suprotnih učinaka (18). Važno je napomenuti da su T3 i T4 nekorisni dok su vezani za globuline, proteine koji prenose hormone štitnjače do ciljnih tkiva u kojima će iskazati svoju funkciju. Termin „slobodni“ (od engl. free) se koristi da bismo

iskazali količinu slobodnog trijodtironina (fT3) i slobodnog tiroksina (fT4) koji nisu vezani za globulin. Slobodni T3 je funkcionalno najvažniji hormon štitnjače u ljudskom tijelu (37).

Oko 80% T3 stvara se u jetri iz T4, a preostalih 20% stvara sama štitnjača. Unutarstanični receptori imaju veliki afinitet za T3 i taj hormon čini 90% hormona vezanog za receptor. Receptori se nalaze na odsječku molekule DNA ili u samoj blizini. Vezanjem za receptore, hormoni stimuliraju transkripciju određenih gena. Međutim, hormoni štitnjače imaju dokazano i negensko djelovanje jer se neki učinci manifestiraju unutar nekoliko minuta i na njih ne utječe transkripcija. Mogu djelovati na staničnim membranama, u citoplazmi ili na nekim staničnim organelima posebno mitohondrijima (37).

Somatostatin, dopamin, glukokortikoidi i interleukini (IL6 i IL1 $\beta$ ) inhibiraju izlučivanje TSH, a prostaglandini i  $\alpha$ -adrenergički blokatori stimuliraju izlučivanje TSH (18). Izlaganje hladnoći je podražaj koji povećava izlučivanje TRH, a time i TSH; što je posljedica stimulacije centra za regulaciju tjelesne temperature u hipotalamusu. Emocionalne reakcije također utječu na izlučivanje TRH i TSH. U stanjima uzbuđenosti i tjeskobe, zbog prenadraženosti simpatikusa, dolazi do smanjenog izlučivanja TSH, vjerojatno jer je zbog povećanja bazalnog metabolizma povećana produkcija topline. Sinteza i sekrecija hormona štitne žlijezde regulirani su integriranim podacima nutritivnog statusa, cirkadijalnog ritma, adrenergičkog sustava, kortizola, leptina, akutnog stresa (37, 38).

#### 1.4. Poremećaji funkcije štitnjače

Rezultati testiranja funkcioniranja štitnjače mogu biti izrazito abnormalni kada pacijent pokazuje samo minimalne simptome kao što i funkcioniranje štitnjače može biti samo blago promijenjeno premda pacijent pokazuje klasične simptome, kao što su problemi s tjelesnom težinom, netolerancijom topline ili hladnoće, palpitacijama, pamćenjem, umorom i slično. Upravo zbog toga, predloženo je da intenzitet tireotoksičnih simptoma ne korelira sa stupnjem

odstupanja od referentnih vrijednosti na testovima funkcije štitnjače. Unatoč nedostatku povezanosti između razina hormona i simptoma pronađena je značajna korelacija između starije dobi i blažih simptoma hipertireoze. Manje je prisutno znojenje, manja je netolerancija topline i hiperaktivnost, kao i opća nesposobnost zbog bolesti, što je u skladu s opisima apatične hipertireoze kod starijih osoba.

#### 1.4.1. Subklinička hipotireoza

Subkliničku hipotireozu karakterizira povišena razina TSH povezana s normalnim razinama T4 i T3 u serumu. To je asimptomatsko stanje u kojem je redukcija funkcije štitnjače kompenzirana povećanim lučenjem TSH kako bi se održalo naočigled eutiroidno stanje. Ovo je stanje često u starijoj životnoj dobi, osobito kod žena. Subklinička hipotireoza je, najčešće, rani stadij manifestne hipotireoze. Oko 5% do 20% bolesnika s blago povišenim TSH i visokom koncentracijom tiroidnih protutijela prijeđe u hipotireozu kroz godinu dana. Bolesnici sa subkliničkom hipotireozom mogu imati povišene vrijednosti ukupnog i HDL kolesterola, koje su manje izražene nego u manifestnoj hipotireozi, ali povećavaju rizik za nastanak teške bolesti srca, dislipidemija, nealkoholne steatoze jetre kao i Alzheimerove bolesti kod žena. Zbog navedenih činjenica neophodno je neke od ovih bolesnika liječiti tiroksinom radi poboljšanja kvalitete života i sprječavanja razvoja uznapredovale bolesti sa svim mogućim posljedicama. Zbog visoke prevalencije subkliničke hipotireoze u starijoj životnoj dobi (4% -8% osoba starijih od 60 godina) neophodno je uvesti metodu probiranja koja se temelji na mjerenju serumske vrijednosti TSH (39,40).

#### 1.4.2. Struma

Struma, odnosno netoksična guša, odnosi se na povećanje štitne žlijezde koje nije povezano s pretjeranim lučenjem hormona štitnjače ili malignim bolestima. Štitnjača se može toliko uvećati da postane vidljiva kao masa na vratu. Čest uzrok javljanja strume je povećano lučenje TSH kao odgovor na poremećaj u normalnoj sintezi hormona unutar štitnjače. Primjenom terapije veličina štitnjače bi se trebala smanjiti. Simptomi koji se javljaju su kašalj, promjene u glasu i epizode noćnog gušenja zbog način na koji štitnjača pritišće dušnik (41).

#### 1.4.3. Hashimotov tireoiditis

Hashimotov tireoiditis, odnosno kronični autoimuni tireoiditis, je najčešći uzrok hipotireoze u područjima gdje nema deficita joda. Sedam puta češće se javlja kod žena u odnosu na muškarce. Karakterizira ga postupno propadanje funkcije štitnjače, sa ili bez stvaranja strume, zbog autoimunog uništavanja štitnjače koje uključuje apoptozu (proces programirane smrti) epitelnih stanica štitnjače. Gotovo svi pacijenti imaju povišenu koncentraciju antitijela koja napadaju antigene štitnjače (42).

Dodatni testovi koji se koriste odnose se na određivanje autoantitijela štitnjače - autoantitijela protiv tiroidne peroksidaze (anti-TPO) i tireoglobulina (Tg). Tiroidna antitijela su pozitivna kod 95% pacijenata s dijagnozom autoimunog tiroiditisa. Za potvrdu dijagnoze Hashimotovog tiroiditisa dovoljno je odrediti anti-TPO zbog njihove dovoljne senzitivnosti i specifičnosti. Anti-TPO su pozitivna kod 10-15% ljudi u općoj populaciji i njihovo prisustvo nije razlog za uvođenje terapije ukoliko su ostali biokemijski parametri uredni (42, 43, 44, 45). Može se javiti bez pojave simptoma, no oni simptomi koji su česti povezani su sa strumom ili s hipotireozom. Klinička i epidemiološka istraživanja upućuju na povezanost između visokih razina antitijela štitnjače i povećane učestalosti poremećaja raspoloženja opaženih kod bolesti štitnjače, neovisno o poremećaju funkcije štitnjače. Razne bolesti štitnjače prati širok raspon simptoma

koji utječu na tjelesno i psihičko stanje osobe, ali jednako tako i na kvalitetu života pacijenata (46).

### 1.5. Dijagnosticiranje hipotireoze

Dijagnoza hipotireoze predstavlja izazov jer kliničke manifestacije nisu pouzdana metoda za dijagnosticiranje hipotireoze. Pacijenti često imaju bezbroj simptoma koji se lako mogu pripisati drugim poremećajima ili jednostavno normalnom starenju. Važno je provesti odgovarajuće dijagnostičke pretrage kako bi se olakšala brza dijagnoza i liječenje. Liječnici se, prilikom potvrde dijagnoze, moraju oslanjati na dijagnostičku obradu, odnosno mjerenje vrijednosti TSH u serumu. Kod pacijenata sa sumnjom na primarnu hipotireozu potrebno je izmjeriti serumsku koncentraciju TSH i FT4. Povišene razine TSH i snižene razine FT4 upućuju na potvrdu dijagnoze. Uobičajeno je da je koncentracija T3 (i FT3) kod većine pacijenata normalna. Kod subkliničke hipotireoze tipičan je nalaz povišene koncentracije TSH uz normalne koncentracije FT4. Takvi pacijenti zahtijevaju praćenje kako bi se pravovremeno moglo procijeniti hoće li subklinički oblik prijeći u klinički (47).

Pacijenti sa centralnom hipotireozom imaju sniženu ili normalnu koncentraciju TSH i sniženu koncentraciju FT4. U slučaju rezistencije na hormone štitnjače, razine FT4 i FT3 su povišene, a TSH može biti normalan ili blago povišen. Osim TSH, u dijagnostici bolesti štitnjače koriste se ukupni i slobodni tiroksin (T4 i fT4), ukupni i slobodni trijodtironin (T3 i fT3), autoantitijela protiv tiroidne peroksidaze (anti-TPO) odnosno protiv tireoglobulina (anti-TG), antitijela na TSH receptor, ultrazvuk štitnjače uz eventualnu citološku punkciju i scintigrafija štitnjače. U diferencijalnoj dijagnozi ovog stanja u obzir dolazi rana faza akromegalije, završna faza kronične bubrežne bolesti, depresija, psihoneuroza, perniciozna anemija te dekompenzacija srca (48, 49).

## 1.6. Klinički simptomi hipotireoze

Klinički simptomi hipotireoze posljedica su smanjenog učinka hormona štitnjače u perifernim tkivima. Težina bolesti varira od subkliničke hipotireoze do miksedamske kome. Klinička obilježja bolesti definirana su prema dobi pacijenta. Posebno je opasna neprepoznata hipotireoza tijekom fetalnog života i ranog djetinjstva kad može uzrokovati razvojne i funkcionalne poremećaje kao i zaostajanje u psihofizičkom razvoju. Kod starije djece simptomi su reverzibilni i najviše se odnose na usporen rast i spolno sazrijevanje. Odrasli bolesnici imaju nespecifične simptome, koji se tijekom godina smanjuju. Hormoni štitne žlijezde reguliraju metabolizam prvenstveno preko djelovanja u mozgu, jetri, gušterači, mišićima, bijelom i smeđem masnom tkivu. U regulaciji metabolizma, uz hormone štitne žlijezde, najvažniju ulogu ima adrenergički živčani sustav. Hormoni štitne žlijezde djeluju na centralnu regulaciju autonomnog živčanog sustava preko receptora u neuronima prednjeg hipotalamusa, koji su izravno povezani s regulacijom krvnog tlaka, frekvencijom pulsa i tjelesnom temperaturom (50, 51).

Opći simptomi i znakovi hipotireoze posljedica su usporenog metabolizma i uključuju osjećaj hladnoće, smanjeno znojenje, porast tjelesne težine, opstipaciju, slabost, iznemoglost, pospanost, usporene pokrete i govor. Koža je suha, gruba, blijeda i hladna, a u dugotrajnoj hipotireozii može biti žuto obojena. Kosa pojačano ispada, a nokti su tanki, krhki, deformirani. Poremećaji menstrualnog ciklusa, artralgijske i parestezijske se također mogu javiti u bolesnika s hipotireozom. U EKG-u nalazimo bradikardiju i mikrovoltažu. Anemija, hiperlipidemija i povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze su česti laboratorijski nalazi. Dugotrajna teška hipotireoza dovodi do razvoja miksedema koji je klinički obilježen tjestastim edemom zbog nakupljanja glikozaminoglikana u supkutanom tkivu bolesnika. Najistaknutiji su edem lica, pogotovo periorbitalni edem i edemi ekstremiteta. Treba naglasiti da su svi ovi simptomi jasno izraženi tek u uznapredovaloj fazi bolesti, a takvi su oblici rijetki. Klinička slika nedostatka

hormona štitnjače zapravo se razvija postupno i tiho napreduje tijekom godina pa se obično otkrije “uspūt” (51).

#### 1.6.1. Promjene na koži, kosi i noktima

Kod 90% bolesnika s primarnom hipotireozom prisutne su različite kožne promjene koje nastaju kao posljedica učinka hormona na staničnu diobu i sintezu proteina. Epidermis se često prikaže kao suh, grub i prekriven ljuskicama. Često možemo vidjeti i hiperkeratozu stratum corneuma. Promjene u dermisu nastaju kao posljedica infiltracije tkiva mukopolisaharidima (hijaluronska kiselina i hondroitin sulfat). Ona je najizraženija u papilarnom dermisu i povezana je s perivaskularnim infiltratom limfocita. Smanjena je i količina elastičnih vlakana u koži kao i proces sinteze i razgradnje kolagena. Osim promjena na koži, pacijenti često imaju edeme koji nastaju nakupljanjem mukopolisaharida koji uzrokuju promjenu osmotskog tlaka u dermisu pa i povećanu koncentraciju natrija u izvanstaničnom prostoru. Edemi mogu vršiti kompresiju malih krvnih žila pa za posljedicu imamo pojačano bljedilo kože. Dugotrajna hipotireoza može uzrokovati žućkasto obojenje kože, najviše dlanova, tabana i nazolabijalnih nabora, što je posljedica porasta koncentracije karotena u krvi i tkivima uslijed metaboličkog bloka u sintezi vitamina A. Kosa u bolesnika s hipotireozom je gruba, suha i pojačano ispada. Nokti su tanki, krhki i izbrazdani poprečnim i uzdužnim brazdama (52).

#### 1.6.2. Promjene kardiovaskularnog sustava

Abnormalnosti lipidnog metabolizma povezane s hipotireozom mogu dugoročno uzrokovati razvoj ateroskleroze. Dislipidemija, osobito hiperkolesterolemija je jedan od najvažnijih rizičnih čimbenika za razvoj ateroskleroze. Rizik za aterosklerotsku bolest raste s porastom plazmatske koncentracije kolesterola, a osobito s porastom omjera ukupnog kolesterola i HDL-a. Hipotireoza zbog nepovoljnog utjecaja na lipidni status predstavlja rizični čimbenik za razvoj

kardiovaskularnih bolesti koje su glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta diljem svijeta. Povećana oksidacija LDL čestica i kronična upala te povišena vrijednost CRP-a koje su prisutne u hipotireozu dodatno pridonose razvoju ateroskleroze. Hipotireozu prate povišene razine homocisteina, urične kiseline i fosfata koji su također čimbenici rizika za razvoj ateroskleroze (53, 54).

Kako hormoni štitnjače imaju važnu ulogu u regulaciji kardiovaskularnog sustava, u hipotireozu rezultiraju smanjenjem kardiovaskularne funkcije. Niska razina hormona štitnjače rezultira endotelnom disfunkcijom i smanjenom proizvodnjom dušikovog oksida te posljedičnom smanjenom vazodilatacijom. Povećana je krutost krvnih žila i sistemski vaskularni otpor te dolazi do razvoja hipertenzije, osobito dijastoličke. Hormoni štitnjače imaju izravan učinak i na srce regulirajući kontraktilnost miokarda i srčanu frekvenciju. Hipotireoza rezultira smanjenom relaksacijom miokarda i dijastoličkom disfunkcijom srca. Smanjena je kontraktilnost miokarda i time sistolička funkcija srca. Niska razina hormona štitnjače rezultira i smanjenom srčanom frekvencijom. Sve to dovodi do smanjenog minutnog volumena i povećava rizik od razvoja zatajenja srca (55).

Hipotireoza je često udružena s metaboličkim sindromom koji i sam predstavlja povećan rizik za kardiovaskularne bolesti, a karakterizira ga centripetalni tip pretilosti, hipertenzija, hiperlipidemija i hiperglikemija. Pretilost je glavna komponenta metaboličkog sindroma i česta je u pacijenata s hipotireozom. Nije jasno jesu li promjene razine hormona štitnjače uzrok ili posljedica pretilosti. Hormoni štitnjače imaju važnu ulogu u regulaciji energijskog metabolizma, stoga njihov nedostatak može dovesti do pretilosti. Isto tako, pretilost može uzrokovati promjene razine hormona štitnjače. Hipotireoza je česta u pacijenata s dijabetesom s prevalencijom 6,9-16%. Češća je u pacijenata s dijabetesom tipa 1 nego u pacijenata s dijabetesom tipa 2. Također, hipotireoza povećava inzulinsku rezistenciju smanjenjem glukoznih prijenosnika i izravnim utjecajem na lučenje inzulina što indirektno vodi razvoju



dijabetesa, a u pacijenata s dijabetesom pogoršava regulaciju glikemije. Zbog metaboličkih poremećaja do kojih dovodi te zbog izravnih učinaka na kardiovaskularni sustav, hipotireoza se smatra značajnim čimbenikom rizika za kardiovaskularne bolesti. U pacijenata sa srčanom bolešću hipotireoza može pogoršati srčane simptome ili pogoršati već postojeći srčani poremećaj (56, 57).

#### 1.6.3. Promjene u respiratornom sustavu

U respiratornom sustavu najizraženiji simptomi su slabost i osjećaj nedostatka zraka. Izravni učinci hipotireoze na pluća jesu smanjivanje respiratornog napora, pleuralni izljev, opstrukcija gornjih dišnih puteva, apneja i smanjena proizvodnja surfaktanta u novorođenčadi. Neizravno hipotiroza može djelovati na pluća paralizom frenikusa, neuromuskularnom slabošću, debljinom koja uzrokuje atelektaze, plućnim edemom koji je nastao zbog kongestivnog zatajenja srca i sklonosti intoksikaciji teofilinom (58).

#### 1.6.4. Promjene metabolizma lipoproteina

Hormoni štitnjače reguliraju brojne metaboličke procese u organizmu uključujući sintezu, mobilizaciju i razgradnju lipida. Poremećaj hormona štitnjače ima negativan utjecaj na metabolizam lipida rezultirajući dislipidemijom. Ona je važan globalni zdravstveni problem prisutan u više od 30% svjetske populacije, a označava povišene plazmatske vrijednosti LDL-a i/ili triglicerida odnosno snižene vrijednosti HDL-a. Na razinu lipida u krvi utječe genetika, dob, prehrambene navike, fizička aktivnost, stres kao i funkcija štitnjače. Prevalencija hipotireoze u pacijenata s dislipidemijom iznosi 1,4-13%. Stoga se hipotireoza smatra jednim od najvažnijih uzroka sekundarne dislipidemije (59, 60). Pacijenti s hipotireozom imaju povišene plazmatske vrijednosti ukupnog kolesterola (TC), LDL-kolesterola(LDL-C), triglicerida(TG) te HDL-kolesterola(HDL-C), dok neke studije navode sniženu razinu HDL-C.

Razine lipida u krvi rastu linearno s porastom TSH, odnosno stupnjem smanjenja tiroidne funkcije (54, 61).

Niska razina T3 hormona rezultira smanjenom aktivnošću HMG-CoA reduktaze koji je ključni enzim u sintezi kolesterola. Unatoč smanjenoj sintezi kolesterola razina kolesterola u krvi je povišena zbog smanjenog broja i aktivnosti LDL receptora što smanjuje preuzimanje kolesterola u jetri i izlučivanje putem žuči. Povišena razina triglicerida je posljedica povećane sinteze triglicerida u jetri, smanjene aktivnosti LPL s posljedičnom smanjenom razgradnom lipoproteina bogatih trigliceridima te smanjene aktivnosti jetrene lipaze koja hidrolizira HDL. Osim kvantitativnih promjena serumskih lipida u hipotireozu su prisutne i kvalitativne promjene zbog povećane lipidne peroksidacije (62, 63).

#### 1.6.5. Promjene u ostalim organskim sustavima

Kod pacijenata u hipotireozu može biti smanjen protok krvi kroz bubrege što može dovesti do smanjenja glomerularne filtracije. Smanjena je i proizvodnja renina i angiotenzina. U gastrointestinalnom traktu hipotireoza urokuje smanjenu pokretljivost crijeva i konstipaciju. Povećana je i učestalost disfunkcije želuca i jetre.

Anemija je osobito česta hematološka promjena u hipotireozu, koja nastaje u oko trećine bolesnika s hipotireozom. Radi usporavanja metabolizma, smanjene potrebe za kisikom i snižene koncentracije eritropoetina potisnuta je eritropoeza (64).

#### 1.6.6. Povezanost hipotireoze i anksioznosti

Proveden je niz istraživanja koja su ispitivala povezanost poremećaja funkcije štitnjače i psihijatrijskih poremećaja, najviše anksioznosti. Uz anksioznost, istraživanja su često ispitivala i depresiju koja se javljala uz anksioznost, zbog čega su rezultati istraživanja tih poremećaja isprepleteni. Pri utvrđivanju povezanosti simptoma anksioznosti i tjelesne bolesti treba obratiti

pažnju na to postoji li vremenska povezanost u javljanju simptoma, pogoršanju i povlačenju simptoma. Važno je nestaju li simptomi anksioznosti kada se liječi primarna tjelesna bolest.

Whybrow i sur. (1969) otkrili su da je poremećena mentalna funkcija prisutna i kod hipertiroidne i kod hipotiroidne grupe sudionika u istraživanju. U 76% sudionika poremećaj je bio toliko izražen da se mogao smatrati psihijatrijskom bolešću. Najočitiiji nedostatak bio je u kognitivnom funkcioniranju, posebice u hipotiroidnoj grupi gdje je bio prisutan subjektivni nedostatak u recentnom pamćenju i zbunjenost, ali i poteškoće u psihološkim testovima koji zahtijevaju pažnju, apstrakciju i pamćenje. U slučaju dugotrajne hipotireoze bilo je dokaza da je organsko oštećenje mozga preostalo nakon terapije. Kod hipertireoze oštećenje je bilo blaže, ne uvijek prepoznato od osobe, i vraćalo se u normalu nakon što se ponovno uspostavila eutireoza terapijom (64).

Ayhan, Uguz, Askin i Sait Gonen (2014) navode da su poremećaji raspoloženja i anksiozni poremećaji česti kod pacijenata s Hashimotovim tireoiditisom u eutireozi. Ove poremećaje ne povezuju samo s abnormanim razinama hormona štitnjače već i s postojanjem autoimune bolesti (65).

Engum i sur. (2002) ispitali su povezanost anksioznosti, depresivnosti i funkcije štitnjače. Pronašli su da je prevalencija depresije značajno veća u grupi koja je imala otprije dijagnosticiran poremećaj štitnjače i niža kod onih kod kojih je disfunkcija tek otkrivena, u usporedbi s ukupnom populacijom. Unatoč tome, odnos poremećaja štitnjače i simptoma anksioznosti i depresivnosti relativno je slab. Naime, 17,3% pacijenata je bilo depresivno u grupi koja je imala dijagnosticirane poremećaje, a 13,3% pacijenata u općoj populaciji, dobi između 40 i 89 godina. Ekvivalentan rezultat pronađen je i za anksioznost. Zaključili su da su prethodno dijagnosticirani poremećaji štitnjače povezani s anksioznošću i depresivnošću, neovisno o funkciji štitnjače, ali je ta povezanost slaba. Prema tome, kauzalna povezanost između bolesti štitnjače te anksioznosti i depresivnosti ostaje nejasna (66).

### 1.6.7. Miksedamska koma

Najopasnija komplikacija hipotireoze je miksedemska koma koja predstavlja hitno medicinsko stanje. Nedostatak hormona štitnjače postupno dovodi do usporenja svih tjelesnih funkcija, a naposljetku se razvija besvjesno stanje. Razvija se najčešće u starijih i socijalno zapuštenih pacijenata te se često događa da razvoj neke istodobne zarazne ili neke druge bolesti uz upotrebu lijekova za bolove, spavanje, smirenje, maskiraju najteži oblik bolesti. Opasnost neprepoznavanja krije se u činjenici da pacijenti ne razvijaju klasične simptome upale, kao što su povišena temperatura i porast bijelih krvnih stanica u krvnoj slici.

Stanje svijesti takvih pacijenata je u različitom stupnju suženo, osjećaju se bez snage, pospani su, snižena im je tjelesna temperatura, puls je vrlo usporen, a tlak nizak tako da naginju zatajenju cirkulacije. Usporena je učestalost disanja, pa je često potrebno pacijenta priključiti na stroj za potpomognuto disanje. Također, smrtnost je, u ovom slučaju, velika (67).

### 1.7. Liječenje hipotireoze

Hipotireoza se, kao kronična bolest, liječi supstitucijskom terapijom levotiroksinom (LT4). Povijest supstitucijske terapije seže u razdoblje od prije 100 godina kada su se počeli koristiti prvi terapijski pripravci. Pripremali su se od sasušene štitne žlijezde životinja. Edward Kalvin Kendall prvi je izolirao T4 iz štitnjače svinja, a Charles Robert Harington prvi je sintetizirao tiroksin kemijskim putem (68, 69).

Od polovice 20. stoljeća u liječenju hipotireoze primjenjujemo nadomjesnu terapiju sintetskim oblikom tiroksina, odnosno njegovim L-kiralnim oblikom (LT4) (70).

Od ostalih pripravaka za liječenje hipotireoze nalazimo liotironin (LT3) kao zasebni pripravak ili u kombinaciji s LT4. Doza LT4 kod kompletne supstitucijske terapije iznosi između 1,6 i 1,7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$ . LT4 se najbolje apsorbuje na način da se uzima natašte, pola sata prije prvog obroka, od čega se 62-68% od početno primijenjene količine apsorbuje tijekom prva 3 sata od

uzimanja. Apsorpcija se odvija u gornjem dijelu tankog crijeva, a vršna apsorpcija (Tmax) postiže se nakon 5-6h. U plazmi se lijek, nakon apsorpcije iz tankog crijeva, veže na slobodne proteine vezama koje nisu kovalentne prirode, zbog čega je u brzom izmjeni sa svojom slobodnom frakcijom (71, 72, 73)

Također, tijelo ne može razlikovati endogeni i egzogeni LT4, jer je sintetski LT4 po učinku identičan hormonu kojeg luči štitna žlijezda. Nadalje, LT4 se u perifernim organima konvertira u trijodtironin (T3) te se učinak lijeka manifestira na T3 receptorima. Važno je naglasiti da je aktivnost T3 hormona 10-20 puta veća nego T4 (72, 74). Poluvijek levotiroksina iznosi 7 dana, dok je u bolesnika s hipotireozom znatno dulji i iznosi 9-10 dana. Hormoni štitnjače metaboliziraju se u jetri, bubrezima, mozgu i mišićima, a metaboliti se izlučuju urinom i fecesom (75).

Levotiroksin je indiciran (75):

- u liječenju benigne eutireoidne strume
- u profilaksi relapsa nakon operacije eutireoidne strume, ovisno o postoperativnom hormonalnom statusu
- kao supstitucijska terapija tiroidnim hormonima u liječenju hipotireoidizma
- u supresivskoj terapiji tiroidnog karcinoma.

### 1.7.1. Posebnosti terapije levotiroksina

Kao najbolji pokazatelj učinkovitosti terapije levotiroksinom pokazala se serumska koncentracija TSH. Osim prema koncentraciji TSH, doza levotiroksina određuje se i prema simptomima bolesnika. Trenutne smjernice preporučuju nadomjesnu terapiju levotiroksinom, kao prvu liniju u liječenju hipotireoze. U liječenju hipotireoze primjenjuju se preparati L-tiroksina u količini koja zadovoljava metaboličke potrebe, najčešće u dozi od 25 do 200 µg dnevno. Dnevna doza L-tiroksina ovisi o dobi, spolu i veličini tijela. Za izračun kliničkih doza najbolje je koristiti idealnu tjelesnu težinu koja će najbolje predvidjeti dnevne potrebe (71, 76). Preporuka je da uvođenje supstitucijske terapije bude postupno, na način da se uzima 25 µg dnevno kroz sedam dana, a zatim se doza povisuje svakih sedam dana do predviđene ciljne doze. To posebno vrijedi za bolesnike koji su dugo vremena bili u hipotireozu, bolesnike s kardiovaskularnim bolestima i za bolesnike starije životne dobi. Mladi, zdravi odrasli mogu odmah krenuti s punom zamjenskom dozom. Početak s punom dozom u odnosu na niske doze dovodi do brže normalizacije razine TSH, ali ne utječe na vrijeme potrebno da simptomi bolesti nestanu (58).

Bolesnici sa subkliničkom hipotireozom ne zahtijevaju punu zamjensku dozu. Dnevne doze od 25 do 75 µg obično su dovoljne za postizanje eutireoze, a veće doze jedino su potrebne za bolesnike s višim vrijednostima TSH. Bolesnici s malo preostale funkcije štitnjače zahtijevaju nadomjesnu terapiju od 1.6 µg/kg L-tiroksina dnevno. Preporučena doza za bolesnike nakon totalne tireoidektomije je 1,8-2 µg/kg tjelesne težine. Doza je viša kod novorođenčadi i male djece (3,8 µg/kg), a niža kod starijih bolesnika (0,5-1 µg/kg)(70,77).

Ukoliko terapija LT4 dovede do prevelikog porasta ili smanjenja serumske koncentracije TSH izvan referentnih vrijednosti, može doći do razvoja hipotireoze ili hipertireoze, stoga je jako važno ispravno dozirati i uzimati dozu terapije LT4 (77).

### 1.7.2. Terapijski pristup hipotireoze kod trudnoće i osoba starije životne dobi

Posebne kategorije pacijenata kao što su osobe starije životne dobi i trudnice zahtijevaju drugačiji pristup određivanja serumske koncentracije TSH. Kod trudnica, potrebno je prilagoditi dozu na način da se ona podigne za 25-30 % nakon dokaza o trudnoći. Jedan od postupaka koji se može koristiti je da se regularna dnevna doza LT4 počne uzimati 9 puta tjedno što je povećanje od 29 %. Uz to, bolesnice na terapiji s LT4 koje imaju u planu trudnoću, trebale bi primati prilagođenu dozu LT4 s ciljem ostvarivanja TSH vrijednosti  $<2,5$  mIU/L (78). Osobe starije životne dobi, zbog promjena u metabolizmu, zahtijevaju niže doze LT4. Uspješnom terapijom, odnosno optimalnom supstitucijom LT4 smatra se ukoliko je vrijednost TSH  $\leq 2,5$  mIU/L (79).

### 1.8. Najčešće medikacijske pogreške kod kronične terapije

Ljekarništvo danas ima veliku ulogu u ukupnom ishodu terapije i kao takvo prolazi izazove vezane uz propisivanje, primjenu i izdavanje lijekova. Na tom putu znaju se dogoditi medikacijske pogreške. Medikacijskom pogreškom smatramo svaku nenamjernu radnju ili radnju kojom se ne postiže željeni terapijski ishod, a koja kao posljedicu ima naželeni ili štetni učinak liječenja (80).

Jedan od najzastupljenijih oblika medikacijske pogreške je problem adherencije, točnije neadherencija pacijenta. Adherencija se definira kao stupanj pacijentovog pridržavanja preporuka zdravstvenog radnika vezanih za uzimanje lijeka, provođenje dijetalnih mjera i/ili promjenu načina života. Definiciju je 2006. godine iznijela Svjetska zdravstvena organizacija (World Health Organisation, WHO), naglašavajući važnost adherencije u uspješnosti terapije i ističući neadherenciju kao značajan svjetski zdravstveni i ekonomski problem (81).

Danas se poduzima veliki broj različitih intervencija koje su usmjerene ka smanjivanju problema nepridržavanje terapije. Studije su pokazale da nedostatak adherencije uzrokuje

nepoželjne ishode liječenja kao i porast broja komorbiditeta i financijskog opterećenja pacijenta kao i zdravstvenog sustava. Razumijevanje režima uzimanja lijeka bitno utječe na odluku pacijenta o uzimanju ili neuzimanju lijeka, kao i na dosljednost prilikom uzimanja lijeka, osobito ako se radi o terapiji kronične bolesti. Liječnik može, u lošoj komunikaciji s pacijentom, potaknuti njegovu sklonost ka nesuradljivosti na način da ga isključi iz procesa donošenja odluka ili mu neučinkovitom komunikacijom terapiju učini kompliciranom. Pojam adherencije pri tom se ne smije pomiješati s pojmom suradljivosti. Adherencija podrazumijeva suglasnost pacijenta i njegovo aktivno sudjelovanje, dok je suradljivost pasivni status pacijenta u svojoj terapiji, gdje liječnik ima glavnu funkciju u donošenju odluka (82, 83). Važno je da u odlukama o terapiji aktivno sudjeluje i pacijent, kako bi terapiju mogao nastaviti samostalno provoditi te kako bi stekao veće povjerenje u sebe, svoju dijagnozu i zdravstveni sustav u cjelini (84).

#### 1.8.1. Adherencija i čimbenici koji utječu na adherentnost pacijenata

Adherencija se može opisati kao uzimanje lijekova onako kako je to propisao liječnik, odnosno kako je pacijenta uputio ljekarnik, i jedan je od temeljnih preduvjeta uspješnog liječenja. Poteškoće u terapiji mogu nastupiti od samog prepoznavanja potrebe za određenim lijekom do prestanka njegova uzimanja. Za prvi kontakt pacijenta i terapije odgovoran je liječnik, a na njega se odmah potom nadovezuje farmaceut koji ima ulogu savjetovanja, prepoznavanja problema koji se dogode putem uzimanja terapije, do usmjeravanja pacijenta, u odnosu na njegove potrebe, natrag liječniku. Važan čimbenik je i dob pacijenta, koje se odnosi na slabije razumijevanje liječenja (kod starijih pacijenata), manjak kognitivnih funkcija ali i nemogućnost participiranja lijekova, zbog malih ili nedostatnih primanja (85, 86).

Prilikom preuzimanja svoga lijeka u ljekarni pacijent dolazi u kontakt s ljekarnikom, koji je jako važan u pružanju ispravnih informacija o terapiji. Ljekarnik je, pri izdavanju, dužan uputiti



osobu koja preuzima lijek usmenim ili pisanim putem o načinu korištenja lijeka, vremenu kada ga treba koristiti, doziranju i potencijalnim nuspojavama (87, 88).

Varijabilnost lijeka, u smislu odluke proizvođača o promjeni boje tablete, unutarnjeg ili vanjskog pakiranja lijeka može utjecati na pacijentovu percepciju i stvaranje odnosa nepovjerenja što posljedično dovodi do pada adherencije (82).

Često se u praksi susreće i pojava nedostatka (nestašice) lijeka na tržištu, pri čemu se pacijentu može pružiti generička zamjena lijeka (lijek s istom aktivnom tvari i mehanizmom učinka) iste ili niže cijene, što osobu ponekad dovodi do sumnje u istovjetnu učinkovitost zamjenskog lijeka (89).

Mnoge provedene studije povezale su spol sa razinom adherencije te je u većini slučajeva zapaženo da muškarci imaju nižu stopu adherencije od žena. Opaženo je da žene češće potraže pomoć kada imaju nekakav zdravstveni problem i proaktivno sudjeluju u svojoj terapiji (90, 91).

### 1.8.2. Adherencija i zdravstvena pismenost

Razina pismenosti, osobito zdravstvene pismenosti pacijenta također utječe na adherenciju. Zdravstvena (medicinska) pismenost, karakterizirana kao skup osobnih, kognitivnih i socijalnih sposobnosti pojedinca (pacijenta), koje omogućavaju razumijevanje dobivenih informacija o liječenju, očuvanju zdravlja, odnosno prevenciji bolesti, zahtijeva aktivno sudjelovanje pacijenta u donošenju odluka o vlastitom programu terapije.

Osobito je takva dimenzija pismenosti važna kod pacijenata sa jednom ili više kroničnih bolesti, jer ti pacijenti češće dolaze u interakciju sa zdravstvenim radnicima i od njih se očekuje određena razina znanja i stjecanje vještina važnih za kvalitetnu samokontrolu postojeće bolesti (92).

Primjećeno je da je kod osoba s višim stupnjem obrazovanja i pismenosti prijavljena niža stopa adherencije, dok su osobe niske razine pismenosti bile ustrajnije u svojoj terapiji i više se pridržavale propisanog režima uzimanja lijekova. Razlog bi mogao biti manja informiranost i svjesnost ljudi s nižim stupnjem obrazovanja o mogućim štetnim utjecajima i nuspojavama lijeka, (koje bi mogle 'odbiti' osobu od uzimanja lijeka) (93).

Također, uočeno je kako povećanjem broja lijekova koji su potrebni u liječenju osobe, raste stopa neadherencije. Zanimljiv je podatak da su osobe koje boluju od više bolesti suradljivije u pogledu pridržavanje terapije. Moguć razlog toj činjenici su posljedice koje bi im nepridržavanje terapiji donijelo, zbog prisutnosti više dijagnoza istovremeno. Na kraju, važnu ulogu u adherenciji imaju i pacijentova osobna uvjerenja i stavovi o vlastitoj dijagnozi, terapiji koju uzima i očekivanjima koje ima od iste (91, 93).

### 1.8.3. Uloga ljekarnika u poboljšanju stupnja adherencije

Ljekarništvo je i dalje kao grana nedovoljno uključeno u postupak edukacije pacijenta i implementacije novih spoznaja o liječenju kroničnih bolesti. Razlog tome je dislokacija ljekarnika u odnosu na skrb koju pacijent dobiva u domu zdravlja ili bolnici, nadalje financijska infrastruktura koja ne odvaja dovoljno sredstava za zdravstveni sustav općenito ali i nepovjerenje pacijenta prema ljekarniku. Usprkos svemu, ljekarnik je i dalje najdostupniji zdravstveni djelatnik kao i karika koja predstavlja sponu između pacijenta i liječnika.

Poznavajući svojstva lijekova, njihove interakcije i nuspojave, ljekarnik je u mogućnosti predvidjeti nepovoljan ishod primjene određenog lijeka, educirati pacijenta o njegovoj pravilnoj primjeni kako bi se izbjegli štetni događaji ili reagirati u slučaju propisane neadekvatne terapije (94).

Kompetentan ljekarnik predstavlja pouzdan izvor zdravstvenih informacija koje prenosi jednostavnim i razumljivim jezikom na pacijente pri tom utječući i na njihovu zdravstvenu pismenost (95).

### 1.9. Pojam kvalitete života

Pojam kvalitete života može se definirati na više načina.. To je, prije svega, subjektivan doživljaj i osjećaj svakog pojedinca, a podrazumijeva postojanje određenih odrednica i stanja kao što su osjećaj radosti, životnog zadovoljstva i postojanje unutrašnjeg mira. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, engl. *World Health Organization*) definira kvalitetu života kao percepciju vlastitog položaja u životu u samom kontekstu kulture i sustava vrijednosti u kojem pojedinac živi i njegovim odnosom prema vlastitim ciljevima, očekivanjima, standardima i interesima (96, 97).

U današnje doba postoji niz teorija a samim time i upitnika kojima se mjeri kvaliteta života. Međutim još ne postoji točno određena definicija kvalitete života a samim time nema niti univerzalnog standarda mjerenja. Zdravlje je važan čimbenik koji utječe na kvalitetu života te individualni doživljaj zadovoljstva životom pojedinca. Pogoršano zdravlje kao i prisutnost neke bolesti ne samo da može limitirati funkcioniranje zbog fizičkih simptoma, već sa sobom nosi i neke posredne učinke, poput promjene u radnoj sposobnosti, povećanja ovisnosti o drugima, loših navika (npr. smanjena tjelesna aktivnost) i slično, a sve to može dovesti i do promjena u psihičkom stanju pojedinca (98).

Danas se, također, sve više stavlja naglasak na subjektivni doživljaj zdravlja i kvalitete života kroničnih bolesnika nezavisno od objektivnih mjera. Koncept kvalitete života sveobuhvatan je pojam koji obuhvaća i zdravstveno stanje, ali i razne druge aspekte života (npr. obiteljsko ili ekonomsko stanje) pa se u kontekstu zdravstvenih istraživanja obično koristi termin kvalitete života vezane uz zdravlje (eng. *health-related quality of life* - HRQL). To je zapravo dio općeg

koncepta kvalitete života koji se odnosi specifično na zdravlje osobe te procjenu funkcioniranja, blagostanja i opće percepcije zdravlja u fizičkoj, mentalnoj i socijalnoj domeni. Procjena HRQL-a zapravo predstavlja procjenu utjecaja bolesti na sve relevantne dimenzije života pojedinca (99, 100).

Dobrobit i kvaliteta života ne validiraju se kao pozitivni samo u odsutnosti bolesti. Kvaliteta života je definirana kao način na koji bolest, invaliditet ili poremećaj, tijekom vremena, utječe na dobrobit pojedinca, ali se može promatrati i kao razlika između očekivanja i stvarnog stanja pojedinca (101, 102, 103, 104). Možemo reći da je kvaliteta života subjektivna varijabla koja pokriva afektivne, kognitivne i bihevioralne domene. Subjektivnost znači i da su interindividualne kao i usporedbe između dva uzorka problematične, pa se pojam kvalitete života nastoji validirati valjanim generičkim instrumentima ili onima specifičnim za bolest (105,106).

#### 1.10. Mjere kvalitete života

Postoje različite mjere HRQL-a te ih se može međusobno razlikovati s obzirom na to jesu li generičke ili specifične. Generičke mjere zdravstvenog stanja su one koje su namijenjene za ispitivanje širokog aspekta zdravlja pa se smatraju primjenjivima za različite vrste bolesti i dijagnoza kao i za opću populaciju (Razvi, McMillan i Weaver, 2005). S druge strane, mjere specifične za bolesti su konstruirane za procjenu točno određenih dijagnostičkih skupina ili populacije pacijenata te sadrže samo ona pitanja i dimenzije koje su relevantne za određeno medicinsko stanje. One su osjetljivije od generičkih mjera te mogu bolje zahvatiti raznovrsne načine na koje se određena bolest može manifestirati kod pacijenata, ali se ne mogu koristiti za usporedbu različitih populacija niti na općoj populaciji. U većini postojećih istraživanja kvalitete života osoba s bolestima štitnjače, a posebno oboljelih od HT-a, korištene su generičke mjere (npr. Bianchi i sur., 2004; Ott i sur., 2005; Gulseren i sur., 2006), međutim razvijeno je i nekoliko specifičnih.

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Predmet istraživanja je utjecaj vrijednosti TSH na kvalitetu života pacijenata oboljelih od hipotireoze koji su na terapiji levotiroksinom.

Primarni cilj ovog istraživanja bio je ispitati kvalitetu života osoba koje boluju od hipotireoze, a na terapiji su levotiroksinom.

Sekundarni cilj bio je ispitati adherenciju ispitanika koji uzimaju levotiroksin te utvrditi utječe li adherencija na simptome hipotireoze, a time i na kvalitetu života ispitanih.

Kako bi se realiziralo istraživačke ciljeve, postavljene su sljedeće hipoteze:

**H1:** Pacijenti koji zaboravljaju uzeti lijek imaju lošiju kvalitetu života.

**H2:** TSH unutar referentnog intervala (0,4-5,2 mU/L) ne utječe na simptome umora.

**H3:** TSH viši od 4 mU/L utječe na dobivanje na težini.

**H4:** TSH unutar referentnog intervala (0,4-5,2 mU/L) ne utječe na sniženo raspoloženje ili depresiju.

**H5:** Vrijednost TSH utječe na kvalitetu života.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### a. Dizajn studije i kriterij uključenja

Ovo istraživanje dizajnirano je kao opservacijska studija te je provedeno u Zdravstvenoj ustanovi Ljekarna Šibenik, unutar ljekarničkih jedinica Centrala, Varoš, Baldekin, Vodice, Skradin, Primošten, Pirovac u razdoblju od ožujka do prosinca 2022. godine. U istraživanje je uključeno 50 pacijenta (>18godina) koji imaju dijagnozu hipotireoze (MKB E00-E06), a na terapiji su levotiroksinom (ATK klasifikacija lijekova H03AA01) i koji su pristali sudjelovati u istraživanju, ispunjavajući informirani pristanak. Kriterij za uključivanje bio je podizanje levotiroksina na recept ili navođenje hipotireoze kao dijagnoze u razgovoru s pacijentom. Pacijent je trebao tražiti lijek ili savjet za sebe, a ne za drugu osobu.

#### b. Kriterij isključenja

Isključeni su ispitanici mlađi od 18 godina, osobe kojima lijekove preuzimaju druge osobe (član obitelji, rodbina, susjedi, zaposlenici staračkog doma itd.), odnosno pacijenti koji nisu u mogućnosti doći osobno i dati informacije o načinu uzimanja svoga lijeka.

#### c. Način provedbe i prikupljanje podataka

Ispitivanje je bilo odobreno od strane Etičkog povjerenstva Zdravstvene ustanove Ljekarna Šibenik, a svi su postupci bili u skladu s Helsinškom deklaracijom. Svi pacijenti koji su sudjelovali u studiji, prilikom uključivanja u istu, potpisali su informirani pristanak (Prilog 8.1) te su bili upoznati sa svrhom i tijekom studije od strane farmaceuta koji ih je uključio u studiju. U svrhu prikupljanja podataka korištena su četiri različita upitnika.

Prvi upitnik uključivao je demografske (dob, spol, tjelesna visina, tjelesna težina) i kliničke podatke (trajanje bolesti, komorbiditeti, doza levotiroksina, zadnja vrijednost TSH hormona)(Prilog 8.2).

Za prikupljanje podataka o adherenciji pacijenata korištena je neizravna metoda procjene adherencije, validirani anketni upitnik, odnosno Moriskyjeva ljestvica za određivanje adherencije (Morisky Medication Adherence Scale MMAS)(Prilog 8.3). Takav oblik upitnika razvijen je 2008. godine, preveden je na brojne jezike i korišten diljem svijeta kao standardizirana metoda ispitivanja stupnja adherencije (Morisky i sur. 2008). Korištena je verzija upitnika koja je sadržavala osam pitanja (MMAS-8), a mogući odgovori na pitanja bili su DA ili NE, osim na zadnje koje je obuhvaćalo izbor jednog od pet ponuđenih odgovora. Odgovori su se vrednovali prema podacima navedenim u tablici 1.

Tablica 1. Moriskyjeva ljestvica za određivanje adherencije (MMAS-8)

Pitanje	DA	NE
1. Zaboravite li ponekad uzeti lijek za hipotireozu?	1 bod	0 bodova
2. Zaboravljivost nije jedini razlog propusta o uzimanju terapije. Možete li se sjetiti da ste preskočili uzeti lijek za hipotireozu u zadnja dva tjedna?	1 bod	0 bodova
3. Jeste li ikada smanjili ili prekinuli uzimanje lijekova, bez prethodnog savjetovanja s vašim liječnikom, jer ste	1 bod	0 bodova

smatrali da se uzimanjem istih lošije osjećate?		
4. Zaboravite li ponekad ponijeti lijekove za hipotireozu kada putujete ili odlazite od kuće?	1 bod	0 bodova
5. Jeste li uzeli vaš lijek za hipotireozu jučer?	1 bod	0 bodova
6. Prestanete li uzimati lijekove kada smatrate da je vaša bolest pod kontrolom?	1 bod	0 bodova
7. Svakodnevno uzimanje lijekova za neke ljude je zaista nepogodno. Jeste li ikad osjećali patnju zbog uzimanja vaše terapije za hipotireozu?	1 bod	0 bodova
8. Koliko često zaboravite uzeti sve svoje lijekove?  a) nikada/rijetko  b) s vremena na vrijeme  c) ponekad		



d) često

e) stalno

Vrednovanje zbroja bodova:

0.....Visoka adherencija

1-2.....Umjerena adherencija

3-4.....Niska adherencija

Treći upitnik, pod nazivom “Ocjena simptoma štitne žlijezde” (*engl. Thyroid symptom rating questionnaire-ThySRQ*) odnosi se na stupanj smetnje najčešćih simptoma prijavljenih kod pacijenata s dijagnozom hipotireoze. Pri tome ispitivali smo mjeru smetnje jer ona direktno utječe na zadovoljstvo pacijenta sa životom kakvog vodi (Prilog 8.4).

Posljednji upitnik koji smo proveli je “Procjena kvalitete života u ovisnosti o štitnoj žlijezdi” (*engl. Thyroid depend quality of life questionnaire-ThyDQoL*)(Prilog 8.5).

Upitnik o kvaliteti života (ThyDQoL) odnosi se na mjerenje utjecaja hipotireoze na različite psihosocijalne aspekte života. Na početku, pacijenti su pozvani da ocijene trenutnu kvalitetu života na skali od sedam stupnjeva (od izvrsnog do vrlo lošeg). Drugi dio pitanja odnosi se na procjenu utjecaja hipotireoze na kvalitetu života. Pitanja su koncipirana na način da se pacijente pita kako bi se nosili sa svakodnevnim aktivnostima da nemaju dijagnozu hipotireoze. Također, pozvani su naznačiti koliko su im određeni aspekti života važni (107).

Neki simptomi, ujedno i najčešće spominjani od strane pacijenata, nalaze se kao pitanja u oba upitnika, a to su razina energije, dobivanje na tjelesnoj težini, osjećaj u svom tijelu i razina prisutne depresije ili anksioznosti.

#### d. Analiza podataka

Svi prikupljeni podaci iz anketa uneseni su u Microsoft Office Excel 2020. program pomoću kojeg su analizirani kvantitativni podaci. Statističko testiranje provedeno je na razini značajnosti od 95%, tj. testovi su smatrani značajnim ukoliko je  $p < 0,05$ . Statistička obrada podataka obradila se pomoću deskriptivnih statističkih metoda (aritmetička sredina i standardna devijacija). Kategoričke varijable ispitala su se hi-kvadrat testom. Kao neparametrijski test razlika u numeričkoj varijabli između dviju nezavisne skupine upotrijebili smo Mann-Whitneyev test, a KruskalWallisov između više od dvije skupine. Za statističku obradu podataka upotrijebili smo kompjuterski program SPSS za Windows, verzija 21.0 (Chicago, Illinois, Sjedinjene Američke Države)

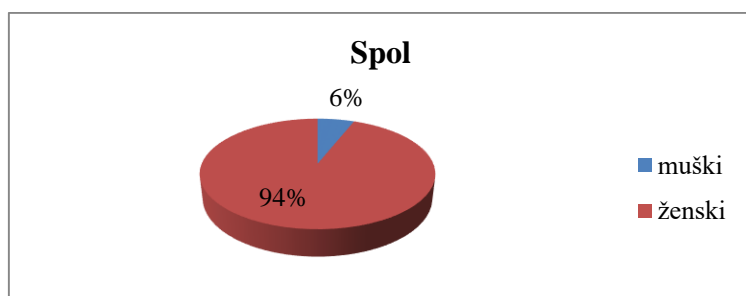
## 4. REZULTATI

### a. Demografska obilježja uzorka

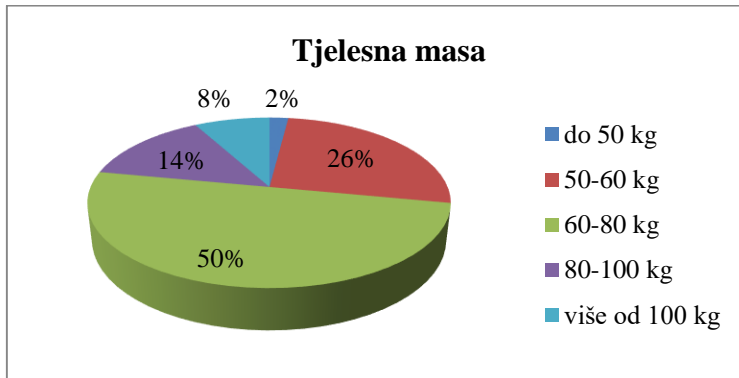
U ovom poglavlju analizirali smo demografska obilježja ispitanika: dob, spol, tjelesna masa, tjelesna visina. Veći broj ispitanika (78%) se nalazi u dobi od 25 do 45 godina, dok ih je svega 4 % starijih od 65 godina (Tablica 2). Unutar istraživanja sudjelovao je veći broj žena (94%) i manji broj muškaraca (6%)(Slika 1) sa prosječnom tjelesnom masom između 60 i 80 kg (50%)(Slika 2). kao i tjelesnom visinom u rasponu od 170 do 180 cm (48%)(vidi Slika 3).

Tablica 2. Raspodjela dobi ispitanika uzetih u istraživanje

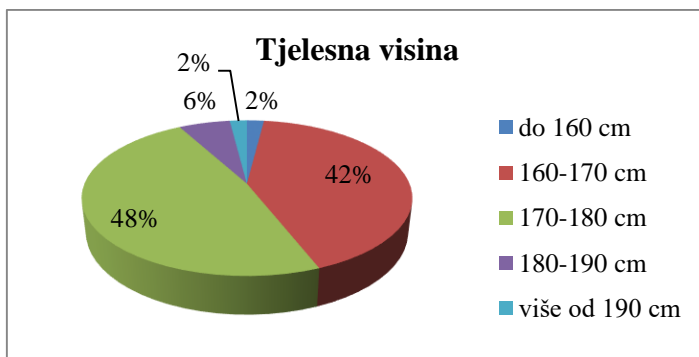
	<b>F</b>	<b>%</b>
18-25	4	8,0
25-35	20	40,0
35-45	19	38,0
45-65	5	10,0
više od 65	2	4,0
Ukupno	50	100,0



Slika 1. Spol ispitanika uzetih u istraživanje



Slika 2. Raspodjela tjelesne mase ispitanika

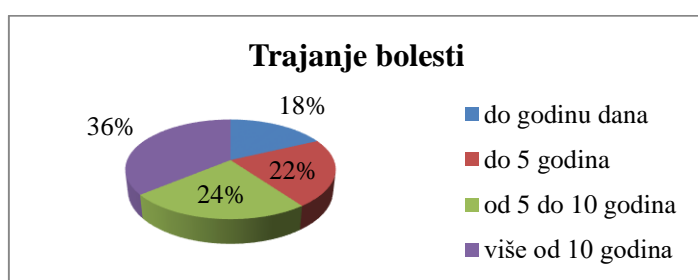


Slika 3. Raspodjela tjelesne visine ispitanika

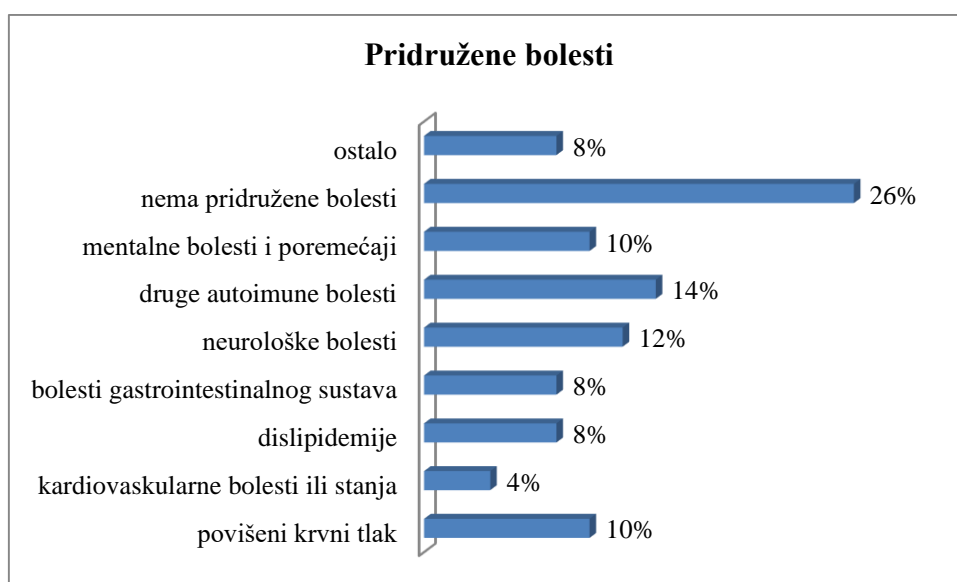
### **b. Klinička obilježja uzorka**

U ovom dijelu istraživanja analizirali smo kliničke podatke pacijenata (trajanje bolesti, komorbiditeti, zadnje određena vrijednost TSH i doza levotiroksina na kojoj su pacijenti). Najveći broj ispitanika ima aktivnu bolest više od 10 godina (36%) (Slika 4). Kad govorimo o

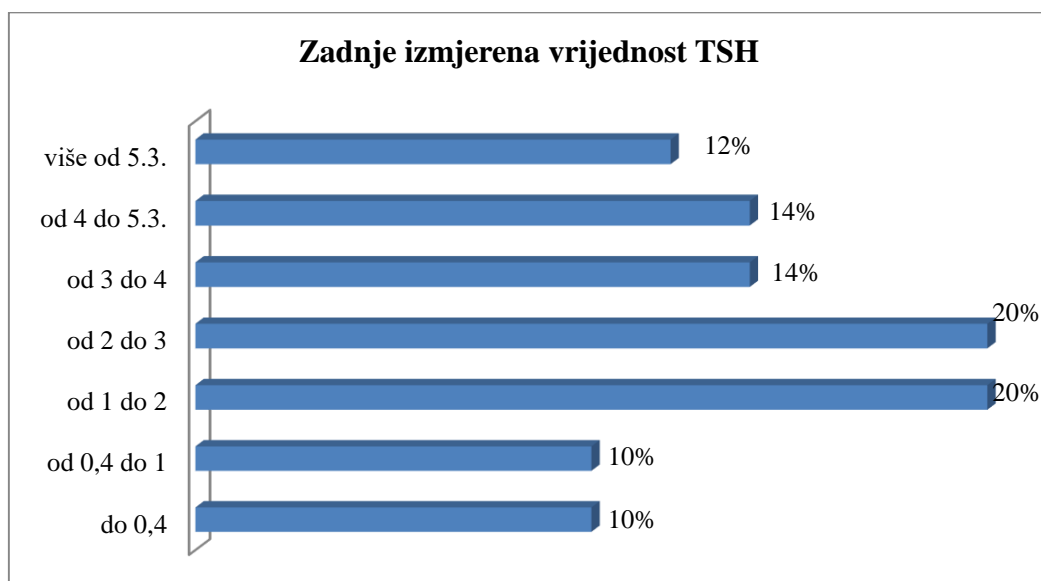
komorbiditytama, veći broj ispitanika nema pridružene bolesti (26%)(Slika 5). Kod ispitanika koji imaju komorbiditytete zastupljene su autoimune bolesti (14%), neurološke bolesti (12%), mentalne bolesti (10%) kao i dislipidemije (10%). Što se tiče zadnje izmjerene vrijednosti TSH, najveći broj pacijenata nalazi se u referentnom intervalu od 1 do 3 mU/L (40%)(Slika 6), a manji broj pacijenata ima vrijednost TSH veću od 5,3 mU/L (12%) i izlazi iz referentnog intervala (0,4-5,2 mU/L).



Slika 4. Period trajanja hipotireoze kod ispitanika



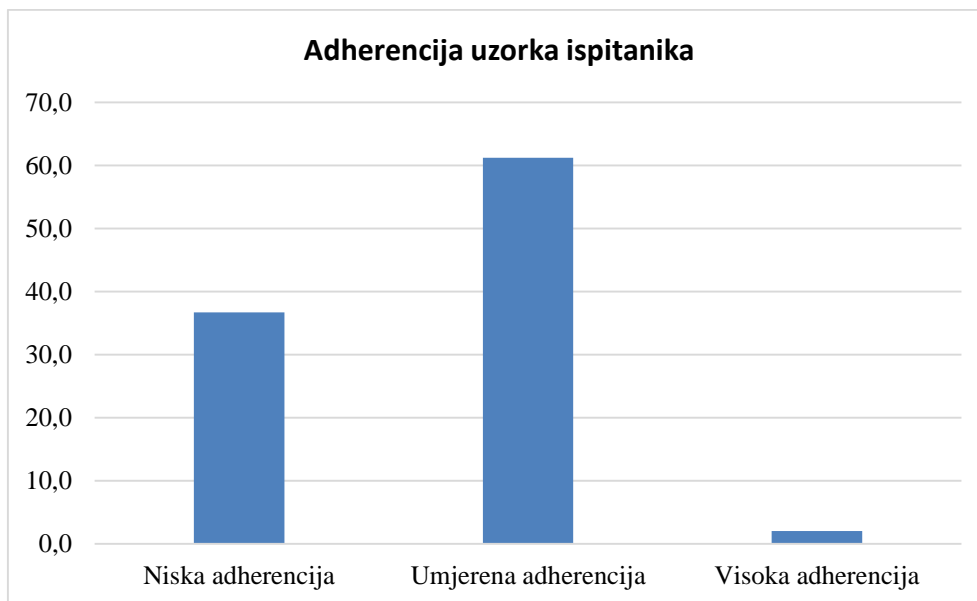
Slika 5. Ostali komorbidityteti ispitanika



Slika 6. Zadnje izmjerena vrijednost TSH

### c. Adherencija pacijenata

Moryskijevom ljestvicom za određivanje adherencije utvrđeno je da 36% pacijenata ima nisku adherenciju, 30% umjerenu adherenciju, a samo 2% visoku adherenciju (Slika 7).



Slika 7. Ukupna adherencija uzorka ispitanika

Nadalje, u priloženoj tablici možemo vidjeti raspodjelu pacijenata prema odgovorima na pitanja upitnika o adherenciji (MMAS-8) (Tablica 3).

Tablica 3. Distribucija pacijenata prema odgovorima na upitnik MMAS-8

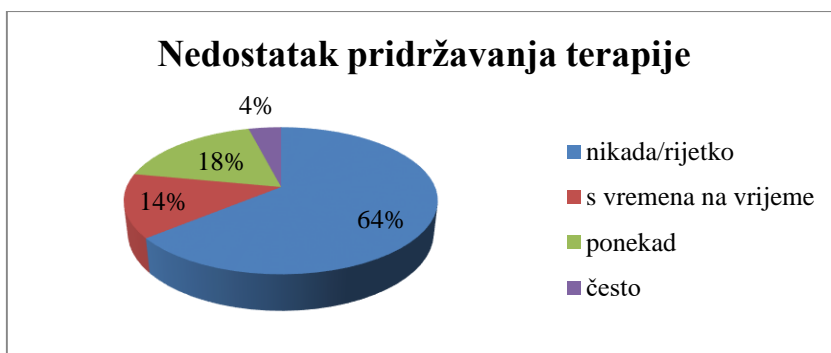
PITANJE	DA		NE	
	f	%	f	%
1. Zaboravite li ponekad uzeti lijek za hipotireozu?	24	48	26	52
2. Možete li se sjetiti da ste preskočili uzeti lijek za hipotireozu u zadnja dva tjedna?	11	22	39	78

3. Jeste li ikad smanjili ili prekinuli uzimanje lijekova bez prethodnog savjetovanja s vašim liječnikom, jer ste smatrali da se uzimanjem istih lose osjećate?	4	8	46	92
4. Zaboravite li ponekad ponijeti lijekove za hipotireozu kad putujete ili odlazite od kuće?	13	26	37	74
5. Jeste li uzeli vaš lijek za hipotireozu jučer?	44	88	6	12
6. Prestanete li uzimati lijekove kada smatrate da je vasa bolest pod kontrolom?	14	28	36	72
7. Svakodnevno uzimanje lijekova za neke ljude je zaista	5	10	45	90



nepogodno. Jeste li ikad osjećali patnju zbog uzimanje vase terapije za hipotireozu?				
	50	100	50	100

Posljednje pitanje u nizu istoimenog upitnika o adherencije odnosilo se na učestalost zaboravljivosti o uzimanju terapije. Rezultati su pokazali kako 64% pacijenata nikada/rijetko kad zaborave uzeti svoju terapiju (Slika 8).



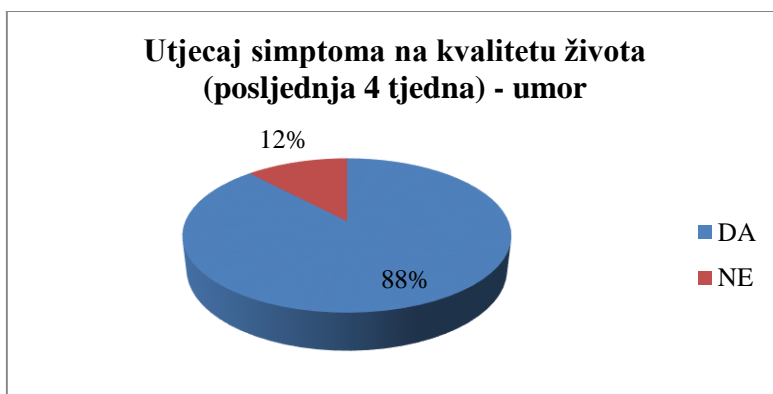
Slika 8. Koliko često pacijenti zaborave uzeti svoje lijekove

Unutar prve hipoteze (H1) provjeravao se utjecaj adherencije ispitanika o redovitom uzimanju lijekova na ocjenu o kvaliteti njihovog života danas (dobra- ekstremno loša) uspoređujući dvije varijable (suradljivost pacijenata-zaboravi uzeti lijek za bolest / ocjena trenutne kvalitete života). Utvrđena je statistički značajna razlika u kvaliteti života između pacijenata koji redovito uzimaju lijekove i onih koji ne uzimaju (hi-kvadrat test,  $p=0,017$ ) čime je dokazano

da pacijenti koji zaboravljaju uzimati lijek za hipotireozu imaju lošiju kvalitetu života. Ova tvrdnja potvrđuje prvu istraživačku hipotezu (H1).

#### d. Utjecaj simptoma na kvalitetu života

Upitnikom “Ocjena simptoma štitne žlijezde” koji se odnosi na stupanj smetnje najčešćih simptoma prijavljenih kod pacijenata s dijagnozom hipotireoze, umor kao vodeći simptom hipotireoze prijavio je veći broj pacijenata (88%) (Slika 9). Mali broj pacijenata iskazao je da im umor kao simptom uopće ne smeta (4%), a istovremeno veći broj pacijenata naveo je smetnju umora na svakodnevno funkcioniranje (20%)(Tablica 4).



Slika 9. Utjecaj simptoma umora na kvalitetu života (posljednja 4 tjedna)

Tablica 4. Mjera smetnje simptoma umora na svakodnevno funkcioniranje

	<b>f</b>	<b>%</b>
uopće ne	2	4,0
Malo	9	18,0
Umjereno	25	50,0
jako puno	10	20,0
nedostaje	4	8,0
Ukupno	50	100,0

Unutar druge hipoteze (H2) provjeravalo se imaju li ispitanici, s TSH vrijednošću unutar referentnog intervala, simptome umora. Korišten je Kruskal-Wallis test i nije utvrđena statistički značajna razlika ( $Chi-Square= 2,580$ ,  $df=4$ ,  $p=0,630$ ,  $p>0,05$ ). Dakle, ispitanici sa različitim vrijednostima TSH unutar referentnog intervala nisu pokazali značajne razlike u intenzitetu simptoma umora (Tablica 5). Navedenim rezultatom se odbija treća istraživačka hipoteza (H2). Srednja vrijednost u kategoriji ispitanika s TSH nižim od 0,4 pokazuje najveću prisutnost simptoma umora. Srednje vrijednosti u kategorijama ispitanika s TSH (0,4 do 1=1,00; 3-4=1,00; više od 5,3=1,00) najmanje, ali u istoj mjeri osjećaju umor (Tablica 6).

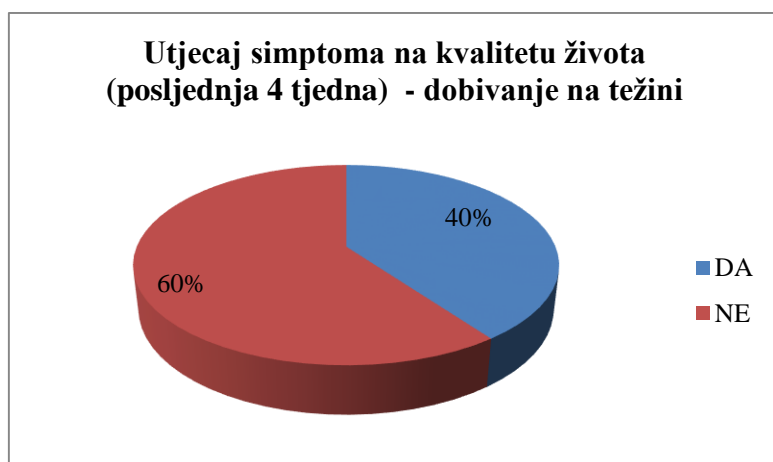
Tablica 5. Utjecaj simptoma umora na kvalitetu života u ovisnosti o vrijednosti TSH u posljednja 4 tjedna (Kruskal Wallis test)

	<b>Vrijednost TSH (zadnje određena)</b>	<b>N</b>	<b>Srednji rang</b>
utjecaj simptoma na kvalitetu života (posljednja 4 tjedna) – umor	od 0.4 do 1	5	18,00
	od 1 do 2	10	21,90
	od 2 do 3	9	20,17
	od 3 do 4	8	18,00
	od 4 do 5.3	7	20,79
	Ukupno	39	

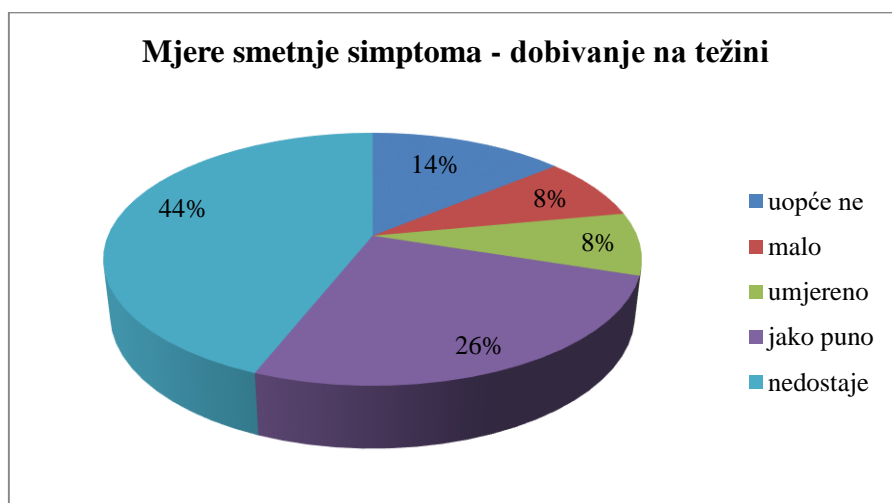
Tablica 6. Aritmetička sredina broja ispitanika koji osjećaju simptome umora u odnosu na TSH razred

vrijednost TSH (zadnje određena)	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	N
do 0.4	1,40	0,548	5
od 0.4 do 1	1,00	0,000	5
od 1 do 2	1,20	0,422	10
od 2 do 3	1,11	0,333	9
od 3 do 4	1,00	0,000	8
od 4 do 5.3	1,14	0,378	7
više od 5.3	1,00	0,000	6
Ukupno	1,12	0,328	50

Dobivanje na težini prijavio je manji broj pacijenata (40%) koji je također naveo da im taj simptom jako puno smeta (26%)(Slika 10, Slika 11).



Slika 10. Utjecaj simptoma dobivanje na težini na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna



Slika 11. Mjera smetnje simptoma dobivanja na težini na svakodnevno funkcioniranje

Unutar treće hipoteze (H3) provjeravalo se dobivaju li ispitanici na težini ukoliko imaju vrijednost TSH veću od 4 mu/L. Korišten je Mann Whitney test i nije utvrđena statistički značajna razlika ( $Z = -0,761$ ,  $p = 0,447$ ;  $p > 0,05$ ). Dakle, ispitanici na terapiji levotiroksinom ne dobivaju na težini ukoliko imaju vrijednost TSH veću od 4 mU/L (Tablica 7). Navedenim rezultatom se odbija treća istraživačka hipoteza (H3). Srednja vrijednost u kategoriji ispitanika s TSH od 2 do 3 pokazuje sklonost dobivanju na težini u odnosu na ostale kategorije. Također, srednja vrijednost u kategoriji ispitanika sa TSH nižim od 0,4 pokazuje najmanju sklonost dobivanju na težini (Tablica 8).

Tablica 7. Utjecaj simptoma dobivanja na težini u ovisnosti o vrijednosti TSH u posljednja četiri tjedna (Mann Whitney test)

	<b>vrijednost TSH (zadnje određena)</b>	<b>N</b>	<b>Srednji rang</b>	<b>Suma rangova</b>
Utjecaj simptoma na kvalitetu života (posljednja 4 tjedna) – dobivanje na težini	4-5.3	7	7,64	53,50
	>5.3	6	6,25	37,50
	Ukupno	39		

Tablica 8. Aritmetička sredina broja ispitanika koji imaju simptom dobivanja na težini u odnosu na TSH razred

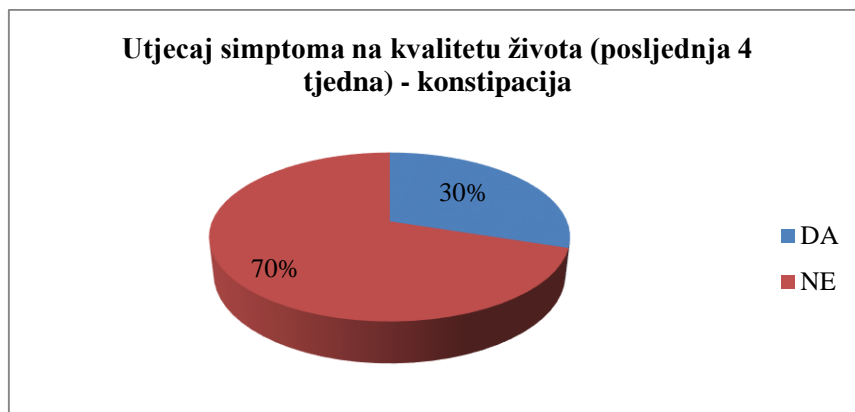
<b>vrijednost TSH (zadnje određena)</b>	<b>Aritmetička sredina</b>	<b>Standardna devijacija</b>	<b>N</b>
do 0.4	1,00	1,732	3
od 0.4 do 1	2,00	1,000	3
od 1 do 2	1,57	1,272	7
od 2 do 3	2,25	1,500	4
od 3 do 4	2,33	1,155	3
od 4 do 5.3	1,50	1,732	4
vise od 5.3	2,00	1,000	3
<b>Ukupno</b>	<b>1,78</b>	<b>1,281</b>	<b>27</b>

Veći broj pacijenata prijavio je pojačan osjećaj hladnoće (54%)(Slika 12). Manji broj pacijenata prijavio je simptome konstipacije (30%), ali istovremeno je navedeno da im taj simptom puno smeta (16%)(Slika 13, Slika14).

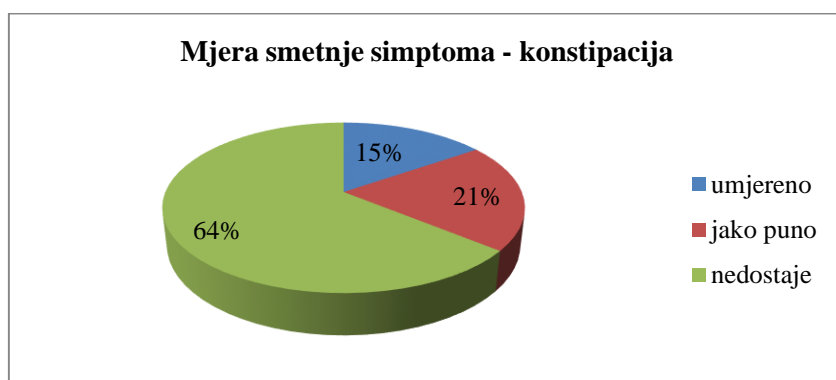


Slika 12. Utjecaj simptoma pojačan osjećaj hladnoće na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna





Slika 13. Utjecaj simptoma konstipacije na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna



Slika 14. Mjera smetnje simptoma konstipacije na svakodnevno funkcioniranje

Nešto manje od polovice ispitanika prijavilo je ispadanje kose (48%) kao i suhe, lomljive nokte (30%)(Tablica 9, Tablica 10).

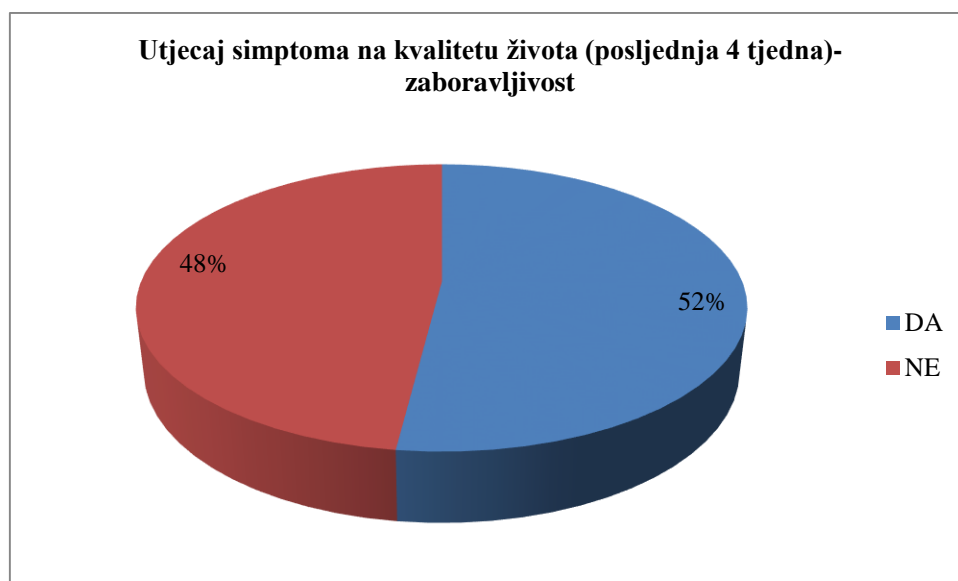
Tablica 9. Utjecaj simptoma ispadanje kose na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna-

	F	%
DA	24	48,0
NE	26	52,0
Ukupno	50	100,0

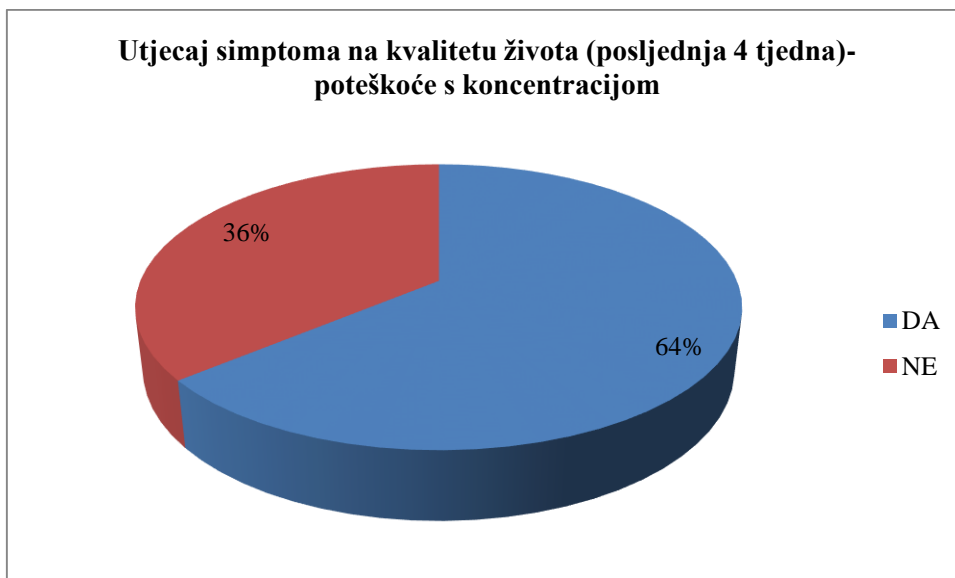
Tablica 10. Utjecaj simptoma lomljivih noktiju na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna

	F	%
DA	15	30,0
NE	35	70,0
Ukupno	50	100,0

Veći broj pacijenata prijavio je simptom zaboravljivosti (52%) kao i poteškoće s koncentracijom (64%)(Slika 15, Slika 16).



Slika 15. Utjecaj simptoma zaboravljivosti na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna



Slika 16. Utjecaj simptoma poteškoće u koncentraciji na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna

Nešto manje od polovice ispitanika (44%) prijavilo je simptome nestabilnosti ili vrtoglavice uz navođenje velike smetnje tog simptoma (20%)(Tablica 11, Tablica 12).

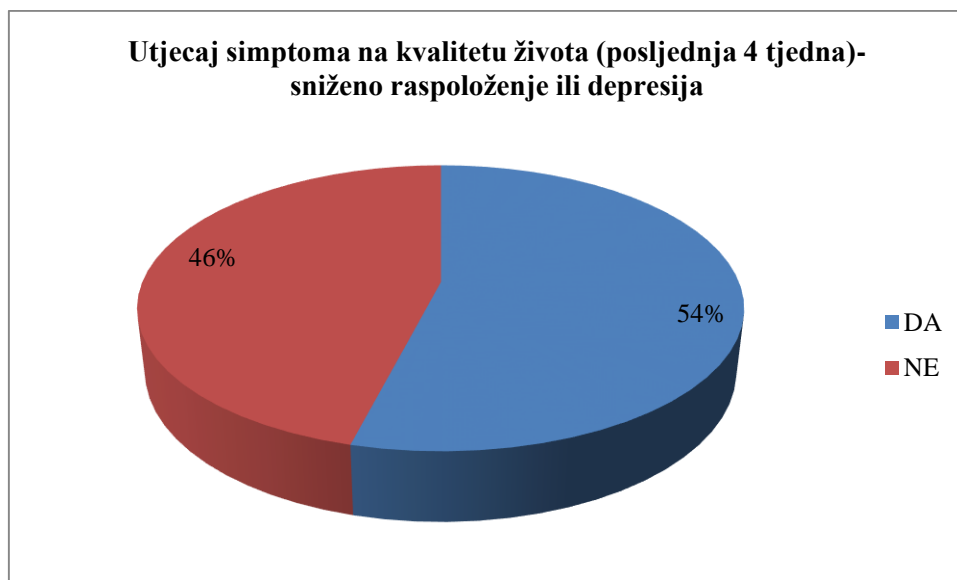
Tablica 11. Utjecaj simptoma vrtoglavice ili nestabilnosti na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna

	<b>F</b>	<b>%</b>
DA	22	44,0
NE	28	56,0
Ukupno	50	100,0

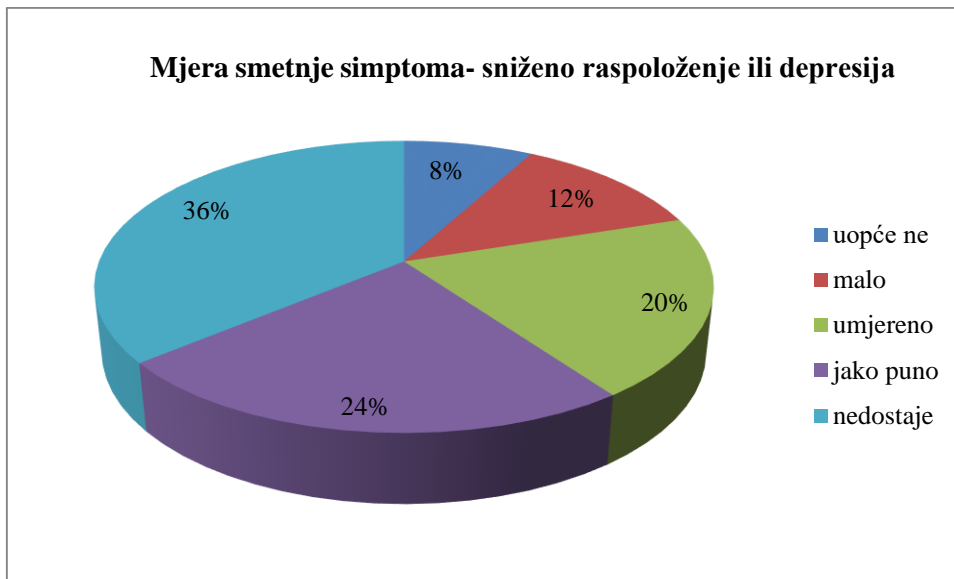
Tablica 12. Mjera smetnje simptoma nestabilnosti ili vrtoglavice na svakodnevno funkcioniranje

	F	%
uopće ne	6	12,0
Malo	7	14,0
Umjereno	7	14,0
jako puno	10	20,0
nedostaje	20	40,0
Ukupno	50	100,0

Veći broj ispitanika prijavio je sniženo raspoloženje ili depresiju (54%), nakon čega smo ustanovili da im navedeni simptom jako puno smeta (24%)(Slika 17, Slika 18).



Slika 17. Utjecaj simptoma sniženog raspoloženja ili depresije na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna



Slika 18. Mjera smetnje simptoma sniženog raspoloženja ili depresije na svakodnevno funkcioniranje

Unutar četvrte hipoteze (H4) provjeravali smo imaju li ispitanici sa TSH vrijednošću unutar referentnog intervala simptome sniženog raspoloženja ili depresije. Korišten je Kruskal-Wallis test i nije utvrđena statistički značajna razlika ( $Chi-Square= 5,969$ ,  $df=4$ ,  $p=0,201$ ;  $p>0,05$ ). Dakle, ispitanici sa različitim vrijednostima TSH unutar referentnog intervala nisu pokazali značajne razlike u intenzitetu simptoma sniženog raspoloženja ili depresije (Tablica 13). Navedenim rezultatom se odbija četvrta istraživačka hipoteza (H4). Srednja vrijednost u kategoriji ispitanika s TSH nižim od 0,4 pokazuje najveću prisutnost simptoma sniženog raspoloženja ili depresije (Tablica 14).

Tablica 13. Utjecaj simptoma sniženog raspoloženja ili depresije u odnosu na TSH vrijednost  
(Kruskal Wallis test)

	<b>vrijednost TSH (zadnje određena)</b>	<b>N</b>	<b>Srednji rang</b>
utjecaj simptoma na kvalitetu zivota (posljednja 4 tjedna) – sniženo raspoloženje ili depresija	od 0.4 do 1	5	14,90
	od 1 do 2	10	24,65
	od 2 do 3	9	15,33
	od 3 do 4	8	20,75
	od 4 do 5.3	7	22,14
	Ukupno	39	

Tablica 14. Aritmetička sredina broja ispitanika sa simptomom sniženog raspoloženja ili depresije u odnosu na razred TSH

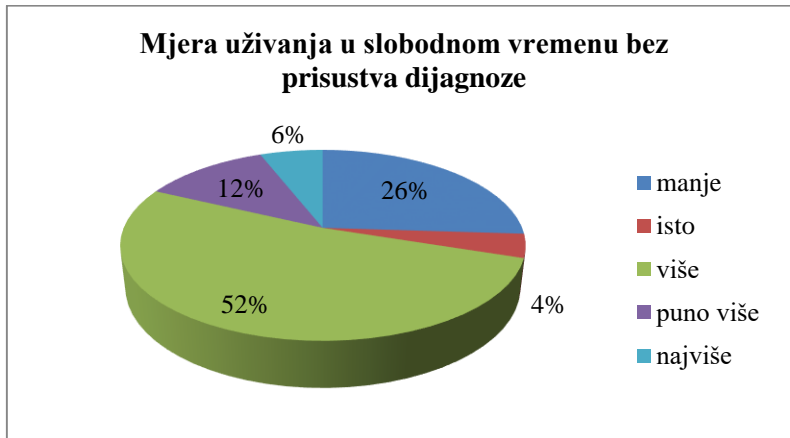
<b>Vrijednost TSH (zadnje određena)</b>	<b>Aritmetička sredina</b>	<b>Standardna devijacija</b>	<b>N</b>
do 0.4	1,80	0,447	5
od 0.4 do 1	1,20	0,447	5
od 1 do 2	1,70	0,483	10
od 2 do 3	1,22	0,441	9
od 3 do 4	1,50	0,535	8
od 4 do 5.3	1,57	0,535	7
više od 5.3	1,17	0,408	6
Ukupno	1,46	0,503	50

#### **e. Utjecaj vrijednosti TSH na psihosocijalne aspekte života**

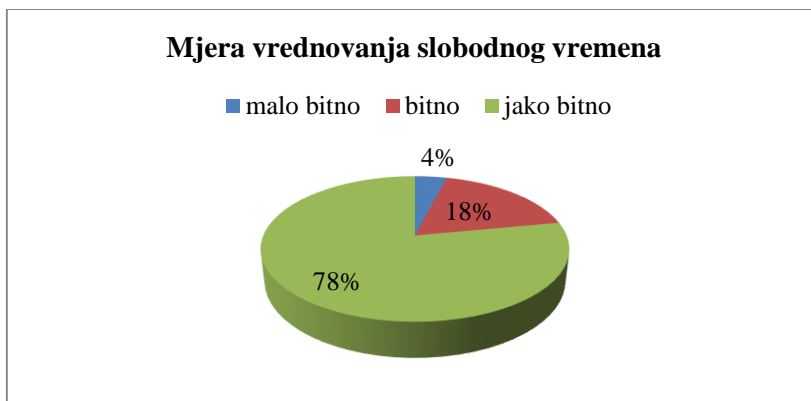
U ovom poglavlju, kroz hipotetski postavljena pitanja, razmatrali smo u kolikoj mjeri bi pacijenti uživali u obavljanju svakodnevnih zadataka da nemaju prisutnu hipotireozu kao i način na koji oni vrednuju važnost svojih slobodnih aktivnosti i svakodnevnih zadataka. Rezultati su dobiveni prikupljanjem podataka iz upitnika “Procjena kvalitete života u ovisnosti o štitnoj žlijezdi” (*engl. Thyroid depend quality of life questionnaire-ThyDQoL*) koji mjeri utjecaj hipotireoze na različite psihosocijalne aspekte života.

Unutar pete hipoteze (H5) provjeravao se utjecaj vrijednosti TSH na ukupnu kvalitetu života. Korišten je hi-kvadrat test. Nije utvrđena statistički značajna razlika u kvaliteti života između ispitanika s različitim vrijednostima TSH ( $p=0,235$ ;  $p>0,05$ ). Ova tvrdnja odbacuje petu istraživačku hipotezu (H5).

Nadalje, pacijenti su izrazili da bi im uživanje u slobodnom vremenu bilo puno bolje (52%) da nemaju dijagnozu hipotireoze (Slika 19) kao i činjenicu da im je kvaliteta slobodnog vremena jako bitna (78%) (Slika 20).



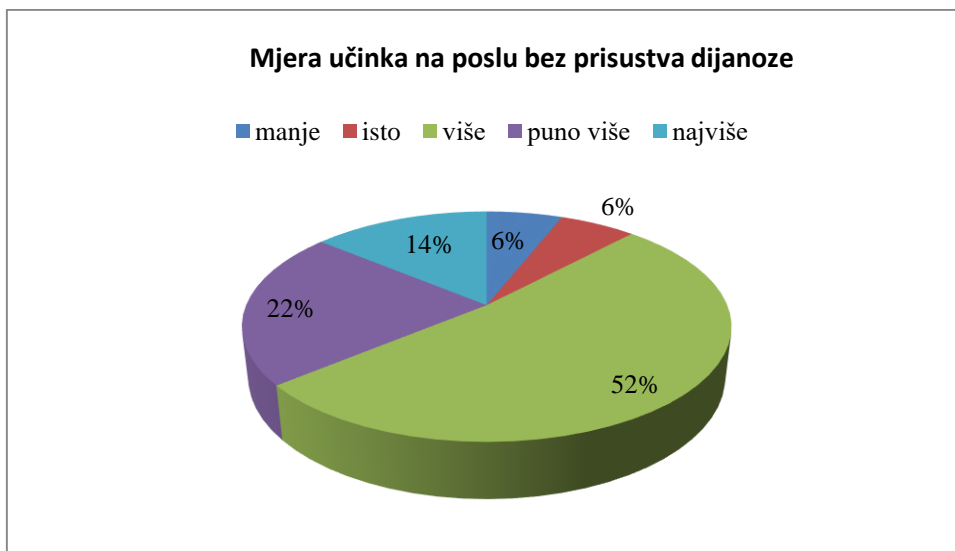
Slika 19. Mjera uživanja u slobodnom vremenu bez prisustva hipotireoze



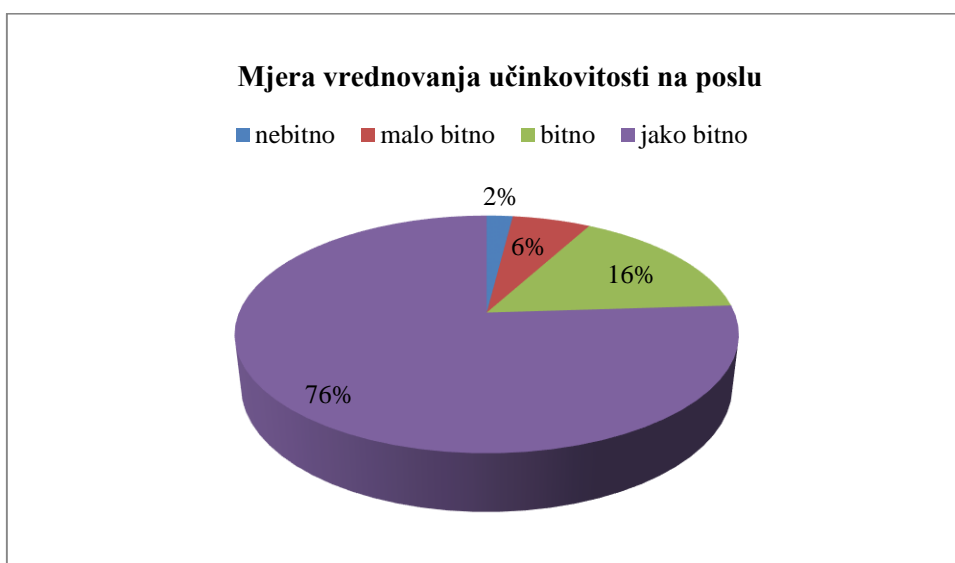
Slika 20. Značenje slobodnog vremena za ispitanike

Veći broj pacijenata izrazio je stav kako bi im učinak na poslu bio učinkovitiji da nemaju dijagnozu hipotireoze (52%) kao i činjenicu da im je učinkovitost na poslu jako bitna (76%)(Slika 21, Slika 22).



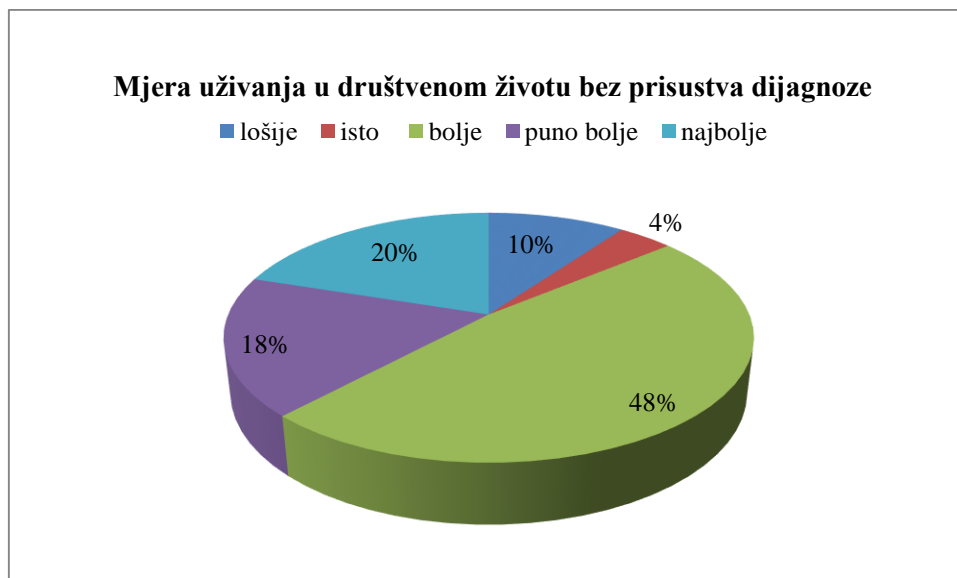


Slika 21. Mjera učinka na poslu bez prisustva hipotireoze

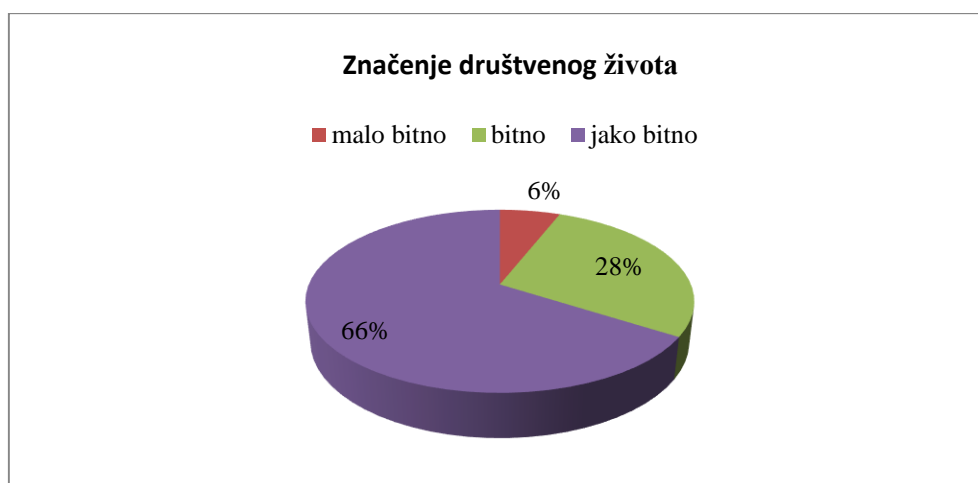


Slika 22. Značenje učinkovitosti na poslu za ispitanike

Nešto manje od polovice ispitanika izrazilo je kako bi im uživanje u društvenom životu bilo bolje da nemaju dijagnozu hipotireoze (48%) kao i činjenicu da im je značenje društvenog života jako bitno (66%) (Slika 23, Slika 24).

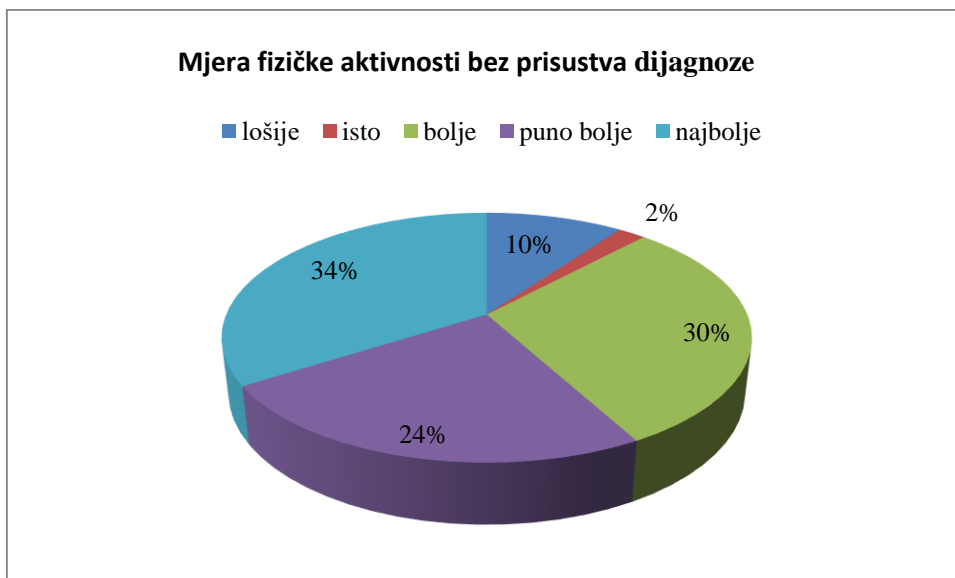


Slika 23 . Mjera uživanja u društvenom životu bez prisustva hipotireoze

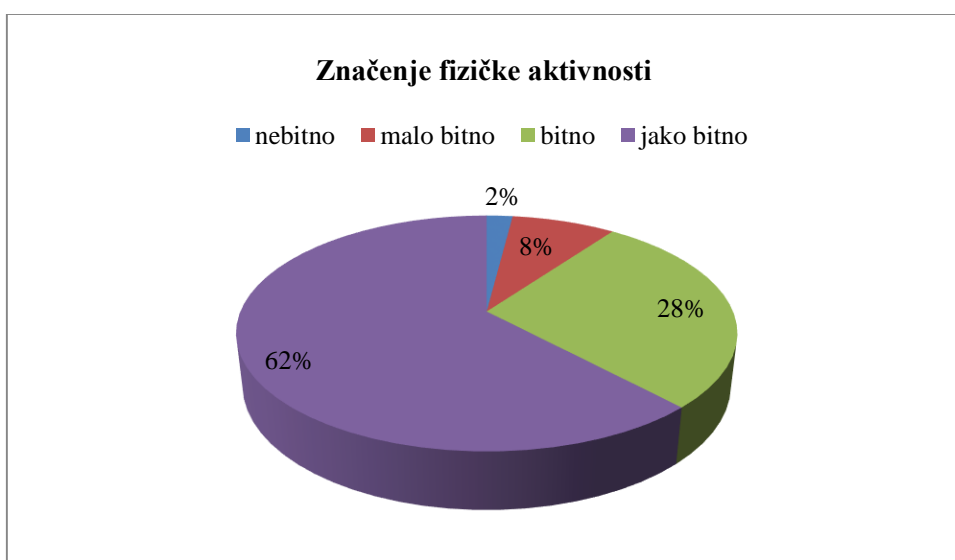


Slika 24 . Značenje društvenog života za ispitanike

Poznato je da hipotireoza dosta utječe na fizičku aktivnost u smislu da joj smanjuje kvalitetu. Istraživanje je pokazalo da više od polovice ispitanika smatra kako bi fizički bili puno aktivniji da nemaju dijagnozu hipotireoze (64%) kao i činjenicu da im je fizička aktivnost u svakodnevnom životu jako bitna (62%) (Slika25, Slika 26).

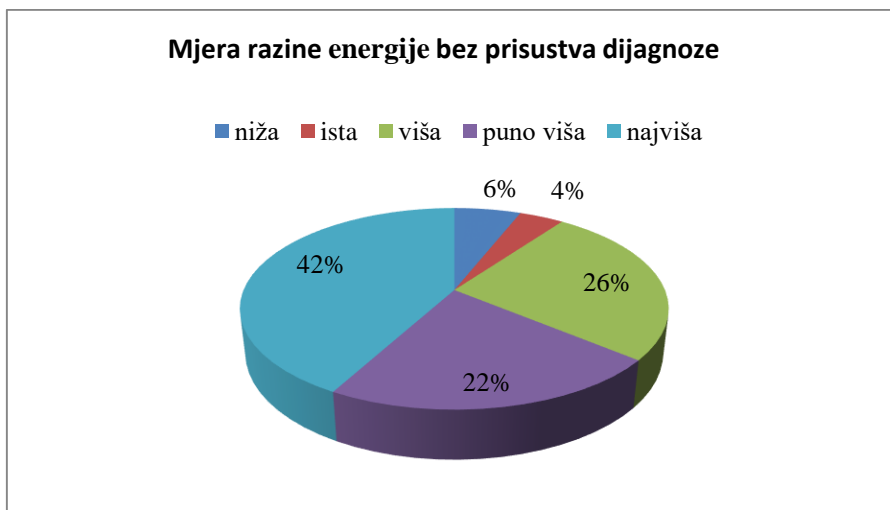


Slika 25 . Mjera fizičke aktivnosti bez prisustva hipotireoze

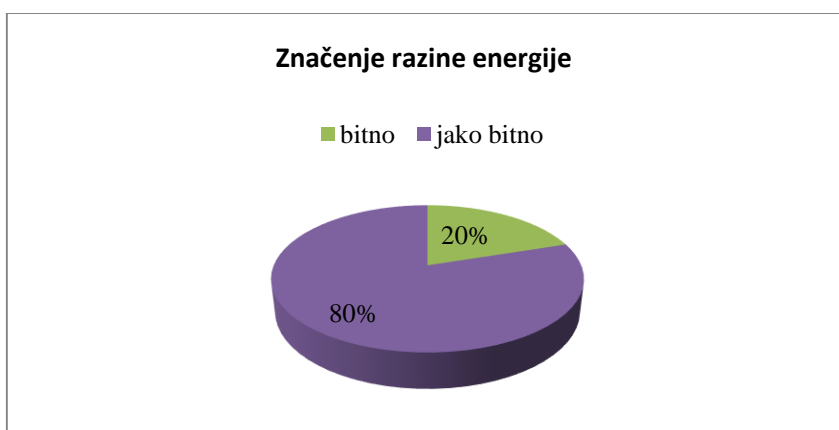


Slika 26. Značenje fizičke aktivnosti za ispitanike

Kada govorimo o hipotireozu podrazumijevamo usporavanje staničnih procesa (metabolizam) što posljedično utječe i na nisku razinu energije oboljelih. 90% ispitanika smatra kako bi imali višu razinu energije da nemaju prisutnu dijagnozu hipotireoze kao i činjenicu da im je razina energije jako bitna (80%)(Slika 27, Slika 28).

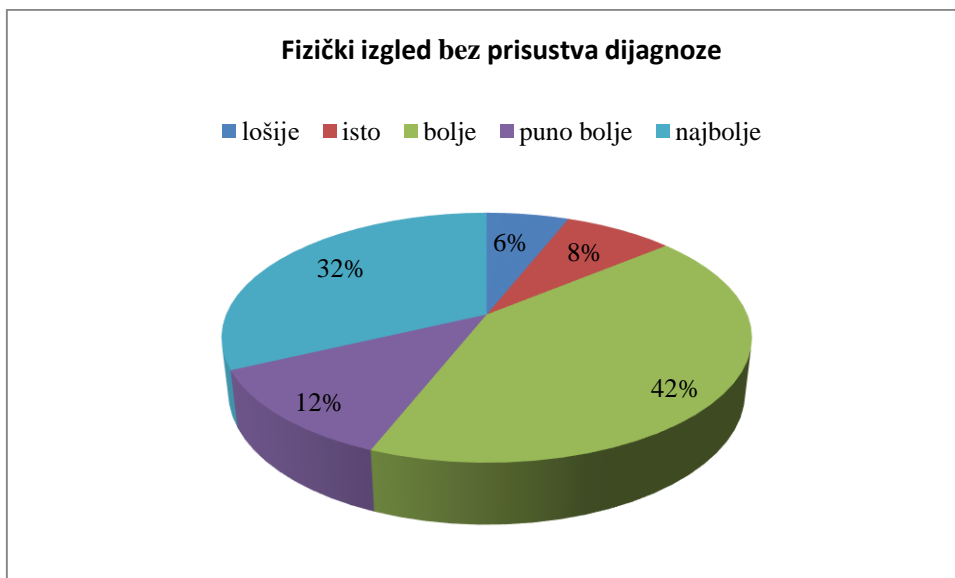


Slika 27 . Mjera razine energije bez prisustva hipotireoze

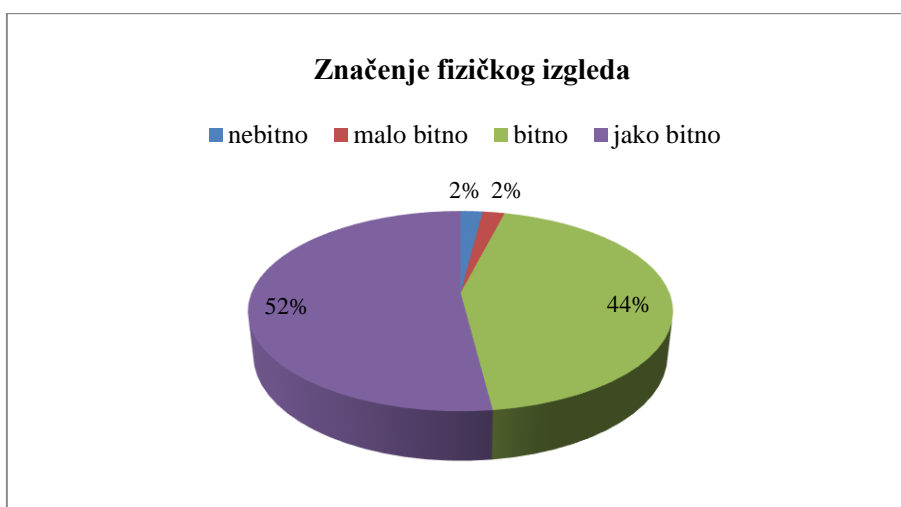


Slika 28 . Značenje razine energije za ispitanike

Jedan od specifičnih simptoma hipotireoze je i zadržavanje vode u tijelu što bitno utječe na fizički izgled. Veći broj pacijenata (86%) smatra kako bi izgledali puno bolje bez prisustva dijagnoze kao i činjenicu da im je fizički izgled jako bitan (52%) (Slika 29, Slika 30).

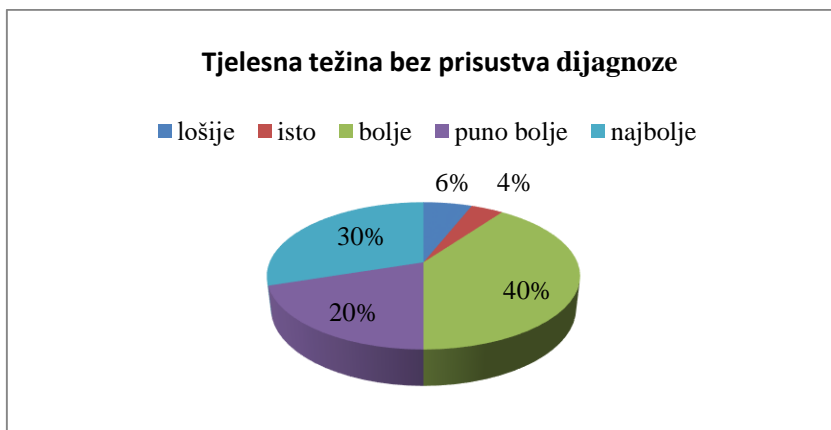


Slika 29. Fizički izgled bez prisustva hipotireoze

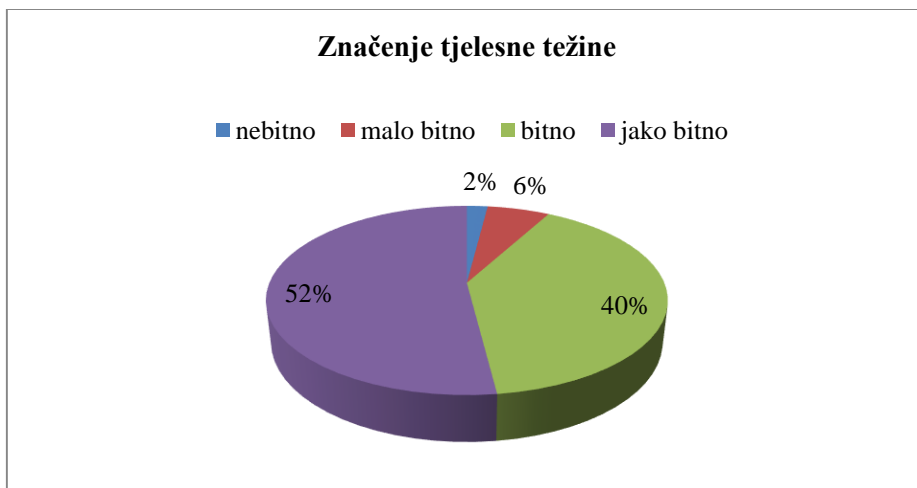


Slika 30. Značenje fizičkog izgleda za ispitanike

Zbog usporenog metabolizma dolazi i do otežanog gubitka težine kod nekih pacijenata. Veći broj ispitanika (90%) smatra da bi im tjelesna težina bila bolja da nemaju prisutnu dijagnozu hipotireoze kao i činjenicu da je tjelesna težina jako bitna (92%)(Slika 31, Slika 32).

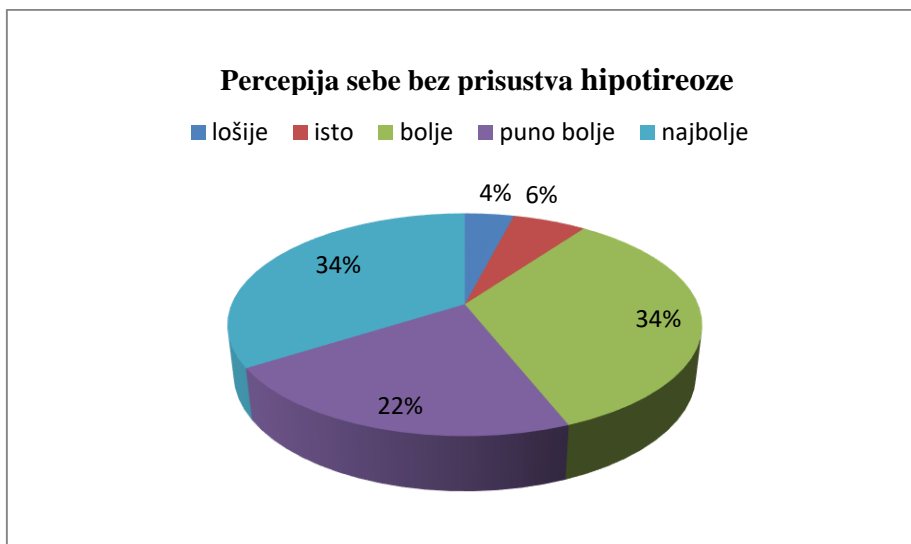


Slika 31. Tjelesna težina bez prisustva hipotireoze

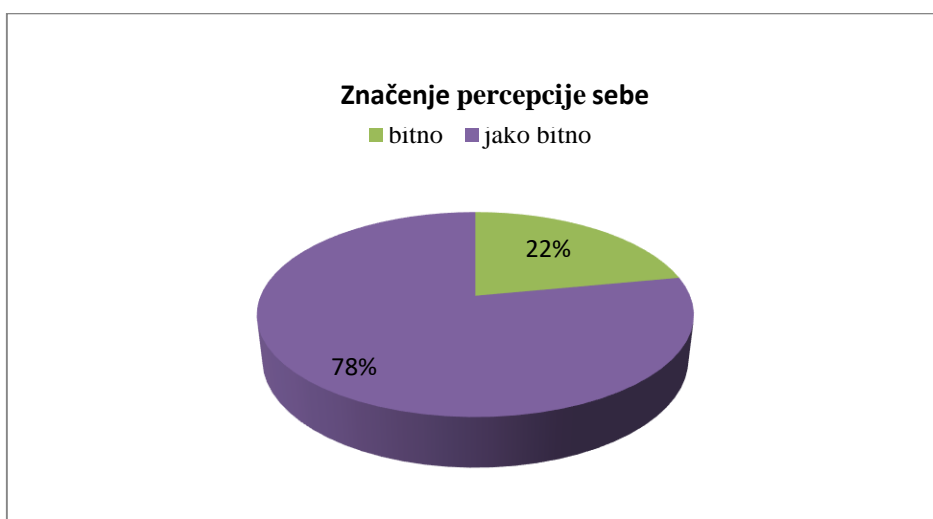


Slika 32 . Značenje tjelesne težine za ispitanike

90% pacijenata smatra da bi o sebi imali puno bolje mišljenje da nemaju prisutnu dijagnozu hipotireoze (90%) kao i činjenicu da im je značenje percepcije sebe bitno (78%)(Slika 33, Slika 34).

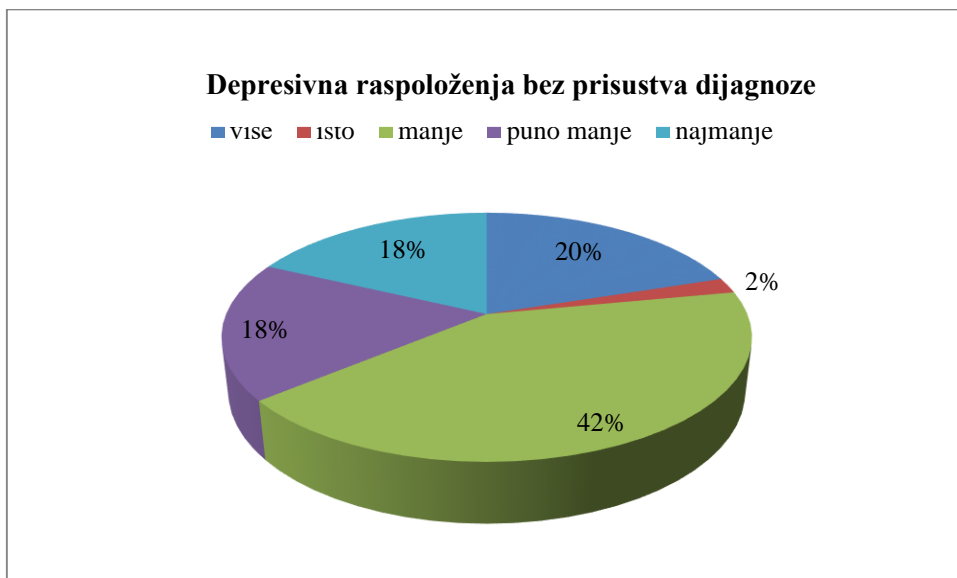


Slika 33. Percepcija sebe bez prisustva hipotireoze



Slika 34. Značenje percepcije sebe za ispitanike

Problem depresije i anksioznosti kod hipotireoze kompleksan je i ima višestruke uzroke (nutritivni deficiti, visoka razina antitijela, pridružene autoimune ili druge bolesti). 20 % ispitanika smatra da bi imali nižu razinu anksioznosti bez prisustva dijagnoze hipotireoze kao i nižu razinu depresivnih raspoloženja (42%) (Slika 35, Slika 36).



Slika 35. Depresivna raspoloženja bez prisustva hipotireoze



Slika 36. Značenje neprisuštva anksioznosti za ispitanike



## 5. RASPRAVA

Cilj ovog istraživanja bio je dobiti uvid u kvalitetu života i adherenciju osoba koje boluju od hipotireoze, a na terapiji su levotiroksinom, u ovisnosti o vrijednosti TSH. Ispitali smo 50 pacijenata koji su ispunili prethodno navedene upitnike. Veći broj pacijenata (47) bile su osobe ženskog spola. To možemo povezati sa činjenicom da hipotireoza u većoj mjeri pogađa žene nego muškarce. Omjer može rasti do čak 8:1 (žene:muškarci). Što se tiče dobi ispitanika, većina ih se nalazi u kategoriji 25-35 godina iz čega možemo zaključiti da se dijagnoza hipotireoze može potvrditi već u mlađim dobnim skupinama (109).

S obzirom da su ispitani pacijenti na terapiji levotiroksinom, možemo pretpostaviti da imaju bolju kontrolu bolesti o čemu nam govori i podatak da je najviše onih s tjelesnom masom od 60 do 70 kg, a već je ranije poznato da je dominantni simptom nekontrolirane hipotireoze dobivanje na tjelesnoj težini. Najveći broj ispitanika ima aktivnu bolest više od 10 godina. Isto tako, većina njih nema pridružene bolesti. Ipak, manji broj prijavio je druge autoimune bolesti, neurološke bolesti, mentalne bolesti kao i dislipidemije. Poremećaji štitnjače često su u korelaciji s drugim poremećajima na koje direktno utječu zbog hormonske neravnoteže i kao posljedica poremećaja metabolizma. Tako kod nekih oboljelih možemo vidjeti smanjenu crijevnu pokretljivost, inzulinsku rezistenciju, kronični umor, osjetljivost na gluten, mentalne poremećaje. Također, jedan dio oboljelih može razviti i druga autoimuna stanja, što nazivamo poliautoimunost. Najčešći autoimuni poremećaji su: dijabetes mellitus tip 1, perciniozna anemija, reumatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus, celijakija, vitiligo, multipla skleroza (110).

U istraživanju iz 2001. godine (Meier i sur.) istraživao se utjecaj levotiroksina na kvalitetu života pacijenata sa dijagnozom hipotireoze. U istraživanje su bili uključeni ispitanici na levotiroksinu kao terapijska skupina i ispitanici bez terapije levotiroksinom kao kontrolna

skupina, svi sa dijagnozom hipotireoze. Rezultati su pokazali manje izražene simptome hipotireoze u terapijskoj skupini. Zanimljivo je da je ovo prva dvostruko slijepa studija koja je pokazala povoljan učinak levotiroksina na razine kolesterola i LDL kolesterola. Dobivene vrijednosti kolesterola smanjile su rizik kardiovaskularne smrtnosti od 9 do 31% (111).

Unutar našeg istraživanja velik broj ispitanika prijavio je dislipidemije kao jedan od komorbiditeta i zbog toga nam je važan podatak kako dobro kontroliran TSH utječe pozitivno na razine kolesterola. Nadalje, istraživanje koje su proveli Miyakawa i sur. (1999) pokazalo je da je u žena s hipotireozom sadržaj ukupne tjelesne masnoće bio značajno veći nego u kontrolnoj skupini dok su ostali parametri poput sadržaja vode bili značajno niži u bolesnika s hipotireozom. Nadalje, nije bilo značajnih razlika između odnosa koncentracije levotiroksina i lipidnog profila (112).

Što se tiče trenutne vrijednosti TSH, najveći broj pacijenata u našoj studiji nalazi se u referentnom interval od 1 do 3 mU/L. Manji broj pacijenata ima vrijednost TSH izvan referentnog interval ( $< 0,4$  mU/L ili  $> 5,2$  mU/L), čemu ide u prilog činjenica da imaju terapiju levotiroksina koja dobro kontrolira bolest. Nadalje, razmatrali smo navike pacijenata o redovitom i ispravnom uzimanju lijekovi. Rezultati upitnika su potvrdili dobru adherenciju pacijenata. Propust uzimanja lijekova dogodi se najčešće zbog osobnih stavova, npr. lošeg osjećanja za vrijeme uzimanja terapije ili stava da im je bolest pod kontrolom. Provjeravali smo utjecaj adherencije pacijenata o redovitom uzimanju lijeka na kvalitetu života. Utvrđena je statistički značajna razlika u kvaliteti života između pacijenata koji redovito uzimaju lijekove i onih koji ne uzimaju čime smo potvrdili bolju kvalitetu života pacijenata koji uzimaju lijekove. Naime, adherencija predstavlja jedan od velikih javno zdravstvenih problema te uzrokuje čak 33 do 69% bolničkih prijema uzrokovanih lijekovima u SAD-u, a posljedični troškovi dosežu 100 milijardi dolara godišnje (113).

Dokazano je kako bolesnici s lošom adherencijom imaju znatno veću smrtnost u odnosu na bolesnike s dobrom adherencijom (114). Za ispravnu primjenu lijeka kao i učinkovitost terapije iznimno je važna adherencija bolesnika jer prema SmPC-u LT4 zahtijeva poseban način uzimanja (primjenjuje se pola sata prije doručka uz čašu vode, kronično)(75). Veliki broj bolesnika (30%) ne razumije da LT4 moraju uzimati kronično kako bi zadržali eutiroidno stanje (70). Kako bi poboljšali adherenciju potrebno je poduzeti mjere kao što su informiranja bolesnika o posljedicama loše adherencije. S obzirom da se terapija LT4 uzima u prvoj polovici dana, manji je rizik od pada adherencije jer je uočeno kako se adherencija smanjuje s učestalošću doziranja tijekom dana (72). Dokazano je kako praćenje bolesnika od strane ljekarnika može povoljno utjecati na adherenciju rezultirajući njezinim poboljšanjem preko 30% (115). U idućem dijelu rada razmatrali smo utjecaj simptoma hipotireoze na kvalitetu života pacijenata koji su na terapiji levotiroksinom. Simptomi hipotireoze mnogo su blaži od simptoma hipertireoze, a najčešći su umor, porast tjelesne težine, suha koža, intolerancija hladnoće, konstipacija, slabost mišića, natečenost oko očiju, promukli glas i slaba memorija. Prethodno navedeni simptomi su vrlo učestali među općom populacijom (20% eutiroidne populacije ima 4 ili više simptoma hipotireoze) stoga dijagnozu možemo postaviti samo na osnovi laboratorijskih nalaza (4,116).

U istraživanju iz 2010. Godine (Demartini, A. i sur.) utvrđeno je da pacijenti s  $TSH < 0.4 \text{ mU/L}$  mogu imati povećan rizik od kardiovaskularnih i psihijatrijskih poremećaja. Klinički značaj subkliničke hipotireoze još je neizvjestan, ali sve veći broj studija pokazuje da pacijenti sa subkliničkom hipotireozom mogu pokazivati simptome i imati ishode bolesti kao i oni sa kliničkom hipotireozom na terapiji levotiroksinom (117, 118, 119, 120).

Činjenica da pacijenti sa subkliničkom hipotireozom imaju prisutnost svih simptoma bolesti hipotireoze kao i dokazane ishode drugih zdravstvenih problema zaključilo se kako bi ih trebalo liječiti levotiroksinom ovisno o vrijednosti TSH, dobi, prisutnosti simptoma bolesti i

komorbiditetima (121). Također, utvrđeno je da su pacijenti sa vrijednosti TSH  $>4.0\text{mU/L}$  izražavali više simptoma hipotireoze, sa najčešće prijavljenim simptomom umora, u odnosu na one unutar intervala od  $0.4\text{-}4.0\text{ mU/L}$ . Nadalje, uočena je pozitivna korelacija između stupnja hipotireoze i prisutnosti suhe kože, promuklosti, govornih problema, koncentracije i depresije (121).

Istraživanje iz 2013. Godine (Vigario, P. i sur.) rađeno je u Brazilu na uzorku od 2057 pacijenata koji su bili podijeljeni u tri skupine ovisno o vrijednosti TSH (TSH  $< 0.4\text{ mU/L}$ , TSH od  $0.4\text{-}4.0\text{ mU/L}$  i TSH  $> 4.0\text{ mU/L}$ ). Svi pacijenti uključeni u studiju bili su na terapiji levotiroksinom. Pacijenti sa TSH  $> 4.0\text{mU/L}$  pokazali su lošiju kvalitetu života koja se odnosi na fizičke i mentalne aspekte. Zaključili su da bi pacijenti sa hipotireozom na terapiji levotiroksinom trebali biti u TSH intervalu od  $0.4\text{-}4.0\text{ mU/L}$ .(116, 122).

Umor kao vodeći simptom hipotireoze prijavljuje većinski broj pacijenata. U našem istraživanju ispitanici sa različitim vrijednostima TSH unutar referentnog intervala nisu pokazali značajne razlike u intenzitetu simptoma umora. Možemo zaključiti da svi pacijenti koji boluju od hipotireoze osjećaju simptom umora u nekoj mjeri. Studija iz 2005. Godine (Gulseren i sur.) rađena je na 160 ispitanika koji su bili podijeljeni u 5 grupa (subklinička hipotireoza, hipotireoza, subklinička hipertireoza, hipertireoza i kontrolna skupina). Umor je bio najčešće prijavljen simptom kod pacijenata sa hipotireozom (22%) i subkliničkom hipotireozom (28%). Nadalje, 22% pacijenata istaknula je pospanost kao vodeći simptom (123). Istraživanje iz 2007. koje su proveli Razvi i sur. pokazalo je značajno smanjenje simptoma umora u terapijskoj skupini kao i smanjen kardiovaskularni rizik. Naime, pacijenti su bili ispitivani pri ulasku u studiju i po završetku iste i ustanovilo se da je u terapijskoj skupini pacijenata simptom umora smanjen sa 89 na 78% što se smatra statistički značajnim (124).

Nadalje, provjeravali smo koliko pacijenti dobivaju na težini i zaključili da ne postoji značajna razlika u dobivanju na težini unutar referentnog intervala. Potvrdili smo i da pacijenti s TSH nižim od 0,4 pokazuju najmanju sklonost dobivanju na težini što ide u prilog simptomima terapijski pretretirane hipotireoze koja onda ide u smjeru simptoma hipertireoze.

Simptomi hipotireoze u ranoj fazi razlikuju se od simptoma u kasnijoj fazi. Simptomi rane faze su suha koža koja se peruta, lomljivi nokti, tanka kosa koja češće opada (125). Nešto manje od polovice pacijenata u našem istraživanju prijavilo je ispadanje kose kao i suhe lomljive nokte. Veći broj pacijenata prijavio je simptom zaboravljivosti (52%) kao i poteškoće s koncentracijom (64%). Takvu raspodjelu pacijenata potvrđuje nam i istraživanje iz 2012. (Rokhsareh A. i sur.) Naime, istraživao se utjecaj levotiroksina na pamćenje. Pacijenti su bili podijeljeni u 2 skupine te ispitivani na početku ulaska u studiju i nakon 3 mjeseca. Rezultati su pokazali poboljšanje pamćenja, logičkog pamćenja, mentalne kontrole, pridruženog učenja kod terapijske skupine. Uočen je značajan obrnuto proporcionalan odnos između razine TSH i pamćenja (126).

Nešto manje od polovice ispitanika prijavilo je simptome nestabilnosti ili vrtoglavice gdje smo saznali da im taj simptom jako puno smeta. Također, veći broj ispitanika prijavio je sniženo raspoloženje ili depresiju. Poznata je povezanost između rada štitnjače i poremećaja ponašanja. Depresija visokog stupnja često je utvrđena kod hipotiroidnih osoba (64).

Provjeravali smo postoji li razlika u simptomima sniženog raspoloženja ili depresije kod pacijenata u različitim intervalima TSH i navedenim rezultatima dokazali smo da ne postoji. Zanimljivo je da ispitanici s  $TSH < 0,4 \text{ mU/L}$  pokazuju najveću prisutnost simptoma sniženog raspoloženja ili depresije. S druge strane, zanimljiv je nalaz da sudionici prijavljuju više smetnji iz anksioznog kruga, nego iz depresivnog. Iako je slobodno plutajuća anksioznost jedan od glavnih psiholoških simptoma hipotireoze, poznato je kako se smanjena disfunkcija štitnjače prvenstveno povezuje s depresivnim simptomima (127).

U istraživanju koje su proveli Wing May Kong i sur. (2001.) mjerila se kvaliteta života uzimajući u obzir razinu anksioznosti i depresije, lipidni profil, tjelesnu težinu i razinu energije kroz period od 6 mjeseci. Pacijenti su bili podijeljeni u dvije skupine (terapijska i kontrolna). Zanimljivo je kako su rezultati pokazali malo veću razinu anksioznosti kod pacijenata koji su bili na terapiji levotiroksinom. Što se tiče simptoma debljine kao i razine energije nije bilo značajne razlike među skupinama (128).

U idućem dijelu rada razmatrali smo u kolikoj mjeri bi pacijenti uživali u obavljanju svakodnevnih zadataka da nemaju prisutnu dijagnozu hipotireoze. Nije utvrđena statistički značajna razlika u kvaliteti života između pacijenata s različitim vrijednostima TSH. Veći broj pacijenata navodi kako bi u slobodnom vremenu kao i društvenom životu uživali puno više da nemaju dijagnozu. Također, navode i činjenicu o značenju društvenog života i slobodnog vremena. Poznato je da hipotireoza dosta utječe na fizičku aktivnost u smislu da joj smanjuje kvalitetu. Istraživanje je pokazalo da više od polovice ispitanika smatra kako bi fizički bili puno aktivniji da nemaju dijagnozu hipotireoze. Kada govorimo o hipotireozu podrazumijevamo usporavanje staničnih procesa (metabolizam) što posljedično utječe i na nisku razinu energije oboljelih. 90% pacijenata smatra da bi imali višu razinu energije da nemaju prisutnu dijagnozu hipotireoze kao i činjenicu da im je razina energije jako bitna (80%)(129).

Jedan od specifičnih simptoma hipotireoze je i zadržavanje vode u tijelu što bitno utječe na fizički izgled. Veći broj pacijenata (86%) smatra da bi imao puno bolji izgled bez prisustva dijagnoze kao i činjenicu da im je fizički izgled jako bitan (52%). Već spomenuta studija (Gulseren, S. i sur.) rađena na 160 ispitanika zabilježila je statistički značajnu prevalenciju simptoma zadržavanja vode u tijelu (edema) kod pacijenata sa hipotireozom na terapiji levotiroksinom, što smo potvrdili i našim istraživanjem (123). Zbog usporenog metabolizma dolazi i do otežanog gubitka težine kod nekih pacijenata. Veći broj pacijenata (90%) smatra da bi mu tjelesna težina bila bolja da nema prisutnu dijagnozu hipotireoze kao i činjenicu da je

tjelesna težina jako bitna (92%). Prema istraživanju Hoogwerf BJ i Nuttal FQ (1984) poremećaji rada štitnjače povezani su s promjenama u tjelesnoj težini, tjelesnoj temperaturi te ukupnoj potrošnji energije neovisno o tjelesnoj aktivnosti (129).

Jedno od ograničenja ovog istraživanja je manji uzorak, 50 ispitanika, od kojih je samo 12% izvan referentnog intervala ( $>$  od 5,3mU/L) pa nemamo dovoljno dobar uvid u razlike osjećanja simptoma hipotireoze unutar i izvan referentnog intervala.

Na temelju svega rečenog, može se, također, zaključiti kako sudionici istraživanja imaju najizraženije probleme s umorom, anksioznosti i depresijom, pojačanim osjećajem hladnoće, zaboravljivošću te procjenjuju kako dijagnoza hipotireoze značajno utječe na njihov život. Ova studija nije potvrdila statistički značajne razlike u utjecaju TSH na kvalitetu života pacijenata unutar referentnog intervala u odnosu na pacijente koji su imali TSH viši od 5,3mU/L. To ide u prilog već ranije spomenutim istraživanjima koja su pokazala da je i sama dijagnoza hipotireoze dovoljna za smanjenu kvalitetu života, neovisno o tome jesu li osobe u eutireozu ili ne. (130, 131, 132).

## 6. ZAKLJUČAK

Rezultati istraživanja pokazali su da je većina ispitanih pacijenata unutar referentnog intervala TSH na terapiji levotiroksinom adherentna kao i činjenicu da adherentni pacijenti imaju bolju kvalitetu života. Što se tiče odnosa simptoma i TSH vrijednosti ne postoji jasna poveznica koja bi se mogla primijeniti na sve pacijente i intervale u kojima se, s obzirom na vrijednost TSH, nalaze. Simptomi hipotireoze, kao što su umor, dobivanje na težini te sniženo raspoloženje ili depresija jednako su zastupljeni u svim dijelovima TSH intervala (0,4-5,2 mU/L) kao i izvan njega (<0,4 mU/L ili >5,2 mU/L) pa zaključujemo da pacijenti sa dijagnozom hipotireoze osjećaju navedene simptome bez obzira na vrijednost TSH. Ipak, značajan je rezultat najveće prisutnosti simptoma umora kao i sniženog raspoloženja ili depresije kod pacijenata sa TSH vrijednošću <0,4mU/L pa zaključujemo kako navedene simptome više osjećaju pacijenti u hipertireozu. Nadalje, naše istraživanje zaključuje i da vrijednost TSH, kod pacijenta na terapiji levotiroksinom, ne utječe na kvalitetu života.

Iz navedenog, jasno je kako je potreban individualan pristup liječenja hipotireoze koji uključuje dob pacijenta, komorbiditete kao i jačinu simptoma koje pacijent osjeća. Vrijednost TSH nije apsolutni pokazatelj dobre kontrole bolesti. Ipak, s obzirom da je većina navedenih studija, sa većim brojem ispitanika, potvrdila puno bolju kvalitetu života kod pacijenata koji se nalaze unutar intervala 0,4-4mU/L, a na terapiji su levotiroksinom, trebalo bi težiti ka tom rasponu.



## 7. LITERATURA

1. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F i sur. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:481-493.
2. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F i sur. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
3. Vanderpump MP, Tunbridge WM. The epidemiology of thyroid diseases. 8th ed. Lippincott Williams and Wilkins; Philadelphia, USA: 2000. str.467.
4. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-534.
5. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahaffey KR. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). *Thyroid* 2007; 17:1211-1223.
6. Replinger, D., Bargren, A., Zhang, Y., Adler, J., Haymart, M. i Chen, H. (2008). Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *Journal of Surgical Research*, 150 (1), 49–52.
7. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3068-3078.
8. Vrhovac B., Jakšić B., Reiner Ž. i Vucelić B. (2008). *Interna Medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak.
9. L. Braverman, R. Utiger, C. Roberts, P.W. Landenson: Hypothyroidism; Lancet, USA, 2004.

10. M. Lontiris, E. Mazokopakis: 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, Greece, 2017.
11. V. Božikov, I. Francetić, B. Jakšić, B. Labar, B. Vucelić: Interna medicina, Naklada Ljevak, Zagreb, 2003.
12. Surks MI, Boucai L. Age and race-based serum thyrotropin reference limits. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:496–502.
13. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1068–1072.
14. Wong, C. K., Lang, B. H. i Lam, C. L. (2016). A systematic review of quality of thyroid-specific health-related quality-of-life instruments recommends ThyPRO for patients with benign thyroid diseases. *Journal of clinical epidemiology*, 78, 63-72.
15. Junqueira L, Carneiro J. Osnove histologije: udžbenik i atlas. Zagreb: Školska knjiga; 2005. 524 str.
16. Guyton A, Hall J. Medicinska fiziologija. 13. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. 1144 str.
17. Kusić Z, Jukić T. History of endemic goiter in Croatia: from severe iodine deficiency to iodine sufficiency. Coll Antropol. 2005;29:9–16.
18. Ziessman H, O'Malley J, Thrall J. Nuclear Medicine: The Requisites. 3. Philadelphia: Elsevier Health Science; 1994. 466 str.
19. Guyton A, Hall J. Medicinska fiziologija. 13. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. 1144 str.

20. Solter M. Bolesti štitnjače – klinička tireoidologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. 208 str.
21. Peeters RP, Visser TJ. Metabolism of Thyroid Hormone. New Comprehensive Biochemistry. In: Feingold K, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2017. str. 81–103.
22. Ingbar S, Braverman L. Werner's the thyroid: a fundamental and clinical text. 5. Ingbar S, Braverman L, editors. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1986. 912 str.
23. Thomas SR, McTamney PM, Adler JM, LeRonde-LeBlanc N, Rokita SE. Crystal structure of iodotyrosine deiodinase, a novel flavoprotein responsible for iodide salvage in thyroid glands. *J Biol Chem.* 2009;284:19659–67.
24. Moreno JC, Visser TJ. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to iodotyrosine deiodinase (DEHAL1) gene mutations. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;322:91
25. Vrhovac B, Bakran I, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina.* Zagreb: Naprijed; 1997. 342 str.
26. Hulbert AJ. Thyroid hormones and their effects: a new perspective. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2000;75:519–631.
27. Larsen PR, Zavacki AM. The role of the iodothyronine deiodinases in the physiology and pathophysiology of thyroid hormone action. *Eur Thyroid J.* 2012;1:232–42.
28. Visser WE, Friesema ECH, Visser TJ. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Mol Endocrinol.* 2011;25:1–14.
29. Groeneweg S, Van Geest FS, Peeters RP, Heuer H, Visser WE. Thyroid Hormone Transporters. *Endocr Rev.* 2020;41:146–201.
30. Murphy E, Williams GR. The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol.* 2004;61:285–98.

31. Bell A, Gagnon A, Dods P, Papineau D, Tiberi M, Sorisky A. TSH signaling and cell survival in 3T3-L1 preadipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002;283:1056–64.
32. Kero J, Ahmed K, Wettschureck N, Tunaru S, Wintermantel T, Greiner E, i sur.. Thyrocyte-specific Gq/G11 deficiency impairs thyroid function and prevents goiter development. *J Clin Invest.* 2007;117:2399–407.
33. Park ES, Kim H, Suh JM, Park SJ, You SH, Chung HK, i sur. Involvement of JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) in the thyrotropin signaling pathway. *Mol Endocrinol.* 2000;14:662–70.
34. Vassart G, Dumont JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocr Rev.* 1992;13:596–611.
35. Dale Abel E, Ahima RS, Boers ME, Elmquist JK, Wondisford FE. Critical role for thyroid hormone receptor  $\beta 2$  in the regulation of paraventricular thyrotropin-releasing hormone neurons. *J Clin Invest.* 2001;107:1017–23.
36. Nikrodhanond AA, Ortiga-Carvalho TM, Shibusawa N, Hashimoto K, Xiao HL, Refetoff S, i sur. Dominant Role of Thyrotropin-releasing Hormone in the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. *J Biol Chem.* 2006;281:5000–7
37. Ghamari-Langroudi M, Vella KR, Srisai D, Sugrue ML, Hollenberg AN, Cone RD. Regulation of thyrotropin-releasing hormone-expressing neurons in paraventricular nucleus of the hypothalamus by signals of adiposity. *Mol Endocrinol.* 2010;24:2366–
38. Hollenberg AN. The role of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) neuron as a metabolic sensor. *Thyroid.* 2008;18:131–9.
39. Jukić T, Labar Ž, Kusić Z. Supkličnička hipotireoza. *Acta clinica Croatica* [Internet]. 2001 [pristupljeno 13.04.2023.];40(4). Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/14885>
40. Evered, D.C., Ormston, B.J., Smith, P.A., Hall, R. i Bird, T. (1973). Grades of hypothyroidis. *British Medical Journal*, 1, 657-662.

41. Norman, J. (2013). Thyroid goiter treatments. Preuzeto 19. srpnja, 2016, s izvora <http://www.endocrineweb.com/conditions/thyroid/thyroid-goiter>
42. Davies, T.F. (2016). Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis). Preuzeto s <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-hashimotos-thyroiditis-chronic-autoimmune-thyroiditis>
43. So M, Maclsaac RJ, Grossmann M. Hypothyroidism. Investigation and management. Australian Family Physician 2012; 41:556-62.
44. Larsen, P.R. (1982). Thyroid-pituitary interaction. Feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones. The New England Journal of Medicine, 306, 23-32.
45. Trzepacz, P.T., Klein, I. i Greenhouse, J. (1988). A psychiatric and neuropsychological study of patients with untreated Graves' disease. General Hospital Psychiatry, 10, 49-55.
46. Fountoulakis, K.N., Iacovides, A., Grammaticos, P., Kaprinis, G.St. i Bech, P. (2004). Thyroid function in clinical subtypes of major depression: an exploratory study. BMC Psychiatry, 4, 1-9.
47. LaFranchi S. Acquired hypothyroidism in childhood and adolescence. U: UpToDate, Hoppin AG ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020 [pristupljeno 25.5.2021.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
48. Lifshitz F. Pediatric Endocrinology: Growth, Adrenal, Sexual, Thyroid, Calcium, and Fluid Balance Disorders. 5th edition. Informa Healthcare. London; 2007. 391-469.
49. Huić D, 2015, Hipotireoza, PlivaZdravlje. Dostupno na: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/26485/Hipotireoza.html>
50. Silva JE, Bianco SDC. Thyroid-adrenergic interactions: physiological and clinical implications. Thyroid. 2008;18:157–65.

51. Mittag J, Lyons DJ, Sällström J, Vujovic M, Dudazy-Gralla S, Warner A, et al. Thyroid hormone is required for hypothalamic neurons regulating cardiovascular functions. *J Clin Invest.* 2013;123:509–16.
52. Braverman LE, Utiger RD (2005) Werner and Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text.* Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins.
53. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J.* 2011;5:76-84. doi:10.2174/1874192401105010076
54. Panchal P, Pawaria S, Rishi P. A study of Effect of hypothyroidism on Lipid Profile. *EJPESS.* 2017;3(8):212-218.
55. Kotwal A, Cortes T, Genere N, Hamidi O, Jasim S, Newman CB, i sur.. Treatment of Thyroid Dysfunction and Serum Lipids: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;;105(12):3683-3694.
56. Gutch M, Rungta S, Kumar S, Agarwal A, Bhattacharya A, Razi SM. Thyroid functions and serum lipid profile in metabolic syndrome. *Biomed J.* 2017;40(3):147- 153.
57. Kalra S, Aggarwal S, Khandelwal D. Thyroid Dysfunction and Dysmetabolic Syndrome: The Need for Enhanced Thyrovigilance Strategies. *Int J Endocrinol.* 2021 Mar 29;2021:9641846. doi: 10.1155/2021/9641846.
58. Francheschi D. Dijagnoza i terapija hipotireoze. Diplomski rad. Zagreb. Sveučilište u Zagrebu: Medicinski fakultet
59. Zhao M, Yang T, Chen L, Tang X, Guan Q, Zhang X, i sur. Subclinical hypothyroidism might worsen the effect of aging on serum lipid profiles:a population- based case-control study. *Thyroid.*2015;25(5):485-93.
60. Wang Y, Yin Q, Xu M, Ni Q, Wang W, Wang Q. BMI Modulates the Effect of Thyroid Hormone on Lipid Profile in Euthyroid Adults. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:8591986. doi: 10.1155/2017/8591986. Epub 2017 Aug 13.

61. Duntas LH, Brenta G. A Renewed Focus on the Association Between Thyroid Hormones and Lipid Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:511. doi: 10.3389/fendo.2018.00511.
62. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:76-84. doi:10.2174/1874192401105010076
63. Stamatouli A, Bedoya P, Yavuz S. Hypothyroidism: Cardiovascular Endpoints of Thyroid Hormone Replacement. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:888. doi: 10.3389/fendo.2019.00888.
64. Whybrow, P.C., Prange, A.J.Jr . i Treadway, C.R. (1969). Mental changes accompanying thyroid gland dysfunction: A reappraisal using objective psychological measurement. *Archives of General Psychiatry*, 20, 48-63.
65. Ayhan, M.G., Uguz, F., Askin, R., Sait Gonen, M. (2014). The prevalence of depression and anxiety disorders in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis: A comparative study. *General Hospital Psychiatry*, 36, 95-98.
66. Engum, A., Bjørø, T., Mykletun, A. i Dahl, A.A. (2002). An association between depression, anxiety and thyroid function – a clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106, 27-34.
67. <https://www.adiva.hr/zdravlje/stitnjaca/zivot-kao-usporen-film-u-reziji-hipotireoze/>
68. Kendall EC, The isolation in crystalline form of the compound containing iodine, which occurs in the thyroid: its chemical nature and physiologic activity. *J Am Med Assoc* 1915;64:2042–2043.
69. Harington CR, Barger G. Chemistry of thyroxine: constitution and synthesis of thyroxine. *Biochem J* 1927;21:169–183.
70. Hennessey JV. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. *Endocrine* 2017;55:6-18.

71. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI i sur. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012;22:1200–1235.
72. Skelin M. Optimiranje načina primjene levotiroksina. info:eu-repo/semantics/doctoralThesis. University of Zagreb. Faculty of Pharmacy and Biochemistry. Department of biochemistry and molecular biology; 2019. (<https://dr.nsk.hr/islandora/object/pharma%3A1183>)
73. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:781–792.
74. Snyder S, Listecky RE. Bioidentical thyroid replacement therapy in practice: Delivering a physiologic T4:T3 ratio for improved patient outcomes with the Listecky- Snyder protocol. *Int J Pharm Compd* 2012;16:376–380.
75. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Euthyrox 100 mg tablete. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-14-01-218.pdf>. Pristupljeno:10. Ožujka 2023.
76. Cunningham JJ, Barzel US (1984) Lean body mass is a predictor of the daily requirements for thyroid hormone replacement in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 32:204-207.
77. Miller MC, Pan C, Barzel US (1990) The prevalence of subclinical hypothyroidism in adults with low-normal blood thyroxine levels. *NY State J Med* 90:541-544.
78. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R. Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21:1081–1125.



79. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. *N Engl J Med* 1987;316:764–770.
80. Grdinić V, Grundler Bencarić A. Ljekarnička praksa: terapijske doze i primjena lijekova. Zagreb: Hrvatska ljekarnička komora; 2013. Str. 77-117.
81. VRoebuck MC, Liberman JN, Gemmill-Toyama M, Brennan TA. Medication adherence leads to lower health care use and costs despite increased drug spending. *Health Aff (Millwood)*. 2011 Jan;30(1):91-9.
82. Frommer M, Aslani P, Chen T, Tiller D. Use of medicines by the elderly: The role of pharmacy in promoting adherence [Internet]. Sydney: International Pharmaceutical Federation (FIP); 2018. Dostupno na: [https://www.fip.org/www/streamfile.php?filename=fip/publications/Use\\_of\\_medicines\\_by\\_the\\_elderly\\_The\\_role\\_of\\_pharmacy\\_in\\_promoting\\_adherence.pdf](https://www.fip.org/www/streamfile.php?filename=fip/publications/Use_of_medicines_by_the_elderly_The_role_of_pharmacy_in_promoting_adherence.pdf). Datum pristupa: 3. ožujka 2023.
83. Brown MT, Bussell JK. Medication Adherence: WHO Cares? *Mayo Clin Proc*. 2011 Apr; 86(4): 304–314.
84. Aljumah K, Hassali MA. Impact of pharmacist intervention on adherence and measurable patient outcomes among depressed patients: a randomised controlled study. *BMC Psychiatry*. 2015 Sep 16;15:219.
85. Francetić I, Vitezić D. *Klinička farmakologija*. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
86. Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. Adherence to Medication in Older Adults as a Way to Improve Health Outcomes and Reduce Healthcare System Spending [Internet]. IntechOpen; 2018. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/books/gerontology/adherence-to-medication-in-older->

adults-as-a-way-to-improve-health-outcomes-and-reduce-healthcare-sy. Datum pristupa: 10. ožujka 2023.

87. Van Boven JF, Stuurman-Bieze AG, Hiddink EG, Postma MJ, Vegter S. Medication monitoring and optimization: a targeted pharmacist program for effective and cost-effective improvement of chronic therapy adherence. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014 Aug;20(8):786-92.
88. Horne R, Graupner L, Frost S, Weinman J, Wright SM, Hankins M. Medicine in a multi-cultural society: the effect of cultural background on beliefs about medications. *Social Science and Medicine*. 2014; 59(6):1307–1313.
89. Kesselheim AS<sup>1</sup>, Misono AS, Shrank WH, Greene JA, Doherty M, Avorn J, i sur. Variations in pill appearance of antiepileptic drugs and the risk of nonadherence. *JAMA Intern Med*. 2013 Feb 11;173(3):202-8.
90. Khan AE, Al-Abdul Lateef ZN, Al Aithan MA, Bu-Khamseen MA, Al Ibrahim I, Khan SA. Factors contributing to non-compliance among diabetics attending primary health centers in the AlHasa district of Saudi Arabia. *Journal of Family and Community Medicine*. 2012; 19(1):26–32.
91. Tourkmani AM, Al Khashan HI, Albabtain MA, Al Harbi TJ, Al Qahatani HB, Bakhiet AH. Medication adherence among patients in a chronic disease clinic. *Saudi Medical Journal*. 2012; 33(12): 1278–1284.
92. Rademakers J, Heijmans M. Beyond Reading and Understanding: Health Literacy as the Capacity to Act. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Aug; 15(8): 1676.
93. A. Adherence to Long-Term Therapies and Beliefs about Medications. *Int J Family Med*. 2014 Feb 13; 479596.
94. Čajić, A., Metode za postizanje adherencije pacijenta na lijekove u području ljekarničke skrbi, 2019., diplomski rad. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:197190>

95. Marcum ZA, Hanlon JT, Murray M. Improving Medication Adherence and Health Outcomes in Older Adults: An Evidence-Based Review of Randomized Controlled Trials. *Drugs Aging*. 2017 Mar; 34(3): 191–201.
96. M. Post: Definitions of quality of life: what has happened and how to move on; Top Spinal Cord Inj Rehabil, Netherlands, 2014.
97. R. Golubić: Domene kvalitete života kao prediktori radne sposobnosti bolničkih zdravstvenih djelatnika; doktorska disertacija (Sveučilište u Zagrebu), Zagreb, 2010.
98. Vuletić, G. (2013). Samoprocijenjeno zdravlje i kvaliteta života u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji: regionalne razlike i specifičnosti. *Radovi Zavoda za znanstvenoistraživački i umjetnički rad u Bjelovaru*, (7), 213-222.
99. Apolone, G. i Mosconi, P. (1998). Review of the concept of quality of life assessment and discussion of the present trend in clinical research. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 13(1), 65-69.
100. Watt, T., Bjorner, J. B., Groenvold, M., Cramon, P., Winther, K. H., Hegedüs, L., Bonnema, S. J., Rasmussen. Å.K., Ware Jr, J. E. i Feldt-Rasmussen, U. (2015). Development of a short version of the thyroid-related patient-reported outcome ThyPRO. *Thyroid*, 25(10), 1069-1079
101. Winther, K.H.; Cramon, P.; Watt, T.; Bjorner, J.B.; Ekholm, O.; Feldt-Rasmussen, U.; Groenvold, M.; Rasmussen, A.K.; Hegedus, L.; Bonnema, S.J. Disease-Specific as Well as Generic Quality of Life Is Widely Impacted in Autoimmune Hypothyroidism and Improves during the First Six Months of Levothyroxine Therapy. *PLoS ONE* 2016, 11, e0156925. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 1386 20 of 23
102. Bianchi, G.P.; Zaccheroni, V.; Solaroli, E.; Vescini, F.; Cerutti, R.; Zoli, M.; Marchesini, G. Health-related quality of life in patients with thyroid disorders. *Qual. Life Res.* 2004, 13, 45–54.

103. Wiersinga, W.M.; Duntas, L.; Fadeyev, V.; Nygaard, B.; Vanderpump, M.P. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur. Thyroid J.* 2012, *1*, 55–71.
104. Calman, K.C. Quality of life in cancer patients—An hypothesis. *J. Med. Ethics* 1984, *10*, 124–127.
105. Diener, E.; Oishi, S.; Lucas, R.E. Personality, culture, and subjective well-being: Emotional and cognitive evaluations of life. *Annu. Rev. Psychol.* 2003, *54*, 403–425.
106. Campbell, A. Subjective measures of well-being. *Am. Psychol.* 1976, *31*, 117–124.
107. Carolyn McMillan, Clare Bradley, Salman Razvi and Jolanta Weaver (2008) *Evaluation of new measures of the impact of hypothyroidism on quality of life and symptoms: the ThyDQoL and ThySRQ*. *Value in Health*, 11 .
108. Borson-Chazot F, Terra JL, Goichot B, Caron P. What Is the Quality of Life in Patients Treated with Levothyroxine for Hypothyroidism and How Are We Measuring It? A Critical, Narrative Review. *J Clin Med.* 2021 Mar 30;10(7):1386. doi: 10.3390/jcm10071386. PMID: 33808358; PMCID: PMC8037475.

## 8. PRILOZI

### 8.1. Informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju

**NAZIV ISTRAŽIVANJA:** Kvaliteta života oboljelih od hipotireoze na terapiji levotiroksinom

**IME I PREZIME VODITELJA ISTRAŽIVANJA:** Ana Močić, mag pharm

Poštovani/a,

pozivamo Vas da u svojstvu ispitanika sudjelujete u znanstvenom istraživanju (Kvaliteta života oboljelih od hipotireoze na terapiji levotiroksinom).

Molimo Vas da pažljivo i u cijelosti pročitate ovaj dokument jer će Vam pružiti podatke čija je svrha pomoći Vam odlučiti želite li sudjelovati u ovom znanstvenom istraživanju. Za sva pitanja ili nedoumice, obratite se istraživaču koji Vam je uručio ovu obavijest.

#### **Cilj ovog istraživanja:**

**Primarni cilj:** u ovisnosti o vrijednosti TSH procijeniti kvalitetu života pacijenata oboljelih od hipotireoze koji su na terapiji levotiroksinom.

**Sekundarni cilj:** u ovisnosti o vrijednosti TSH procijeniti suradljivost o uzimanju lijekova.

#### **Opis istraživanja:**

Poremećaji štitne žlijezde uvelike utječu na kvalitetu života bolesnika (QoL) zbog niza simptoma koji uključuju sve organske sustave. Liječenje hipotireoze je nadomjesno, što znači da se nadoknađuje hormone koji nedostaje. Nadomjesna terapije hormonima štitnjače je siguran, učinkovit način liječenja hipotireoze, a doza levotiroksina prilagođava se vrijednostima tireostimulirajućeg hormona (TSH). Cilj supstitucijske terapije je postići nestanak simptoma i normalizaciju laboratorijskih pokazatelja. Supstitucijska terapija zahtijeva dobru suradljivost pacijenata kako bi ukupni ishodi liječenja, prvenstveno smanjenje simptoma, bili bolji.

Ovaj rad ima za cilj istražiti utjecaj nadomjesne terapije levotiroksinom na kvalitetu života bolesnika oboljelih od hipotireoze.

U ovo istraživanje uključit će se 50 pacijenata starijih od 18 godina kojima je postavljena dijagnoza hipotireoze i koji su na terapiji levotiroksinom. Nakon uključanja u istraživanje od pristupnika će se prikupiti demografski podaci i klinički podaci. Procjena kvalitete života ispitat će se prikupljanjem i evoluiranjem odgovora na upitnike o utjecaju hipotireoze na kvalitetu života kao i upitnika o procjeni simptoma štitnjače. Za svakog ispitanika procijenit će se i suradljivost o uzimanju lijeka.

Rezultati ispitivanja omogućit će nam bolji uvid u čimbenike koji utječu na kvalitetu života pacijenata oboljelih od hipotireoze, kao i na utjecaj suradljivosti o uzimanju lijekova na kvalitetu liječenja hipotireoze.

**Ukoliko se odlučite sudjelovati, Vaš angažman obuhvaća:** Ispunjavanje nekoliko upitnika u kojima su navedeni:

**Demografski podaci:** dob, spol, tjelesna masa, tjelesna visina

**Klinički podaci:** trajanje bolesti, komorbiditeti, posljednje vrijednosti određenog tireostimulirajućeg hormona (TSH) i doza levotiroksina na kojoj su pacijenti u trenutku ispitivanja.

Ispitanici će biti zamoljeni da ispune sljedeće upitnike:

- Upitnik o utjecaju hipotireoze na kvalitetu života (engl. Thyroid depend quality of life questionnaire-ThyDQoL)
- Upitnik o procjeni simptoma štitnjače (engl. Thyroid symptom rating questionnaire-ThySRQ).
- Za svakog ispitanika procijenit će se suradljivost o uzimanju lijeka pomoću Morisky Medication Adherence Scale-MMAS-8

**Vaše je sudjelovanje u ovom istraživanju u potpunosti dobrovoljno. U bilo kojem trenutku možete slobodno odlučiti da ne želite sudjelovati bez da dajete objašnjenja o razlogu. Odustajanje od ispitivanja neće utjecati način, postupke i tijek Vašeg liječenja.**

Istraživanje se provodi s ciljem prikupljanja informacija koje će se koristiti isključivo u znanstvene svrhe. Ispitaniku se garantira potpuna anonimnost i zaštita osobnih podataka.

Za sve dodatne informacije vezane uz sudjelovanje u ovom istraživanju možete se javiti istraživaču: **Ana Močić, mag pharm.**

Podaci za kontakt: [mocic.ana@gmail.com](mailto:mocic.ana@gmail.com)

## **SUGLASNOST**

Potvrđujem da sam dana \_\_\_\_\_ u \_\_\_\_\_ pročitao/la Obavijest za ispitanika za gore navedeno znanstveno istraživanje te sam imao/la priliku postavljati pitanja.

Razumijem da je moje sudjelovanje dobrovoljno i da se iz sudjelovanja u istraživanju mogu povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga i bez ikakvih posljedica za moje zdravstveno stanje ili pravni status.

Razumijem da mojoj medicinskoj dokumentaciji pristup imaju samo odgovorne osobe, to jest voditelj istraživanja i njegovi suradnici te članovi Etičkog povjerenstva ustanove u kojoj se istraživanje obavlja i Etičkog povjerenstva koje je odobrilo ovo znanstveno istraživanje. Tim osobama dajem dopuštenje za pristup mojoj medicinskoj dokumentaciji.

Potpisom ovog obrasca bez prisile pristajem sudjelovati u ovom znanstvenom istraživanju.

Inicijali ispitanika: \_\_\_\_\_

Mjesto i datum: \_\_\_\_\_

Ime i prezime voditelja istraživanja: Ana Močić, mag pharm

Vlastoručni potpis: \_\_\_\_\_

Mjesto i datum: Šibenik, \_\_\_\_\_.

## 8.2. Demografski i klinički podaci

### DEMOGRAFSKI PODACI

DOB	
SPOL	
TJELESNA MASA	
TJELESNA VISINA	



## KLINIČKI PODACI

TRAJANJE BOLESTI (HIPOTIREOZE)	
KOMORBIDITETI (PRIDRUŽENE BOLESTI ILI STANJA)	
VRIJEDNOST TSH (zadnje određena)	
DOZA LEVOTIROKSINA (zadnje određena)	

### 8.3. Anketni upitnik o adherenciji

#### MORISKY MEDICATION ADHERENCE SCALE (MMAS-8)/ADHERENCIJA (SURADLJIVOST) PACIJENATA U LIJEČENJU BOLESTI HIPOTIREOZE

1. Zaboravite li ponekad uzeti lijek za hipotireozu?	DA	NE
2. Zaboravljivost nije jedini razlog propusta o uzimanju terapije. Možete li se sjetiti da ste preskočili uzeti lijek za hipotireozu u zadnja dva tjedna?	DA	NE

3. Da li ste ikada smanjili ili prekinuli uzimanje lijekova, bez prethodnog savjetovanja s vašim liječnikom, jer ste smatrali da se uzimanjem istih lošije osjećate?	DA	NE
4. Zaboravite li ponekad ponijeti lijekove za hipotireozu kada putujete ili odlazite od kuće	DA	NE
5. Da li ste uzeli Vaš lijek za hipotireozu jučer?	DA	NE
6. Prestanete li uzimati lijekove kada smatrate da je vaša bolest pod kontrolom?	DA	NE

<p>7. Svakodnevno uzimanje lijekova za neke ljude je zaista nepogodno. Da li ste ikad osjećali patnju zbog uzimanja vaše terapije za hipotireozu?</p>	<p>DA</p>	<p>NE</p>
<p>8. Koliko često zaboravite uzeti sve svoje lijekove?</p> <p>a) nikada/rijetko  b) s vremena na vrijeme  c) ponekad  d) često  e) stalno</p>		

#### 8.4. Anketni upitnik o simptomima

##### UPITNIK O UTJECAJU SIMPTOMA HIPOTIREOZE NA KVALITETU ŽIVOTA

(ThySRQ- Thyroid symptom rating questionnaire)

U sljedećim pitanjima zanima nas kako je bolest štitnjače utjecala na Vaš život. Molimo Vas da odgovorite na pitanje odabirući onaj odgovor, odnosno broj, koji najbolje odgovara Vašem stanju. Pri tome brojevi znače sljedeće:

0 Uopće ne, 1 Malo, 2 Umjereno, 3 Jako puno

Molimo Vas da odgovore temeljite na tome kako ste se općenito osjećali u posljednja 4 tjedna.

1.a) Jeste li u posljednja 4 tjedna osjećali umor?

DA      NE

b) Ako je odgovor DA, koliko vam je taj simptom smetao?

0    1    2    3

2.a) Jeste li u posljednja 4 tjedna dobivali na težini?

DA      NE

b) Ako je odgovor DA, koliko vam je taj simptom smetao?

0    1    2    3

3.a) Jeste li u posljednja 4 tjedna imali pojačan osjećaj hladnoće?

DA NE

b) Ako je odgovor DA, koliko vam je taj simptom smetao?

0 1 2 3

4.a) Jeste li u posljednja 4 tjedna imali problem s konstipacijom (otežana probava ili zatvor)?

DA NE

b) Ako je odgovor DA, koliko vam je taj simptom smetao?

0 1 2 3

5.a) Jeste li u posljednja 4 tjedna imali problem s kosom (ispadanje kose, suha, lomljiva kosa)?

DA NE

b) Ako je odgovor DA, koliko vam je taj simptom smetao?

0 1 2 3

6.a) Jeste li u posljednja 4 tjedna imali problem s noktima? (suhi, lomljivi, ljušte se)

DA NE

b) Ako je odgovor DA, koliko vam je taj simptom smetao?

0 1 2 3

7.a) Jeste li u posljednja 4 tjedna imali problem s tekom (gubitak apetita)?

DA NE

b) Ako je odgovor DA, koliko vam je taj simptom smetao?

0 1 2 3

8.a) Jeste li u posljednja 4 tjedna imali problem sa sluhom (zaglušenost, smetnje sluha)?

DA NE

b) Ako je odgovor DA, koliko vam je taj simptom smetao?

0 1 2 3

9. a) Jeste li u posljednja 4 tjedna imali problem s glasom (dubok I grub)?

DA NE

b) Ako je odgovor DA, koliko vam je taj simptom smetao?

0 1 2 3

10.a) Jeste li u posljednja 4 tjedna imali problem s pamćenjem (zaboravljivost)?

DA NE

b) Ako je odgovor DA, koliko vam je taj simptom smetao?

0 1 2 3

11.a) Jeste li u posljednja 4 tjedna imali poteškoće koncentracije?

DA NE

b) Ako je odgovor DA, koliko vam je taj simptom smetao?

0 1 2 3

12.a) Jeste li u posljednja 4 tjedna osjećali nestabilnost ili vrtoglavicu?

DA NE

b) Ako je odgovor DA, koliko vam je taj simptom smetao?

0 1 2 3

13.a) Jeste li u posljednja 4 tjedna osjećali sniženo raspoloženje ili depresiju?

DA NE

b) Ako je odgovor DA, koliko vam je taj simptom smetao?

0 1 2 3

## 8.5. Anketni upitnik o kvaliteti života

### **UPITNIK O PROCJENI KVALITETE ŽIVOTA KOD OBOLJELIH OD BOLESTI ŠTITNJAČE (ThyDQoL- Thyroid depend quality of life)**

Općenito, kvaliteta mog života danas je :

- a) Odlična
- b) Jako dobra
- c) Dobra
- d) Ni dobra ni loša
- e) Loša
- f) Jako loša
- g) Ekstremno loša

1. Da nemam hipotireozu uživao/la bih u svom slobodnom vremenu.

- a) Jako puno više
- b) Puno Više
- c) Više
- d) Isto
- e) Manje

2. Moje slobodno vrijeme meni je:

- a) Jako bitno
- b) Bitno
- c) Malo bitno
- d) Nebitno



3. Da nemam hipotireozu moj učinak na poslu bio bi:

- a) Jako puno viši
- b) Puno viši
- c) Viši
- d) Isti
- e) Manji

4. Učinkovitost na poslu meni je:

- a) Jako bitna
- b) Bitna
- c) Malo bitna
- d) Nebitna

5. Da nemam hipotireozu, uživanje u mom godišnjem odmoru bilo bi:

- a) Jako puno više
- b) Puno više
- c) Više
- d) Isto
- e) Manje

6. Uživanje u godišnjem odmoru meni je:

- a) Jako bitno
- b) Bitno
- c) Malo bitno
- d) Nebitno

7. Da nemam hipotireozu vrijeme koje provodim s obitelji bilo bi:

- a) Jako puno bolje
- b) Puno bolje
- c) Bolje
- d) Isto
- e) Lošije

8. Vrijeme koje provodim s obitelji meni je:

- a) Jako bitno
- b) Bitno
- c) Malo bitno
- d) Nebitno

9. Da nemam hipotireozu moj socijalni život bio bi:

- a) Jako puno bolji
- b) Puno Bolji
- c) Bolji
- d) Isti
- e) Lošiji

10. Moj socijalni život meni je:

- a) jako bitan
- b) bitan
- c) malo bitan
- d) nebitan

11. Da nemam hipotireozu veze koju održavam s najbližom osobom, bila bi:

- a) Jako puno bolja
- b) Puno bolja
- c) Bolja
- d) Ista
- e) Lošija

12. Veza koju održavam s bliskom osobom meni je:

- a) Jako bitna
- b) Bitna
- c) Malo bitna
- d) Nebitna

13. Da nemam hipotireozu moj seksualni život bio bi:

- a) Jako puno bolji
- b) Puno bolji
- c) Bolji
- d) Isti
- e) Lošiji

14. Moj seksualni život meni je :

- a) Jako bitan
- b) Bitan
- c) Malo bitan
- d) Nebitan

15. Da nemam hipotireozu, moja fizička aktivnost bila bi:

- a) Jako puno bolja
- b) Puno bolja
- c) Bolja
- d) Ista
- e) Lošija

16. Moja fizička aktivnost meni je:

- a) Jako bitna
- b) Bitna
- c) Malo bitna
- d) Nebitna

17. Da nemam hipotireozu razina moje energije bila bi:

- a) Jako puno visa
- b) Puno visa
- c) Visa
- d) Ista
- e) Niža

18. Imati dovoljno energije meni je:

- a) Jako bitno
- b) Bitno
- c) Malo bitno
- d) Nebitno

19. Da nemam hipotireozu brzina kojom obavljam svakodnevne stvari bila bi:

- a) Jako puno viša
- b) Puno visa
- c) Visa
- d) Ista
- e) Niža

20. Brzina kojom obavljam svakodnevne stvari meni je:

- a) Jako bitna
- b) Bitna
- c) Malo bitna
- d) Nebitna

21. Da nemam hipotireozu moji izlasci (shopping, izleti) bili bi:

- a) Jako puno bolji
- b) Puno bolji
- c) Bolji
- d) Isti
- e) Lošiji

22. Izlasci u kojima zadovoljavam svoje hobije meni su:

- a) Jako bitni
- b) Bitni
- c) Malo bitni
- d) Nebitni

23. Da nemam hipotireozu vođenje kućanstva za mene bi bilo:

- a) Jako puno bolje
- b) Puno bolje
- c) Bolje
- d) Isto
- e) Lošije

24. Vođenje kućanstva za mene je:

- a) Jako bitno
- b) Bitno
- c) Malo bitno
- d) Nebitno

25. Da nemam hipotireozu moj fizički izgled bio bi:

- a) Jako puno bolji
- b) Puno bolji
- c) Bolji
- d) Isti
- e) Lošiji

26. Moj fizički izgled meni je:

- a) Jako bitan
- b) Bitan
- c) Malo bitan
- d) Nebitan

27. Da nemam hipotireozu moja tjelesna težina bila bi:

- a) Jako puno bolja
- b) Puno bolja
- c) Bolja
- d) Ista
- e) Lošija

28. Meni je moja tjelesna težina:

- a) Jako bitna
- b) Bitna
- c) Malo bitna
- d) Nebitna

29. Da nemam hipotireozu, u svom tijelu bih se osjećao/la:

- a) Jako puno bolje
- b) Puno bolje
- c) Bolje
- d) Isto
- e) Lošije

30. Meni je ugodno osjećanje u svom tijelu:

- a) Jako bitno
- b) Bitno
- c) Malo bitno
- d) Nebitno

31. Da nemam hipotireozu sniženo raspoloženja ili depresiju osjećao/la bih:

- a) Jako puno manje
- b) Puno manje
- c) Manje
- d) Isto
- e) Više

32. Ne osjećati se depresivno za mene je:

- a) Jako bitno
- b) Bitno
- c) Malo bitno
- d) Nebitno

33. Da nemam hipotireozu moja motivacija bila bi:

- a) Jako puno visa
- b) Puno visa
- c) Visa
- d) Ista
- e) Niža

34. Motivacija je u mom životu:

- a) Jako bitna
- b) Bitna
- c) Malo bitna
- d) Nebitna



35. Da nemam hipotireozu moja briga oko budućnosti bila bi:

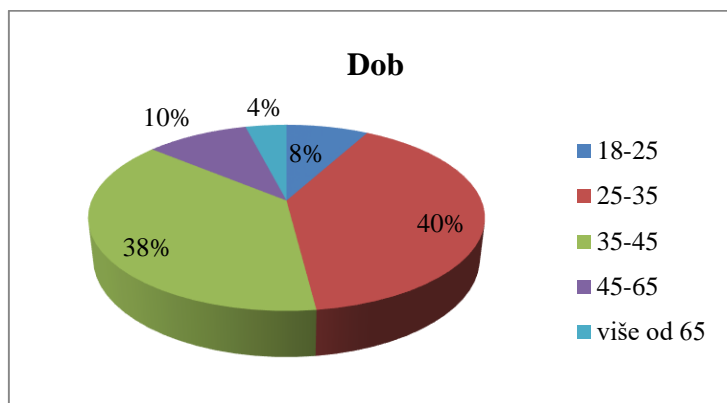
- a) Jako puno manja
- b) Puno manja
- c) Manja
- d) Ista
- e) Veća

36. Ne brinuti se oko budućnosti za mene je:

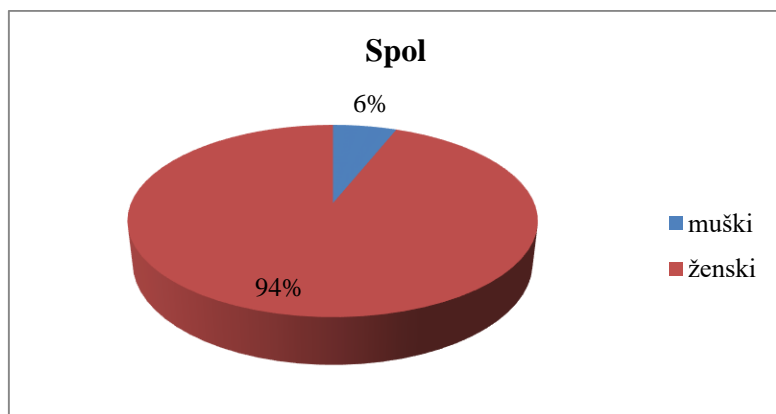
- a) Jako bitno
- b) Bitno
- c) Malo bitno
- d) Nebitno

37. Postoji li još neki dio tvog života na koji hipotireoza ima negativan učinak, a da nije pokriven ovim upitnikom? Ako, da, možete ga napisati na crtu ispod.

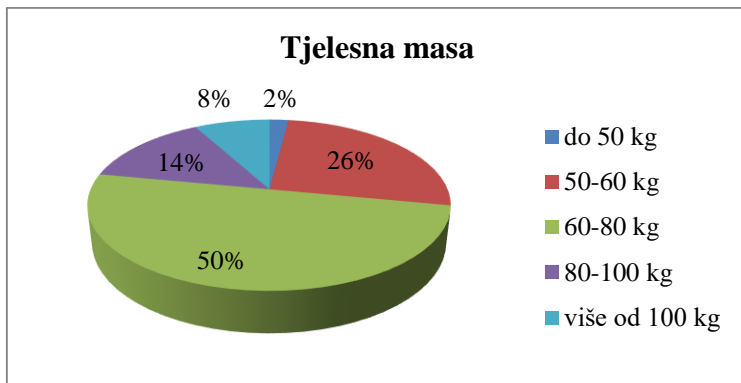
## 8-6. Grafički prikazi



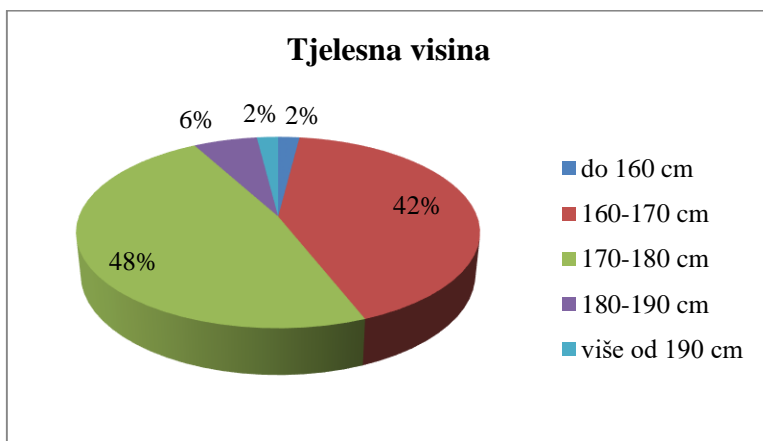
Slika 1. Raspodjela dobi ispitanika uzetih u istraživanje



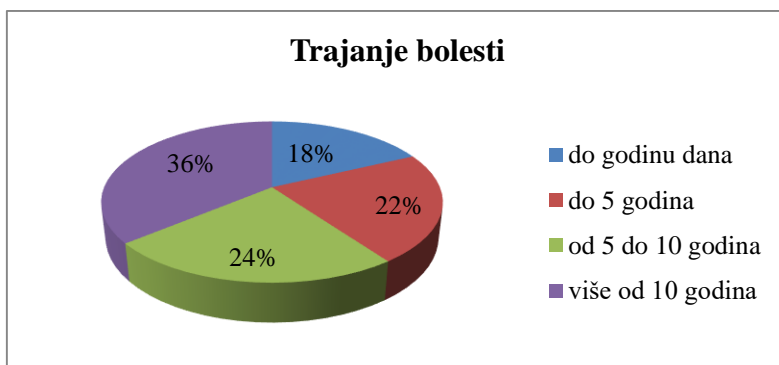
Slika 2. Spol ispitanika uzetih u istraživanje



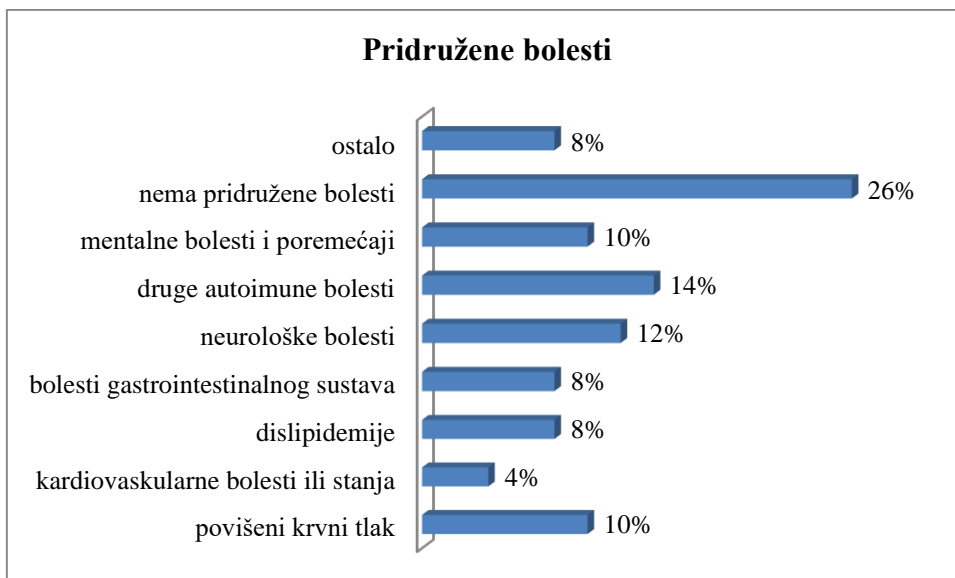
Slika 3. Raspodjela tjelesne mase ispitanika



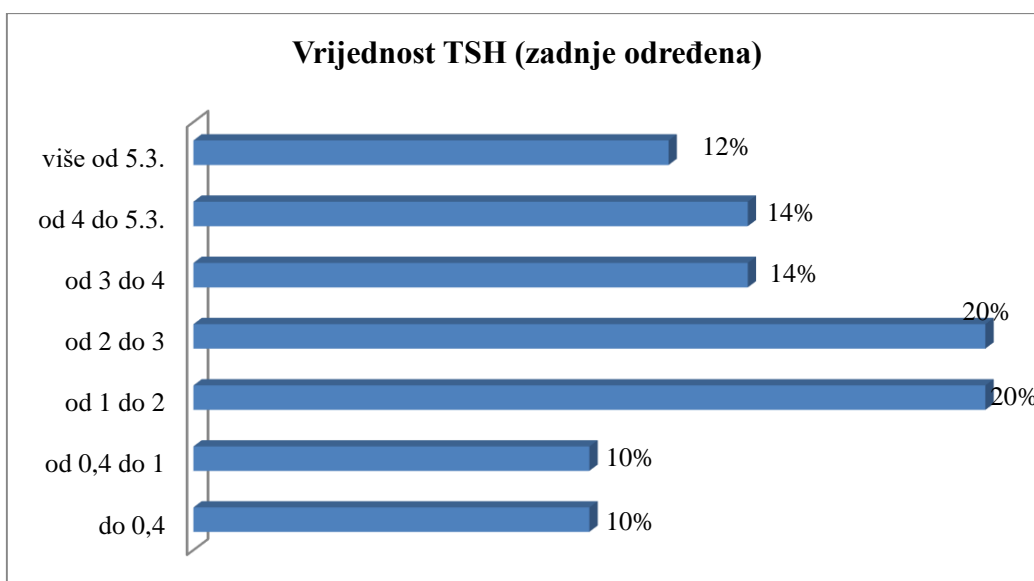
Slika 4. Raspodjela tjelesne visine ispitanika



Slika 5. Period trajanja hipotireoze kod ispitanika



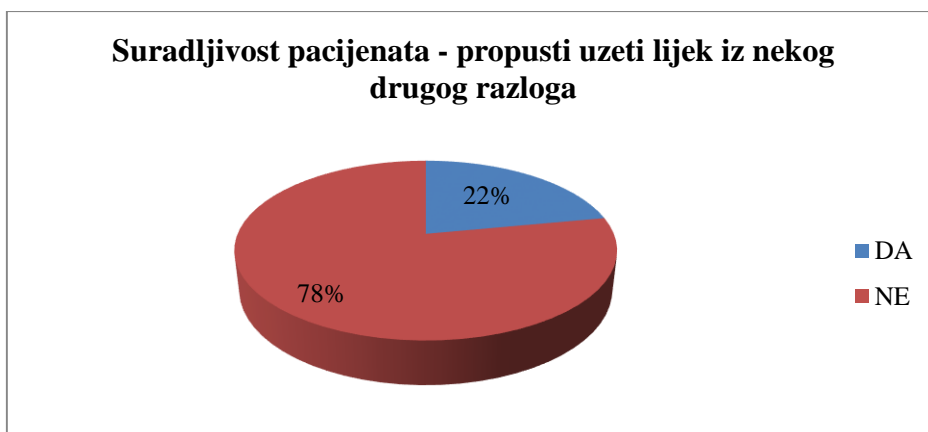
Slika 6. Pridružene bolesti, uz dijagnozu hipotireoze, kod ispitanika



Slika 7. Posljednje definirana vrijednost TSH



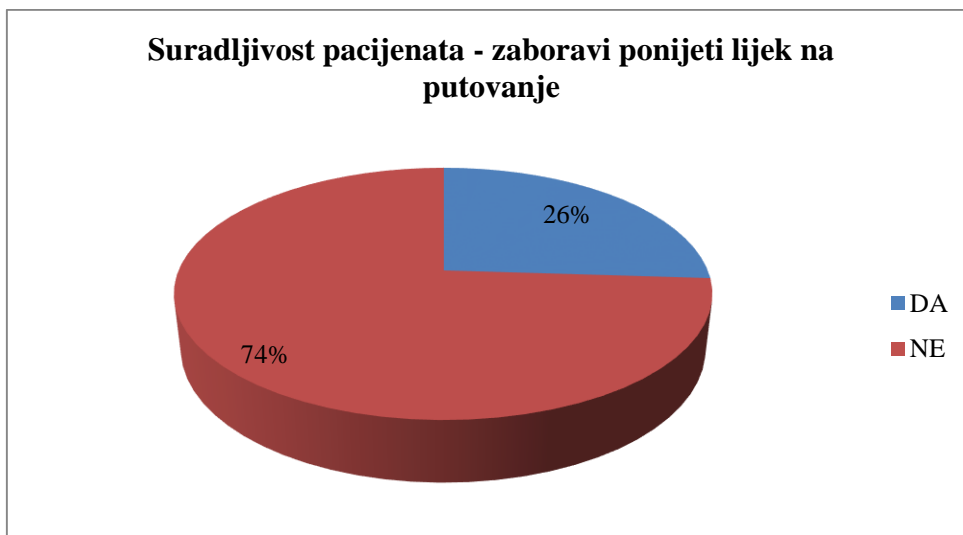
Slika 8. Adherencija- zaboravljivost pri uzimanju lijekova



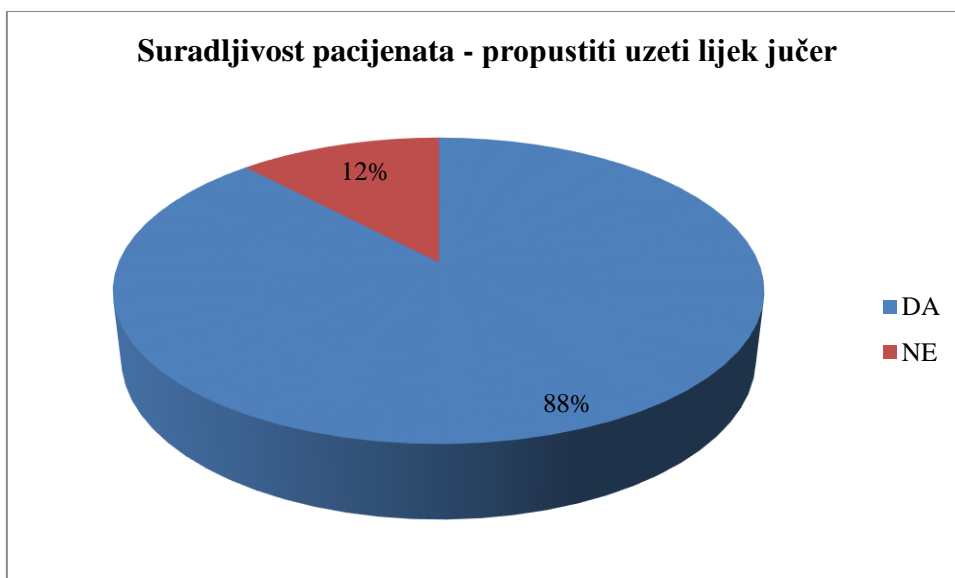
Slika 10. Adherencija – Propust uzimanja lijeka iz nekog drugog razloga, osim zaboravljivosti



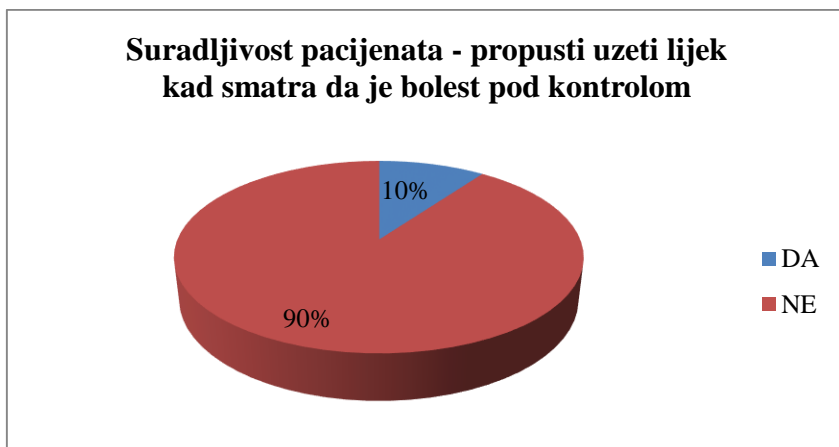
Slika 11. Adherencija – Propust uzimanja lijeka zbog stava kako lijek utječe loše po pacijenta



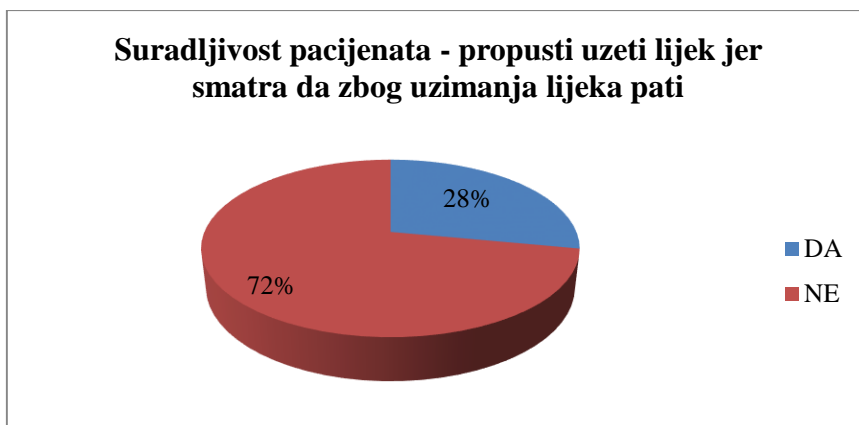
Slika 12. Adherencija – Zaboravljivost pri nošenju lijekova na putovanje



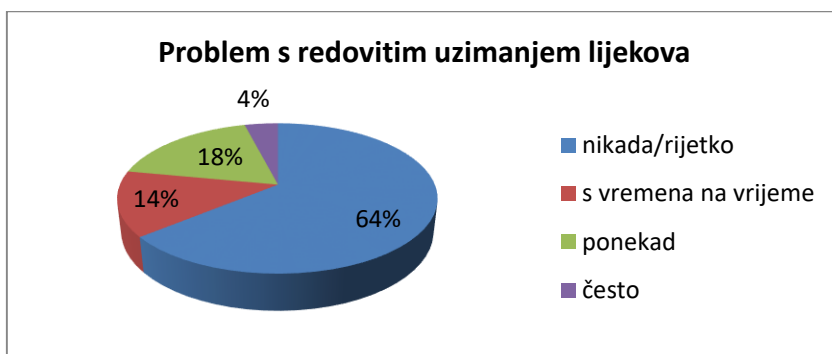
Slika 13. Adherencija- Propust uzimanja lijeka dan prije



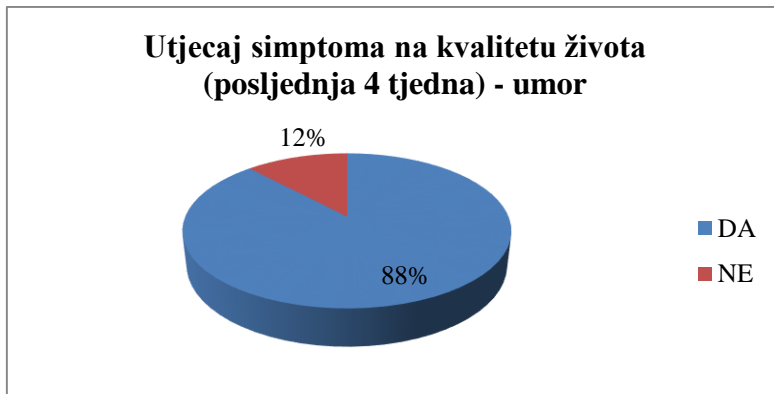
Slika 14. Adherencija – Propust uzimanja lijeka jer smatra da je bolest pod kontrolom



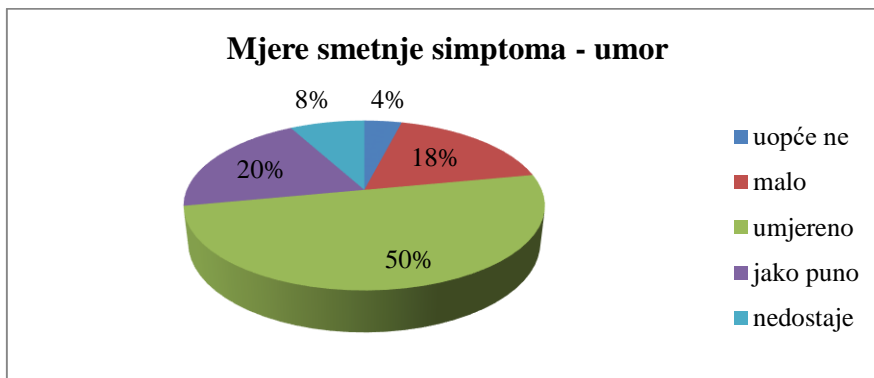
Slika 15. Adherencija Propust uzimanja lijeka jer smatra da uzimanjem istog pati



Slika 16. Adherencija- Nedostatak pridržavanja terapije

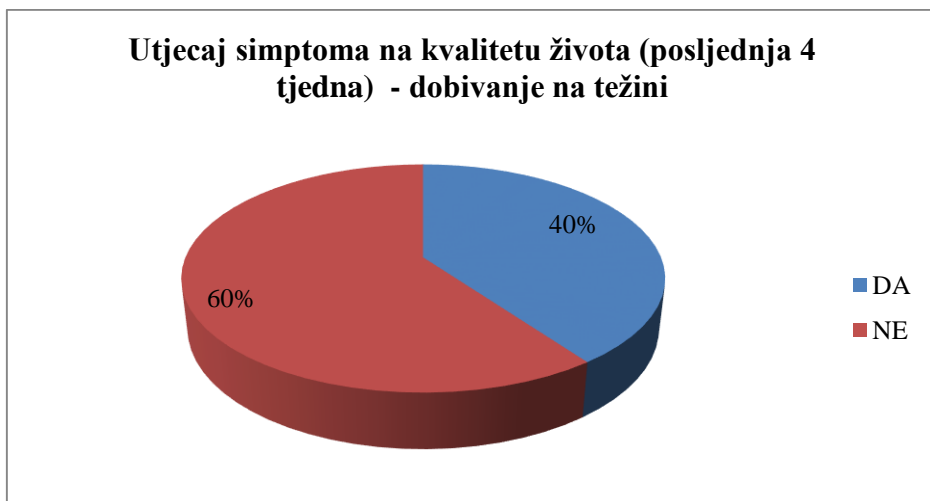


Slika 17. Utjecaj simptoma umora na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna

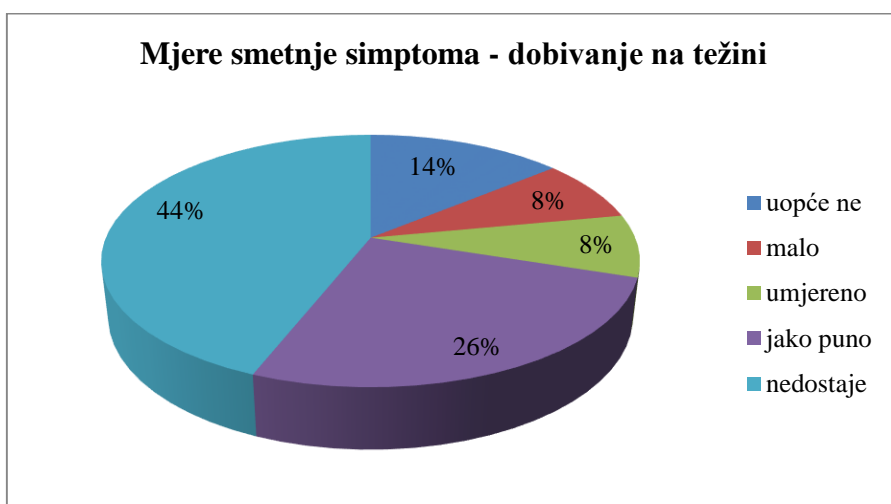


Slika 18. Mjera smetnje simptoma umora na svakodnevno funkcioniranje

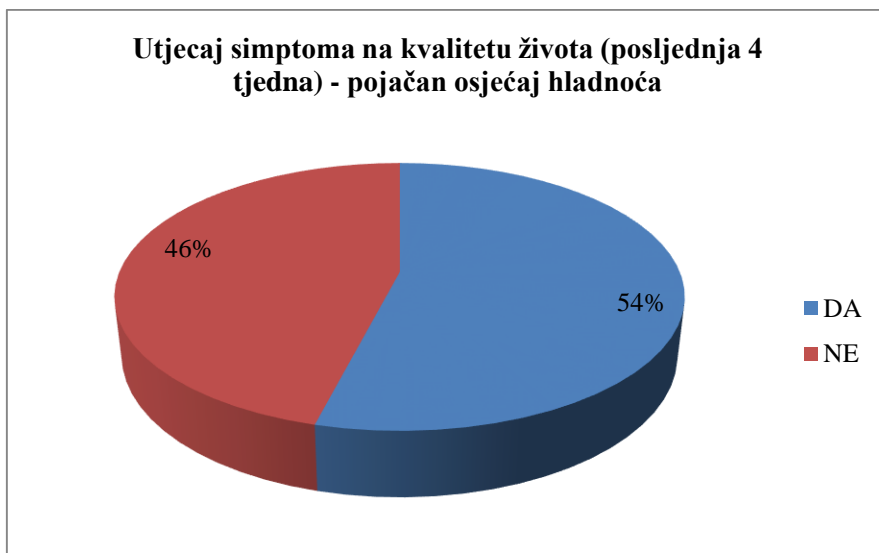




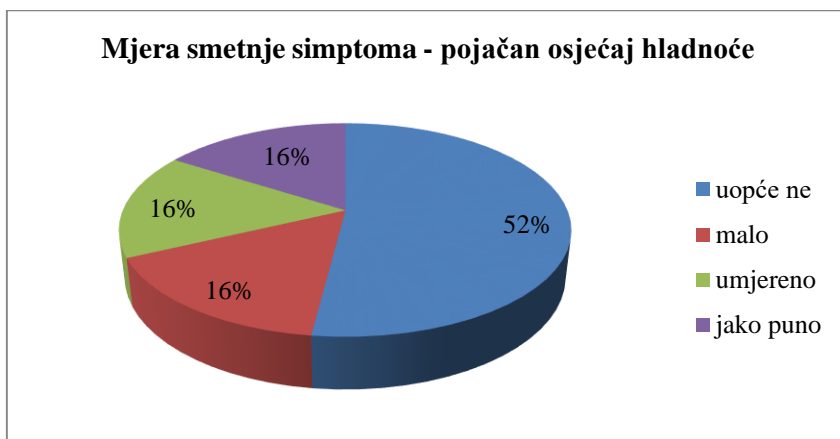
Slika 19. Utjecaj simptoma dobivanja na težini na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna



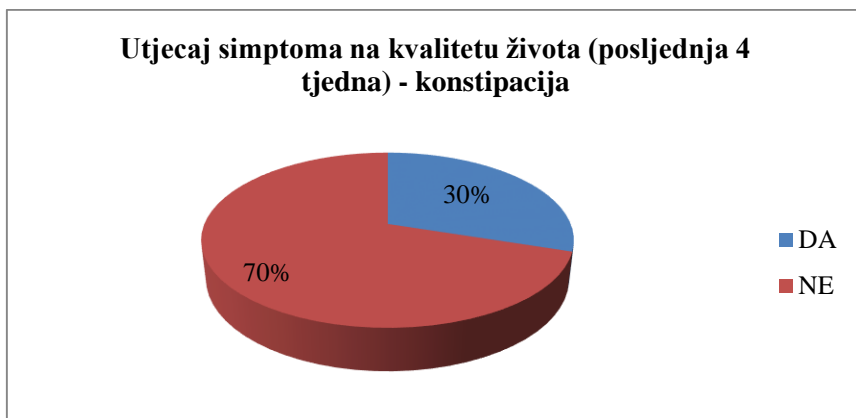
Slika 20. Mjera smetnje simptoma dobivanje na težini na svakodnevno funkcioniranje



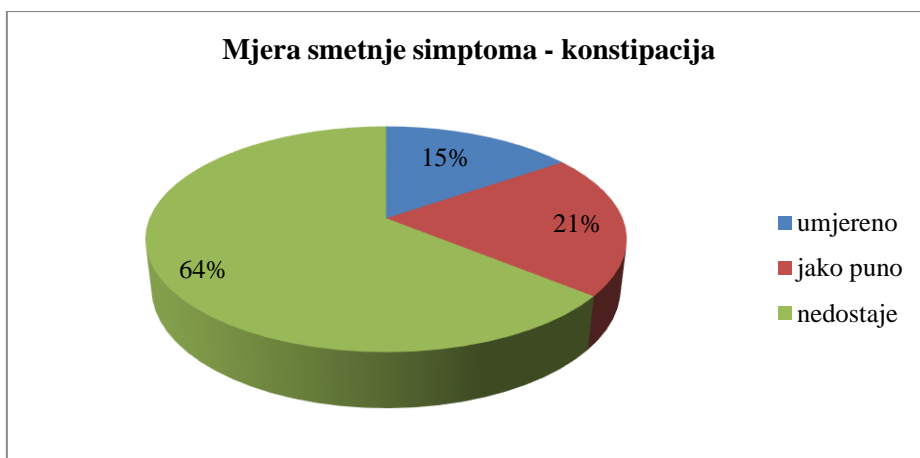
Slika 21. Utjecaj simptoma pojačanog osjećaja hladnoće na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna



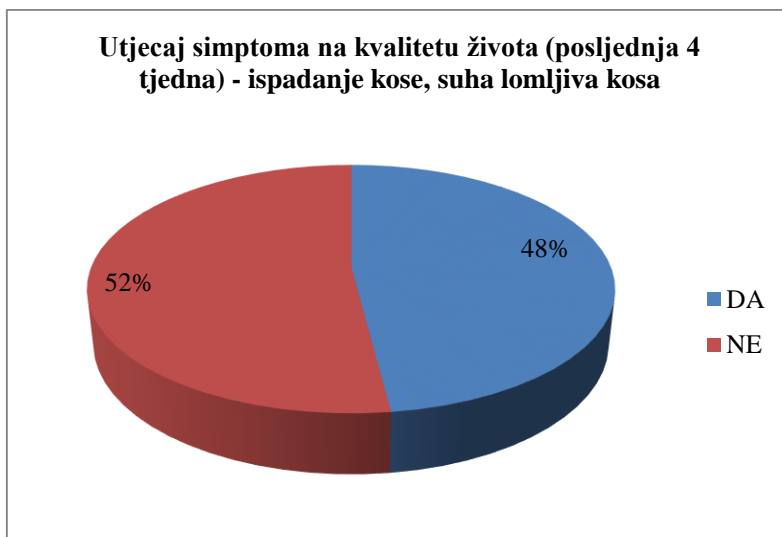
Slika 22. Mjera smetnje simptoma pojačanog osjećaja hladnoće na svakodnevno funkcioniranje



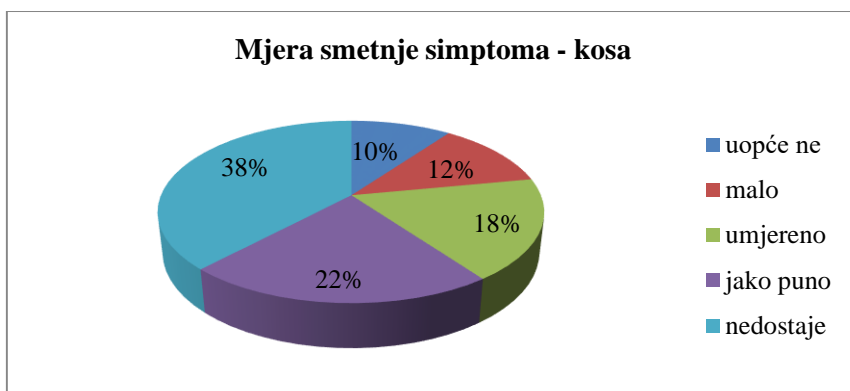
Slika 23. Utjecaj simptoma konstipacije na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna



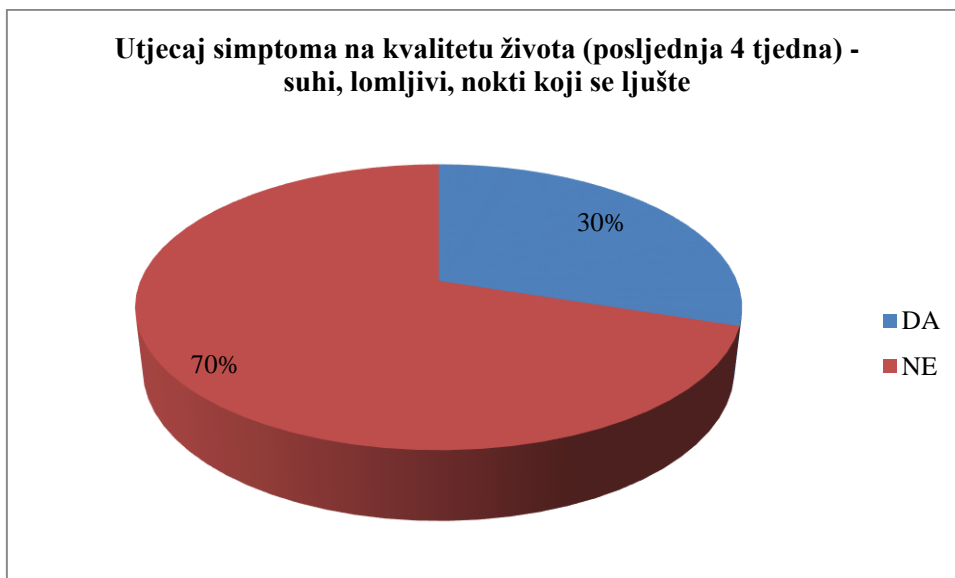
Slika 24. Mjera smetnje simptoma konstipacije na svakodnevno funkcioniranje



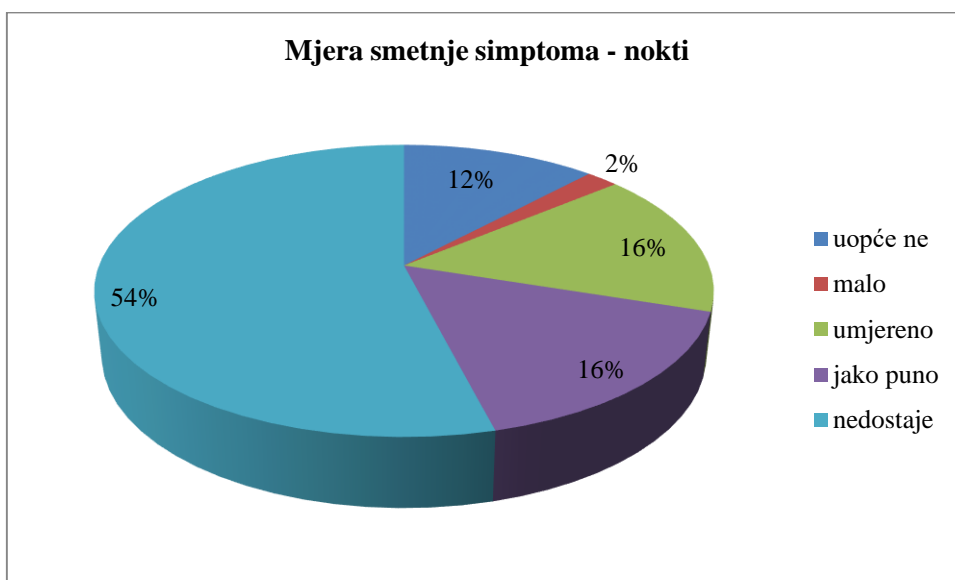
Slika 25. Utjecaj simptoma ispadanja kose na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna



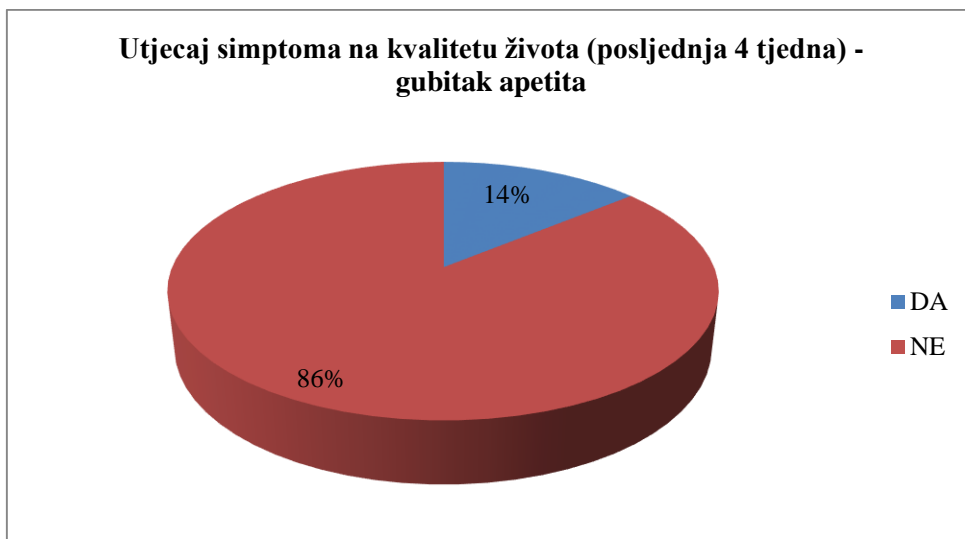
Slika 26. Mjera smetnje simptoma ispadanja kose na svakodnevno funkcioniranje



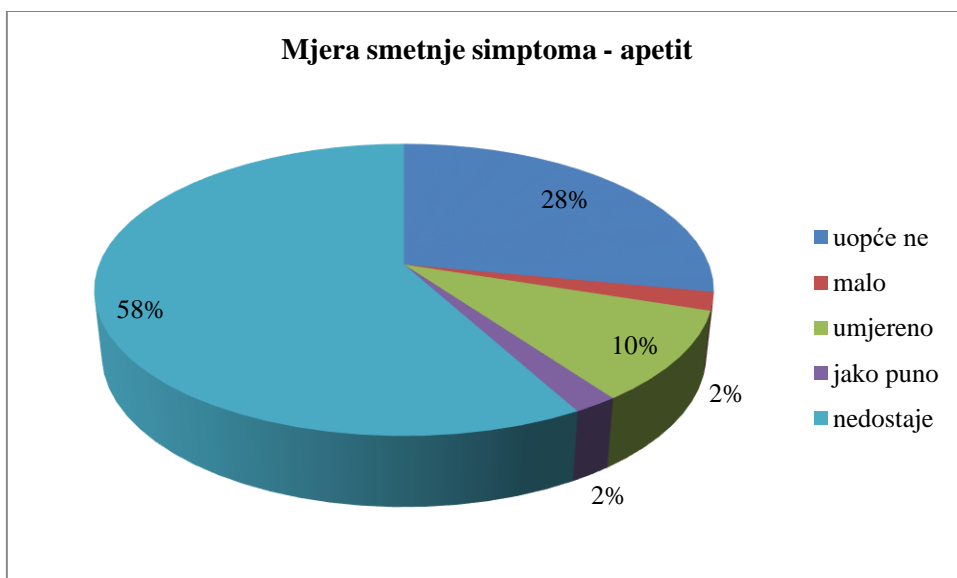
Slika 27. Utjecaj simptoma lomljivih noktiju na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna



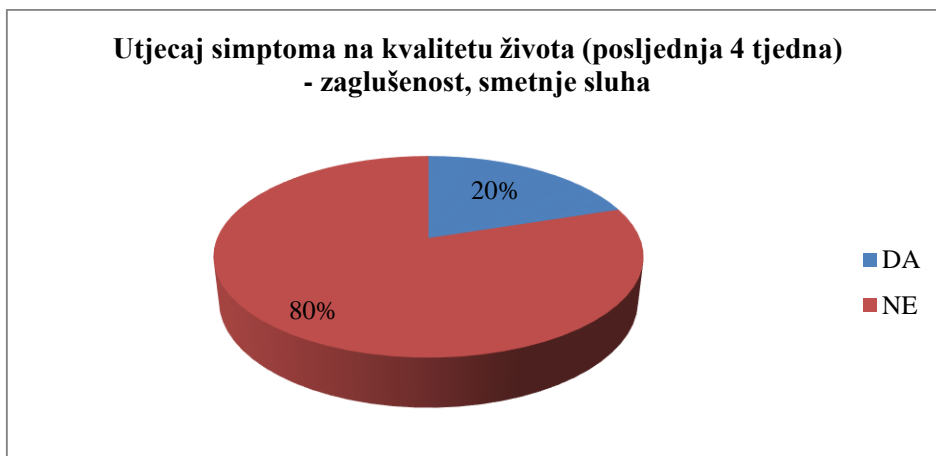
Slika 28. Mjera smetnje simptoma lomljivih noktiju na svakodnevno funkcioniranje



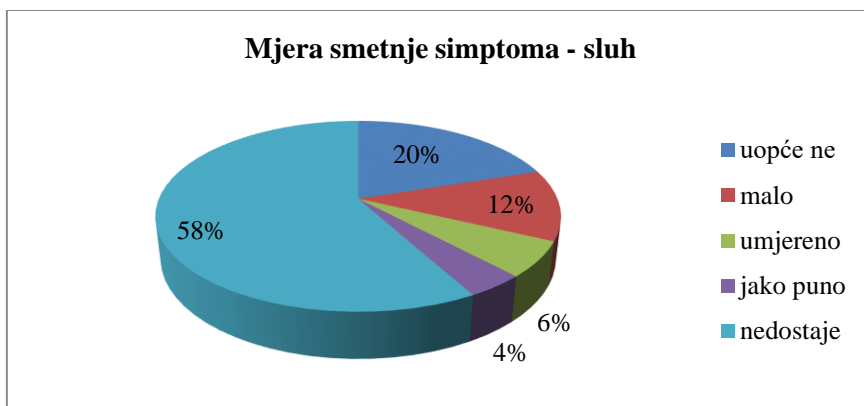
Slika 29. Utjecaj simptoma manjka apetita na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna



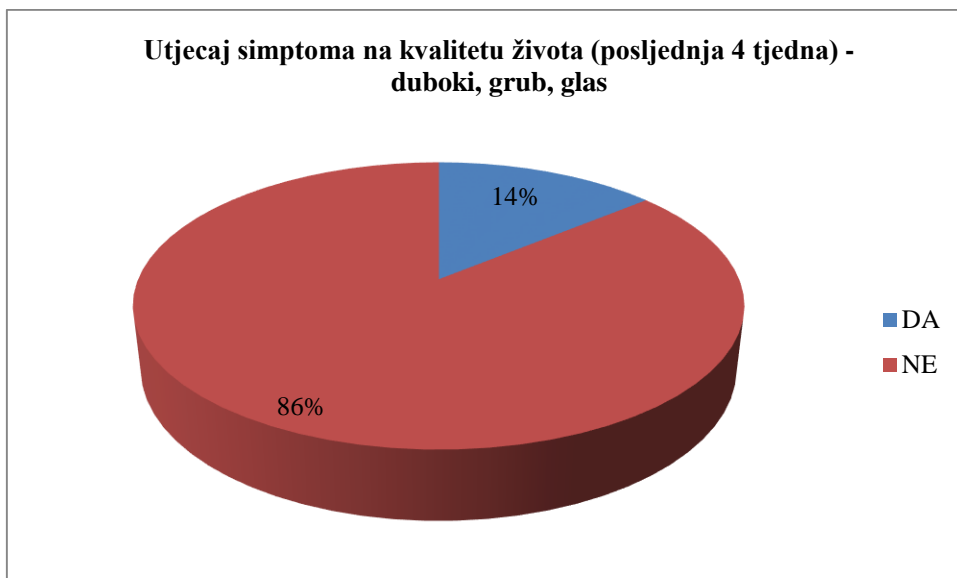
Slika 30. Mjera smetnje simptoma manjka apetita na svakodnevno funkcioniranje



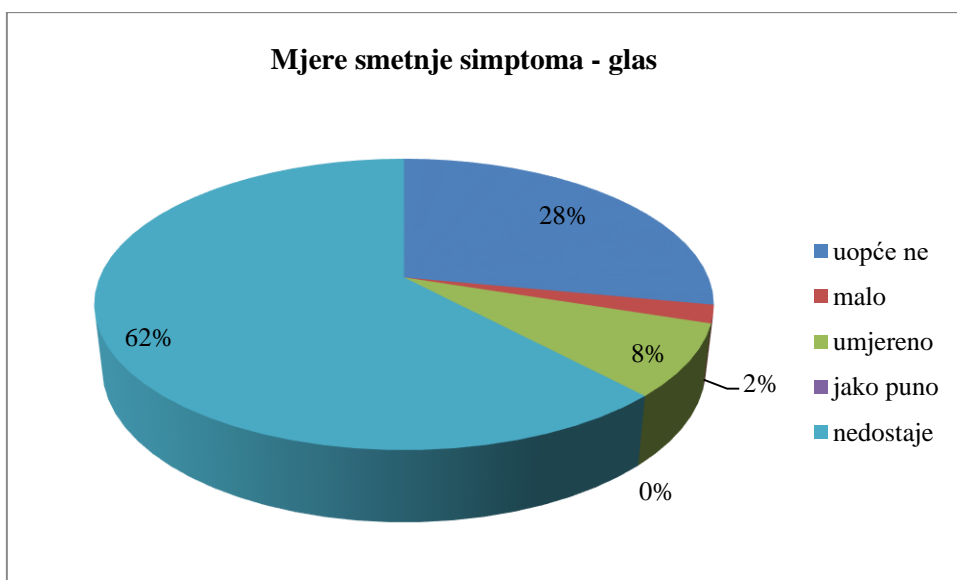
Slika 31. Utjecaj simptoma zagušenosti na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna



Slika 32. Mjera smetnje simptoma zagušenosti na svakodnevno funkcioniranje

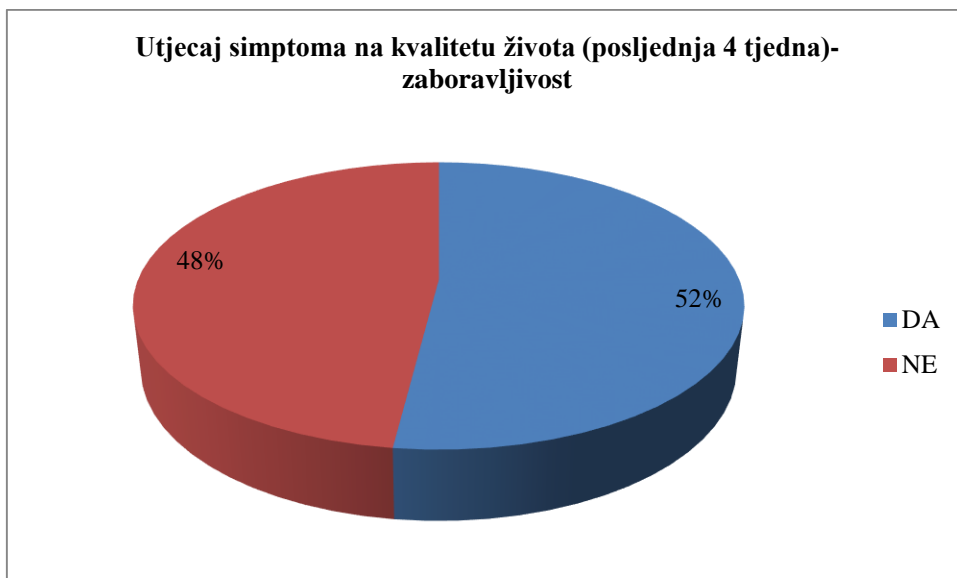


Slika 33. Utjecaj simptoma grubog glasa na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna

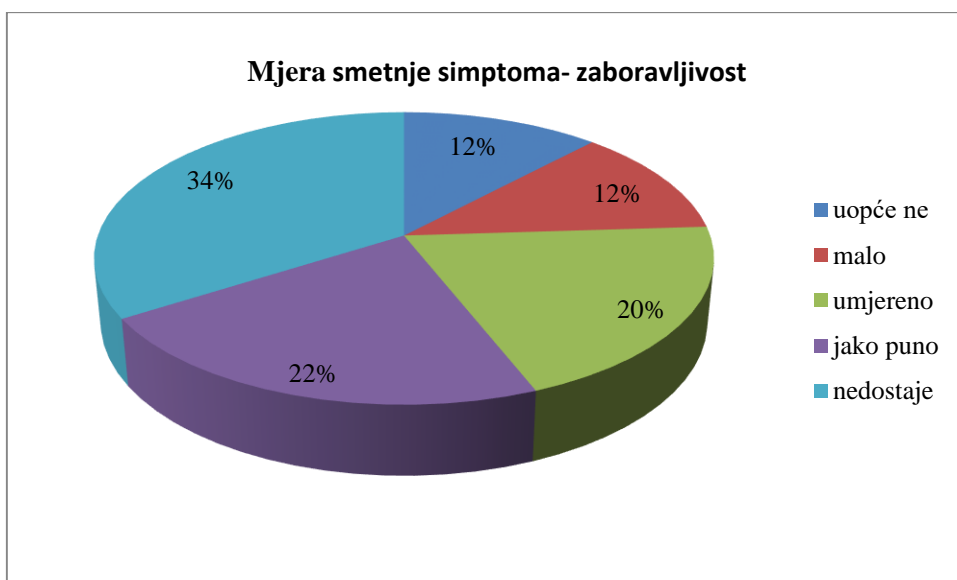


Slika 34. Mjera smetnje simptoma grubog glasa na svakodnevno funkcioniranje

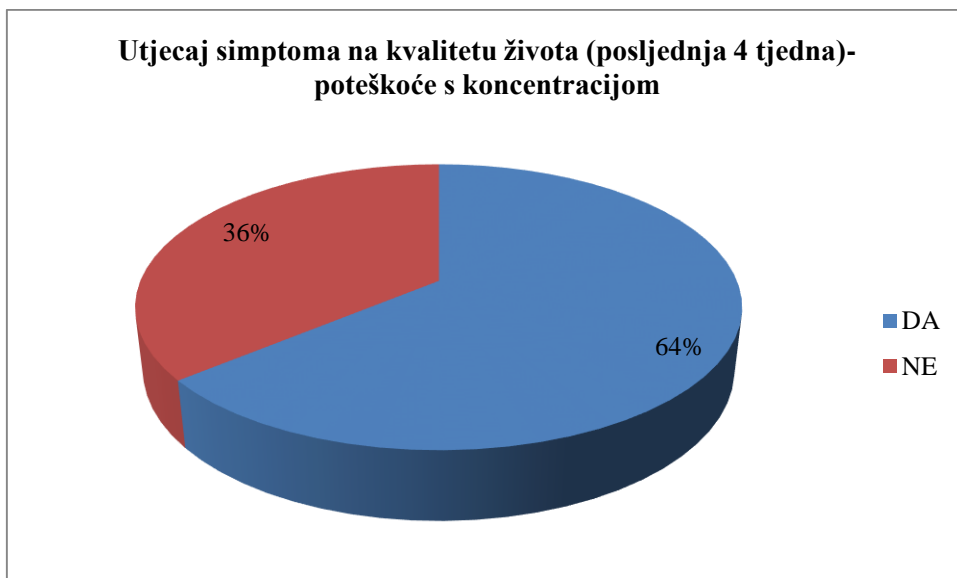




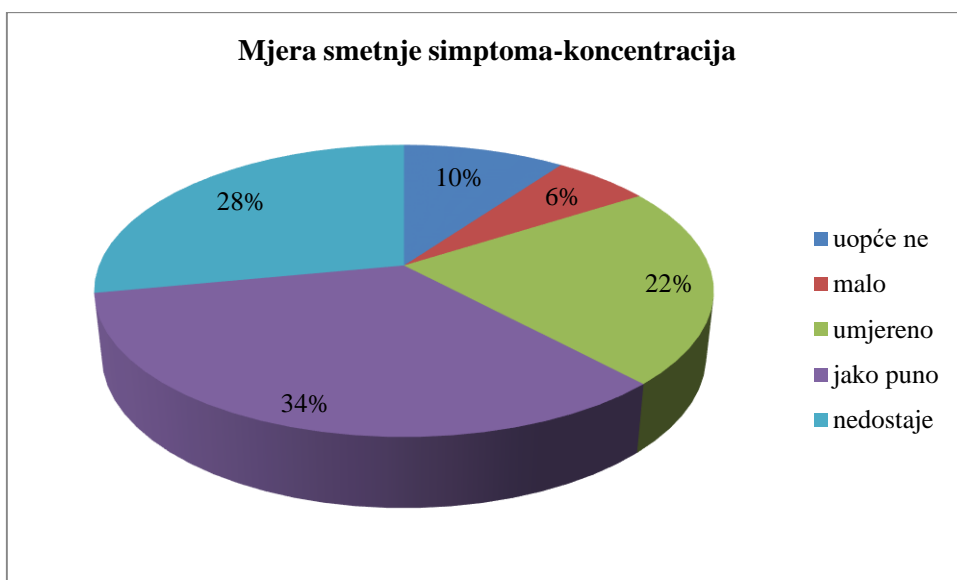
Slika 35. Utjecaj simptoma zaboravljivosti na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna



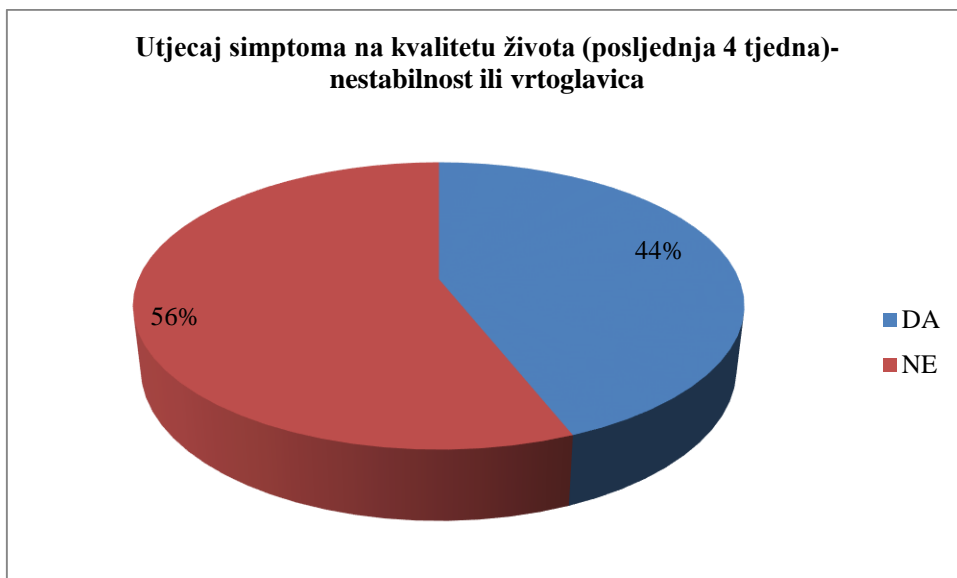
Slika 36. Mjera smetnje simptoma zaboravljivosti na svakodnevno funkcioniranje



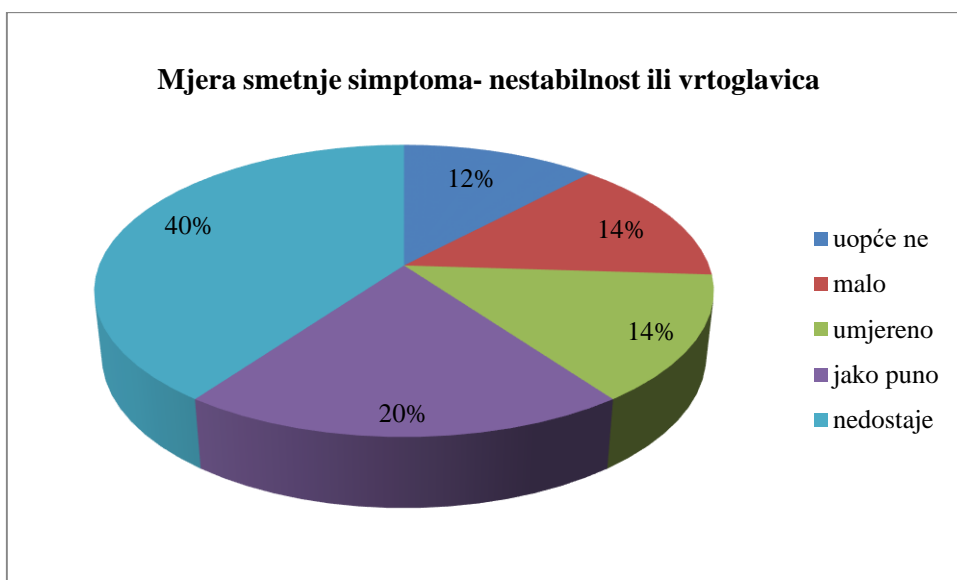
Slika 37. Utjecaj simptoma manjka koncentracije na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna



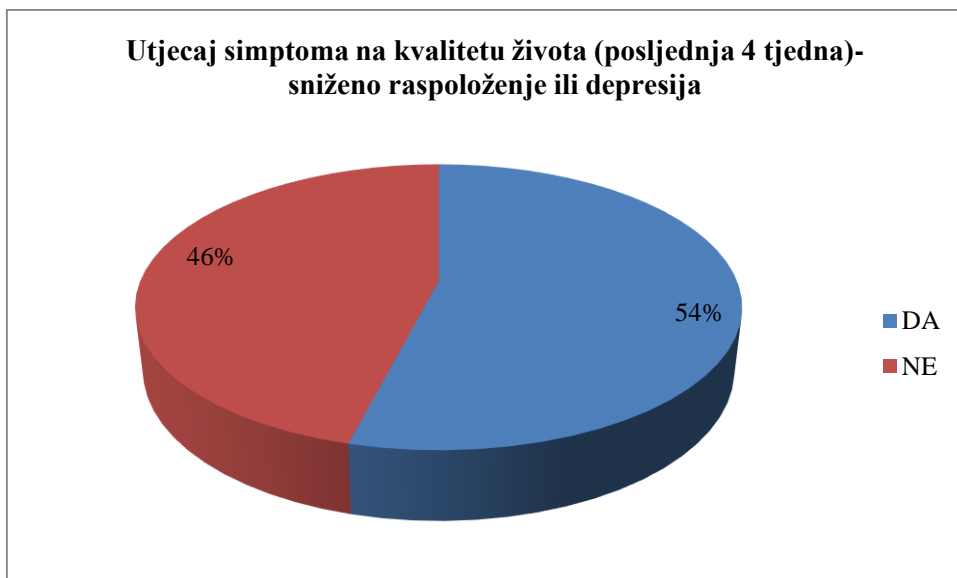
Slika 38. Mjera smetnje simptoma manjka koncentracije na svakodnevno funkcioniranje



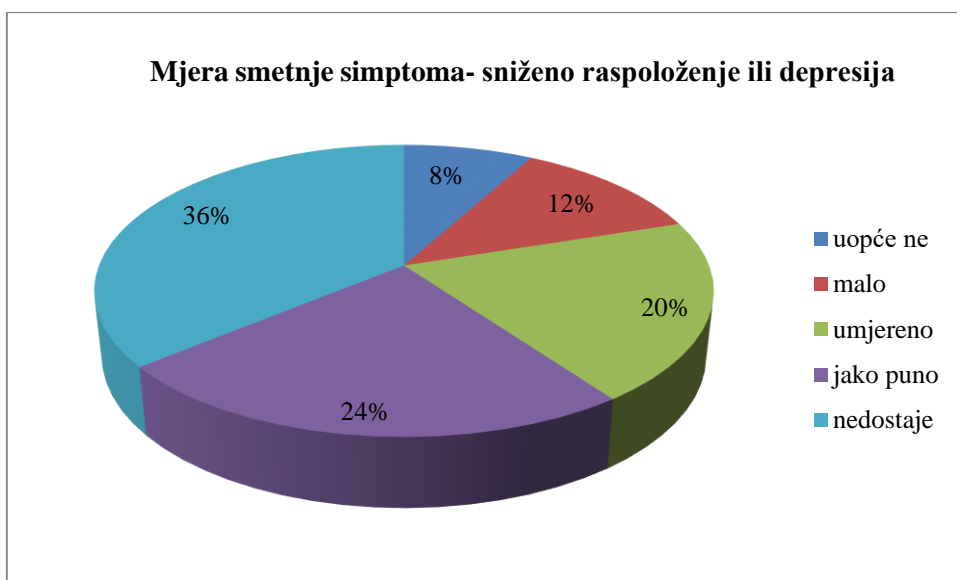
Slika 39. Utjecaj simptoma vrtoglavice na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna



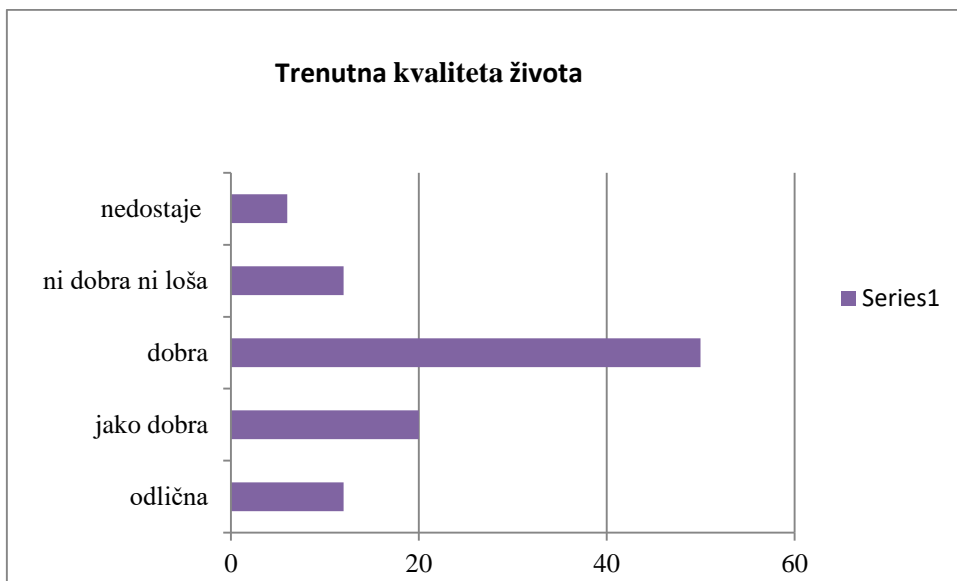
Slika 40. Mjera smetnje simptoma vrtoglavice na svakodnevno funkcioniranje



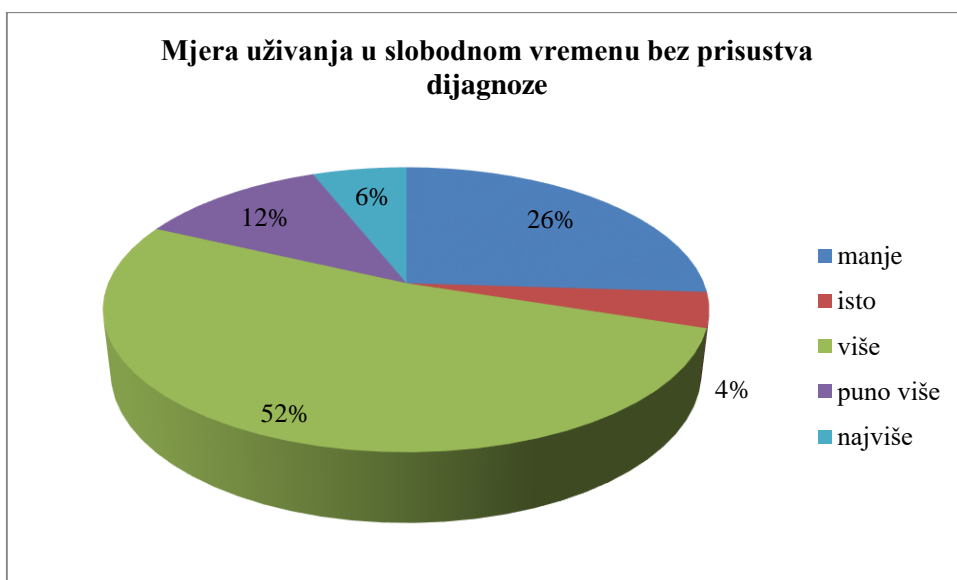
Slika 41. Utjecaj simptoma depresije na kvalitetu života u posljednja 4 tjedna



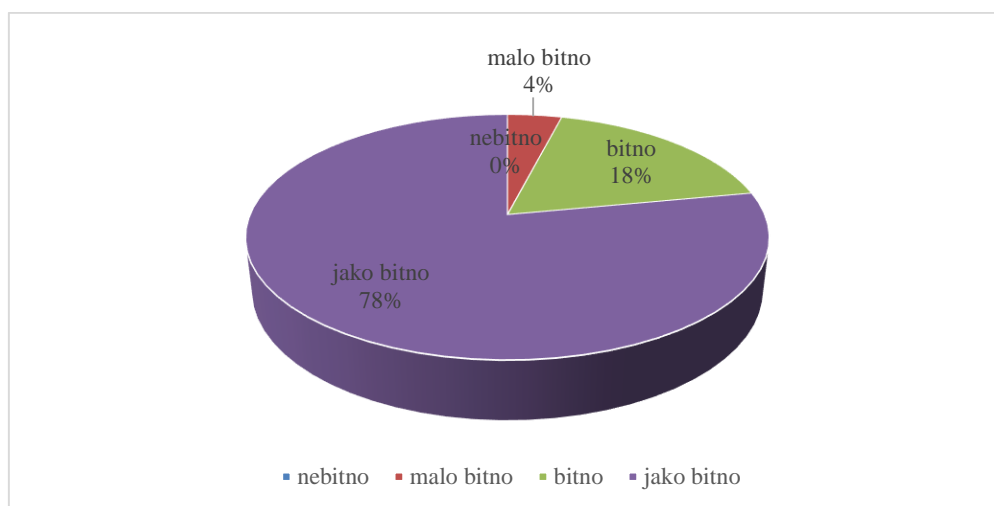
Slika 42. Mjera smetnje simptoma depresije na svakodnevno funkcioniranje



Slika 43. Trenutna kvaliteta života



Slika 44. Mjera uživanja u slobodnom vremenu bez prisustva dijagnoze



Slika 45. Mjera vrednovanja slobodnog vremena