



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**

**İSTANBUL PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ**

**AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

**Karabük Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi**

**Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran Subklinik Hipotiroidi**

**Hastalarında Kan Lipid Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

**Dr. Ahmet Said Demirel**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL, 2024**





**T.C. SAğLIK BAKANLIğI**

**İSTANBUL PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ**

**AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

**Karabük Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi**

**Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran Subklinik Hipotiroidi Hastalarında Kan**

**Lipid Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

**Dr. Ahmet Said Demirel**

**Tez Danışmanı: Dr.Öğr.Üyesi Burcu Korkut**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL, 2024**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, Karabük Üniversitesi Tıp Fakóltesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı BaŐkanı Doç. Dr. Habibe İNCİ'ye,

Tezimle ilgili her aŐamada daima emeğini hissettiğim ve her ne olursa olsun desteğini esirgemeyen tez danıŐmanım Dr. Öğr. Üyesi Burcu KORKUT'a,

Tezim ile ilgili tamamlama ve bitiŐ sürecimde bana desteğini esirgemeyen, yol gösteren, kendisi ile tanışmaktan Őeref duyduğum Prof. Dr. Cemil TaŐcıođlu Őehir Hastanesi Aile Hekimliđi Anabilim Dalı BaŐkanı kıymetli hocam Prof. Dr. Sečil ARICA 'ya

Asistanlığım sürecinde bana yaŐattıkları dostluk ortamı için ve desteklerinden dolayı asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde bana verdikleri emeklerin hakkını hiçbir vakit ödeyemeyeceğim her daim, her koŐulda beni sevip Őefkatlerini eksik etmeyen canım annem Reyhan DEMİREL'e ve canım babam Ahmet DEMİREL'e

Hayatım ve asistanlık eğitimimde her daim yanımda olan, her türlü zorluğa ve sıkıntıya benimle ve bizim için göğüs geren değerli hayat ve yol arkadaşım, eŐim Esmâ Betül DEMİREL'e

TeŐekkürlerimi sunarım.

22.04.2024/ ŐiŐli, İstanbul

Dr. Ahmet Said DEMİREL

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	iv
TABLolar DİZİNİ .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	x
BÖLÜM 1.....	1
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2.....	3
GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tiroid Bezinin Anatomisi .....	3
2.2. Tiroid Bezinin Histolojisi.....	3
2.3. Tiroid Hormon Biyosentezi.....	3
2.3.1. Tiroid Hormon Transportu .....	4
2.3.2. Tiroglobulin Sentezi .....	4
2.3.3. Tiroid Hormon Metabolizması .....	4
2.3.4. Tiroid Hormon Salgısının Düzenlenmesi.....	4
2.4 Tiroid Hormonunun Fizyolojik Etkileri .....	6
2.4.1. Tiroid Hormonunun Kalorijenik Etkileri .....	6
2.4.2. Tiroid Hormonunun Merkezî Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....	6
2.4.3. Tiroid Hormonunun Lipid ve Karbonhidrat Üzerine Etkileri .....	7
2.4.4. Tiroid Hormonunun Nöromusküler Etkileri .....	8
2.4.5. Tiroid Hormonunun Sempatik Etkileri .....	8
2.4.6. Tiroid Hormonunun Endotel ve Kardiyovasküler Etkileri.....	8
2.4.7. Tiroid Hormonunun Gastrointestinal Sistem Etkileri .....	9
2.4.8. Tiroid Hormonunun Yağ Metabolizmasına Etkileri .....	9

2.5.1. Hipotiroidizm Epidemiyolojisi .....	10
2.5.2. Hipotiroidizm Sebepleri .....	10
2.5.3. Hipotiroidizm Klinik Bulguları .....	10
2.5.4. Subklinik Hipotiroidi .....	11
2.5.5. Subklinik Hipotiroidi Etiyolojisi .....	11
2.5.6. Subklinik Hipotiroidi Klinik Semptom ve Bulguları .....	12
2.5.7. Subklinik Hipotiroidi ve Lipid Parametrelerine Etkisi.....	12
2.5.8. Subklinik Hipotiroidide Tanı ve Tedavi.....	13
2.6. Plazma Lipoproteinleri ve Kan Lipidleri.....	13
2.7. Dislipidemi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi.....	14
2.8. Birinci Basamakta Dislipidemi Tedavisinde Sorunlar .....	15
BÖLÜM 3.....	17
GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
BÖLÜM 4.....	19
BULGULAR.....	19
BÖLÜM 5.....	37
TARTIŞMA.....	37
BÖLÜM 6.....	42
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
KAYNAKLAR .....	43

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Gruplara ait TSH düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 2. Gruplara ait trigliserid düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 3. Gruplara ait VLDL düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 4. Kontrol grubunda kadın hastalarda yaşa göre total kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 5. Kontrol grubunda kadın hastalarda yaşa göre LDL kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 6. Subklinik hipotiroidi grubunda kadın hastalarda yaşa göre total kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 7. Subklinik hipotiroidi grubunda kadın hastalarda yaşa göre LDL kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 8. Subklinik hipotiroidi grubunda kadın hastalarda yaşa göre trigliserid düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 9. Subklinik hipotiroidi grubunda kadın hastalarda yaşa göre VLDL düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 10. Subklinik hipotiroidi grubunda erkek hastalarda yaşa göre trigliserid düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 11. Subklinik hipotiroidi grubunda erkek hastalarda yaşa göre VLDL düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 12. TSH, trigliserid ve VLDL değerleri için ROC eğrisi grafiği

## TABLULAR DİZİNİ

- Tablo 1. Gruplara ait bazı demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması
- Tablo 2. Kontrol grubunda serum TSH ve sT4 düzeyinin serum lipid parametreleri ile korelasyonu
- Tablo 3. Subklinik hipotiroidi grubunda serum TSH ve sT4 düzeyinin serum lipid parametreleri ile korelasyonu
- Tablo 4. Kontrol grubunda yaş ile serum TSH, sT4 ve lipid parametrelerinin korelasyonu
- Tablo 5. Subklinik hipotiroidi grubunda yaş ile serum TSH, sT4 ve lipid parametrelerinin korelasyonu
- Tablo 6. Kontrol grubunda cinsiyete göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması
- Tablo 7. Subklinik hipotiroidi grubunda cinsiyete göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması
- Tablo 8. Kontrol grubunda kadın hastalarda yaşa göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması
- Tablo 9. Kontrol grubunda erkek hastalarda yaşa göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması
- Tablo 10. Subklinik hipotiroidi grubunda kadın hastalarda yaşa göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması
- Tablo 11. Subklinik hipotiroidi grubunda erkek hastalarda yaşa göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması
- Tablo 12. Subklinik hipotiroidi hastalarında TSH, trigliserid ve VLDL değerleri için kesim değerleri ve ROC analizi sonuçları

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

### Simgeler

Na : Sodyum

K: Potasyum

Ca : Kalsiyum

### Kısaltmalar

AACEC : Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği

ALT : Alanin Amino Transferaz

ALP : Alkalen Fosfataz

AST : Aspartat Amino Transferaz

ATA : Amerikan Tiroid Birliği

Anti-Tg : Anti-Tiroglobulin antikor

Anti-TPO : Anti-Tiroid Peroksidaz antikor

Apo B-100 : Apolipoprotein B-100

BKİ : Beden Kitle İndeksi

BMR : Bazal Metabolizma Hızı

cAMP : Siklik Adenozin Mono Fosfat

DM : Diyabetes Mellitus

FSH : Folikül Uyarıcı Hormon

GGT : Gama Glutamil Transferaz

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HT : Hipertansiyon

IDL : Orta Yoğunluklu Lipoprotein

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

KVO : Kardiyovasküler Olay

LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LH : Luteinleştirici Hormon

LT4 : Levotiroksin

LV : Sol Ventrikül

MCT : Monokarboksilat Taşıyıcılar

NHANES III : National Health and Nutrition Examination

NO	: Nitrik Oksit
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tetraiyodotironin
SUT	: Sağlık Uygulama Tebliği
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TG	: Trigliserid
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
Tg	: Tiroglobulin
TK	: Total Kolesterol
TPO	: Tiroid Peroksidaz
rT3	: Revers Triiyodotironin
TRH	: Tirotropin Serbestleştirici Hormon
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tetraiyodotironin, Tiroksin
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Tiroid hormonları, insan metabolizmasında önemli rol oynarlar ve hücrelerin büyüüp gelişmesinde aktiftirler. Hipotiroidi, tiroid bezinin az çalışmasına veya nadiren tiroid hormonunun dokularda etkisizliğine bağlı olarak meydana gelen endokrin bir hastalıktır. Subklinik hipotiroidi ise tiroid stimulan hormon (TSH) seviyesinin yüksek olduğu fakat serbest tiroksin (sT4) ve triiodotironin (sT3) düzeylerinin normal saptandığı bir hastalık olma özelliği gösterir. Subklinik hipotiroidi genellikle asemptomatik seyreder. Farklı hastalıklarla karışabilecek semptom ve bulgularla ortaya çıkabileceği için, tanı koymak ve komorbid patolojileri araştırmak, gerekli durumlarda da tedavi etmek hem hekim hem de hasta için büyük önem taşır.

Bu çalışmada, aile hekimliği polikliniğine başvurup insidental olarak subklinik hipotiroidi saptanan hastalarda lipid düzeylerinin araştırılması planlandı.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Kesitsel tipte yapılan bu araştırmaya, Ağustos 2019-Ağustos 2023 tarihleri arasında Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniğine başvurmuş olan hastalar dâhil edilmiştir. Hasta kayıtları hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak taranmıştır. Tiroid fonksiyon testleri ve lipid parametreleri bakılmış olan ve 18-55 yaş arası dışlama kriterlerini sağlayan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Hastalardan TSH değeri yüksek, sT4 değeri normal olanlar vaka grubu; TSH değeri ve sT4 değeri normal olanlarsa kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Her iki grup için de DM tanısı olması, HT tanısı olması, malignite öyküsü olması, gebelik durumu olması, ailesel dislipidemi tanısı olması, dislipidemi nedeniyle ilaç kullanım öyküsü olması, tiroid hormon düzeylerini etkileyecek ilaç kullanım öyküsü olması dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir. Subklinik hipotiroidi tanılı 785 hasta ve 1.175 kontrol grubu hastası tespit edilmiş olup, dışlama kriterlerine uyanlar çalışma dışında bırakılmıştır. Tüm hastalar yazılı olarak bilgilendirilmiş, onam formu vermiştir.

**BULGULAR:** Vaka grubu ve subklinik hipotiroidi grupları arasında yaş ve cinsiyet oranları açısından anlamlı farklar yoktu ve sırasıyla ( $p=0.158$ ) ve ( $p=1.000$ ) olarak saptandı. Subklinik hipotiroidi grubunda TSH, trigliserid ve VLDL ortalamalarının sırasıyla  $7,15\pm 2,51$ ,  $144,30\pm 80,21$  ve  $28,55\pm 14,71$ ; kontrol grubuna göre sırasıyla  $1,98\pm 0,90$ ,  $118,33\pm 50,54$  ve  $23,89\pm 10,73$  istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu tespit edildi ve sırasıyla ( $p<0.001$ ,  $p=0.001$  ve  $p=0.002$ ) olarak bulundu. Gruplar arasında sT4, T. kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri açısından anlamlı farklar saptanmadı ve ( $p>0.05$ ) olarak bulundu.

TSH için kesim (cut-off) değeri  $\geq 4,08$ , sensitivite %100,0, spesifite %98,0, PPD %98,0, NPD %100,0, ROC eğrisi altındaki alan  $\pm$  standart hata =  $0.998 \pm 0.001$  olarak saptanmıştır ve ( $p<0.001$ ) olarak bulunmuştur. Trigliserid için kesim (cut-off) değeri  $\geq 116,50$ , sensitivite %53,4, spesifite %54,1, PPD %53,7, NPD %53,7, ROC eğrisi altındaki alan  $\pm$  standart hata =  $0.573 \pm 0.033$  olarak saptanmıştır ve ( $p=0.030$ ) olarak bulunmuştur. VLDL için kesim (cut-off) değeri  $\geq 23,22$ , sensitivite %55,5, spesifite %54,7, PPD %54,7, NPD %55,5, ROC eğrisi altındaki alan  $\pm$  standart hata =  $0.579 \pm 0.033$  olarak saptanmıştır ve ( $p=0.019$ ) olarak bulunmuştur.

**SONUÇ:** Subklinik hipotiroidili hastaların trigliserid ve VLDL değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuçlar, subklinik hipotiroidi hastalarında dislipideminin görülebileceğini desteklemektedir. Subklinik hipotiroidi saptanan hastalar, kardiyovasküler hastalıklar açısından birinci basamak hekimlerince dikkatli bir şekilde takip edilmeli ve seçili hastalar için uygun dozlarda medikal tedaviye başlanmalıdır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER :** Subklinik Hipotiroidi, Lipid Profili, Kardiyovasküler Risk

## ABSTRACT

**INTRODUCTION AND OBJECTIVE:** Thyroid hormones play an important role in human metabolism and are active in the growth and development of cells. Hypothyroidism is an endocrine disorder caused by underactive thyroid gland or, rarely, ineffective thyroid hormone in tissues. Subclinical hypothyroidism is characterized by high thyroid stimulating hormone (TSH) levels but normal free thyroxine (sT4) and triiodothyronine (sT3) levels. Subclinical hypothyroidism is usually asymptomatic. Since it may present with symptoms and findings that may be confused with different diseases, it is of great importance for both the physician and the patient to make a diagnosis, investigate comorbid pathologies and treat them when necessary.

In this study, we planned to investigate lipid levels in patients who presented to a family medicine outpatient clinic and were found to have incidental subclinical hypothyroidism.

**MATERIALS AND METHODS:** In this cross-sectional study, patients who applied to the Family Medicine outpatient clinic of Karabük University Training and Research Hospital between August 2019 and August 2023 were included. Patient records were scanned retrospectively from the hospital automation system. Patients aged 18-55 years who met the exclusion criteria and whose thyroid function tests and lipid parameters were analyzed were included in the study. Patients with high TSH and normal sT4 values were accepted as the case group. Those with normal TSH and sT4 values were considered as the control group. Exclusion criteria for both groups were DM diagnosis, HT diagnosis, history of malignancy, pregnancy status, familial dyslipidemia diagnosis, history of drug use due to dyslipidemia, history of drug use that would affect thyroid hormone levels. A total of 785 patients with subclinical hypothyroidism and 1.175 control group patients were identified and those who met the exclusion criteria were excluded from the study. All patients gave written informed consent.

**RESULTS:** There were no significant differences between the case group and subclinical hypothyroidism groups in terms of age and gender ratios, which were found to be ( $p=0.158$ ) and ( $p=1.000$ ), respectively. In the subclinical hypothyroidism group, TSH, Triglyceride and VLDL averages were  $7.15\pm 2.51$ ,  $144.30\pm 80.21$  and  $28.55\pm 14.71$ , respectively, and  $1.98\pm 0.90$ ,  $118.33\pm 50.54$  and  $23.89\pm 10.73$ , respectively, which were found to be statistically significantly higher than the control group and were found to be ( $p<0.001$ ,  $p=0.001$  and  $p=0.002$ ), respectively. No significant differences were found between the groups in terms of sT4, T.Cholesterol, HDL and LDL levels and were found to be ( $p>0.05$ ).

The cut-off value for TSH was  $\geq 4.08$ , sensitivity 100.0%, specificity 99.8%, PPD 99.8%, NPD 100.0%, area under the ROC curve  $\pm$  standard error =  $0.998 \pm 0.001$  and ( $p<0.001$ ). The cut-off value for triglycerides was  $\geq 116.50$ , sensitivity 53.4%, specificity 54.1%, PPD 53.7%, NPD 53.7%, area under the ROC curve  $\pm$  standard error =  $0.573 \pm 0.033$  and ( $p=0.030$ ). The cut-off value for VLDL was  $\geq 23.22$ , sensitivity 55.5%, specificity 54.7%, PPD 54.7%, NPD 55.5%, area under the ROC curve  $\pm$  standard error =  $0.579 \pm 0.033$  and ( $p=0.019$ ).

**CONCLUSION:** Triglyceride, VLDL-C and VLDL-C values of patients with subclinical hypothyroidism were found to be higher than the control group. The results support that dyslipidemia may be observed in patients with subclinical hypothyroidism. Patients with subclinical hypothyroidism should be carefully followed up by primary care physicians in terms of cardiovascular diseases and medical treatment should be initiated at appropriate doses in selected patients.

**KEY WORD** : Subclinical Hypothyroidism, Lipid Profile, Cardiovascular Risk

## BÖLÜM 1

### GİRİŞ

Tiroid hormonları insan metabolizmasında önemli rol oynar. Doku ve hücrelerin büyüme ve gelişmesinde aktiftirler. Hipotiroidi, tiroid bezinin az çalışması durumunda veya tiroid hormonlarının dokularda etkisizliğine bağlı olarak ortaya çıkan endokrin bir hastalıktır. Subklinik hipotiroidi ise tiroid stimulan hormon (TSH) seviyesinin yüksek olduğu fakat serbest tiroksin (sT4) ve triiodotironin (sT3) düzeylerinin normal saptandığı endokrin bir hastalıktır. Subklinik hipotiroidi genellikle asemptomatik seyrederek. Farklı hastalıklarla karışabilecek semptom ve bulgularla ortaya çıkabileceği için tanı koymak ve komorbid patolojileri araştırmak, gerekli durumlarda tedavi etmek hem hekim hem de hasta için büyük önem taşır. Subklinik hipotiroidinin toplumdaki prevalansı, yapılan çalışmalarda %4-15 civarında bildirilmiştir [1].

Subklinik hipotiroidi genellikle asemptomatik, kendine özgü semptom ve bulgu vermeyen bir hastalık olduğu için tanı koyabilmek hekimler ve hastalar açısından önem teşkil etmektedir [2]. Tanı konulmadığında aşikâr hipotiroidiye ilerleme [3], kalp yetmezliği [4], ateroskleroz, dislipidemi [5], non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı [6], metabolik sendrom [7] gibi olumsuz sonuçlara neden olabileceği yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir.

Aşikâr hipotiroidinin hiperlipidemi ile ilişkisi bilinmektedir. Ancak bu durum subklinik hipotiroidi için tartışmalıdır [8]. Dislipidemi saptanan hastaların %1 ila 11'inin subklinik hipotiroidi hastası olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, yapılan farklı çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır [14]. Yapılan bazı çalışmalarda serum TK değeri daha yüksek bulunurken [9] bazılarında ise serum TK, trigliserid ve LDL-K seviyesinin daha yüksek, HDL-K seviyesinin daha düşük olduğu saptanmıştır [10]. Ancak tüm bu yapılan araştırmalara karşın, subklinik hipotiroidi ve dislipidemi arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı çalışmalar da vardır [11].

Subklinik hipotiroidinin sonuçları kadar tedavi ve yönetimi ile ilgili tartışmalar da sürmektedir [12]. Yaptığımız çalışmada, birinci basamakta sık karşılaşılan subklinik hipotiroidi hastalığının dislipidemi ile arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Dislipidemi ile subklinik hipotiroidi arasında eğer ilişki varsa ve hastalık dislipidemiye sebep oluyorsa, asemptomatik bireylerde tedavi gerekliliğinin olup olmadığına cevap bulmak diğer bir hedef olarak karşımıza çıkmaktadır.



## BÖLÜM 2

### GENEL BİLGİLER

#### 2.1. Tiroid Bezinin Anatomisi

Tiroid bezi kahverengi renkte, sert bir yapıda, ortalama 15-20 gr ağırlığındadır. Tiroid kıkırdağı, karotis kılıfı; sternokleidomastoid, sternotiroid ve sternohiyoid kasları ile komşulukları vardır. Bireylerin %80'inde piramidal lob da bulunmaktadır. Bezin stromasını meydana getiren kapsülü vardır. Bu, bezin gerçek kapsül yapısıdır. Gerçek kapsül dışında, iyi gelişmiş bir fasya tabakası da bulunmaktadır [13,14]. Superior ve inferiortiroid arter ve daha az sıklıkla tiroidea ima arteri tiroid bezini beslemektedir. Tiroid venleri, bezin iç ve yüzey kısmında pleksus tarafından meydana getirilir. Pleksusun drenajı üç çift ven ile gerçekleşir. Superior tiroid ven aynı adlı artere komşuluk eder. Vena tiroideamedia, tiroid bezinin medial kısmından (2/3 anteroposterior) çıkmaktadır. Inferior tiroid ven en geniş venidir. Tiroidin uyarılması, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dallarınca yapılır [15].

#### 2.2. Tiroid Bezinin Histolojisi

Tiroid glandının çevresi tek sıra epitel ile sarılıdır. Lümeni hematoksilin-eozin boyasıyla boyandığında pembe gözüken ve kolloidle dolmuş olan foliküllerden oluşmaktadır. Folikül çapı ortalama 200 mikrometredir. Epitel hücresi; bez aktif hâldeyken kolumnar şekilde, inaktif durumdayken ise düzdür. Folikül hücreleri tiroglobulin (Tg) sentezi yaparlar.

Tg, folikül hücresinin yüzeyindeki mikrovillüsler ile folikül boşluğuna gönderilir ve depolanır. Tiroidin yapısında foliküler hücrelerin dışında parafoliküler hücreler (C hücreleri) de bulunmaktadır. C hücreleri ise vücudun kalsiyum dengesini sağlar. Bunu da kalsitonin aracılığıyla yaparlar [15].

#### 2.3. Tiroid Hormon Biyosentezi

Aktif bulunan iki adet tiroid hormonu vardır. Bunlar; tiroksin (T4) ve triiyodotironindir (T3). Her tirozin molekülüne ait tek bir eter bağlantısı vardır. Her iki hormonun da tirozin halkasında 2 iyot atomu vardır. T4 sadece tiroid bezinin ürünü iken, T3 ise hem T4 deiyodinasyonu ile üretilir hem de birden

fazla dokunun ürünüdür. Tiroid hormonlarının fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için iyot atomu gereklidir. Diyetle alınan iyot, vücuda iyodür olarak alınır. Daha sonra iyodotironinlerin ekstra tiroidal deiyonidasyonu ile hızlı bir şekilde dağılır ve iyodür tiroide taşınır. Yetişkinlerde ve gebelerde önerilmekte olan günlük iyot ihtiyacı; yetişkinlerde 150 mcg, hamile kadınlarda 220 mcg ve emziren kadınlarda ise 290 mcg'dir. Fetüslerde ve çocuklarda iyot alımının eksikliğinde, büyüme-gelişme geriliği ve öğrenme güçlüğü meydana gelebilir [16].

### **2.3.1. Tiroid Hormon Transportu**

İyodürün tiroid hücreleri içerisine alınmasında sodyum-iyot simportörü görevlidir ve bu simportör, folikül hücrelerinin bazolateral membranında bulunan bir transmembran proteindir. Bu transportu perklorat ve perteknetat, oubain bağımlı Na-K-ATPaz enzimini inhibe ederek engeller [17].

### **2.3.2. Tiroglobulin Sentezi**

Tiroglobulin, glikoprotein yapısındadır. Genellikle tiroid foliküllerinde bulunur. Endoplazmik retikulumda sentezlendikten sonra glikolize olur ve hücre zarıyla birleştikten sonra ekzositotik veziküle gelir. Sonrasında ise tirozin parçacıklarından iyot alarak T4 ve T3'ü oluşturur [18].

### **2.3.3. Tiroid Hormon Metabolizması**

T4 ve T3'ün salınım ve metabolizmasında birçok farklılık vardır. T4'ün salınım hızı günde 80-100 mcg'dir. Üretimin tamamı tiroid bezinde gerçekleşir. T3'ün yaklaşık olarak yüzde 80'i T4'ün tiroid dışı deiyonidasyonu ile, %20'lik kısmı ise tiroid bezinde üretilir. Ters triiyodotironin (rT3) salınım hızı günlük 30-40 mcg'dir. Tamamına yakını T4'ün deiyonidasyonu ile oluşmaktadır [19]. T4'ün %75'lik kısmı tiroid bağlayıcı globüline, %10'luk kısmı transterine, %12'lik kısmı albümine, geriye kalan %3'lük kısmı ise lipoproteinlere bağlanır. T3'ün de %80'lik kısmı tiroid bağlayıcı globüline, %5'lik kısmı transterine, geriye kalan %15'lik kısmı ise albümin ve lipoproteinlere bağlanır [20, 21].

### **2.3.4. Tiroid Hormon Salgısının Düzenlenmesi**

Tiroid bezinin fonksiyonlarının düzenlenmesinde hipotalamus, hipofiz ve tiroid

bezleri birlikte görev alır. Hipotalamusta sentezlenen tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) ve onun uyarısıyla hipofiz bezinden salınan TSH bu sistemin ilk basamaklarını meydana getirir [22, 23]. Hipotalamusta periventriküler ve paraventriküler nükleuslarda üretilen TRH portal ven aracılığıyla anterior hipofize gider ve burada bulunan tirotrop hücrelerdeki TRH reseptörüne bağlanır [24, 25]. Ardından TSH geninde transkripsiyon ve translasyon sonucunda TSH sentezi başlamış olur. Sentezlenen TSH biyolojik olarak aktif değildir ve aktifleşmesi için glikozilasyona uğrar. TSH'nin salınım, sentez ve glikozilasyonu TRH'nin kontrolüyle gerçekleşir [25]. TSH, non-kovalen bağlarla birleşmiş 92 aminoasitlik  $\alpha$  ve 118 aminoasitlik  $\beta$  zincirine karbonhidrat moleküllerinin eklenmesi ile oluşur. TSH'nin FSH (folikül uyarıcı hormon), LH (luteinleştirici hormon) ve korionik gonadotropin ile  $\alpha$  zincirleri ortakken;  $\beta$  zinciri ile diğer hormonlardan farklı bir hormonal aktiviteye sahip olur [26]. TSH'nin farklı biyolojik aktiviteye sahip izoformları bulunur, bu farklılığın nedeni ise oligosakkaritlerin farklı yapılarda olmasıdır [27].

TSH, 0,6 mU/L/2 saat olarak diüurnal bir ritimle salınmaktadır. Gece saat 04.00 civarında pik yapar [22, 23]. Aynı yerden salgılandığı diğer anterior hipofiz hormonlarına göre daha uzun bir yarı ömre sahiptir [28].

TSH'nin tiroid hücrelerinde kendine özgü reseptörleri bulunur. Bu reseptörler iyot pompasının ve iyodürünün aktivitesini artırmak, tiroid hormonlarının kan dolaşımına geçmesini sağlamak gibi tiroid bezinin tüm fonksiyonlarının aktifleşmesinde görev almaktadır [29]. TSH, tiroid hücrelerindeki kendine özgü bu reseptörlere bağlanır. Bu bağlanma sonucunda G proteinleri aracılığıyla adenilat siklaz, siklik adenzin monofosfat (cAMP) ve protein kinaz A yolu aktiflenir.

TSH'nin salgılanması TRH ile uyarılır, T4 ve T3 ile inhibe edilir [30]. T3 ve T4 düzeylerindeki değişiklikler minimal dahi olsa TSH sekresyonu üzerinde etkileri görülmektedir. T3 ve T4 hem TRH hem de TSH'nin sentez ve salınımını baskılar [31]. Hipotiroidili bir hastaya 400 ila 500 mcg dozunda T3 veya T4 verilirse, serum TSH düzeyi birkaç saat sonra azalırken düşük dozların TSH üzerine etkisi çok daha yavaş olmaktadır. Normal dozlarda T3 ve T4'ün hipotiroidili hastaların TSH'si üzerine etkisi karşılaştırılırsa, T3'e verilen TSH yanıtının daha hızlı

olduğu görülür. T3 ve T4'ün uzun süre verildiği durumlarda, T3'ün TSH sekresyonunu baskılama gücünün T4'ünkünden yaklaşık üç kat daha fazla olduğu görülür.

Hipotiroidili bir hastada T3 veya T4 tedavisi kesilirse, serum TSH'sinin normalin üst sınırına çıkma süresi 10-14 gündür [32]. Bunların yanı sıra TSH'nin yapım ve salınımında multifaktöriyel etkenler bulunmaktadır. Örneğin stres durumu, hastalıklar, metabolik olarak ihtiyaç durumları, düşük T4 cevap olarak hipotalamustan tirotropin salıverici hormon (TRH) salgılanır ve TSH seviyeleri artar. Artmış veya azalmış metabolik gereksinim bu sistemin esas modifiye edicisidir [33].

T3, T4'e kıyasla reseptörlere daha kuvvetli, plazma proteinlerine daha az bağlandığı için T4'ten daha etkilidir [34]. T4 ve T3'ün taşınmasında monokarboksilat taşıyıcılar (MCT) görev alır. Bu taşıyıcı grubundan olan MCT8'de bir mutasyon gelişmesi sonucunda, Allan-Herndon-Dudley sendromu adı verilen şiddetli nörolojik bir tablo oluşur [35].

## **2.4. Tiroid Hormonunun Fizyolojik Etkileri**

### **2.4.1. Tiroid Hormonunun Kalorijenik Etkileri**

Hormon seviyeleri artış gösterdiğinde Na<sup>+</sup> -K<sup>+</sup> + ATPaz enzimi aktifleşir ve testis, beyin ve dalağın dışındaki diğer dokularda oksijen tüketimi ve ısı artışı hızlanır. Isı artışı, T4'ün etkisiyle oluşup, birkaç günün ardından görece geç başlayıp hızla sona erer. Bu etki bazal metabolik hız (BMR) ile takip edilmekte olup, oksijen kullanımını değerlendirmede değerli bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Tiroid hormonlarındaki artışla paralel bir şekilde BMR %60-%100 oranında artabilmektedir [36].

### **2.4.2. Tiroid Hormonunun Merkezî Sinir Sistemi Üzerine Etkileri**

T3; nöronların gelişiminden, astrosit ve oligodentrositlerin farklılaşmasından ve nöroglial hücrelerin gelişmesinden sorumludur. Ayrıca mikroglial hücrelerin fagositoz ve migrasyonunda önemli rol oynar. Tiroid hücrelerin fonksiyonlarındaki bir bozukluk, nöronal ve glial hücrelerin fonksiyonlarını

etkiler [37].

#### **2.4.3. Tiroid Hormonunun Lipid ve Karbonhidrat Üzerine Etkileri**

Tiroid hormonları; hepatik glukoneogenez, glikojenaliz ve barsaklardan glukoz emilimini, vücudun ihtiyaç durumuna göre de kolesterol sentezini veyahut yıkımını ve lipolizi artırır. Hipertiroidide glukoz absorpsiyonu artar, glukoneojenez ve glikojenolizde de artış meydana gelir. LDL reseptörlerinde artışla birlikte LDL seviyesinde düşme meydana gelir. Hipotiroidide plazmanın kolesterolden arındırılmasında defekt oluşur, kolesterol miktarlarında ve LDL düzeyinde yükselme görülür [38].

Hipertiroidi durumunda, kişilerin bazal metabolizma hızı yükselmekte ve genellikle artan kalori alımı enerji tüketim hızını karşılayamadığından, bu durum kilo kaybıyla sonuçlanabilmektedir. Bununla birlikte, serum total kolesterol ve trigliserid seviyeleri, revers kolesterol taşınma yolağı ile artan klirens nedeniyle düşer ve yağ dokusundan lipoliz sebebiyle hepatik  $\beta$ -oksidasyon artar [39]. Hipertiroidide, yüksek hepatik lipid oksidasyonu ve oksidatif fosforilasyon, dokularda hasara neden olan reaktif oksijen iyonlarını oluşturabilir [40]. Kontrol edilmeyen ve/veya uzun süren hipertiroidi durumunda hepatit ve karaciğer yetmezliğinin olduğu bildirilmiştir. Bunlara ek olarak, hipertiroidi durumu glukoneogenez ve glikojenolizi tetikleme etkisine sahiptir. Hipertiroidi diyabeti olan kişilerde hipergliseminin ve kötü glisemik kontrolünün meydana gelebileceğı de bilinmekte olan bir gerçektir.

Tirotoksikozun ortaya çıkardığı karaciğer hasarı, hepatosellüler ve kolestatik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır:

Hepatosellüler açıdan; hepatik kan akışında yeterli artış oluşmaz, bununla birlikte dokulardaki artan oksijen ihtiyacından dolayı periventriküler, zon hipoksik görünüm alabilir. Periventriküler, fibrozise sebebiyet verebilir. ALT (alanin transaminaz) ve AST'de (aspartat transaminaz) yükselme olur. Tirotoksikoza sahip kişilerin %64'ünde ALP (alkalen fosfataz) artar. GGT'de (gama glutamil transaminaz) %17 ve bilirubinde %5 yükselme görülebilir [41, 42]. Hipotiroidi durumunda safra akımının azalmasına bağlı olarak kolestatik sarılığın meydana geldiğı ve safra kesesi taşlarının görülme sıklığının arttığı gözlenmiştir [43].

Hipotiroidizm saptanan kişilerde, hepatik düşük dansiteli lipoprotein reseptörü (LDL-R) ekspresyonundan kaynaklı hiperkolesterolemi vardır [44].

#### **2.4.4. Tiroid Hormonunun Nöromuskuler Etkileri**

Tiroid hormonları protein üretimini artırır. Hipertiroidili kişilerde proteoliz, kas kaybı, miyopati meydana gelir. Hipotiroidili kişilerde ise tam tersi bir durum mevcuttur. Kaslarda zayıflama ve atrofi oluşabilir, kreatin kinaz değeri normal olur, kas fibrillerinde hasar meydana gelmez. Myozin adenozin trifosfat etkisinin azalması, kasılmanın yavaşlamasına; sarkoplazmik retikulumda kalsiyumun geriye alınma hızında azalma da gevşemenin geç kalmasına sebebiyet verir [45].

#### **2.4.5. Tiroid Hormonunun Sempatik Etkileri**

Tiroid hormonları miyokard hücrelerinde, yağ dokuda ve lenfosit hücrelerinde beta adrenerjik reseptör sayısını artırırken, miyokardiyal alfa adrenerjik reseptör sayısını azaltır. Postreseptörlerde, katekolaminerjik reseptörlerin artışına neden olur. Hipertiroidili kişilerde beta adrenerjik reseptör duyarlılığını artırır [38].

#### **2.4.6. Tiroid Hormonunun Endotel ve Kardiyovasküler Etkileri**

Tiroid hormonları, THR- $\alpha$  ve THR- $\beta$  reseptörlerinin aracılığıyla endotel üzerinde etki gösterme özelliğine sahiptir. THR- $\alpha$  reseptörlerinin aktive edilmesi, koroner kan akışında artmaya neden olup direnci azaltır. Endotelial ve vasküler düz kas hücrelerinde NO (nitrik oksit) üretimini artırır. THR- $\beta$  reseptörlerinin aktive edilmesi de protein kinaz yolağını aktive ederek, anjiogenezizde etkili olur [46].

Hipertrioidi durumunda vazodilatasyon sonucunda periferik vasküler direnç yaklaşık %70 azalır; hipotiroidi durumunda ise vasküler direnç %50-60 civarında artar, kardiyak output ve endotelial NO azalır, vasküler direnç artar ve diastolik kan basıncı yükselir, nabız basıncı düşer. Tiroid hormonlarının diğer bir etkisi de renin anjiotensin sistemi üzerinedir. Renin substratları karaciğerde T3'ün uyarısına paralel şekilde ortaya çıktıkları için hipotiroidide renin seviyesinde azalma olur, diastolik kan basıncı artar [44]. Subklinik hipotiroidi de endotel disfonksiyonuna neden olur, diastolik kan basıncını artırır. Endotel disfonksiyonuna bağlı olarak da NO'nun sentezi ve salınımı azalır, aterom plağı meydana gelir ve bu plaklara bağlı olarak da iskemik kalp hastalıklarındaki

mortalite oranları artar [47]. Hipertiroidi durumunda kardiyak atım hacminde, ortalama sistolik ejeksiyon hızında ve koroner kan akımında yükselme görülebilir. Nabız basıncında genişleme, sistemik venöz dirençte azalma olur [48]. Hipertiroidi, hiperdinamik kardiyovasküler durumu etkileyip, LV (sol ventrikül) diastolik ve sistolik fonksiyonunu artırır, ventriküler gevşemeyi etkiler, aritmi yapabilir. Subklinik hipotiroidide LV diastolik fonksiyonunda bozulma olur, ateroskleroz ve MI riskinde artış görülür. Ancak tüm bu negatif sonuçlar, tiroid hormonlarının regüle edilmesiyle düzelir [49].

#### **2.4.7. Tiroid Hormonunun Gastrointestinal Etkileri**

Karaciğer, dolaşımdaki T3 ve T4'ü safra kanallarıyla barsağa iletir. Ayrıca mezenterik dolaşımdan da barsağa T3 ve T4 sekrete edilir [50]. Tiroid hormonlarında yükselmeye birlikte iştahta artma, ayrıca kilo kaybında ve barsak hareketlerinde artış görülür. İleri yaştaki hastalarda tirotoksikoz ile beraber anoreksi, bulantı, kusma ve kilo kaybı görülür. Hipotiroidide kilo alma, iştahta bozulma, kabızlık, karında şişlik görülebilir. Barsak hareketlerinde azalma ve psödoobstrüksiyon olabilir [45].

#### **2.4.8. Tiroid Hormonunun Yağ Metabolizmasına Etkileri**

Tiroid hormonlarının etkisiyle lipidlerin yağ dokudan mobilizasyonu ve hücrelerdeki yağ oksidasyonu artar [51]. Plazma serbest yağ asidi seviyesi yükselir. Tiroid hormonları, kolesterolün safraya salgılanma hızını artırıp, feçesle atılmasını sağlayarak plazma kolesterol düzeyini düşürür [52]. Tiroid hormonlarının arttığı hipertiroidi durumunda kandaki kolesterol, trigliserid ve fosfolipid seviyeleri azalırken hipotiroidide artar [5, 51]. Uzun dönemde hipotiroidide, karaciğerde yüksek miktarda yağ depolanarak, ateroskleroz gelişimine neden olur [52].

#### **2.5. Hipotiroidizm**

Hipotiroidizm, tiroid bezinin vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılamaya yetecek kadar tiroid hormonu salgılayamaması sonucunda oluşan tablodur. Tiroid bezinden kaynaklı yetersizlik, primer hipotiroidi; TSH yetersizliğine bağlı oluşan tablo, sekonder hipotiroidi; TRH yetersizliğine bağlı oluşan tablo ise tersiyer hipotiroidi olarak isimlendirilir.

### **2.5.1. Hipotiroidizm Epidemiyolojisi**

Primer hipotiroidizm tablosu yaygın olarak, bireylerin yüzde 5'inde görülür. Kadınlarda görülme oranı erkeklerde görülme oranından daha yüksektir. Beyazlar ve Latin Amerikalılar arasında daha sık görülür. Sekonder hipotiroidizm nadir görülen bir tablo olup, yaklaşık %1 oranında görülmektedir [53].

### **2.5.2. Hipotiroidizm Sebepleri**

#### **Primer Hipotiroidizm**

Sebepleri; tiroid dokusunun doğuştan yokluğu, tiroid dokusunun otoimmün yıkımı, otoimmün tiroidit (hashimoto tiroididi), tiroid dokusunun cerrahi olarak çıkarılması, radyoaktif iyot veya harici ışın radyasyonu alımı, tiroid dokusunun infiltratif yıkımı, iyot eksikliği, hormon sentezini bozan konjenital enzimatik nedenler, hormon üretim ve salgısının ilaçla inhibe edilmesidir.

#### **Sekonder Hipotiroidizm**

Sebepleri; hipotalamik bozukluklar, tümör (lenfoma, germinom, glioma), ışın alma öyküsü, enflamasyon (sarkoidoz, vaskülit), hipopituitarizm, kitlesel lezyonların varlığı, hipofiz cerrahi öyküsü, hipofiz radyasyonu, hemorajik apopleksi'dir (Sheehan sendromu) [54].

### **2.5.3. Hipotiroidizm Klinik Bulguları**

Hipotiroidizmin semptomları arasında yorgunluk, uyuşukluk, iştahsızlığa rağmen kilo alma, soğuğa tahammülsüzlük, ses kısıklığı, konstipasyon, hâlsizlik, miyalji, eklem ağrıları, parestezi, kuru cilt ve saç dökülmesi yer alır. Kadınlarda menoraji, amenore ve galaktore gelişebilir. Etkilenen kişiler, azalmış sosyallikle depresif ruh hâli yaşayabilir. Bilişsel etkileri hafızadaki hafif gecikmelerden deliryum, demans, nöbetler ve komaya kadar değişebilir. Bu semptomların çoğunun nonspesifik oluşu ve diğer hastalıklarda da görülmesi, hipotiroidi ile bağdaştırma açısından zordur. Çoğunlukla hipotiroidizm sinsi başlangıçlıdır. Hipotiroidizm ile ilişkili fiziksel bulgular, başlangıç yaşına ve hastalığın şiddetine göre değişir. Çocuklarda kilo alımıyla, erken gelişen veya gecikmiş ergenliğe bağlı olarak gecikmiş doğrusal büyüme ile ortaya çıkabilir.

İleri yaştaki hastalar bradikardi, diyastolik tansiyon yüksekliği ve hafif hipotermi ile başvurabilir.

Periferik vazokonstriksiyonun bir sonucu olarak cilt kaba, kuru, sarı ve soğuk olabilir. Saçlı deride yaygın incelme meydana gelebilir. Tırnaklar kırılabilir. Nörolojik muayenede yavaş, dizartik konuşma görülebilir. Boyun muayenesi bir dizi bulguyu ortaya çıkarabilir. Bu bölgedeki iyileşmiş servikal kesi izleri, tiroid dokusunun cerrahi olarak rezeksiyonunu gösterebilir. Otoimmün tiroiditte, tiroid bezi normal boyutta, yaygın olarak büyümüş veya palpe edilmesi zor olabilecek derecede atrofik olabilir.

#### **2.5.4. Subklinik Hipotiroidizm**

Laboratuvar bulgularında artmış TSH ve normal sT4 seviyeleri ile karakterizedir [55]. Kadın bireylerin %7,5'inde, erkek bireylerinse %4,4'ünde görülmektedir.

#### **2.5.5. Subklinik Hipotiroidizm Etiyolojisi**

Hashimoto tiroiditi, geçirilmiş veya geçirilmekte olan diğer tiroiditler (subakut, sessiz, postpartum), tiroid bezi hasarı (cerrahi, radyoterapi), amiodaron, radyokontrast ajanlar, lityum gibi ilaçlar, aşikâr hipotiroidinin yetersiz tedavisi, sarkoidoz, amiloidoz gibi infiltratif hastalıklar ve çevresel toksik ajanlar gibi birçok sebep subklinik hipotiroidiye neden olabilir. Subklinik hipotiroidinin aşikâr hipotiroidiye ilerleme riskinin yanında, ilerlemese dahi kardiyovasküler hastalıklara neden olabildiği bilinen bir gerçektir. Ateroskleroza, endotel hasarına neden olur. Arteriyal intima media kalınlığını artırarak yine kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Bunun dışında insülin direnci prevalansını artırarak, lipid metabolizma hasarı oluşturarak ve çeşitli koagülasyon faktörleri üzerinde, yüksek c reaktif protein üzerinde negatif sonuçlar doğurarak kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturduğuna dair çalışmalar devam etmektedir [56].

### **2.5.6. Subklinik Hipotiroidizmin Klinik Semptom ve Bulguları**

Subklinik hipotiroidi hastalığı genelde asemptomatik seyretmesine rağmen, hastaların yaklaşık %30'unda hipotiroidiyi düşündürecek bulgular bulunabilir [57, 58]. Katılımcı sayısının 25.862 olduğu bir çalışmada, subklinik hipotiroidili kişilerde ötiroid hastalara kıyasla daha fazla hipotiroidi semptomları; belirgin hipotiroidi olan kişilere kıyasla ise daha az semptom görüldüğü bildirilmiştir. Bu durum tiroid hormon seviyesiyle semptomlar arasındaki ilişkiyi de ortaya çıkarmıştır. Başka bir çalışmada subklinik hipotiroidi hastalarının, hipotiroidi bulgularını gösterme prevalansı yüksek çıkmış ve subklinik hipotiroidi hastalarının % 80'inde kilo alımında, %83'ünde hâlsizlikte ve %50'sinde anksiyete skorunda artış olduğu saptanmıştır [59]. Subklinik hipotiroidi olanların TSH düzeylerinin ötiroid olanlardakiyle karşılaştırıldığı plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada kognitif semptomların varlığı değerlendirmeye alınmış ve subklinik hipotiroidi olan hastalar ile ötiroid kişiler arasında kognitif fonksiyonların varlığı bakımından anlamlı fark saptanmamıştır [60]. Görüldüğü üzere subklinik hipotiroidi belirtileri ve şiddetleriyle ilgili çelişkili sonuçlar hâlâ devam etmektedir. Hipotiroidizm belirtilerinin varlığı, hastalığın ciddiyetine, süresine, tiroid hormon yetersizliğine, bireysel duyarlılığa bağlı olmakla beraber hastaların yaşı da hipotiroidi belirtilerinin meydana gelmesinde etkin bir rol oynayabilir. Tipik hipotiroidi bulguları yaşlı kişilerde, kronik hastalık varlığında, ilaç kullanım öyküsünde ve depresyonda daha sık ortaya çıkarken; belirti ve bulgular genç ve orta yaşlı subklinik hipotiroidili kişilerde daha az ortaya çıkar ve nonspesifiktir.

### **2.5.7. Subklinik Hipotiroidi ve Lipid Parametrelerine Etkisi**

Subklinik hipotiroidinin ateroskleroza yol açtığını ortaya koyan birden fazla çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda subklinik hipotiroidinin ateroskleroz patogenezindeki etkileri ortaya konmuştur. Kimi yayınlarda yüksek normal serum TSH seviyesinin bile serum lipid ve lipoprotein düzeyini arttırdığı bulunmuştur [61, 62]. TSH seviyesinin 1 mIU/ml artması; serum total kolesterol konsantrasyonunu bayanlarda 0.09 mmol/L (3.5 mg/dl), erkeklerde 0.16 mmol/L (6.2 mg/dl) artırmaktadır [63]. TSH ve LDL'nin arasında olan bu ilişki insülin direnci olan hastalarda daha da anlamlıdır [64]. Bunların yanında yaş, ırk,

cinsiyet ve lipid düşürücü ilaç kullanım durumuna göre ayarlandığında, subklinik hipotiroidizm kolesterol seviyelerinde, LDL seviyelerinde veya trigliserid seviyelerinde artma veya HDL seviyesinde düşmeyle ilişkilendirilmemiştir [63].

### **2.5.8. Subklinik Hipotiroidide Tanı ve Tedavi**

Subklinik hipotiroidizm tanısı laboratuvar testlerine dayanılarak koyulur. Tanı koyabilmek için TSH düzeyinin yüksek ve serum T4 değerinin normal aralıkta bulunması gerekir. Genel olarak, tiroid hastalığı için ilk tarama testi kanda TSH seviyesi ölçümüdür. Kandaki TSH konsantrasyonu artmışsa, subklinik hipotiroidizm tanısı koymadan önce serbest T4 ile beraber TSH'ye tekrar bakılmalıdır. Serum TSH konsantrasyonu geçici bir şekilde yükselebildiğinden, kesin tanı koymak için bir veya üç ay sonra kanda TSH seviyesine tekrar bakılmalıdır. Ancak infertilite tedavisi alan bayanlarda ve gebe olanlarda TSH ve serbest T4 ölçümü derhâl tekrarlanmalı ve artmış TSH'nin onaylanması durumunda T4 (levotiroksin) tedavisine derhâl başlanmalıdır.

Serum TSH'nin üst sınır değeriyle alakalı hâlâ süren fikir ayrılıkları mevcuttur. Kimi uzmanlar, tiroid hastalığı bulunmayan sağlıklı bireylerde gerçek üst değer in sadece 2,5 veya 3 mIU/L olduğunu söylerken; kimi uzmanlar da serum TSH seviyelerinin, antitroid antikörlerinin varlığından bağımsız bir şekilde, yaşa paralel olarak daha yüksek değerlere ulaştığını söylemektedirler [66]. Subklinik hipotiroidide hormon replasmanı sadece anormal tiroid fonksiyon testleri olan kişilere yapılmalıdır. Tedavinin gerekip gerekmediğini gösteren laboratuvar anormallikleri tartışma konusudur. Tedaviden önce önemli etkenlerden biri serum TSH seviyesidir. Genellikle  $TSH \geq 10$  mU/mL saptanan bütün bireylerin hormon replasman tedavisi alması gerektiği yönünde uzlaşmaya varılmıştır. Ancak TSH 4,5-10 mU/mL değerleri arasında olan kişilerde tedavi gerekliliği konusu hâlâ tartışmalıdır.

### **2.6. Plazma Lipoproteinleri ve Kan Lipidleri**

Kolesterol, steroid yapıda katı bir alkoldür. Kolesterol; safra asitleri, D vitamini ve steroid hormonlarının sentezlenmesinde, ayrıca hücre zarının yapımında da kullanılır. Plazmadaki kolesterolün %70'i yağ asitleri ile esterleşmiştir (ester

kolesterol), %30'u da serbest hâdedir. Triglisericid, kolesterol ve fosfolipidlerin farklı miktarlarda proteinle birleşmesi sonucunda meydana gelen lipoproteinler, suda çözünme özelliğine sahip oldukları için kanda taşınabilirler. Ultrasantrifüjdeki yoğunluklarına göre lipoproteinler; şilomikron, VLDL, IDL, LDL, HDL, Lp (a) olmak üzere gruplandırılırlar ve elektroforezdeki ayrılmalarına göre şilomikronlar (tok kişilerde görülür);  $\beta$  lipoprotein (LDL), pre  $\beta$  lipoprotein (VLDL),  $\alpha$  lipoprotein (HDL) olarak gruplandırılırlar.

Şilomikronlar barsak epitel hücrelerinde yapılır ve lenf akımına karışarak dolaşıma katılırlar. Bileşimlerinde oransal olarak triglisericidler daha fazla bulunurken, en az protein bulunur. Şilomikronlar, dolaşımda damar endotelinde bulunan lipoprotein lipaz enzimi etkisiyle, yapılarında bulunan triglisericidlerin büyük kısmını kaybederler; geriye şilomikron kalıntıları kalır. VLDL yapısında endojen triglisericid çok fazla vardır, karaciğerde yapılır, işlevi; karaciğerde yapılan triglisericid ve kolesterolü karaciğer dışı dokulara iletmektir. LDL, VLDL artığı olarak damar içinde yapılır. Karaciğer dışı dokularda ve karaciğerde bulunan reseptörlerine, yapısında bulunan Apo B-100 aracılığıyla bağlanarak yıkılır [67].

## **2.7. Dislipidemi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi**

Kolesterol hücre zarının yapısında, safra üretiminde yer alır ve steroid hormonlarının üretiminde kullanılır. Dokulara lazım olan kolesterol, Apolipoprotein B (Apo B) aracılığıyla işaretli lipoproteinler tarafından taşınır. Apolipoprotein B ile işaretlenmiş lipoproteinler, hücrelerin ihtiyacı olan kolesterolü intima tabakasından karşılar. İnflamasyon, oksidatif stres, endotel fonksiyonunda bir bozukluk veya dolaşımda artan Apo B ile işaretli lipoproteinlerin varlığı, lipoproteinlerin intima tabakasına daha fazla girmesine sebep olur, bu da lipoproteinlerin makrofaj hücreleri tarafından fagositozuna neden olur [68]. Buradaki makrofaj hücreleri kalsifikasyona uğrayıp, ardından nekroza uğrarlar ve intima tabakasında birikmeye başlarlar. Buradaki birikime yağlı çizgilenme adı verilir. Oluşan bu yağlı çizgilenmeler aterosklerozun başlangıcını meydana getirir. Yağlı çizgilenme, yüksek riskli yaşam biçimine sahip bireylerde çocukluk döneminden itibaren görülmeye başlar. Ateroskleroz oluşumu ve kardiyovasküler patolojilerin ortaya çıkmasında; Apolipoprotein B

içeren liprotein miktarı, maruziyet süresi, eşlik eden başka risk faktörlerinin sayısı ve şiddeti belirleyici rol oynayabilmektedir. Ancak ortamda Apo B içeren lipoproteinler yoksa aterosklerozun oluşmayacağı da kesin bir şekilde ortaya konmuştur [69].

Dolaşımda bulunan Apo B içeren lipoproteinlerin çoğunu (>%90) düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oluşturur. Bu sebepten ötürü pratikte LDL içindeki kolesterol miktarını ölçerek, dolaşımdaki LDL seviyesi tespit edilir. Özetle Apo B içeren tüm lipoproteinleri temsilen LDL seviyesi tespit edilmiş olur. Ancak Tip 2 DM ve metabolik sendromu olan kişilerde sık görülen aterojenik dislipidemide LDL-K ölçümüyle LDL miktarını belirlemek yanlış sonuç verebilir. Bu vakalarda LDL partikülleri küçük ve yoğundur, ayrıca içerdikleri kolesterol miktarı LDL sayılarını doğru göstermez. Aterojenik dislipidemide LDL dışında, çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL), orta yoğunluklu lipoproteinlerin (IDL) ve bunların artıklarının sayısı da artar. Mendelyen çalışmalar, prospektif kohortlar veya randomize kontrollü çalışmalar LDL-K seviyesinin aterosklerozun oluşumundaki büyük önemini göstermiştir [69].

## **2.8. Birinci Basamakta Dislipidemi Tedavisinde Sorunlar**

Ülkemizde birinci basamakta görev yapmakta olan aile hekimlerinden, değerlendirmek zorunda oldukları yetişkinlerde KAH açısından SCORE-Türkiye ölçeğiyle risk değerlendirmesinde bulunmaları istenmiştir [70]. Bunun sonucunda; düşük (<%1) riskli kişilerin sağlıklı yaşam biçimine yönlendirilmeleri yapılarak takibi önerilmekte, orta (%1-4) riskli ve eşlik eden HT veya hiperlipidemisi olan bireylere yaşama tarzı önerilerine ek olarak uygun farmakolojik tedavilerin de verilmesi önerilmektedir. Ancak burada şöyle bir sorun ortaya çıkmaktadır. Birinci basamaktaki hekimlerin statin, kolestiramin, ezetimib, fibrik asit türevleri ve niasin grubu ilaçlarını reçete edebilmesi hakkında, Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) ile belirlenmiş kurullarca ilaçların geri ödemesi için önce uzman bir hekim tarafından raporlarının çıkarılması gerekmektedir. Ancak bu şekilde, birinci basamakta çalışmakta olan hekimlerce ilaçlar reçete edilebilmektedir. Yüksek (%5-9) ve çok yüksek ( $\geq$ %10) riskli bireylerinse yaşama biçimi önerilerine ek olarak, mümkünse uygun tedavilere de

başlanıp, ileri tetkik ve tedavi amacıyla uzman hekime yönlendirilmeleri tavsiye edilmektedir.



## BÖLÜM 3

### GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel tipte yapılan bu araştırmaya, Ağustos 2019-Ağustos 2023 tarihleri arasında Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniğine başvurmuş olan hastalar dâhil edilmiştir. Hasta kayıtları, hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak taranmıştır. Tiroid fonksiyon testleri ve lipid parametreleri incelenmiş 18-55 yaş arası hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Hastalar subklinik hipotiroidisi olan ve subklinik hipotiroidisi olmayan kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. SH tanılı 785 hasta ve 1.175 kontrol grubu hasta tespit edilmiş olup, dışlama kriterlerine uyanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Subklinik hipotiroidi grubu dışlama kriterleri:

- DM tanısı olanlar
- HT tanısı olanlar
- Malignite öyküsü olanlar
- Gebelik durumu olanlar
- Ailesel dislipidemi tanısı olanlar
- Dislipidemi nedeniyle ilaç kullanım öyküsü olanlar
- Tiroid hormon düzeylerini etkileyecek ilaç kullanım öyküsü olanlar

Kontrol grubu dışlama kriterleri:

- DM tanısı olanlar
- HT tanısı olanlar
- Malignite öyküsü olanlar
- Gebelik durumu olanlar
- Ailesel dislipidemi tanısı olanlar
- Dislipidemi nedeniyle ilaç kullanım öyküsü olanlar
- Tiroid hormon düzeylerini etkileyecek ilaç kullanım öyküsü olanlar

Bu doğrultuda belirtilen tarih aralığında TSH, T4 ve lipid paneli bakılmış, TSH düzeyi  $\geq 4.5$  mIU/mL üzerinde ve normal sT4 değerine sahip olan 124'ü kadın ve 24'ü erkek olmak üzere toplam 148 kişi hasta grubu olarak çalışmaya dâhil

edildi. Subklinik hipotiroidisi olmayan ve dışlama kriterlerini sağlayan 148 kişi de kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edildi. Retrospektif olarak sonuçlarına bakılan 296 kişinin açlık kan şekeri, glikolize hemoglobin A1C, tiroid fonksiyon testleri ve kan lipid düzeyleri incelendi.

Araştırmamızın hipotezleri aşağıdaki gibidir:

H0 hipotezi: Subklinik hipotiroidide kan lipid düzeyleri etkilenmemiştir.

H1 hipotezi: Subklinik hipotiroidide kan lipid düzeyleri etkilenmiştir.

Subklinik hipotiroidinin serum lipid düzeyleri üzerindeki etkisini tespit etmek amacıyla her iki gruptaki kişilerin serum lipid değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca serum lipid düzeylerindeki değişikliğin, TSH seviyesine bağlı olup olmadığını tespit etmek için serum lipid düzeyleri ile TSH arasındaki korelasyon incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik özellikleri ve açlık kan şekeri, TG, TK, HDL, LDL, VLDL, HbA1c, TSH ve T4 değerleri hastane otomasyon sistemi kullanılarak elde edildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve/veya median (min-maks), kategorik veriler ise sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normallik analizleri, Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği Testi ile yapıldı. Veriler normal dağılıma uygun çıktığı durumlarda Student's T Testi, uymadığı durumlarda Mann Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik veriler arasındaki farkın değerlendirilmesi Ki-kare Testi ile yapıldı. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişki Pearson Korelasyon Testi ile test edildi. Subklinik hipotiroidi hastalarında TSH, trigliserid ve VLDL değerleri için kesim (cut-off) değerleri, Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Tip 1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar, testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı. Analizler IBM SPSS versiyon 27.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) üzerinde yapılarak, istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BÖLÜM 4

### BULGULAR

Kontrol grubu ve subklinik hipotiroidi grubu arasında yaş ve cinsiyet oranları açısından anlamlı farklar yoktu ve p değerleri sırasıyla  $p=0.158$  ve  $p=1.000$  olarak bulundu. Subklinik hipotiroidi grubunda TSH, trigliserid ve VLDL ortalamalarının (sırasıyla  $7,15\pm 2,51$ ,  $144,30\pm 80,21$  ve  $28,55\pm 14,71$ ); kontrol grubuna göre (sırasıyla  $1,98\pm 0,90$ ,  $118,33\pm 50,54$  ve  $23,89\pm 10,73$ ) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu tespit edildi ve sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p=0.001$  ve  $p=0.002$  olarak bulundu. Gruplar arasında sT4, T. kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri açısından anlamlı farklar saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 1).

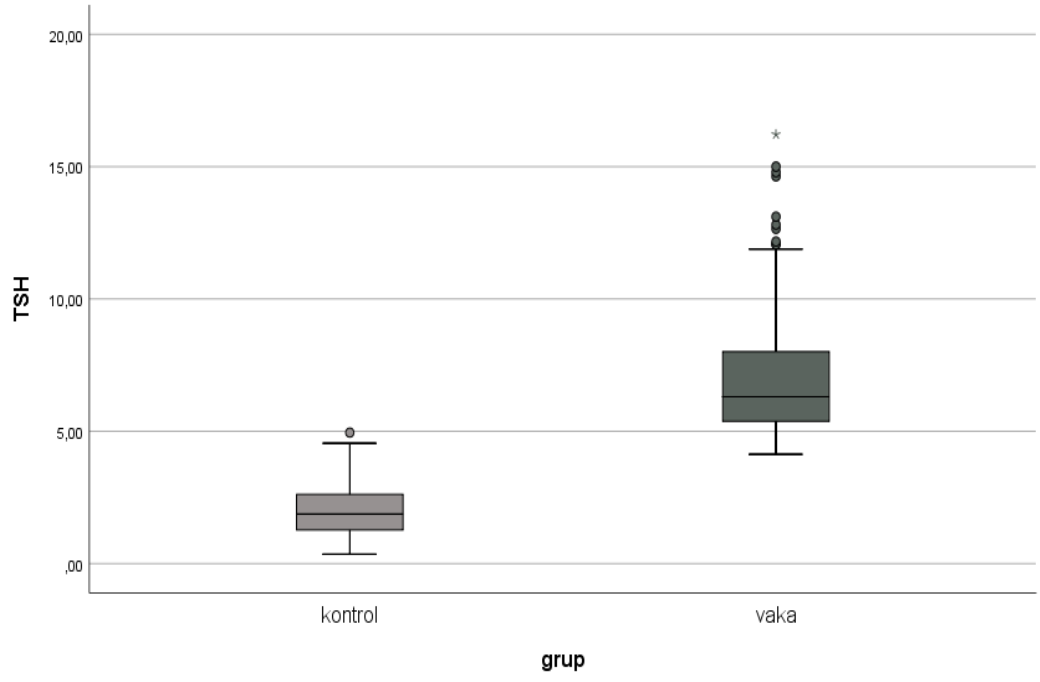
**Tablo 1.** Gruplara ait bazı demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=148)	Subklinik hipotiroidi grubu (n=148)	<i>p</i>
Yaş (Ort±Ss)	45 (19-53)	45 (24-54)	0.158*
Cinsiyet (n,%)			
Kadın	124 (83,8)	124 (83,8)	1.000**
Erkek	24 (16,2)	24 (16,2)	
TSH (Ort±Ss)	1,98±0,90	<b>7,15±2,51</b>	<b>&lt;0.001**</b> *
sT4 (Ort±Ss)	1,17±0,15	1,13±0,14	0.052***
T. KOLESTEROL (Ort±Ss)	185,43±34,80	190,58±35,49	0.210***
TRİGLİSERİD (Ort±Ss)	118,33±50,54	<b>144,30±80,21</b>	<b>0.001***</b>
HDL (Ort±Ss)	51,69±11,66	49,70±11,60	0.143***
LDL (Ort±Ss)	109,76±31,30	111,51±33,56	0.643***
VLDL (Ort±Ss)	23,89±10,73	<b>28,55±14,71</b>	<b>0.002***</b>

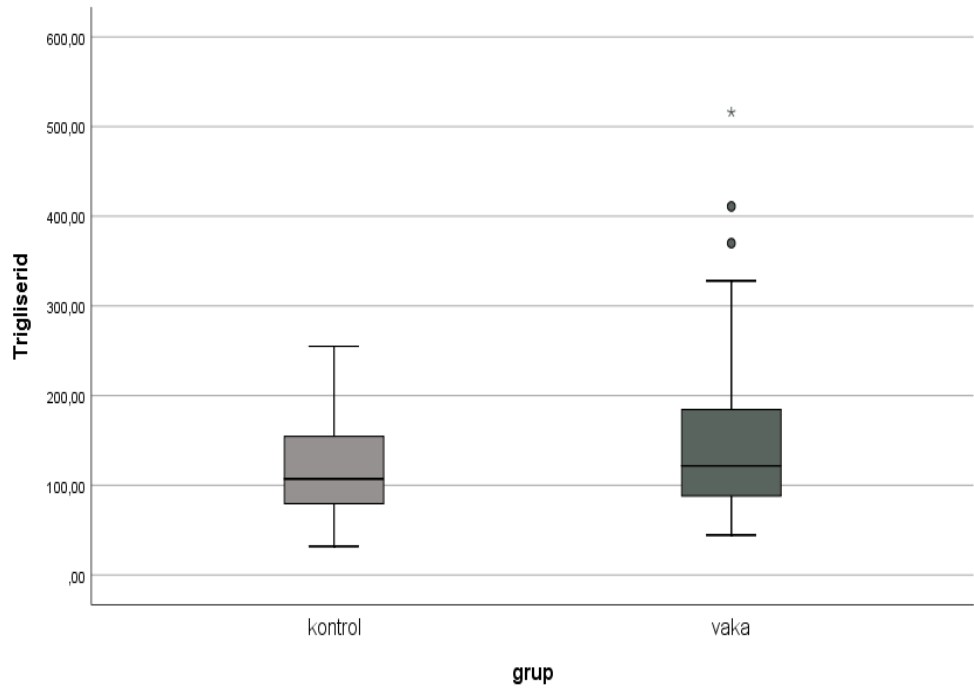
\* Mann Whitney U Testi

\*\* Ki-Kare Testi

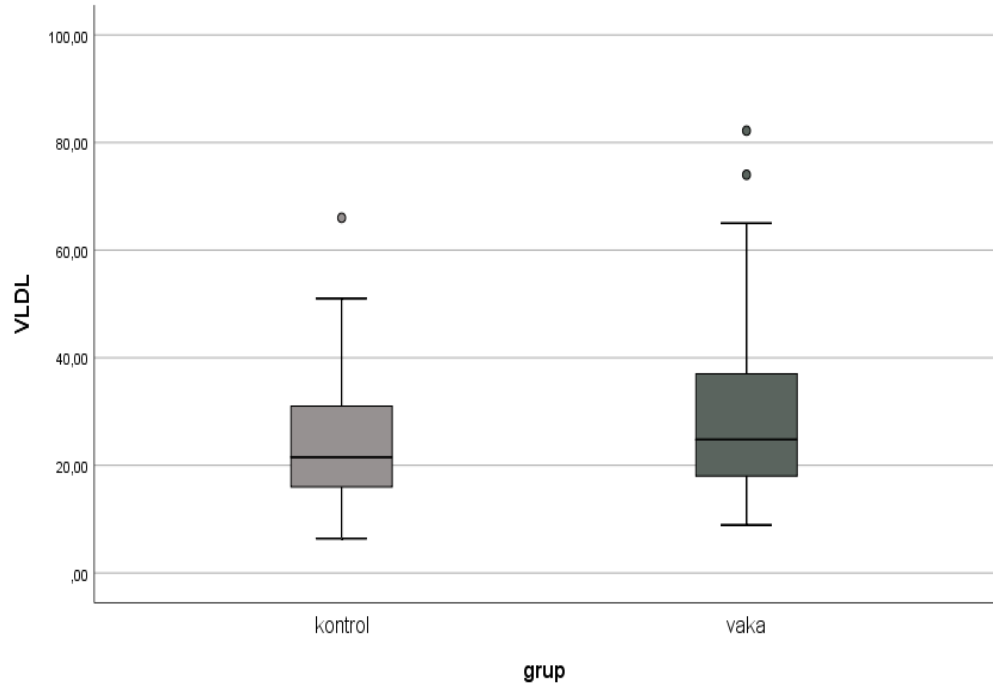
\*\*\* Student's T Testi



Şekil 1. Gruplara ait TSH düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 2. Gruplara ait trigliserid düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 3. Gruplara ait VLDL düzeylerinin karşılaştırılması

## Korelasyonlar

Kontrol grubunda serum TSH ve sT4 düzeyleri ile serum lipid parametreleri arasında anlamlı korelasyonlar saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Kontrol grubunda serum TSH ve sT4 düzeyinin serum lipid parametreleri ile korelasyonu

		<b>TSH</b>	<b>sT4</b>
<b>T. KOLESTEROL</b>	<b>r</b>	,144	,123
	<b>p</b>	,080	,136
	<b>N</b>	148	148
<b>TRİGLİSERİD</b>	<b>r</b>	-,073	,086
	<b>p</b>	,375	,301
	<b>N</b>	148	148
<b>HDL</b>	<b>r</b>	,144	-,026
	<b>p</b>	,082	,750
	<b>N</b>	148	148
<b>LDL</b>	<b>r</b>	,130	,120
	<b>p</b>	,116	,148
	<b>N</b>	148	148
<b>VLDL</b>	<b>r</b>	-,085	,101
	<b>p</b>	,307	,220
	<b>N</b>	148	148
* Pearson Korelasyon Testi			

Subklinik hipotiroidi grubunda serum TSH düzeyleri ile HDL düzeyleri arasında, negatif yönde veya önemsiz derecede kuvvetli ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edildi ( $r=-0.220$ ,  $p=0.007$ ). TSH ve sT4 düzeyleri ile diğer serum lipid parametreleri arasında anlamlı korelasyonlar saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Subklinik hipotiroidi grubunda serum TSH ve sT4 düzeyinin serum lipid parametreleri ile korelasyonu

		<b>TSH</b>	<b>sT4</b>
<b>T. KOLESTEROL</b>	<b>r</b>	-,117	-,041
	<b>p</b>	,158	,621
	<b>N</b>	147	147
<b>TRİGLİSERİD</b>	<b>r</b>	,137	-,037
	<b>p</b>	,097	,651
	<b>N</b>	148	148
<b>HDL</b>	<b>r</b>	<b>-0,220*</b>	,034
	<b>p</b>	<b>0.007</b>	,678
	<b>N</b>	148	148
<b>LDL</b>	<b>r</b>	-,106	-,035
	<b>p</b>	,198	,670
	<b>N</b>	148	148
<b>VLDL</b>	<b>r</b>	,105	,007
	<b>p</b>	,207	,933
	<b>N</b>	146	146
* Pearson Korelasyon Testi			

Kontrol grubunda yaş ile serum TSH, sT4 ve serum lipid parametreleri arasında anlamlı korelasyonlar saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4)

**Tablo 4.** Kontrol grubunda yaş ile serum TSH, sT4 ve lipid parametrelerinin korelasyonu

		<b>Yaş</b>
<b>TSH</b>	<b>r</b>	,082
	<b>p</b>	,321
	<b>N</b>	148
<b>sT4</b>	<b>r</b>	-,042
	<b>p</b>	,610
	<b>N</b>	148
<b>T. KOLESTEROL</b>	<b>r</b>	,181*
	<b>p</b>	,027
	<b>N</b>	148
<b>TRİGLİSERİD</b>	<b>r</b>	,040
	<b>p</b>	,631
	<b>N</b>	148
<b>HDL</b>	<b>r</b>	,121
	<b>p</b>	,141
	<b>N</b>	148
<b>LDL</b>	<b>r</b>	,145
	<b>p</b>	,079
	<b>N</b>	148
<b>VLDL</b>	<b>r</b>	,033
	<b>p</b>	,690
	<b>N</b>	148
* Pearson Korelasyon Testi		

Subklinik hipotiroidi grubunda yaş ile T. kolesterol, trigliserid ve VLDL düzeyleri arasında pozitif yönde, düşük veya önemsiz derecede kuvvetli ancak istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu tespit edildi (sırasıyla  $r=0.312$ ,  $p<0.001$ ,  $r=0.266$ ,  $p=0.001$ ,  $r=0.268$ ,  $p=0.001$ ). Yaş ile TSH ve sT4, HDL ve LDL düzeyleri arasında anlamlı korelasyonlar saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Subklinik hipotiroidi grubunda yaş ile serum TSH, sT4 ve lipid parametrelerinin korelasyonu

		<b>Yaş</b>
<b>TSH</b>	<b>r</b>	,091
	<b>p</b>	,271
	<b>N</b>	148
<b>sT4</b>	<b>r</b>	-,067
	<b>p</b>	,418
	<b>N</b>	148
<b>T. KOLESTEROL</b>	<b>r</b>	0.312
	<b>p</b>	<b>&lt;0.001*</b>
	<b>N</b>	147
<b>TRİGLİSERİD</b>	<b>r</b>	0.266
	<b>p</b>	<b>0.001*</b>
	<b>N</b>	148
<b>HDL</b>	<b>r</b>	,011
	<b>p</b>	,890
	<b>N</b>	148
<b>LDL</b>	<b>r</b>	,126
	<b>p</b>	,128
	<b>N</b>	148
<b>VLDL</b>	<b>r</b>	0.268

	<i>p</i>	<b>0.001*</b>
	<b>N</b>	146
* Pearson Korelasyon Testi		

Kontrol grubunda yer alan kadın hastalarda HDL düzeylerinin ( $52,51\pm 11,81$ ), erkeklere göre ( $47,45\pm 10,08$ ) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu tespit edildi ( $p=0.036$ ). Diğer parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 6).

T

a	b	Kadın (n=124)	Erkek (n=24)	<i>p</i>
1	TSH	1,98±0,89	2,02±0,94	0.848*
6	sT4	1,16±0,15	1,18±0,14	0.600*
.	T. KOLESTEROL	186,55±35,37	179,66±31,77	0.377*
	TRİGLİSERİD	116,60±50,57	127,27±50,53	0.346*
K	HDL	52,51±11,81	47,45±10,08	<b>0.036*</b>
o	LDL	110,47±31,75	106,12±29,25	0.535*
n	VLDL	23,25±10,15	27,21±13,06	0.098*

\* Student's T Testi

1 grubunda cinsiyete göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Subklinik hipotiroidi grubunda yer alan kadın hastalarda sadece HDL düzeylerinin ( $50,84\pm 11,22$ ), erkeklere göre ( $43,83\pm 11,98$ ) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu ( $p=0.006$ ); buna karşın sT4, trigliserid ve VLDL düzeylerinin ise erkek hastalarda (sırasıyla  $1,23\pm 0,20$ ,  $189,63\pm 111,88$  ve  $35,90\pm 17,37$ ), kadınlara göre (sırasıyla  $1,11\pm 0,12$ ,  $135,53\pm 69,79$  ve  $27,10\pm 13,76$ ) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu tespit edildi ve sırasıyla  $p=0.008$ ,  $p=0.002$  ve  $p=0.007$  olarak bulundu. Diğer parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Subklinik hipotiroidi grubunda cinsiyete göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	<b>Kadın (n=124)</b>	<b>Erkek (n=24)</b>	<b>p</b>
<b>TSH</b>	7,08±2,51	7,54±2,55	0.412*
<b>sT4</b>	1,11±0,12	<b>1,23±0,20</b>	<b>0.008*</b>
<b>T. KOLESTEROL</b>	189,00±35,15	198,65±36,88	0.225*
<b>TRİGLİSERİD</b>	135,53±69,79	<b>189,63±111,88</b>	<b>0.002*</b>
<b>HDL</b>	<b>50,84±11,22</b>	43,83±11,98	<b>0.006*</b>
<b>LDL</b>	109,71±32,18	120,85±39,43	0.137*
<b>VLDL</b>	27,10±13,76	<b>35,90±17,37</b>	<b>0.007*</b>

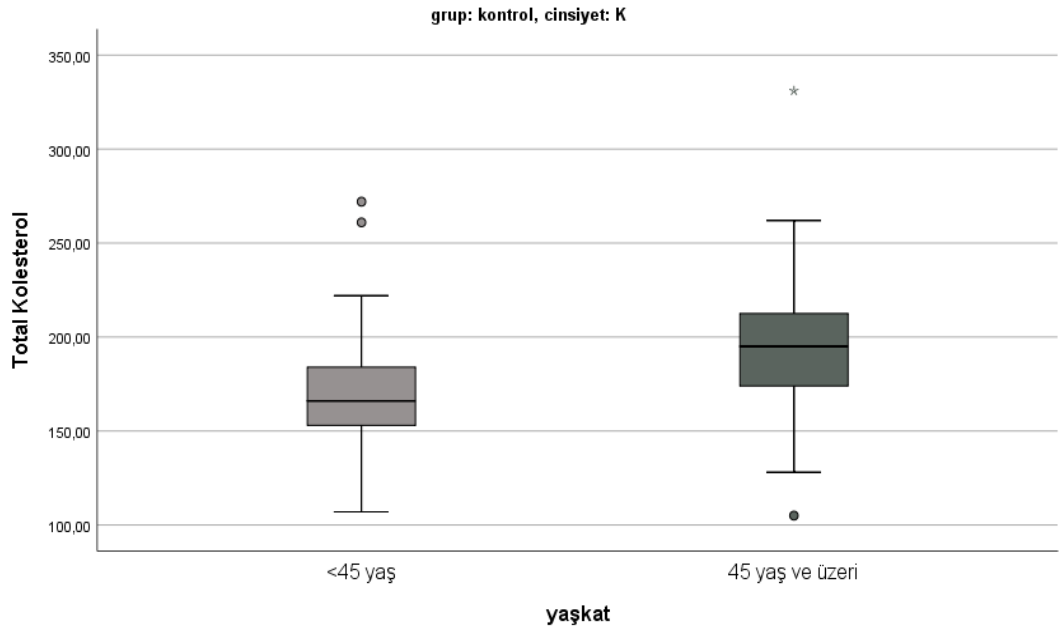
\* Student's T Testi

Kontrol grubunda yer alan kadın hastalarda;  $\geq 45$  yaş hastaların T. kolesterol ve LDL düzeylerinin (sırasıyla 194,63±34,89 ve 116,65±32,64), <45 yaş hastalara göre (sırasıyla 172,38±31,88 ve 99,62±27,21) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu tespit edildi, sırasıyla p=0.001 ve p=0.004 olarak bulundu. Diğer parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 8).

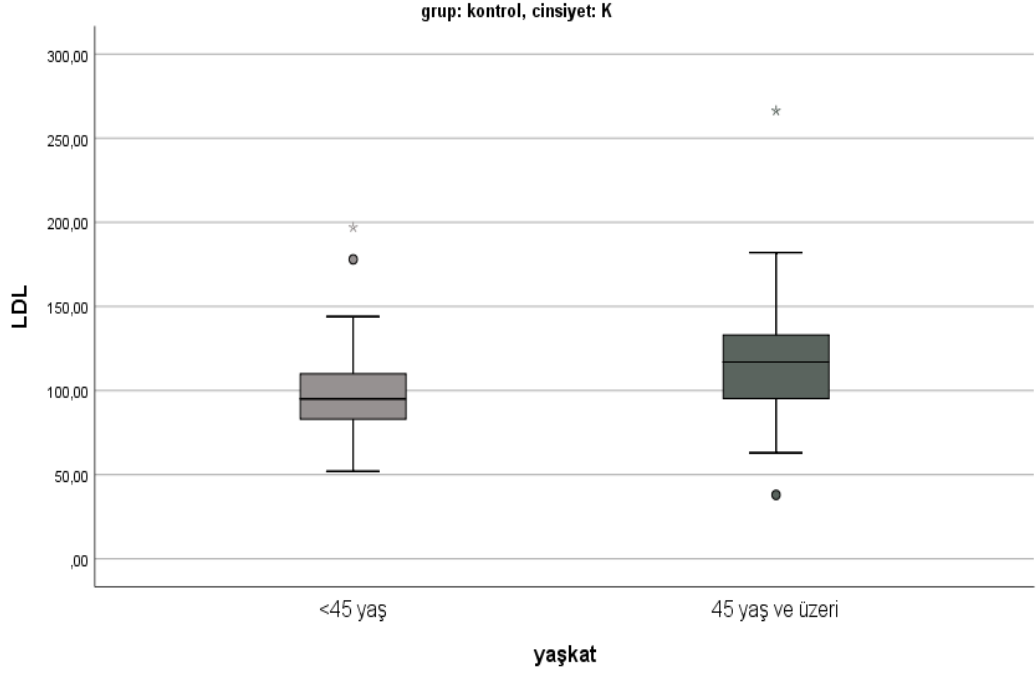
**Tablo 8.** Kontrol grubunda kadın hastalarda yaşa göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	<45 yaş (n=45)	≥45 yaş (n=79)	<i>p</i>
<b>TSH</b>	1,87±0,80	2,04±0,94	0.315*
<b>sT4</b>	1,15±0,17	1,17±0,14	0.609*
<b>T. KOLESTEROL</b>	172,38±31,88	<b>194,63±34,89</b>	<b>0.001*</b>
<b>TRİGLİSERİD</b>	107,24±48,41	121,93±51,29	0.120*
<b>HDL</b>	51,06±10,45	53,34±12,51	0.304*
<b>LDL</b>	99,62±27,21	<b>116,65±32,64</b>	<b>0.004*</b>
<b>VLDL</b>	21,38±9,70	24,31±10,31	0.123*

\* Student's T Testi



**Şekil 4.** Kontrol grubunda kadın hastalarda yaşa göre total kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması



**Şekil 5.** Kontrol grubunda kadın hastalarda yaşa göre LDL kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması

Kontrol grubunda erkek hastalarda yaşa göre laboratuvar bulguları açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Kontrol grubunda erkek hastalarda yaşa göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	<45 yaş (n=10)	≥45 yaş (n=14)	<i>p</i>
<b>TSH [median (min-maks)]</b>	1,59 (0,70-3,93)	1,98 (0,48-3,28)	0.752*
<b>sT4 [median (min-maks)]</b>	1,26 (1,03-1,54)	1,11 (0,93-1,35)	0.371*
<b>T. KOLESTEROL [median (min-maks)]</b>	170,5 (139-243)	185,5 (132-240)	1.000*
<b>TRİGLİSERİD [median (min-maks)]</b>	143,5 (49-206)	107 (65-223)	0.341*
<b>HDL [median (min-maks)]</b>	47,5 (31-66)	47,5 (34-72)	0.752*
<b>LDL [median (min-maks)]</b>	100,9 (61-159)	110 (53-165)	0.585*
<b>VLDL [median (min-maks)]</b>	28,5 (11-41)	21,5 (13-66)	0.585*

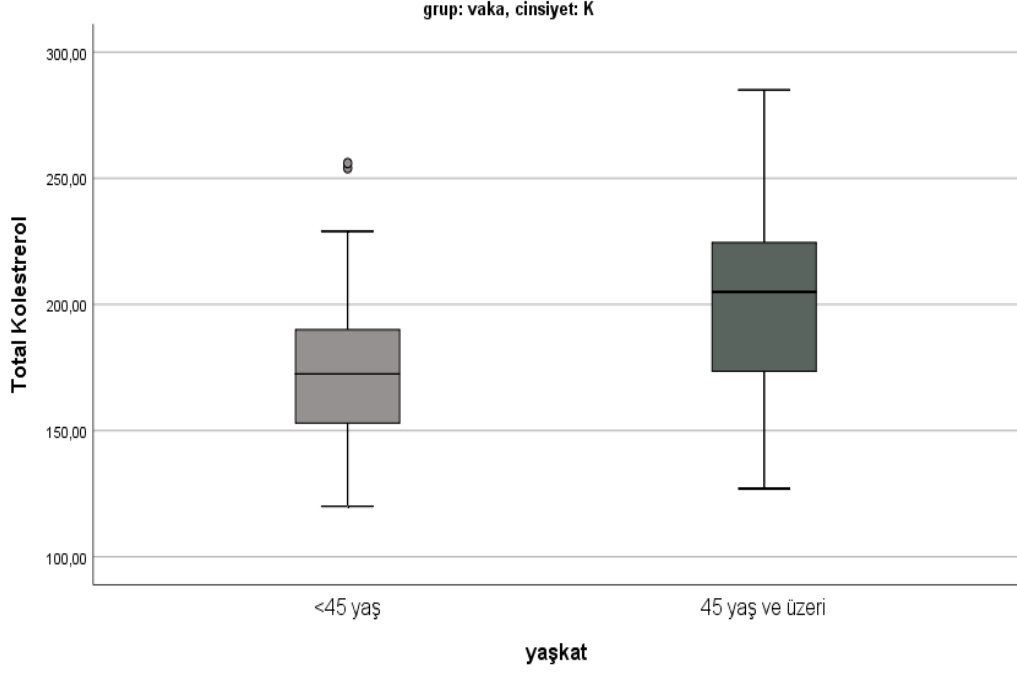
\* Mann Whitney U Testi

Subklinik hipotiroidi grubunda yer alan kadın hastalarda;  $\geq 45$  yaş hastaların T. kolesterol, trigliserid, LDL ve VLDL düzeylerinin (sırasıyla 202,42 $\pm$ 35,43, 146,41 $\pm$ 69,69, 119,25 $\pm$ 32,11 ve 29,21 $\pm$ 13,49), <45 yaş hastalara göre (sırasıyla 172,38 $\pm$ 31,88 ve 99,62 $\pm$ 27,21) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek ve sırasıyla p=0.001, p<0.020, p=0.001 ve p=0.019 olarak bulundu. sT4 düzeylerinin ise anlamlı şekilde düşük düzeylerde olduğu tespit edildi: 1,08 $\pm$ 0,10 ve 1,14 $\pm$ 0,13 (p=0.006). Diğer parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 10).

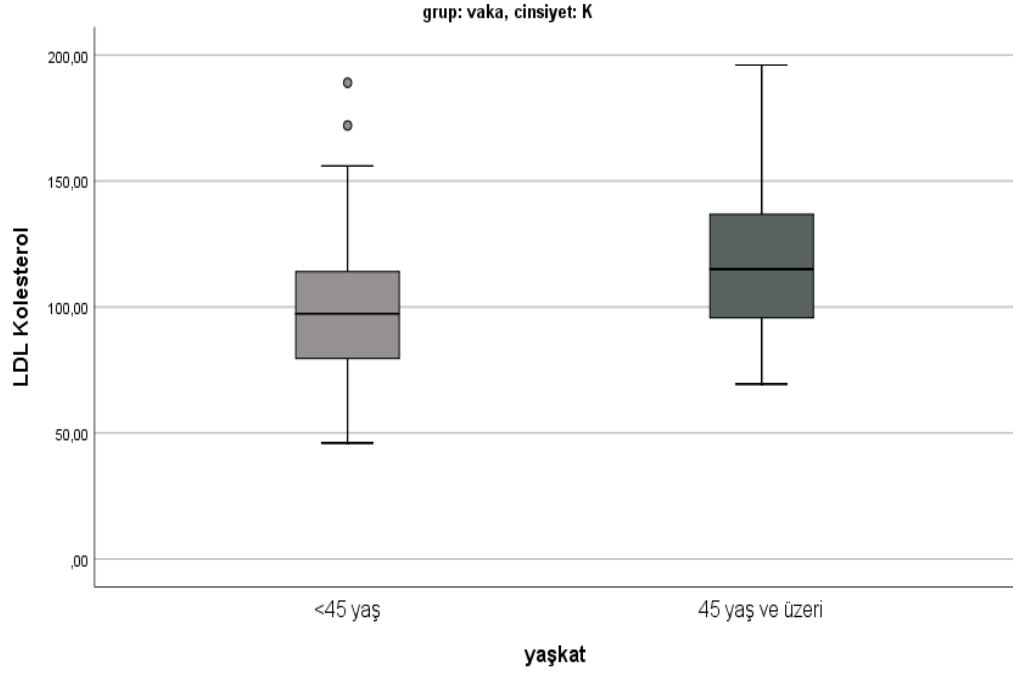
**Tablo 10.** Subklinik hipotiroidi grubunda kadın hastalarda yaşa göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	<45 yaş (n=45)	$\geq 45$ yaş (n=79)	p
<b>TSH</b>	6,82 $\pm$ 2,50	7,33 $\pm$ 2,51	0.258*
<b>sT4</b>	<b>1,14<math>\pm</math>0,13</b>	1,08 $\pm$ 0,10	<b>0.006*</b>
<b>T. KOLESTEROL</b>	174,91 $\pm$ 29,01	<b>202,42<math>\pm</math>35,43</b>	<b>&lt;0.001*</b>
<b>TRİGLİSERİD</b>	124,28 $\pm$ 68,65	<b>146,41<math>\pm</math>69,69</b>	<b>0.020*</b>
<b>HDL</b>	50,04 $\pm$ 11,58	51,61 $\pm$ 10,89	0.438*
<b>LDL</b>	99,86 $\pm$ 29,38	<b>119,25<math>\pm</math>32,11</b>	<b>0.001*</b>
<b>VLDL</b>	24,92 $\pm$ 13,80	<b>29,21<math>\pm</math>13,49</b>	<b>0.019*</b>

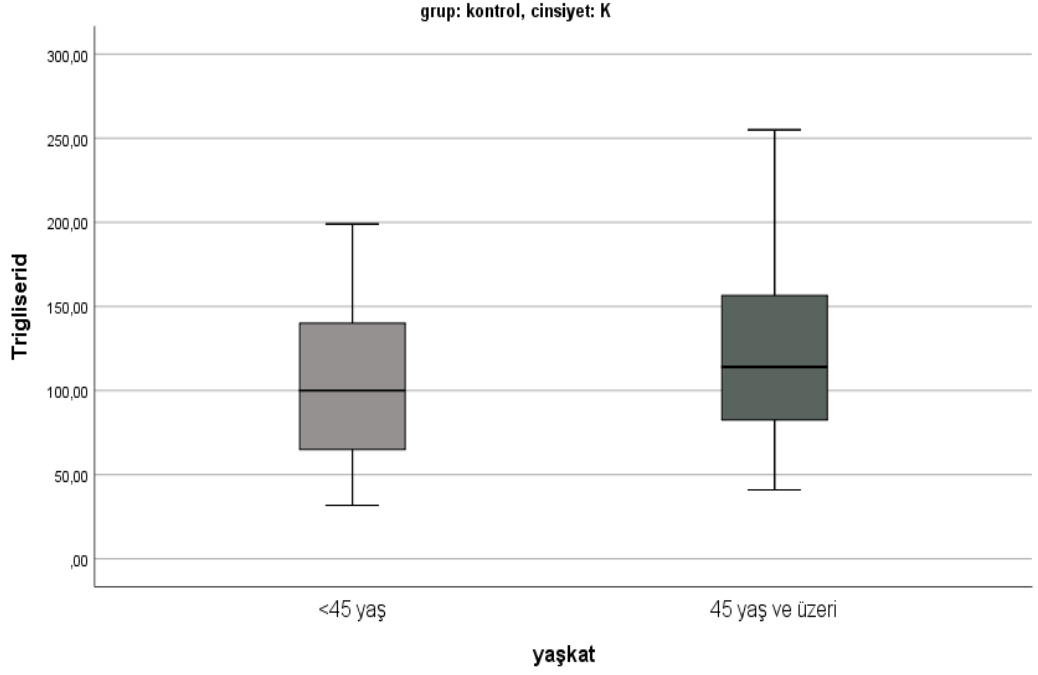
\* Student's T Testi



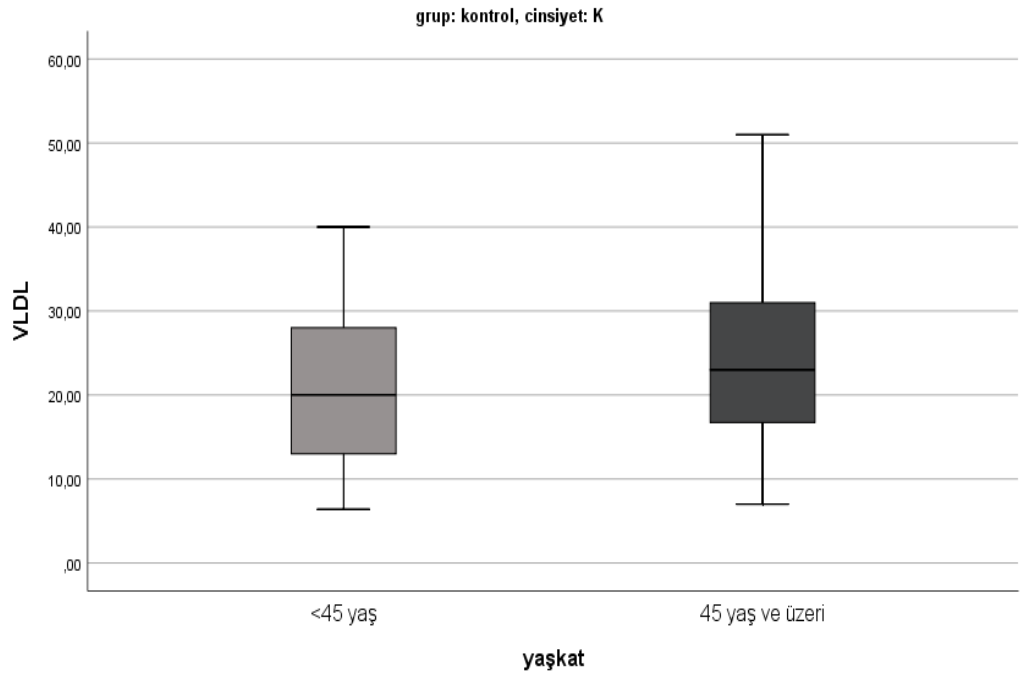
Şekil 6. Subklinik hipotiroidi grubunda kadın hastalarda yaşa göre total kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 7. Subklinik hipotiroidi grubunda kadın hastalarda yaşa göre LDL kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması



**Şekil 8.** Subklinik hipotiroidi grubunda kadın hastalarda yaşa göre trigliserid düzeylerinin karşılaştırılması



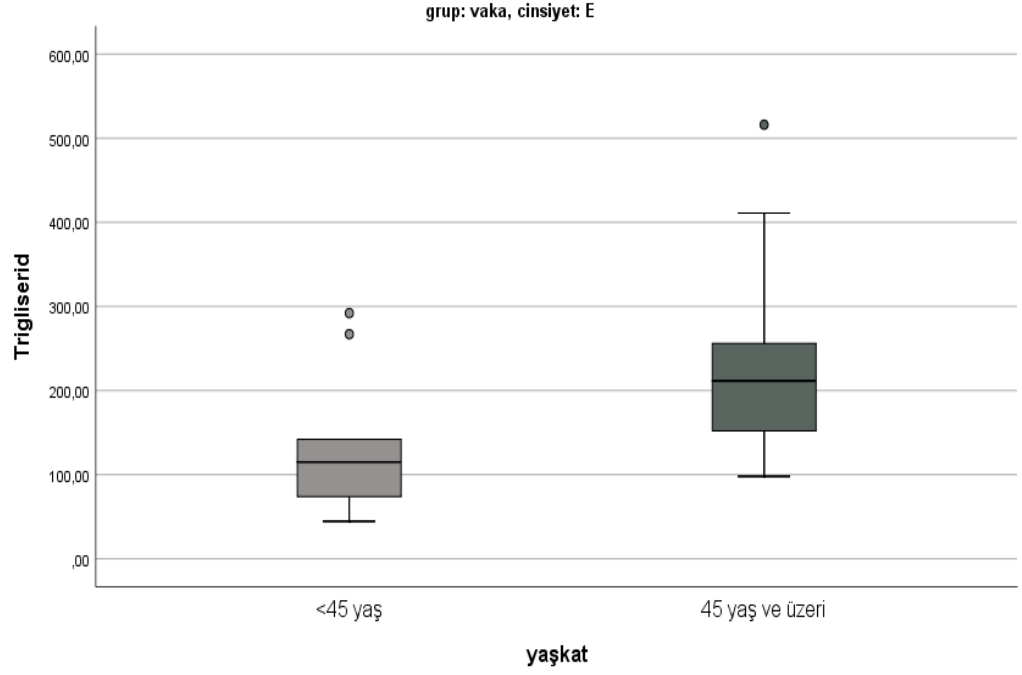
**Şekil 9.** Subklinik hipotiroidi grubunda kadın hastalarda yaşa göre VLDL düzeylerinin karşılaştırılması

Subklinik hipotiroidi grubunda yer alan erkek hastalarda;  $\geq 45$  yaş hastaların trigliserid ve VLDL düzeylerinin sırasıyla 211,5 (98-516) ve 42,4 (19,6-82,2),  $< 45$  yaş hastalara göre sırasıyla 115 (44,5-292) ve 23 (8,9-58,4) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek ve sırasıyla  $p=0.022$  ve  $p=0.036$  olarak bulundu. Diğer parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 11).

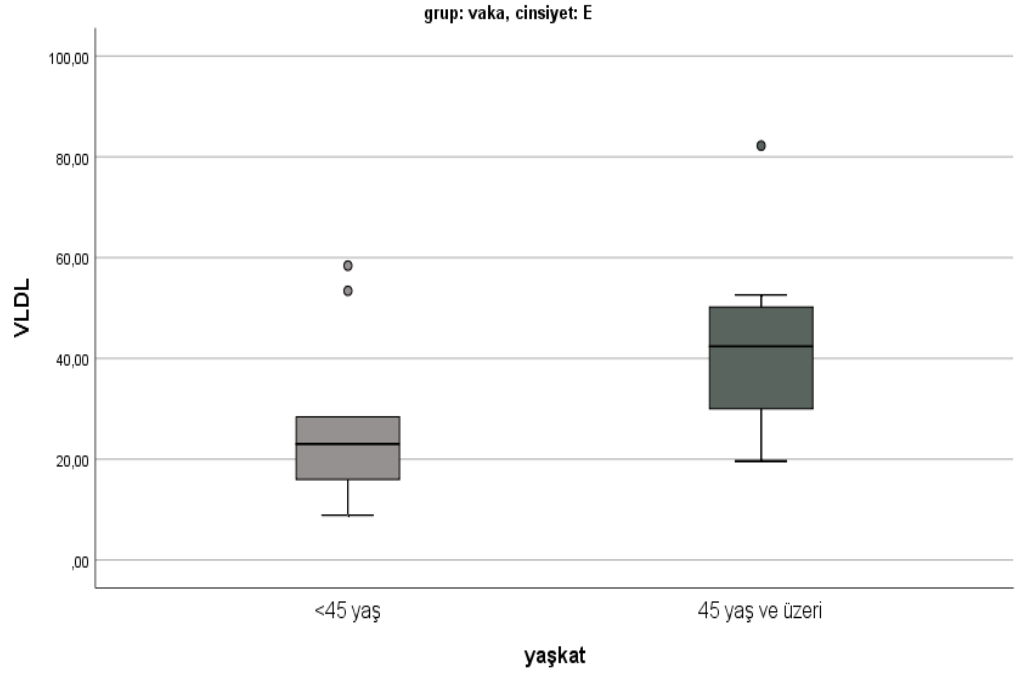
**Tablo 11.** Subklinik hipotiroidi grubunda erkek hastalarda yaşa göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	<b>&lt;45 yaş (n=10)</b>	<b><math>\geq 45</math> yaş (n=14)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>TSH [median (min-maks)]</b>	6,42 (4,78-9,12)	7,51 (4,30-14,63)	0.371 *
<b>sT4 [median (min-maks)]</b>	1,17 (0,96-1,60)	1,23 (0,89-1,50)	0.709 *
<b>T. KOLESTEROL [median (min-maks)]</b>	189 (148,7-287)	197,5 (125-257)	0.625 *
<b>TRİGLİSERİD [median (min-maks)]</b>	115 (44,5-292)	<b>211,5 (98-516)</b>	<b>0.022</b> *
<b>HDL [median (min-maks)]</b>	43 (29-79)	38,5 (33-52)	0.508 *
<b>LDL [median (min-maks)]</b>	117,3 (79,1-226,2)	119 (63,3-168)	0.625 *
<b>VLDL [median (min-maks)]</b>	23 (8,9-58,4)	<b>42,4 (19,6-82,2)</b>	<b>0.036</b> *

\* Mann Whitney U Testi



**Şekil 10.** Subklinik hipotiroidi grubunda erkek hastalarda yaşa göre trigliserid düzeylerinin karşılaştırılması



**Şekil 11.** Subklinik hipotiroidi grubunda erkek hastalarda yaşa göre VLDL düzeylerinin karşılaştırılması

## Roc Analizi

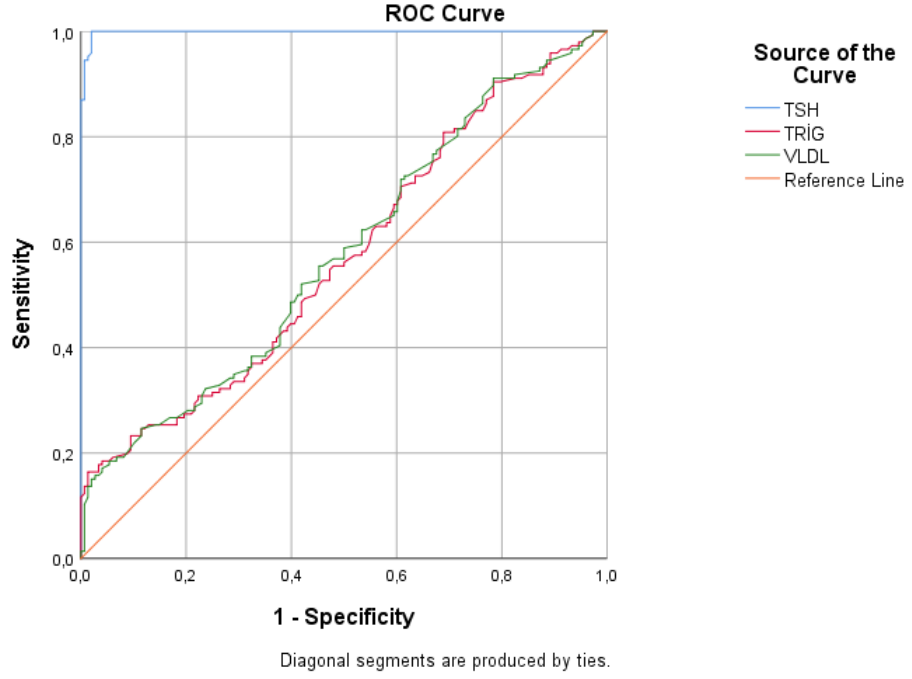
TSH için kesim (cut-off) değeri  $\geq 4,08$ , sensitivite %100,0, spesifite %98,0, PPD %98,0, NPD %100,0, ROC eğrisi altındaki alan  $\pm$  standart hata =  $0.998 \pm 0.001$  olarak saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Trigliserid için kesim (cut-off) değeri  $\geq 116,50$ , sensitivite %53,4, spesifite %54,1, PPD %53,7, NPD %53,7, ROC eğrisi altındaki alan  $\pm$  standart hata =  $0.573 \pm 0.033$  olarak saptanmıştır ( $p = 0.030$ ). VLDL için kesim (cut-off) değeri  $\geq 23,22$ , sensitivite %55,5, spesifite %54,7, PPD %54,7, NPD %55,5, ROC eğrisi altındaki alan  $\pm$  standart hata =  $0.579 \pm 0.033$  olarak saptanmıştır ( $p = 0.019$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12.** Subklinik hipotiroidi hastalarında TSH, trigliserid ve VLDL değerleri için kesim değerleri ve ROC Analizi sonuçları

	<i>Diagnostik test</i>				<i>ROC Eğrisi</i>		<i>p</i>	
	<i>Kesim değeri</i>	<i>Sensitivite</i>	<i>Spesifite</i>	<i>PPD</i>	<i>NPD</i>	<i>EAA</i>		<i>%95 GA</i>
<b>TSH</b>	<b><math>\geq 4.08</math></b>	100,0	98,0	98,0	100,0	<b>0.998</b>	0.996-1.000	<b>&lt;0.001</b> **
<b>Triglis erid</b>	<b><math>\geq 116.50</math></b>	53,4	54,1	53,7	53,7	<b>0.573</b>	0.508-0.638	<b>0.030*</b> *
<b>VLDL</b>	<b><math>\geq 23.22</math></b>	55,5	54,7	54,7	55,5	<b>0.579</b>	0.514-0.644	<b>0.019*</b> *

\* PPD: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer, EAA: Eğri altındaki alan, GA: Güven aralığı.

\*\* ROC Analizi



**Şekil 12.** TSH, trigliserid ve VLDL değerleri için ROC eğrisi grafiği

## BÖLÜM 5

### TARTIŞMA

Toplumda sık görülen subklinik hipotiroidi hastalığının tanısı hastaya ait belirti, bulgu olmaması ve genelde asemptomatik olmasından dolayı kimi zaman sadece biyokimyasal olarak konulabilmektedir. Tiroid hormonları vücutta birçok metabolik olayın düzenlenmesinde görevli olduğu için kısmi tiroid hormon eksikliği görülen subklinik hipotiroidi, birden fazla doku ve organın işlevini etkileyebilir. Tanı konulmasında geç kalırsa hastalık şiddetlenerek aşikâr hipotiroidiye ilerleyebilir. Bu yüzden klinik pratikte hipotiroidi hastalığı her daim akılda tutulmalıdır. Özellikle de ülkemiz gibi endemik olarak tiroid hastalığının görüldüğü ülkelerde yaşayanlar, tiroid hastalıkları açısından risk altındadır.

Çalışmamıza 296 kişi dâhil edilmiştir. Katılımcıların 148'i vaka grubunu, 148'i de kontrol grubunu oluşturmaktadır. İki grupta da kadın bireylerin oranı %83.8, erkek bireylerin oranı %16.2 olarak bulunmuştur. Hastaların yaş ortalamaları vaka grubunda 45(24-54) kontrol grubunda 45 (19-53) olarak saptanmıştır. Vaka grubu ve kontrol grubunun TG değerleri sırasıyla 144,30±80,21 ve 118,33±50,54 olarak bulunmuş olup, vaka grubunda daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Vaka ve kontrol grubunun VLDL değerleri sırasıyla 28,55±14,71 ve 23,89±10,73 olarak saptanmış olup, vaka grubunda daha yüksek bulunmuştur. Hollowel ve ark., ABD'de yaptıkları "NHANES III" çalışmasında, TSH'nin 4.5 mIU/L'nin üzerinde olması oranının kadınlarda daha fazla olduğunu tespit etmiştir [71]. Canaris ve ark., Amerika Birleşik Devletleri'ndeki anormal tiroid fonksiyon prevalansını ve önemini araştırdıkları "Colorado Tiroid Hastalıkları Prevalans" çalışmasında, subklinik hipotiroidi sıklığının ileri yaştaki kadınlarda daha fazla görüldüğünü saptamıştır [72]. Delshad ve ark.nın İran'da yaptığı randomize kontrollü çalışmada, yılda 1.000 kişide subklinik hipotiroidizm insidansı oranı, kadınlarda erkeklere göre yaklaşık olarak iki kat daha fazla bulunmuştur [73]. Uzunlulu ve ark., Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesinde metabolik sendromlu hastalarda subklinik hipotiroidizm prevalansını araştırmış ve hastalarındaki subklinik hipotiroidi varlığını sadece kadın cinsiyetiyle ilişkilendirmiştir [74]. Gosi ve ark.nın makalesinde de subklinik hipotiroidizmin

prevalansının kadınlarda daha fazla olduğu belirtilmiştir [75]. Yine benzer şekilde Javed'in makalesinde de subklinik hipotiroidi prevalansının kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu belirtilmiştir [76]. Tekle ve ark.nın, 2010-2016 yılları arasında toplam 9.000 subklinik hipotiroidi hastası ile yaptığı çalışmada, subklinik hipotiroidinin kadınlarda erkeklere göre yaklaşık olarak iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur [77].

Yaptığımız çalışmada, vaka grubunda kadın birey oranının literatürdeki alışmalardakiyle benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Subklinik hipotiroidi otoimmün nedenli de ortaya çıkabilmekte ve otoimmünite, kadınlarda daha çok görülmektedir. Çalışmamızda kadın bireylerin sayısının bu yüzden yüksek çıkmış olabileceği dşnlmektedir.

Çalışmamızın vaka grubundaki kadınların yaş ortalamaları 45 olarak bulunmuştur. Hollowel ve ark., ABD'de yaptıkları "NHANES III" alışmasında, ortalama TSH seviyelerinin kadın hastalarda yaşla birlikte arttığını tespit etmiştir [71]. Canaris ve ark., Amerika Birleşik Devletleri'ndeki anormal tiroid fonksiyon prevalansını ve önemini araştırdıkları "Colorado Tiroid Hastalıkları Prevelans" alışmasında, subklinik hipotiroidi sıklığının ileri yaştaki kadınlarda daha fazla olduğunu bulmuştur [72]. Canaris ve ark.nın yaptığı çalışmada yaş ortalaması 56 olarak saptanmıştır. Gosi ve ark.nın makalesinde de subklinik hipotiroidizmin prevalansının kadınlarda ve yaşlı bireylerde daha fazla olduğu belirtilmiştir [75]. Yapılan bu çalışmada yaş ortalaması ile ilgili bir bilgi verilmemiştir. Benzer şekilde Javed'in makalesinde de subklinik hipotiroidi prevalansının kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu ve artan yaş ile TSH seviyelerinin de artmasıyla daha yaygın bir problem hline geldiği belirtilmiştir [76]. Bu konuda yayımlanan son araştırmalardan olan, Deng ve ark.nın yaptığı çalışmada; metabolik parametreler, yaş ve tiroid durumu arasındaki ilişki incelenmiş, subklinik hipotiroidili bireylerin daha yaşlı olduğu bulunmuştur [78]. Yaptığımız alışma, literatürdeki bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Yaşın ilerlemesi ile kardiyovasküler sistem, sinir sistemi, endokrin sistem gibi birçok sistemde hastalıkların görülme sıklığı da artmaktadır. Bu ise tiroid bezinin fonksiyonlarında bozulmaya sebep olabilir. Çalışmamızdaki sonucun da bu sebeplerden dolayı ortaya çıkmış olabileceği dşnlmektedir.

Çalışmamızda, vaka grubundaki hastalarla kontrol grubundaki hastaların TK düzeyleri sırasıyla  $190,58 \pm 35,49$  ve  $185,43 \pm 34,80$ 'tür. Nakova ve ark., subklinik hipotiroidi grubunda, TK değerleriyle kontrol grubunun değerleri arasında fark saptamamıştır, ayrıca TSH ile biyokimyasal parametreler arasında bir ilişki olmadığını söylemiştir [11].

Vierhapper ve ark.; 4.886 ötiroid birey, 1.005 subklinik hipotiroidi hastası ve 92 aşikâr hipotiroidi hastasını karşılaştırdıkları çalışmalarında, ötiroid bireylerle subklinik hipotiroidi hastalarının lipid profilini benzer bulmuş, dislipidemiyenin sadece aşikâr hipotiroidi hastalarında olduğunu bildirmişlerdir [79]. Jayasingh ve ark., subklinik hipotiroidi hastalarında sadece TK değerini ötiroid grubunkinden daha yüksek bulmuştur [80]. Büyük hasta grubunun dâhil olduğu "Whickham" çalışmasında, kandaki total kolesterol ile subklinik hipotiroidi arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Bu çalışmada, subklinik hipotiroidi ile hiperlipidemi arasında bir ilişki bulunamamıştır [81]. Sonuçların bu şekilde farklı çıkmasına; kalıtsal nedenler, hastaların beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite alışkanlıkları, sigara veya alkol kullanımı, komorbid hastalık varlığı veya yokluğu neden olmuş olabilir.

Yaptığımız çalışmada, vaka grubu ve kontrol grubu arasında TG seviyeleri sırasıyla  $144,30 \pm 80,21$  ve  $118,33 \pm 50,54$  bulunmuştur. 2007'de Asvold B.O. ve ark., yaptıkları "HUNT" çalışmasında, 30.656 kişinin serum TSH düzeylerinde yükselme oldukça total kolesterol, LDL-K ve trigliserid seviyelerinin de paralel bir şekilde yükseldiğini ve HDL-K seviyelerinin de azaldığını saptamışlardır [82]. 2008'de Törüner F. ve ark., çalışmalarında, 38 subklinik hipotiroidili hastanın total kolesterol, LDL-K ve trigliserid seviyelerini, kontrol grubundaki 44 bireyinkilerden yüksek bulmuşlardır [83]. Nakjima ve ark., yaptıkları çalışmada, subklinik hipotiroidili hastalarda serum LDL ve TG düzeylerinin arttığını tespit etmişlerdir [84]. Büyük hasta gruplu çalışmaları önemlilerinden biri olan "Whickham" çalışmasında serum total kolesterol ile subklinik hipotiroidi arasındaki ilişki araştırılmıştır. "Whickham" çalışmasında, subklinik hipotiroidi ile hiperlipidemi arasında bir ilişki bulunamamıştır [81].

Bizim çalışmamızla uyumlu olan veya olmayan çeşitli araştırmalar bulunmaktadır. Çıkan farklı sonuçlarda; hastaların komorbid hastalık öyküsü,

fiziksel aktivite, beslenme öyküsü, ilaç kullanım öyküsü ve, kalımsal nedenler gibi hiperlipidemi oluşturabilecek nedenlerin olup olmaması yönündeki anamnezlerin etkisinin olabileceği düşünülmüştür.

Yaptığımız çalışmada, vaka ve kontrol grupları arasında LDL seviyeleri sırasıyla  $111,51 \pm 33,56$  ve  $109,76 \pm 31,30$  olarak bulunmuştur. Vierhapper ve ark.; 4.886 ötiroid birey, 1.005 subklinik hipotiroidi hastası ve 92 aşikâr hipotiroidi hastasını karşılaştırdıkları çalışmalarında, ötiroid bireylerle subklinik hipotiroidi hastalarının lipid profilini benzer bulmuş, dislipideminin sadece aşikâr hipotiroidi hastalarında olduğunu bildirmişlerdir [79]. Tunbridge ve ark., subklinik hipotiroidi ve hiperlipidemi arasında bir ilişki saptamamıştır [85]. Hueston ve ark., çalışmasında, subklinik hipotiroidili hastalarda ötiroid kontrollerine göre LDL ve HDL düzeyleri açısından fark olmadığını tespit etmişlerdir [86]. Liu ve ark., yaptıkları çalışmada, serum LDL düzeylerinin subklinik hipotiroidi hastalarında daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir [87]. Nakjima ve ark., yaptıkları çalışmada, subklinik hipotiroidili hastalarda serum LDL ve TG düzeylerinin arttığını tespit etmişlerdir [84].

Yaptığımız çalışmaya benzer ve bundan farklı çalışmalar bulunmaktadır. Hastaların ırk ve etnik yapısı, beslenme alışkanlıkları, sigara ve alkol kullanım öyküsü, fiziksel aktivite durumları, ilaç kullanım öyküleri, yapılan çalışmaların örneklem büyüklüğü, yaptığımız çalışmanın retrospektif olması ve hastaların vücut kitle endeksi bilgilerinin bilinmeyişi farklı sonuçların ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda iki grup arasındaki VLDL seviyeleri sırasıyla  $28,55 \pm 14,71$  ve  $23,89 \pm 10,73$  olarak bulunmuştur. Vierhapper ve ark., yaptıkları çalışmada, subklinik hipotiroidili 1.055 hasta ile 4.856 ötiroid hastayı değerlendirmişler ve lipid düzeyleri arasında fark saptamamışlardır [88]. Tunbridge ve ark., subklinik hipotiroidi ve hiperlipidemi arasında bir ilişki saptamamıştır [85]. Hueston ve ark., çalışmalarında, subklinik hipotiroidili hastalarda ötiroid kontrollerine göre LDL ve HDL düzeyleri açısından fark olmadığını tespit etmişlerdir [86].

Literatürde VLDL ile ilgili fazla çalışma bulunmamaktadır. VLDL'nin yaşla birlikte arttığına dair görüşler mevcuttur. Çalışmamızda çıkan sonuçların; hastaların fiziksel aktivite ve beslenme alışkanlıklarına ait verilerin

bilinmeyişinden, ayrıca çalışmamızın retrospektif bir çalışma olmasından dolayı hastaların kan lipid düzeyine etki edebilecek madde kullanım öyküsünün bilinmeyişinden kaynaklanmış olabileceği düşünölmektedir.



## BÖLÜM 6

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza vaka ve kontrol grubu olmak üzere iki grup dâhil edilmiştir. Gruplarımızın yaş ortalamaları 45 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında TK seviyeleri sırasıyla  $190,58 \pm 35,49$  ve  $185,43 \pm 34,80$  olarak bulunmuştur. TG seviyeleri sırasıyla  $144,30 \pm 80,21$  ve  $118,33 \pm 50,54$  olarak saptanmıştır. LDL seviyeleri sırasıyla  $111,51 \pm 33,56$  ve  $109,76 \pm 31,30$  olarak gözlenmiştir. VLDL seviyeleri ise  $28,55 \pm 14,71$  ve  $23,89 \pm 10,73$  olarak bulunmuştur.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığının ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin önerisi, 35 yaşından sonra herkesin 5 yılda bir serum TSH seviyelerinin ölçülmesidir. TSH seviyesi yüksek ve sT4 düzeyi normal olan kişilerde ilk bakılan sonucun ardından hemen tedavi protokolüne geçilmemelidir. Bunun nedeni, subklinik hipotiroidi tablosunun geçici bir sebepten dolayı oluşmuş olabileceğidir. Bu yüzden tekrar ölçümler yapılmalı ve bireylerin yaşı, bulguları, tiroid antikor varlığı, kardiyovasküler hastalık gibi risk durumları incelenip, gerekli görülürse tedaviye başlanmalıdır.

Çalışmamızda da görüldüğü gibi subklinik hipotiroidi hastalığı, yaşın ilerlemesiyle ve kadın hastalarda daha çok görülmektedir. Burada birinci basamağa başvuruda bulunan hastaları, özellikle endemik bölgelerde yaşayan ve bilhassa bayan hastaları değerlendirirken tiroid hastalıkları açısından da değerlendirip; gerekirse taramalarının yapılması, tanı konulacaksa kesinleştirilmesi ve tedaviye zaman kaybetmeden başlanması yararlı olacaktır. Tedavi sürecinin hastalara detaylı olarak anlatılması, ilaçların kullanım şekli ve etkileşim olabilecek ilaçların anlatılması tedavi yararlılığı açısından fayda sağlayacaktır. Ayrıca yüksek dozlarda tedavide aşikâr ya da subklinik hipertiroidiye ilerleme, atriyal fibrilasyon ve osteopeni gibi riskler olabileceğinden, tedavisine başlanılan hastaların aralıklı olarak takip edilmesi gerekmektedir.

Yaptığımız çalışmada, vaka grubundaki kişilerin kontrol grubundakilere göre dislipidemi riskinde artış görülebilir olduğu ancak buradaki artışın, serum TSH ve T4 seviyeleri ile tamamen korele olmadığı gözükmektedir. Dislipidemi

saptanan kişilerde, bu tablo üzerinde beslenme alışkanlıkları, alkol kullanım öyküleri, takip edilmeyen diyabet, saptanmamış insülin direnci, kullanılan ilaç öyküleri, sigara kullanım durumu ve BKİ’de yükselme gibi nedenlerin de etkisi olabileceğinden; bu kişilerin kronik hastalık, yaşam biçimi, yeme içme alışkanlıkları gibi geniş bir anamnezleri alındıktan sonra değerlendirmeleri yapılmalıdır. Bunun yanında dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık yönünden değiştirilebilir risk faktörleri belirlenip, bunlara yönelik tedaviler varsa uygulanıp; yeme içme, yaşam biçimi ve fiziksel aktivitelerle ilgili öneri ve tavsiyelerde bulunularak bireylerin takip ve tedavilerinin yapılması, hem hastalar hem de hekimler açısından daha sağlıklı ve güvenilir olacaktır.

Çalışmamızın sonuçları; subklinik hipotiroidiye sahip bireylerde dislipidemi riskinin, tedavisinin, tarama ve takibinin önem arz ettiğinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Yaptığımız çalışmada ortaya çıkan verilerin, subklinik hipotiroidiye sahip kişilerin tarama ve takip edilmesine; ileride yapılacak kapsamlı çalışmalarda çıkacak sonuçlara ve dikkat edilecek hususlara faydasının olabileceği umulmaktadır.

## KAYNAKLAR

- [1] TEMD. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2019. 1–245 p.
- [2] Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. JAMA. 2019;322(2):153-60.
- [3] Winzeler BF, Christ-Crain M, Müller B, Meier C. Hypothyroidism, Subclinical. Encyclopedia of Endocrine Diseases (Second Edition). 2018;4:630-5.
- [4] Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. Circulation. 2012;126(9):1040-9.
- [5] Duntas LH, Brenta G. A Renewed Focus on the Association Between Thyroid Hormones and Lipid Metabolism. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:511.
- [6] Tahara K, Akahane T, Namisaki T, Moriya K, Kawarani H, Kaji K. Thyroid-stimulating hormone is an independent risk factor of non-alcoholic fatty liver disease. JGH Open. 2019;1;4(3):400-4.
- [7] Kim M-D, Yang H-J, Kang NR, Park JH, Jung YE. Association between subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome among individuals with depression. Journal of Affective Disorders. 2020;264:494-7.
- [8] Webb P. Thyroid hormone receptor and lipid regulation. Curr Opin Investig Drugs. 2010;11(10):1135–42.
- [9] Jayasingh IA, Puthuran P. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. J Family Med Prim Care. 2016;5(4):809-16.
- [10] Hussain A, Elmahdawi AM, Elzeraidi NE, Nouh F, Alghathafi K. The Effects of Dyslipidemia in Subclinical Hypothyroidism. Cureus. 2019;11(11):6173.
- [11] Nakova VV, Krstevska B, Bosevski M, Dimitrovski C, Serafimoski V.

Dyslipidaemia and hypertension in patients with subclinical hypothyroidism. *Prilozi*. 2009;30(2):93-102.

[12] Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. 2008. *Endocr Rev*. 2008;29(1):76-131.

[13] Sadler GP, Clark OH, vanHeerden JA, Farley DR. Thyroid and parathyroid. In: Schwartz SI (Ed). *Principles of Surgery*, 7th Ed. New York: McGrawHillCo. 1999;1687-1734.

[14] Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Surgical anatomy and technical. New York: Springer-Verlag. 2000;19-54.

[15] Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. In: Gardner DG, Shoback D. (Eds). *Lange Med. book*, 8th ed. New York. McGrawHill Companies. 2007;209-280.

[16] Kopp P. Thyroid hormone synthesis. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds). *TheThyroid: Fundamental and ClinicalText*, 9th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2005;52.

[17] Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid*. 2000;10:321.

[18] Arvan P, DiJeso B. Thyroglobulin structure, function, and biosynthesis. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds). *TheThyroid: Fundamenta land ClinicalText*, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2005;77.

[19] Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *EndocrRev*. 1984;5:151.

[20] Benvenga S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds). *TheThyroid: Fundamental and ClinicalText*, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2005;97.

[21] Bartalena L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *EndocrRev*. 1990;11(1):47-64.

- [22] Masters PA, Simons RJ. Clinical Use of Sensitive Assays for Thyroid-stimulating Hormone. *J Gen Intern Med.* 1996;11(2):115-27.
- [23] Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Gardner DG, Shoback D. 8nd ed, Chapter 8, *Lange Med. book*, Mc Graw Hill, New York. 2007;209-80.
- [24] Sun Y, Lu X, Gershengorn MC. Thyrotropin-releasing hormone receptors – similarities and differences. *J Mol Endocrinol.* 2003;30(2):87–97.
- [25] Fekete C, Lechan MR. Negative feedback regulation of hypophysiotropic thyrotropin releasing hormone (TRH) synthesizing neurons; role of neuronal afferents and type 2 deiodinase. *Neuroendocrinology.* 2007;28(2-3):97–114.
- [26] Zskudlinski WM, Fremont V, Ronin C, Weintraub BD. Thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. *Physiol Rev.* 2002;82(4):474-92.
- [27] Fares F. The role of O-linked and N-linked oligosaccharides on the structure–function of glycoprotein hormones: Development of agonists and antagonists. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2006;1760(4):560–7.
- [28] Kasper DL, Braunwald E, Hauser S. Harrison's Principles of Internal Medicine 16 th ed. McGraw-Hill Professional Publishing. 2004.
- [29] Rhoades RA, Bell DR. Tıbbi Fizyoloji Klinik Tıbbın Temelleri (Türkçe) 4. Baskısı. İstanbul Tıp Kitabevi. 2017;621-6.
- [30] Ikegami K, Liao X-H, Hoshino Y, Ono H, Ota W, Ito Y, et al. Tissue-Specific Posttranslational Modification Allows Functional Targeting of Thyrotropin. *Cell Rep.* 2014;9(3):801-10.
- [31] Bianco AC, Larsen PR. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: The Thyroid: Fundamental and Clinical Text, Braverman LE, Utiger RD (Eds). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2005;109.
- [32] Leboeuf R, Perron P, Carpentier AC, Verreault J, Langlois M-F. L-T 3 preparation for whole-body scintigraphy: a randomized-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(6):839–44.

- [33] Little JM. Thyroid disorders. Part I: hyperthyroidism. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):276-84.
- [34] Barrett KE, Barman SM, Brooks HL. *Ganong's Review of Medical Physiology.* 26th ed. McGraw Hill Medical Books. 2019.
- [35] Armour CM, Kersseboom S, Yoon G, Visser TJ. Further Insights into the Allan-Herndon-Dudley Syndrome: Clinical and Functional Characterization of a Novel MCT8 Mutation. *PLoS One.* 2015;10(10):1-18.
- [36] İşgör A. *Tiroidfiziyojisi.* İşgör A (Ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi.* 1. Baskı. İstanbul:Avrupa Tıp Kitapçılık. 2000;1:69-122.
- [37] Noda M. Thyroid hormone in the CNS: contribution of neuron–glia interaction. *Vitamins and hormones.* 2018;106,313-331.
- [38] Bagdasarian N. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine.* JAMA.2010;304(14).
- [39] Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2008;358:2594-605,30.
- [40] Venditti P, Di Meo S. Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63:414-34.
- [41] Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM.*2002;95:559-69.
- [42] Doran GR. Serum enzyme disturbances in thyrotoxicosis and myxoedema. *J R Soc Med.*1978;71:189-94.
- [43] Inkinen J, Sand J, Nordback I. Association between common bile duct stones and treatedhypothyroidism. *Hepatogastroenterology.* 2000;47:919-21.
- [44] Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation.* 2007;116:1725-35.
- [45] Puvanendran K, Cheah JS, Naganathan N, Wong PK. Thyrotoxic myopathy. A clinical and quantitative analytic electromyographic study. *J Neurol Sci.* 1979;42:441-51.

- [46] Jabbar A, Pingitore A, Pearcs SH, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(1):39-55.
- [47] Hypothyroidism and the Heart; Maja Udovcic, M.D.; Raul Herrera Pena, M.D.; Bhargavi Patham, M.D.; Ph.D.; Laila Tabatabai, M.D.; Abhishek Kansara, M.D., M.P.H. 2017.
- [48] Olshaasen K, Bischoff S, Kahalay G, et al. Cardiac arrhythmias and heart rate in hyperthyroidism. *Am J Cardiol.* 1989;63:930-32.
- [49] Effects of Thyroid Hormone on the Cardiovascular System. Serafino Fazio.
- [50] Thyroid Hormone and the Gut, Marguerite T. Hays, Pages 203-224. Published online: 07 Jul 2009.
- [51] Porth CM. Essentials of pathophysiology: concepts of altered health states, 3th, Gaspard KJ, Noble KA (Eds). Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Publishers. 2011;775-83.
- [52] Guyton AC, Hall JE. Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. 2012;906-14.
- [53] Kim M, Ladenson PW. THYROID.
- [54] Harrison TR. HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE. TÜRKÇE. 2013.
- [55] Fatima M, Amjad S, Sharaf Ali H, Sr., Ahmed T, Khan S, Raza M, Inam M. Correlation of Subclinical Hypothyroidism With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Cureus.* 2020;12(5):e8142.
- [56] Derneği TEvM. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. In: Derneği TEvM, editor. 2020.
- [57] Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med.* 2000;160:526-534.
- [58] Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various

grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:771-776.

[59] Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, Dore CJ, Finer N. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mildsubclinical hypothyroidism. *Am JMed.* 2002;112:348–354.

[60] Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrrnes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological Function and Symptoms in Subjects with Subclinical Hypothyroidism and the Effect of Thyroxine Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:145-153.

[61] Michalopoulou G, Alevizaki M, Piperigos G. High serum cholesterol levels in persons with 'high normal' TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinology.* 1998;138:141-145.

[62] Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Seidell JC, Blokstra A, Smelt AH. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol.* 1999;50:217-220.

[63] Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Hypercholesterolemia. *Ann Fam Med.* 2004;2:351-355.

[64] Bakler SJL, Ter Matten JC, Popp-Snijders C, Slaets JPJ, Heine RJ. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1206-1211.

[65] Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism: a review. *JAMA.* 2019;322(2):153-60.

[66] Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism.* 2007;92(12):4575-82.

[67] Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery

disease. *Curr Opin Lipidol.* 2001;12:383-389.

[68] Goldstein JL. Brown Metabolik Sendrom. A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins. *Cell.* 2015;161(1):161-172. doi:10.1016/j.cell.2015.01.036.

[69] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal.* 2017;38(32):2459-2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.

[70] Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Koroner Arter Hastalığı İçin İzlem Kılavuzu. Ankara. 2019.

[71] Hollowell JG1, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-99.

[72] Canaris, GJ, Manowitz, NR, Mayor, G, Ridgway, EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160(4):526-34.

[73] Delshad H, Mehran L, Tohidi M, Assadi M, Azizi F. The incidence of thyroid function abnormalities and natural course of subclinical thyroid disorders. Tehran, I.R. Iran. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(5):516-21.

[74] Uzunlulu M, Yorulmaz E, Oğuz A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients metabolic syndrome. *Endocr J.* 2007;54(1):71-6.

[75] Gosi SKY, Garla VV. Subclinical Hypothyroidism. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536970/> (Erişim tarihi: 10.05.2021).

[76] Javed Z, Sathyapalan T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(1):12-23.

- [77] Tekle HA, Bobe TM, Tufa EG, Solomon FB. Age-sex disparities and sub-clinical hypothyroidism among patients in Tikur Anbesa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *J Health Popul Nutr.* 2018;20:37(1):18.
- [78] Deng B, Yuan Y, Zhong M, Ren R, Deng W, Duan X. The Relationship Between Metabolic Parameters, Age, and Thyroid Status: A Cross-Sectional Study-Based National Survey of Iodine Nutrition, Thyroid Disease. *Risk Manag Healthc Policy.* 2021;23:14:1723-30.
- [79] Vierhapper H, Nardi A, Grosser P, Raber W, Gessl A. Low density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2000;10(11):981-4.
- [80] Jayasingh IA, Puthuran P. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *J Family Med Prim Care.* 2016;5(4):809-816.
- [81] Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particular reference to thyroid failure. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977;7:481-508.
- [82] Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjørø T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:181-186.
- [83] Toruner F, Altinova A, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, Arslan M. Risk factors for cardiovascular disease in patients with subclinical hypothyroidism. *Springer, Advances in Therapy, Volume 25, Number 5, May 2008, pp. 430-437(8).*
- [84] Nakajima Y, Yamada M, Akuzawa M, Ishii S, Masamura Y, Satoh T, et al. Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome in Japanese women: one-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3280-3287.
- [85] Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med.* 2007;167(14):1533-8.

[86] Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction on the Heart. *Ann Intern Med.* 2002;137(11):904-14.

[87] Xiao-Li Liu, Shan He, Shao-Fang Zhang, Jun Wang, Xiu-Fa Sun, Chun-Mei Gong, et al. Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2014;20:1432-1441.

[88] Tiroiditler, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2020. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.

[https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl\\_kilavuz/20200929134733-2020tbl\\_kilavuzf527c34496.pdf](https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20200929134733-2020tbl_kilavuzf527c34496.pdf) (Erişim tarihi: 13.05.202s1).

