

Tedaviye Dirençli Hipotiroidi

Therapy Resistant Hypothyroidism

Oya Topaloğlu¹, Bekir Çakır¹

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

Öz

Hipotiroidi toplumda sık görülen bir problemdir. Hipotiroidinin standart tedavisi sentetik L-tiroksin (L-T₄) sodyum preparatları ile replasmandır. Tedavide hedef TSH' yı normal referans değerleri arasında tutmaktır. Beklenen dozların üzerinde L-T₄ gereksinimi olan hastalarda altta yatan nedeni tespit etmek zor olabilir. Bu hastalarda öncelikli olarak ilaç alımında uyumsuzluk düşünülmeli ve sonra da altta yatan biyolojik bir neden olup olmadığı da araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidi, tedavi, dirençli

Abstract

Hypothyroidism is a common problem in the population. Standard therapy for hypothyroidism is the replacement with synthetic L-thyroxine (L-T₄) sodium preparations. The target of the treatment is to maintain TSH levels between normal reference values. Detection of the underlying reason can be difficult in patients with higher L-T₄ dose requirement than expected. In these patients, primarily non-adherence to the therapy should be remembered and then, whether there is an underlying reason or not should be investigated.

Key words: Hypothyroidism, therapy, resistant

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Oya Topaloğlu

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

e-posta: oyasude@gmail.com

Geliş Tarihi: 11.06.2018

Kabul Tarihi: 13.06.2018

Tiroid hormonlarının yetersiz salgılanması sonucunda gelişen klinik tabloya hipotiroidi adı verilir. Tiroid bezinin fonksiyonel olarak en sık karşılaşılan hastalığıdır. Neredeyse tamamı primer hipotiroidizmdir. Erişkin nüfusta en sık nedenleri; Hashimoto hastalığı, radyoaktif iyot ablasyonu ve tiroidektomidir. Ülkemizde de oldukça sık rastlanan tiroid hastalıklarının birçoğu birinci ve ikinci basamak sağlık kuruluşlarında kolaylıkla takip ve tedavi edilebilir.

Hipotiroidinin standart tedavisi sentetik L-tiroksin (L-T₄) sodyum preparatları ile replasmandır. Tedavide ilk seçenek ve güçlü öneri olarak L-T₄ önerilmesinin nedenleri L-T₄'ün hipotiroidi semptomlarının düzeltilmesinde etkin, faydaları ile ilgili uzun dönem tecrübe, kabul edilebilir yan etki profilinin olması ayrıca kullanımının kolay, intestinal emiliminin iyi, yarı ömrünün uzun ve maliyetinin düşük olmasındandır.¹ Tedavide hedef TSH'yı normal referans değerleri arasında tutmaktır. TSH normal referans aralıkları her toplum için yaşa göre belirlenmelidir. Böyle bir referans mevcut olmayan toplumlar için TSH normal referans aralığı 0,4-4,0 mIU/L olarak kabul edilebilir. Günlük L-T₄ dozu yaşa, cinsiyete ve vücut ağırlığına göre değişir. Yaşlanma ile birlikte L-T₄ döngüsü azaldığı için doz ihtiyacı da azalacaktır. Kadınlarda erkeklere göre, premenopozal kadınlarda da postmenopozal kadınlara göre

doz gereksinimi daha fazladır. Vücut ağırlığına göre doz hesabı yapılırken yağsız yani ideal vücut ağırlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Rezidüel tiroid fonksiyonu olan hastalarda günlük doz ihtiyacı 1,6 µg/kg/gün'dür.¹ Ancak total tiroidektomi olmuş, radyoaktif iyot tedavisi almış hastalar gibi tiroid dokusu hiç olmayan hastalarda doz gereksinimi 100-250 µg/gün olabilir.² Oral L-T₄'ün %60-80'i ince barsakta (jejunum ve ileum kısmında) emilir, maksimal emilim boş mideye alındığında ve ilaç alımından sonraki ilk 3 saat içinde olur.³ Beklenen dozların üzerinde L-T₄ gereksinimi olan hastalarda altta yatan nedeni tespit etmek zor olabilir. Birçok hastada öncelikli olarak ilaç alımında uyumsuzluk düşünülmeli ve sonra da altta yatan biyolojik bir neden olup olmadığı da araştırılmalıdır.

Dirençli (tedaviye refrakter) hipotiroidi tanım olarak levotiroksin dozu >1,9 mcg/kg/gün olmasına rağmen biyokimyasal (doz artımından 6 hafta sonra serum TSH >4,5 mU/L) veya klinik hipotiroidi bulgularının olması ve/veya hipotiroidi semptomlarının düzelmemesi olarak literatürde tanımlanmaktadır.⁴ Prevalans tam olarak bilinmemektedir. Ancak değişik serilerde %15-28 arasında değişmektedir. En yüksek oran Brezilya'da yapılan ve 2292 hipotiroidi hastasını içeren çok merkezli bir çalışmada %28 olarak bildirilmiştir.⁵

Dirençli hipotiroidinin ana nedenleri şunlardır:

1. Zayıf tedavi uyumu (psödomalabzorpsiyon)
2. İlaçlar
3. Gastrointestinal sistem (GİS) bozuklukları
4. Beslenme
5. Artmış L-T₄ ihtiyacı
6. Diğer nedenler

Tüm bu çeşitli nedenlere rağmen %15 hastada neden bulunamayabilir.

Zayıf Tedavi Uyumu (Psödomalabzorpsiyon)

Özellikle kronik hastalığı olan hastalarda kompleks bir problemdir. Bu tanıyı koymadan önce diğer sık nedenler (GİS bozuklukları, diyet, ilaçlar) dışlanmalıdır. En ciddi formu latent psikiyatrik faktörlere bağlı faktisiyöz bir hastalık olarak tanımlanan (Munchausen sendromu varyantı) şeklindedir. Gerçek malabzorpsiyondan ayırt edilmesi önemlidir. L-T₄ (oral 1000 µg) abzorpsiyon testi yapılabilir ancak standart L-T₄ dozu kullanılarak yapılan bir test mevcut değildir. Tedavi uyumsuzluğuna neden olan faktörler hastanın ilaç hakkındaki inançları, hastalık semptomlarının yokluğu, advers etkilerinin neden olduğu korku ve doktor-hasta ilişkisindeki güvendir.⁶ Hasta ile yargılamadan yapılacak bir konuşma ile uyum problemi olup olmadığı doğrulanabilir. Tedavi uyumsuzluğundan şüphelenildiğinde ve hasta tarafından itiraf edilmediğinde bu durumu doğrulama seçenekleri kısıtlıdır. Yalancı malabzorpsiyon denen bu durumu tanımlamak için L-T₄ abzorpsiyon testi yapılması vaka takdimlerine dayanılarak önerilmektedir. Bu test genellikle 1000 µg oral L-T₄ bolus şeklinde verilerek yapılmaktadır.⁷

Tedavi uyumsuzluğu olan hastalarda çözüm olarak kılavuzlarda L-T₄ total dozunun oral haftalık olarak verilmesi önerilmektedir.¹ Haftalık T₄ kullanılan en eski

çalışmalardan birinde günlük kullanım ile kıyaslandığında haftalık alımını takiben ortalama pik serbest T₄ seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada tiroid hormon etkisini gösteren doku belirteçlerinin hiçbirinde günlük T₄ ile kıyaslandığında anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür ve ek olarak kardiyak toksisiteyi de içeren tedavi toksisitesine dair herhangi bir bulgu tespit edilmemiştir.⁸ Literatürde haftalık dozun 2 doza bölünerek verildiği vakalar da mevcuttur. Parenteral kullanım da mümkün ancak çalışma mevcut değildir ve verilecekse oral dozun %70'i oranda doz ayarı yapılarak verilmesi tavsiye edilmektedir. Yine dozun sağlık personelinin gözlemi altında verilmesi de diğer bir tedavi seçeneğidir.

İlaçlar

Birçok ilaç kullanımını dirençli hipotiroidi nedenleri arasında yer alır.⁹ Bu durumla ilişkili ilaçlar şunlardır:

- Safra asidi sekestranları (kolestiramin, kolestipol, kolesevelam)
- Ferröz sülfat
- Sukralfat
- Aliminyum içeren antiasitler
- Kalsiyum tuzları (karbonat, sitrat, asetat)
- Fosfat bağlayıcıları (sevelamer, alüminyum hidroksit)
- Raloksifen
- Proton pompa inhibitörleri
- Orlistat
- Katyon deęiřtiren reçineler (Kayekselat)
- Oral bifosfonatlar
- Krom pikolinat
- Aktif kömür
- Siprofloksasin
- H₂ reseptör antagonistleri

Levotiroksin kullanan ve yukarıda belirtilen ilaçlardan herhangi birini kullanan hastalarda L-T₄ abzorpsiyonu değişebileceğinden yapılması gereken zayıf öneri de olsa L-T₄ ile diğer ilaç arasında 4 saatlik ara olmasıdır.¹

Gastrointestinal Sistem Bozuklukları

Gastrointestinal sistem problemleri dirençli hipotiroidinin önemli nedenlerindedir.^{4,9}

- Malabzorpsiyon
- Çölyak Hastalığı
- Jejunoileal bypass cerrahisi
- Biliyer Siroz
- Aklorhidri
- Laktoz intoleransı
- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Giardia Enfeksiyonu
- Gastrik Asiditede bozulma
- H. Piloni enfeksiyonu

- Atrofik gastrit

Literatürde Çölyak hastalığı (ÇH) için hastalığın tipik GİS bulguları olmayan ancak L-T₄ tedavisine dirençli hipotiroidi vakalarında atipik prezentasyon düşünülüp Çölyak hastalığının araştırılması gerektiğine dair öneriler mevcuttur.¹⁰ Bilinmesi gereken nokta atipik Çölyak hastalığının L-T₄ ihtiyacını arttıracığı, bu durumun çözümünün glutensiz diyet veya L-T₄ dozunun arttırılması (%50) ile ortadan kaldırılabileceğidir.¹¹ Hatta L-T₄ malabzorpsiyonu, gözden kaçmış Çölyak hastalığı tanısı için imkan sağlayabilir. Zubarik ve ark. 500 hipotiroidi hastasını değerlendirmiş ve bunların %29 (n=144)'unda levotiroksin ihtiyacının $\geq 125 \mu\text{g/gün}$ olduğunu tespit etmişlerdir. Levotiroksin ihtiyacı $\geq 125 \mu\text{g/gün}$ olan hastalarda ÇH için artmış risk olduğu ($p < 0.001$) bulunmuş ve yazarlar günlük levotiroksin ihtiyacı $\geq 125 \mu\text{g/gün}$ olan hastalarda ÇH için serolojik testlerin yapılmasının gerektiğini makalenin sonucunda belirtmişlerdir.¹²

Laktoz intoleransı (LI) da modifiye intestinal içeriğin oral T₄'ü tutması, artmış intestinal geçiş zamanı ile biyoyararlanımın değişmesi ve farklı mikrobiyotanın villus yapısını bozarak ilaç absorpsiyonunu değiştirmesi nedenleri ile oral T₄ ihtiyacını anlamlı olacak şekilde arttırmaktadır.¹³ Ancak bazı çalışmalarda LI olan hastalarda L-T₄ dozu arttırılmaksızın laktoz kısıtlaması ile hedef TSH değerlerine ulaşılabileceği gösterilmiştir.¹⁴ LI olan hastalarda önerilen çözüm yöntemleri laktozsuz diyet önerilmesi, yardımcı madde olarak laktoz içermeyen L-T₄ preparatları kullanılması ki ülkemizde mevcut değil ve L-T₄ dozunun arttırılmasıdır.

Kılavuzlarda L-T₄ doz gereksinimi beklenenin çok üzerinde olan hastalarda yukarıda belirtilen durumlar haricinde H. pilori ilişkili gastrit ve atrofik gastritin de akla gelmesi gerektiği ve tespit edildiğinde etkin tedaviden sonra tiroid fonksiyonları ve L-T₄ dozunun tekrar gözden geçirilmesi gerektiği güçlü öneri olarak belirtilmektedir.¹ H. pilori enfeksiyonunda bakteriyel üreaz üretimi gastrit pH'yı nötralize eder, böylece oral L-T₄'ün absorpsiyonu için gerekli olan mide asiditesi bozulmuş olur. Centanni ve ark. yaptığı bir çalışmada H.pilori ilişkili atrofik olmayan gastriti olan hastalarda L-T₄ ihtiyacı %22 oranında artarken, atrofik gastriti olan hastalarda %27, hem H. pilori ilişkili gastrit hem de atrofik gastrit birlikteliği olan hastalarda %34 oranında ilaç ihtiyacında artış olduğu tespit edilmiştir.¹⁵ Aynı çalışmada gastroözofageal reflü hastalığı olanlara omeprazol tedavisi verildiğinde tedavi öncesi ve sonrası TSH değerlerine bakıldığında omeprazol tedavisi sonrası TSH değerlerinde belirgin artış olduğu görülmüş ve L-T₄ dozu arttırılarak hedef TSH değerlerine ulaşılabildiği bildirilmiştir.¹⁵

Beslenme

Oral L-T₄ absorpsiyonu ilaç alımdan sonra 3 saat içindedir ve emilim boş mideye alındığında maksimaldir.³ Bu nedenle beslenme ile ilgili bazı durumlar emilimi bozabilir.

Bu durumlar şunlardır;⁹

- Yemeklerle birlikte almak
- Greyfurt suyu (etkisi net değil)
- Espresso kahve
- Yüksek lifli beslenme
- Soya ağırlıklı beslenme

Beslenme ile ilgili yukarıdaki durumlar olduğunda önerilen mümkünse optimal emilim için L-T₄'ün kahvaltıdan 60 dk önce alınması veya gece yatarken alınması (akşam yemeğinden en az 3 saat sonra) gerektiği zayıf öneri şeklinde de olsa kılavuzda belirtilmektedir.¹

Artmış L-T₄ İhtiyacı

L-T₄ ihtiyacında artışlara neden olan durumlar şunlardır:

- Fizyolojik
- Kilo artışı
- Gebelik
- Tiroksin metabolizmasını etkileyen diğer ajanlar
- Östrojen
- Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, sunitinib)
- Artmış LT₄ metabolizması
- Fenitoin
- Fenobarbital
- Karbamazepin
- Rifampin gibi ilaç kullanımı

Bu ilaçların başlandığı hastalarda güçlü öneri olarak belirtilen çözüm, serum TSH seviyesinin tekrar değerlendirilmesi gerektiği ve gerekirse doz artışı yapılması gerektiği şeklindedir.¹

Diğer Nedenler

Serum TSH seviyesini değiştirecek diğer nedenler şunlardır:⁴

- Addison Hastalığı
- Hipotalamo-pitüiter-tiroid aks regülasyonunda değişiklik
- TSH heterofil antikörleri
- Tabletleri uygun koşullarda saklamama
- Makro-TSH

Tabletleri uygun koşullarda saklamama da önemli problemlerden bir tanesidir. İtalya'da 3 endokrin merkezine başvuran hastalarda Ocak 2013- Aralık 2015 yılları arasında yapılan bir çalışmada refrakter hipotiroidi nedeni olarak tabletleri uygun koşullarda saklamama (nem, ışık, yüksek oda sıcaklığı) durumu araştırılmış ve 8 hastada (tüm hipotiroidili hastaların %1'i, refrakter hipotiroidili olanların %5'ini oluşturmakta) bu durum tespit edilmiştir.¹⁶ Bu çalışmada tabletleri uygun koşullarda saklama sonrası TSH seviyelerinde düşme olduğu görülmüştür. Özellikle önerilen L-tiroksin'in 20-25 C'de, ışık ve nemden korunacak şekilde saklanmasıdır.⁹

Standart oral L-T₄ tablet formlarına karşı dirençli olan hipotiroidi vakalarında alternatif bir çözüm de likit L-T₄ kullanımınıdır. Bazı özel durumlarda özellikle birlikte proton pompa inhibitörü kullananlarda ve birlikte kahve tüketimi olanlarda daha iyi absorbe olduğu gösterilmiştir. Yine tabletler içerisindeki yardımcı maddelere alerjisi olan nadir vakalarda jel kapsül kullanımının da düşünülebileceği belirtilmektedir.¹ Likit form özellikle yardımcı madde ve boyalar içermez.

L-tiroksinin pH değişikliklerinden en az etkilenen formu sıvı içerikli kapsül (Tirosint) şeklindeki çözünmüş preparatıdır.¹⁷ Tablet formdan oral solüsyon formülasyona geçildiğinde proton pompa inhibitörü (PPI) kullanan ve bozulmuş levotiroksin abzorpsiyonu olan hastalarda levotiroksin emiliminin düzeldiğine dair çalışmalar mevcuttur. PPI gastrik pH'yı arttırır, L-T₄'ün midede çözülmesini azaltarak tablet formdaki L-T₄'ün barsaktan emilimini bozar. Vita ve ark. prospektif gözlemsel kohort çalışmasında 24 hastayı (14 replasman ve 10 süpresif amaçlı LT₄ alan hasta) değerlendirmiştir. Hastaların tablet olarak kullandıkları L-T₄ tedavileri aynı dozda oral solüsyon formu ile değiştirilmiştir. Hastalar ortalama 23,7±11,9 hafta takip edilmiştir. Oral solüsyon tedavisi sonrasında daha düşük ortalama TSH değerleri elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre yazarlar likit L-T₄'ün emiliminin PPI tedavisine bağlı artmış gastrik pH'ya rağmen devam ettiği kanaatine varmıştır.¹⁸ Yine kalsiyum, demir desteği alan ve hipotiroidi tedavisi yetersiz olan hastalarda likit levotiroksin ile düzelmeye olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.¹⁹ Virili ve ark.'nın yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizinde değişik hasta gruplarında likit L-T₄ kullanımı değerlendirilmiştir.²⁰ Bu meta-analizde 6 farklı hasta grubunda yapılmış prospektif çalışmalar ele alınmıştır. Bunlar PPI ile birlikte L-T₄ kullanan (n=24), tedavi altında iken TSH seviyeleri yüksek (n=53) , malabzorpsiyon için bilinen bir neden olmamasına rağmen optimal TSH seviyelerine ulaşamayan sublinik hipotiroidisi olan hastalar (n=21), kalsiyum ve/veya demir kullanımına bağlı L-T₄ malabzopsiyonu olan hastalar (n=19), Roux-en-Y gastrik bypass cerrahisi geçiren L-T₄ kullanan hastalar (n=13) ve L-T₄ ile malabzorpsiyon yapacak çoklu ilaç kullanan hastaların (n=11) ele alındığı çalışmalardır.¹⁸⁻²⁴ Bu çalışmalar suboptimal TSH seviyeleri olan hastalarda oral L-T₄ tedavinin tablet formdan aynı doz likit L-T₄ ile değiştirildiği çalışmalardır. Buna göre likit L-T₄ ile TSH seviyelerinde ortalama olarak 4,23 mIU/mL lik bir azalma olduğu belirtilmiştir.²⁰ Ancak likit formlar ülkemizde bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, dirençli hipotiroidi hastaları standart tiroid hormon replasman tedavisine refrakter, beklenmedik yüksek dozlarda L-T₄ tedavisine ihtiyaç gösteren hastalardır. Bu hastalarda çoğunlukla yaklaşım TSH seviyeleri hedef değerlere gelineceye kadara L-T₄ dozunu arttırmaktır. Bu yaklaşımla uzun süreli supratöreatik dozlarda L-T₄ maruziyetine bağlı yan etki ihtimali artmaktadır. Tekrarlayan L-T₄ doz ayarı ile tedavi maliyeti (sık doktor başvurusu, sık biyokimyasal test yapılması) de artış göstermektedir. Bu olumsuz durumları engellemek için altta yatan neden araştırılmalıdır. Neden tespit edilen hastalarda mümkünse tedavi edilmeli değilse alternatif L-T₄ tedavilerine geçilebilir. Neden saptanamayan hastalarda da alternatif L-T₄ tedavileri düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism. *Thyroid* 2014;24(12):1670-751.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık; 2017.
3. Read DG, Hays MT, Hershman JM. Absorption of oral thyroxine in hypothyroid and normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;30:798-9.
4. Centanni M, Benvenga S, Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J Endocrinol Invest* 2017;40:1289-301.

5. Vaisman F, Coeli CM, Ward LS et al. How good is the levothyroxine replacement in primary hypothyroidism patients in Brasil? Data of a multicentre study. *J Endocrinol Invest* 2013;36:485-8.
6. Morris LS, Schulz RM. Medication compliance: the patient's perspective. *Clin Therapeutics* 1993;15:593-606.
7. Lips DJ, van Reisen MT, Voigt V, Venekamp W. Diagnosis and treatment of levothyroxine pseudomalabsorption. *Netherlands J Med* 2004;62:114-8.
8. Grebe SK, Cooke RR, Ford HC et al. Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(3):870-5.
9. Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al. Clinical Practice Guidelines for hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012;22:1200-35.
10. Mc Dermott JH, Coss A, Walsh JH. Case History: Celiac disease presenting as resistant hypothyroidism. *Thyroid* 2005;15(4):386-8.
11. Virili C, Bassotti G, Santaguida MG et al. Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: A systematic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):419-22.
12. Zubarik R, Ganguly E, Nathan M, Vecchio J. Celiac disease detection in hypothyroid patients requiring elevated thyroid supplementation: A prospective cohort study. *Eur J Intern Med* 2015; 26(10): 825-9.
13. Cellini M, Santaguida MG, Gatto I et al. Systemic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(8):1454-8.
14. Asik M, Gunes F, Binnetoglu E et al. Decrease in TSH levels after lactose restriction in Hashimoto's thyroiditis patients with lactose intolerance. *Endocrine* 2014;46:279-84.
15. Centanni M, Gargano L, Canettieri G et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006;354:1787-95.
16. Benvenega S, Papi G, Antonelli A. Refractory hypothyroidism due to improper storage of levothyroxine tablets. *Front Endocrinol* 2017;8:155.
17. U.S. Food and Drug Administration 2008 Tirosint (Levothyroxine Sodium) Capsules. Available at: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021924s000TOC.cfm, Access date: August 19, 2012.
18. Vita R, Saraceno S, Trimarchi F, Benvenega S. Switching Levothyroxine from the tablet to the oral solution formulation corrects the impaired absorption of levothyroxine induced by proton-pump inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(12):4481-6.
19. Benvenega S, Di Bari F, Vita R. Undertreated hypothyroidism due to calcium or iron supplementation corrected by oral liquid levothyroxine. *Endocrine* 2017;56:138-45.
20. Virili C, Giovanella L, Fallahi P, Antonelli A, Santaguida MG, Centanni M, et al. Levothyroxine therapy: Changes of TSH levels by switching patients from tablet to liquid formulation. A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* 2017;9:10.
21. Brancato D, Scorsone A, Saura G, Ferrara L, Di Noto A, Aiello V, et al. Comparison of TSH levels with liquid formulation versus tablet formulations of levothyroxine in the treatment of adult hypothyroidism. *Endocr Pract* 2014;20(7):657-62.
22. Fallahi P, Ferrari SM, Antonelli A. In patients with subclinical hypothyroidism while in therapy with tablet L-T₄, the liquid L-T₄ formulation is more effective in restoring euthyroidism. *Endocr Pract* 2017;23:170-4.
23. Fallahi P, Ferrari SM, Camastra S et al. TSH normalization in bariatric surgery patients after the switch from L-thyroxine in tablet to an oral liquid formulation. *Obes Surg* 2017;27(1):78-82.
24. Vita R, Di Bari F, Benvenega S. Oral liquid levothyroxine solves the problem of tablet levothyroxine malabsorption due to concomitant intake of multiple drugs. *Expert Opin Drug Deliv* 2017;14(4):467-72.