



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA
METABOLİK VE KARDİYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER;
L-TİROKSİN TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Dr. Mehtap EVRAN

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Tamer TETİKER

ADANA - 2010

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen, sonsuz hoşgörü ve sabrıyla bana her zaman yol gösteren tez danışmanım ve Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tamer TETİKER'e, tezimi hazırlarken önemli katkıları olan Kardiyoloji AnaBilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ayhan USAL, Doç. Dr. Murat ÇAYLI ve Arş. Gör. Dr. Rabia EKER AKILLI'ya, uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve manevi yönden büyük katkıları olan Doç. Dr. Murat SERT, İç Hastalıkları AnaBilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hikmet AKKIZ ve İç Hastalıkları AnaBilim Dalı'nda görevli bütün öğretim üyelerine, ayrıca manevi destekleriyle her zaman yanımda olan Endokrinoloji poliklinik hemşirelerine, aileme ve özellikle yakın zamanda aniden kaybettiğim ve insan sevgisi ile hoşgörüyü öğrendiğim babama sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Mehtap EVRAN

2010

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELEER.....	VI
ABSTRACT and KEY WORDS	VII
KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tiroid Bezi Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi.....	2
2.2. Tiroid Hormonlarının Patofizyolojisi	3
2.2.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi	3
2.2.2. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması ve Etkileri	5
2.2.2.1. Karbonhidrat Metabolizmasına Etkisi	5
2.2.2.2. Yağ Metabolizmasına Etkisi	5
2.2.2.3. Vitamin Metabolizmasına Etkisi	6
2.2.2.4. Bazal Metabolizma Üzerine Etkisi ve Vücut Ağırlığına Etkisi	6
2.2.2.5. Sempatik Sinir Sistemi ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi	6
2.2.2.6. Solunum Sistemine Etkisi.....	7
2.2.2.7. Gastrointestinal Kanala Etkisi	7
2.2.2.8. Sinir Sistemine Etkisi.....	7
2.2.2.9. Kas ve Kemik Sistemi Üzerine Etkisi.....	7
2.2.2.10. Hemapoetik Etkiler.....	8
2.2.2.11. Diğer Endokrin Bezlere Etkisi.....	8
2.2.2.12. Seksüel Fonksiyonlara Etkisi.....	8
2.2.2.13. Büyüme Gelişme Üzerine Etkileri	8
2.2.3. Tiroid Hormon Sekresyonunun Düzenlenmesi	9
2.3. Tiroid Fonksiyon Testleri ve Hipotiroidizm.....	9
2.3.1. Klinik Hipotiroidizm	12
2.3.2. Klinik Hipotiroidizm ve Kalp	15
2.3.3. Subklinik Hipotiroidizm.....	17
2.3.3.1. Tanım	17
2.3.3.2. Prevalans.....	17
2.3.3.3. Etiyoloji.....	18
2.3.3.4. Subklinik Hipotiroidizmin Klinik Semptom ve Bulguları	19
2.3.3.5. Subklinik Hipotiroidizm ve Lipid Parametrelerine Etkisi	21
2.3.3.6. Subklinik Hipotiroidizm ve Kalp	22
2.3.3.7. Kardiyak Morfoloji ve Fonksiyonun İncelenmesi	23
2.3.3.7.1. EKG.....	23
2.3.3.7.2. EKO.....	23
2.3.3.8. Subklinik Hipotiroidizmde Tedavi.....	25

3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1. Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi.....	29
3.2. Tiroid Durumunun ve Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi	29
3.3. Kardiyak Morfoloji ve Fonksiyonun İncelenmesi	30
3.3.1. EKG ve Holter EKG.....	30
3.3.2. EKO.....	30
3.4. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Subklinik Hipotiroidili Hastaların Genel Özellikleri	32
4.1.1. Subklinik Hipotiroidili Hastaların Demografik Verileri ile Semptom ve Bulgularının Değerlendirilmesi	32
4.1.2. Subklinik Hipotiroidi Hastalarının Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi	33
4.1.3. Subklinik Hipotiroidili Hastaların Tiroid USG ve Tiroid Sintigrafi Sonuçları.....	33
4.1.4. Subklinik Hipotiroidi Hastalarında Lipid Parametre Sonuçları	35
4.1.5. Subklinik Hipotiroidi Hastalarında Kardiyak Morfoloji ve Fonksiyonun İncelenmesi	36
4.1.5.1. EKG.....	36
4.1.5.2. Holter EKG	36
4.1.5.3. Doppler EKO.....	36
4.2. Subklinik Hipotiroidili Hastaların Tedavi Durumuna Göre Değerlendirilmesi	37
4.2.1. Hastaların Tedavi Alıp Almama Durumuna Göre Demografik Özelliklerinin ve Semptomlarının Değerlendirilmesi.....	37
4.2.2. Hastaların Tedavi Alma Durumuna Göre Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi	39
4.2.3. Hastaların Tedavi Alma Durumuna Göre Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi	40
4.2.4. Hastaların Tedavi Alma Durumuna Göre Kardiyak Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	42
4.2.4.1. Holter EKG Sonuçları.....	42
4.2.4.2. Doppler EKO Sonuçları	42
4.2.5. Hastalarda Saptanan İstatistiksel Olarak Anlamlı Değişimlerin Tedavi Alıp Almama Durumuna Göre Farkının Değerlendirilmesi....	45
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR	60
KAYNAKLAR	62
ÖZGEÇMİŞ	68

TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1.	Yüksek TSH, Düşük ft_4 veya ft_3 (Primer hipotiroidizm) ile Seyreden Durumlar.....	14
Tablo 2.	Hipotiroidizmde Kardiyovasküler Bulgular	16
Tablo 3.	Subklinik Hipotiroidi Tablosuna Neden Olan Durumlar	20
Tablo 4.	Hastaların Başlangıç ve 6. Ayda Saptanan Semptom ve Bulguları	33
Tablo 5.	Çalışmaya Katılan Subklinik Hipotiroidili Hastaların Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Değerleri (ortalama $\pm$ standart deviasyon)	34
Tablo 6.	Tüm Hastaların Başlangıç ve 6. Ayda Tiroid Fonksiyon Testleri Değerleri (ortalama $\pm$ standart deviasyon).....	34
Tablo 7.	Tüm hastaların başlangıç ve 6.ayda lipid parametrelerindeki değişimler (ortalama $\pm$ standart deviasyon).....	35
Tablo 8.	Hastaların Başlangıç ve 6. Aydaki EKO Bulguları (ortalama $\pm$ standart deviasyon).....	37
Tablo 9.	Tedavi Alıp Almama Durumuna Göre Semptomlarda Gözlenen Değişiklikler	38
Tablo 10.	Tedavi Almayan ve Tedavi Alan Hastalardaki Bazal ve 6. Ayda Demografik Özellikler ve Metabolik Değerler (ortalama $\pm$ SEM).....	38
Tablo 11.	Tedavi Almayan ve Tedavi Alan Hastalarda Bazal ve 6. Aydaki Tiroid Fonksiyon Testlerindeki Değişimler (ortalama $\pm$ SEM).....	40
Tablo 12.	Tedavi Almayan ve Tedavi Alan Hastalarda Bazal ve 6. Aydaki Lipidparametrelerindeki Değişimler (ortalama $\pm$ SEM)	41
Tablo 14.	Tedavi Almayan ve Tedavi Alan Hastalarda Başlangıç ve 6. Aydaki EKO Bulguları (ortalama $\pm$ SEM)	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Hastalarda çalışmanın başlangıcında ve 6 aylık takipten sonra görülen TSH düzeyindeki ortalama azalma	35
Şekil 2. Hastaların kalp hızında bazal dönem ve 6. aydaki ortalama değişimler (ortalama $\pm$ standart deviasyon)	36
Şekil 3. Tedavi Almayan ve Tedavi Alan Hastalarda Başlangıca Göre 6. Aydaki Ortalama TSH Azalmaları	40
Şekil 4. Tedavi Almayan Hastalarda Başlangıca Göre 6. Aydaki Ortalama Serum LDL artışı (p=0,01)	41
Şekil 5. Tedavi almayan ve tedavi alan hastalarda başlangıç ve 6. ay ortalama kalp hızları	42
Şekil 6. Tedavi almayan hastalarda 6.aydaki Em/Am oranında gözlenen azalma (p=0,005)	44
Şekil 7. Tüm hastalarda başlangıçta normalden yüksek olan İVRZ düzeylerinde tedavi almayan grupta gözlenen artışın progresyonu (p=0,012)	44
Şekil 8. Tedavi almayanlarda ortalama TSH azalması 1 birim iken, tedavi alanlarda ortalama azalma 2.5 birim olarak gözlenmektedir (Fark 1. ay TSH değerinden 6. ay TSH değerini çıkartmak suretiyle elde edilen değerdir)	45
Şekil 9. İVRZ farkı (tedavi almayanlarda İVRZ artışı ve tedavi alanlarda İVRZ azalması gösterilmektedir)	45

ÖZET

Subklinik Hipotiroidili Hastalarda Metabolik ve Kardiyolojik Değişiklikler; L-Tiroksin Tedavisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Subklinik hipotiroidizm, serum fT_4 (serbest T_4) ve fT_3 (serbest T_3) düzeyleri referans aralıkta iken serum TSH (tiroid stimulan hormon) düzeylerinde hafif düzeyde artış ile tanımlanır. Bu hastalarda temel sorun tedavi alıp almayacaklarıdır. Birçok çalışmada, levotiroksin tedavisinin hipotiroidizm semptomları, serum lipid düzeyleri ve kardiyak fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Biz prospektif klinik çalışmamızda, daha önce tanı almamış subklinik hipotiroidili hastalardaki metabolik değişiklikleri ve bunlara tiroksin tedavisinin etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grubunu yeni tanı konulan ve daha önce herhangi bir tedavi almamış subklinik hipotiroidili 53 hasta oluşturdu. Rastgele seçilen 29 hastaya tedavi verilirken, 24 hasta kontrol grubu olarak tedavisiz izlendi. Hastaların başlangıçta ve 6 ay sonra semptomları sorgulanıp, fizik muayeneleri yapıldı. Başlangıçta ve 6. ayda tedavi verilen ve tedavi verilmeyen hastaların tiroid fonksiyon testleri, lipid parametreleri, holter EKG ve EKO'ları karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastalar 40 (% 75,5) kadın, 13 (% 24,5) erkek; yaş ve VKİ ortalamaları sırasıyla $44,02 \pm 13,9$ yıl ve $29,4 \pm 6,4$ kg/m^2 idi. Tedavi almayanlara göre tedavi alanlarda ortalama TSH düzeylerinde ve ortalama fT_3 düzeylerinde başlangıca göre 6. ayda anlamlı bir azalma (tedavi almayanlarda sırasıyla $p=0,005$ ve $p=0,017$; tedavi alanlarda sırasıyla $p=0,00$ ve $p=0,34$) saptandı. Başlangıçta serum ortalama LDL kolesterol 108 ± 34 mg/dl (normal), Lp(a): $87,6 \pm 284$ mg/dl (yüksek) bulundu. Tedavi almayan hastalarda ortalama LDL kolesterol düzeyleri 6. ayda anlamlı artma ($p=0,01$), tedavi alanlarda minimal azalma ($p=0,75$) gösterdi. Serum Lp(a) düzeyinde tedavi almayanlarda başlangıca göre 6. ayda herhangi bir farklılık saptanmazken ($p=0,52$), tedavi alanlarda anlamlı olmayan bir azalma saptandı ($p=0,93$). Her iki grupta başlangıçta ve 6. ayda ortalama EF düzeyinde anlamlı bir değişim olmadı ($p=0,43$). Her iki grupta Em başlangıca göre 6. ayda azalma gösterirken, bu azalma tedavi almayan grupta anlamlıydı ($p=0,013$). Tedavi almayan hastalarda Em/Am oranında başlangıca göre 6. ayda anlamlı bir azalma saptandı ($p=0,005$). Hastaların başlangıçta ortalama İVRZ düzeyleri uzamıştı ($123 \pm 45,8$ msn). Tedavi almayanlarda İVRZ başlangıca göre 6. ayda artmaya devam etti ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,012$). Tedavi alan hastalarda ise İVRZ düzeyi başlangıca göre 6. ayda anlamlı bir farklılık göstermedi ($p=0,87$).

Sonuç: Biz bu çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda klinik hipotiroidi semptomlarının çoğu zaman mevcut olduğunu, hastalarda oluşan klinik, kardiyak ve metabolik değişikliklerin Levotiroksin tedavisi ile düzelebileceğini saptadık.

Anahtar Sözcükler: Subklinik hipotiroidi, semptomlar, lipoproteinler, kalp.

ABSTRACT

Metabolic and Cardiological Changes in Patients with Subclinical Hypothyroidism; Evaluation of L-thyroxine Treatment

Objectives: Subclinical hypothyroidism is defined as a mild elevation in serum TSH (thyroid stimulating hormone) level while serum fT_4 (free T_4) and fT_3 (free T_3) levels are in reference range. Main problem with these patients is whether they will receive therapy or not. In many studies, positive effects of levothyroxine treatment on hypothyroidism symptoms, serum lipid levels and cardiac functions were shown. In this prospective clinical study, we aimed to evaluate the metabolic changes in the newly diagnosed patients with subclinical hypothyroidism and the effects of thyroxine treatment in these patients.

Material and Methods: Fifty-three newly diagnosed patients with subclinical hypothyroidism who did not receive any therapy before were included in the study group. Randomly chosen 29 patients received therapy while the remaining 24 patients formed the control group and followed without any treatment. Patients were asked for symptoms and examined physically at the beginning of the study and at the end of sixth month. Thyroid function tests, lipid parameters, holter ECG and ECO at the beginning of the study and at the end of sixth month were compared between the 2 groups.

Results: There were 40 (75.5%) female, 13 (24.5%) male patients; mean values of age and BMI were 44.02 ± 13.9 years and 29.4 ± 6.4 kg/m². Mean TSH levels and mean fT_3 levels were significantly decreased in the sixth month with respect to the beginning in the patient with treatment when compared to the control group ($p=0.005$ and $p=0.017$ in the control group; $p=0.00$ and $p=0.34$ in the patient with treatment). In the beginning mean levels of serum LDL cholesterol were 108 ± 34 mg/dl (normal), Lp(a): 87.6 ± 284 mg/dl (high). Mean cholesterol level showed a significant increase in the control group in the sixth month ($p=0.01$), whereas minimal decrease in the patient with treatment ($p=0.75$). Serum Lp(a) level showed no difference during the six months time in the control group ($p=0.52$), whereas an insignificant decrease was seen in the patient with treatment ($p=0.93$). There was no significant change during six months period with respect to EF in both groups ($p=0.43$). Em showed a decrease in both groups and this decrease was more significant in the control group ($p=0.013$). In the control group, Em/Am ratio showed a significant decrease during this period ($p=0.005$). At the beginning of the study, mean IVRZ levels of the patients were elevated (123 ± 45.8 msec). In the control group, IVRZ continued to increase in the six month period and this increase was statistically significant ($p=0.012$). On the other hand, in the patient with treatment, IVRZ level showed no significant difference in the six month ($p=0.87$).

Conclusions: In this study, we found that the symptoms of clinical hypothyroidism mostly existed in patients with subclinical hypothyroidism, and clinical, cardiological and metabolic changes in these patients improved with levothyroxine therapy.

Key Words: Subclinical hypothyroidism, symptoms, lipoproteins, heart.

KISALTMALAR LİSTESİ

A	: Zirve miyokardiyal geç diyastolik akım hızı
Am	: Zirve transmitral geç diyastolik akım hızı
Anti Tg	: Tiroglobulin antikor
Anti TPO	: Tiroid peroksidaz antikor (Antimikrozomal antikor)
CPK	: Kreatinin fosfokinaz
ÇÜTF	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
DM	: Diyabetes Mellitus
DZ	: Deselerasyon zamanı
E	: Zirve miyokardiyal erken diyastolik akım hızı
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
Em	: Zirve transmitral erken diyastolik akım hızı
FSH	: Follikül Situmule edici Hormon
FT₃	: Serbest T3 (Triiyodotironin)
FT₄	: Serbest T4 (Tiroksin)
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GH	: Büyüme hormonu (Growth hormon)
GHQ-30	: General Health Questionnaire
HA	: Hemaglutinasyon
HCG	: Human Chorionic Gonadotropin
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High-density lipoprotein)
ICMA	: Immuno-Chemiluminescent assay
IEMA	: Immunoenzymometric assay
IF	: İmmünfloresan
IRMA	: Immunoradiometric assay
İVRZ	: İzovolümetrik relaksasyon zamanı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
LH	: Luteinize edici Hormon
Lp (a)	: Lipoprotein (a)
LVET	: Sol ventrikül ejeksiyon zamanı
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PAF	: Paroksizmal atriyal fibrilasyon
PAX 8	: Paired box containing gen
PEP	: Preejeksiyon periyodu
PTH	: Paratiroid hormon
PWD	: Pulse Wave Doppler
PWDDİ	: Pulse wave doku doppler inceleme
rT₃	: Reverse Triiyodotironin (3,3',5-triiodotironin)
RIA	: Radioimmunoassay
S	: Zirve miyokardiyal sistolik akım hızı
SVT	: Supraventriküler taşikardi

TBG	: Tiroksin bağlayan globulin
TBPA	: Tiroksin bağlayan prealbumin
TFT	: Tiroid fonksiyon testleri
Tg	: Tioglobulin
TRH	: Tirotropin-saliverici hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon, tirotropin
TT3	: Total Triiyodotironin
TT4	: Total Tiroksin
TTF2	: Thyroid transcription factor2 gen
USG	: Ultrasonografi
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Subklinik (hafif düzeyde) tiroid hastalığı, özellikle orta yaşta ve yaşlılarda sıkça görülen bir hastalıktır ve laboratuvar parametreleri ile tanınır. Hastalarda tiroid disfonksiyonunun çok az klinik belirtisi veya semptomu vardır; kimi zaman da yoktur. Subklinik hipotiroidizm, serum fT₄ (serbest T₄, tiroksin) ve fT₃ (serbest T₃, triiyodotironin) düzeyleri referans aralıkta iken serum TSH (tiroid stimulan hormon, tirotropin) konsantrasyonlarında hafif düzeyde artış ile tanımlanır. Prevalansı, %4 ila % 8,5 arasındadır. Prevalans, yaşla birlikte artmakta ve 60 yaş üzeri kadınlarda % 20'lere ulaşmaktadır. Bu hastaların yaklaşık % 2-5'i her yıl belirgin hipotiroidizme doğru ilerlemektedir. Subklinik hipotiroidizmin tedavi edilmemesi durumunda kardiyak disfonksiyon veya advers kardiyak sonlanım noktaları (aterosklerotik hastalık ve kardiyovasküler mortalite dahil), total ve LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterol düzeyinde artış, sistemik hipotiroidi semptomları veya nöropsikiyatrik semptomlar ve belirgin, semptomatik hipotiroidizme doğru progresyon ortaya çıkabilecek sonuçlar arasındadır.¹⁻³

Yüksek duyarlılıklı testlerin geliştirilmesi ve TSH düzeylerinin daha sıkı takibi ile günümüzde daha çok sayıda hastada subklinik tiroid hastalığı saptanmaktadır. Bu hastalarda temel sorun tedavi alıp almayacaklarıdır. Birçok çalışmada, tiroid hormon replasman tedavisinin hipotroidizm semptomları, serum lipid düzeyleri ve kardiyak fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerinin gösterilmesine rağmen, ilaca bağlı yan etkiler ve tedavinin süresi ile ilgili veriler yetersizdir.⁴⁻⁶

Biz prospektif klinik çalışmamızda, polikliniğimize başvuran ve daha önce tanı almamış subklinik hipotroidili hastalarda klinik bulgular, metabolik parametreler, kardiyak fonksiyon değişikliklerini ve bunlara tiroksin tedavisinin etkilerini inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi

Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi birinci ayda başlar. Dil kökünden doğan tiro-glossal kanaldan kaynaklanır. Piramidal lob tiro-glossal kanalın bakiyesidir. Glandın kökeni "Foramen Cecum" olarak dil kökünde belirlidir. Buradan doğan kanal aşağı doğru yürüyerek tiroid glandını oluşturur.⁷

Tiroid bezi anatomik olarak boynun önünde, at nalı şeklinde iki yan lobu ve bunları birleştiren bir istmusu bulunan bir iç salgı bezidir. Tiroid istmusunun üst kenarı krikoid kıkırdağının hemen altında, tiroid lobları ise tiroid kıkırdağının alt bölümüne yapışmıştır. Normal bireylerde tiroid bezinin ağırlığı 10-20 gramdır. Her lobun uzunluğu 2,5-4 cm, kalınlığı 1-1,5 cm ve genişliği 1,5-2 cm'dir. Tiroid bezi kan damarlarından zengindir. Başlıca arterleri eksternal karotidden çıkan süperior tiroid ve tiroservikal turunkustan çıkan inferior tiroid arterlerdir. Venöz drenaj süperior, lateral ve inferior tiroid venlerle olur. Tiroide olan kan akım hızı ortalama 5 mL/gr/dak'dır. Başka bir ifadeyle tiroid bezi dakikada kendi ağırlığının beş katı kadar kan akımına sahiptir.⁸ Lenfatik drenaj da fazladır. Tiroidin innervasyonu servikal ganglionlardan çıkan sempatik ve vagustan çıkan parasempatik sinirlerle olur.⁷

Histolojik olarak tiroid bezi, etrafı tek sıra epitel ile çevrili, lümeni hematoksil-eozin ile boyanmada pembe görünen ve kolloid adı verilen protein yapısında madde ile dolu folliküllerden oluşur. Follikül çapı ortalama 200 mikrometredir. Epitel hücresinin şekli, bez aktif olduğunda kolumnar iken, bez inaktif olduğunda düzdür. Follikül hücreleri Tg (tiroglobulin) sentezlerler. Tg follikül hücresi yüzeyindeki mikrovillüsler aracılığıyla follikül boşluğuna verilir ve kolloid içinde depolanır. Tiroid bezinde folliküler hücreden başka parafolliküler hücreler (C hücreleri) bulunur. C hücreleri kalsitonin salgılayarak vücut kalsiyum dengesinde rol alırlar.⁷

2.2. Tiroid Hormonlarının Patofizyolojisi

2.2.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi

Fetüsün tiroid bezi, gebeliğin onuncu haftasında iyodu konsantre ve organifiye etme yeteneği kazanır ve T_4 üretmeye başlar. Pitüiter-tiroid aks da bu sıralarda olgunlaşmaya başlayarak gebeliğin ikinci trimesterinde olgunlaşmasını sürdürür. T_4 ve TSH 10. haftadan itibaren kanda saptanır ve ikinci trimesterde artmaya devam eder. Fetal hipotalamusun olgunlaşmasıyla TRH (tiotropin-salıverici hormon) sekresyonu başlar ve TSH salgılanmasını uyarır. Fetüsün pitüiter-tiroid aksı anneden bağımsız çalışan fonksiyonel bir ünite şeklindedir. Maternal TRH plasentayı geçebilirse de, maternal TSH'nın ve maternal T_4 'ün plasentayı geçişi çok düşük düzeydedir. Fetal T_3 ikinci trimesterden itibaren fetal plazmada saptanabilir, doğuma kadar düzeyi düşük kalır. Fetüsün kullandığı asıl tiroid hormonu T_4 'dür.⁷

Hipotalamustan TRH ve hipofiz bezinden TSH salgılanması tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ilk basamakları oluşturur. TSH hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diurnal şekilde salgılanır. Bu, sabahın erken saatleri ve akşamın geç saatlerinde pik, gün ortası ve akşamın geç saatlerinde düşük TSH konsantrasyonlarına yol açan bir durumdur. Bu değişkenlikler TSH ölçümlerinde anormalliklere yol açmazlar. Tiroid bezinde hormon üretimi, tiroid bezine iyot alımı ve tiroid bezinin büyümesi, TSH'nın bez üzerindeki etkilerine bağlıdır. Dolaşımdaki tiroid hormon düzeyi değişikliklerine, hipofiz TSH salınımını azaltarak veya artırarak yanıt verir. Böylece bazal tiroid hormon düzeyleri korunmaya çalışılır.⁹

TRH direkt olarak TSH salgılayıcı hücreler üzerine etkilidir ve ötiroid durumun korunmasında önemlidir. Dopamin ve somatostatin gibi nörotransmitterler TSH'yı baskırlarlar. İlaçlardan kortikosteroidler, TSH salınımını baskırlarken, amiodaron ise tiroid hormon üretiminde artış veya azalma yapabilir. İyot içeren bazı astım ilaçları, kontrast ajanlar ve ekspektoranlar da tiroid fonksiyonlarını etkileyebilirler.^{9,10}

fT_4 'ün tamamı, T_3 'ün % 13'ü tiroid bezi tarafından salgılanır. T_3 'ün geriye kalanı periferik dokulardan tiroksinin deiyodinasyonu ile oluşur.^{8,10} Tiroid ven akımında az miktarda reverse triiyodotironin (rT_3 veya 3,3',5-triiodotironin) bulunur. T_3 ve T_4 aktifken, rT_3 inaktiftir⁽¹⁰⁾. Triiyodotironin tiroksinden dört kat daha güçlüdür fakat yarı ömrü daha kısadır.⁸

Tiroglobulin tiroid hücreleri tarafından sentezlenir ve ekzositoz yoluyla follikül içine salgılanır. T_4 ve T_3 salgılanıncaya kadar kolloid içinde tiroglobuline peptid bağıyla bağlı olarak kalır. T_4 ve T_3 salgılanacağı zaman, kolloid tiroid hücreleri tarafından alınır, peptid bağları hidrolize edilir ve serbest T_3 , T_4 ve rT_3 kapillere atılır. İnsan tiroidi günde yaklaşık olarak 80 mikrogram T_4 , 4 mikrogram T_3 ve 2 mikrogram rT_3 salgılar.¹⁰

Tiroid hormonları salgılandıktan sonra dolaşımda değişik proteinlere bağlanır. Bunlar; albumin, TBPA (tiroksin bağlayan prealbumin), TBG (tiroksin bağlayan globulin)'dir. Fizyolojik koşullarda tiroksin bağlanma afinitesi en yüksek olan TBG'dir dolayısıyla dolaşımdaki T_4 'ün çoğu TBG'e bağlıdır (% 67). Daha az oranda TBPA (% 20) ve albumine (% 13) bağlanmıştır. Normalde plazma tiroksinin % 99,98'i bağlıdır ve yarı ömrü yaklaşık 6-7 gündür.^{8,10} Triiyodotironin ise % 99,8'i proteinlere bağlıdır (% 46'sı TBG'e, % 53'ü albumine, % 1'i TBPA'ye bağlanır). rT_3 de TBG'e bağlanır.¹⁰

Değişik nedenler TBG düzeyini etkiler. TBG düzeyini arttıran nedenler arasında gebelik, östrojen, klofibrat, trankilizanlar, eroin kullanımı sayılmaktadır. TBG düzeyini azaltan nedenler arasında ise glukokortikoidler, androjenler, danazol, L-asparajinaz kullanımı vardır. TBG arttığında total tiroid hormon düzeyi artar, dolaşımdaki serbest tiroid hormon düzeyleri azalır. Bunun sonucunda negatif feed-back yolu ile TSH düzeyi artarak dolaşımdaki serbest tiroid hormon düzeyi tekrar normal düzeye ulaşır. Sonuç olarak hasta, ötiroid halde kalır. TBG düzeyinin azaldığı durumlardada tersi fizyolojik olaylar geçerlidir.¹⁰

Tiroid hormonları karaciğer ve böbrekler başta olmak üzere birçok dokuda deiyodine edilir. Erişkin insanlarda tiroksinin % 33'ü triiyodotironine, % 45'i rT_3 'e dönüşür. Dolaşımdaki rT_3 'ün % 5'i tiroid tarafından salgılanırken, % 95'i tiroksinin deiyodinasyonu ile oluşur. Deiyodinasyon iki farklı enzimle olur. T_3 oluşumunu sağlayan 5'-deiyodinaz ve rT_3 oluşumunu sağlayan 5-deiyodinazdır. 5'-deiyodinaz ayrıca rT_3 'ün T_2 'e (diiodotironin) dönüşümünü sağlar.^{8,10}

Birçok durumda 5'-deiyodinaz inhibe olur. Bu enzimin inhibe olmasıyla T_3 miktarı azalırken, rT_3 miktarı artar. T_3 miktarını, 5'-deiyodinaz enzimini inhibe ederek azaltan nedenler; yanıklar, travma, ilerlemiş kanser, siroz, böbrek yetersizliği, miyokard infarktüsü, ateşli hastalıklar ve açlıktır. T_3 azalmasıyla bazal metabolizma hızı azalır ve protein yıkımı korunur.¹⁰

2.2.2. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması ve Etkileri

Tiroid hormonları hücre zarından geçer ve çekirdekdeki reseptörlere T_3 kuvvetli, T_4 daha zayıf olarak bağlanır. Daha sonra tiroid hormon-reseptör kompleksi DNA'ya bağlanır ve spesifik genlerin ekspresyonunu artırır. Sonuçta oluşan mRNA çeşitli enzimlerin ortaya çıkmasına neden olur. T_3 , T_4 'e göre plazma proteinlerine daha az bağlandığı ve reseptörlere afinitesi daha çok olduğu için etkisi daha çoktur.¹⁰

Tiroid hormonları metabolik olarak aktif dokuların hemen hemen hepsinde oksijen tüketimini artırır. İstisna olan dokular, erişkin beyni, testisler, uterus, lenf nodülleri, dalak ve adenohipofizdir. T_4 muhtemelen TSH sekresyonunu inhibe etmesinden ötürü, adenohipofizin oksijen tüketimini azaltır.¹⁰

2.2.2.1. Karbonhidrat Metabolizmasına Etkisi

Tiroid hormonu karbonhidrat metabolizmasının her aşamasını sitümüle eder. Gastrointestinal kanaldan glikoz absorpsiyonunu artırır. Glikoliz ve glikojenolizi artırır. Glikozun hücreler tarafından kullanımını artırır. İnsülin düzeyinin artışına yol açar. Hipertiroidizmde karbohidrat alımından sonra kan glikoz düzeyi önce artar daha sonra insülin etkisiyle azalır. Hipotiroidizmde ise karbonhidrat metabolizması yavaşlayarak glukozun depolanması artar, insülin salgısı da azalır.^{7,8,10}

2.2.2.2. Yağ Metabolizmasına Etkisi

Tiroid hormonları yağ dokusunu mobilize ederek kanda serbest yağ asitlerinin artışına neden olur. Aynı zamanda serbest yağ asitlerinin hücreler tarafından kullanılmasını sağlar. Karaciğerde LDL reseptör sayısını artırarak kan kolesterol seviyesinin azalmasına neden olur. Kolesterol dışında kan fosfolipid ve trigliserid seviyesini azaltır. Ayrıca beta-lipoprotein degradasyonunu artırır. Buna karşılık tiroid salgısının azalması kolesterol, fosfolipid ve trigliserid konsantrasyonlarını artırır ve hemen daima karaciğer yağlanmasına yol açar. Uzun süren hipotiroidizmde kanda lipidlerin ileri derecede artması ağır aterosklerozla birlikte dir.^{7,8,10}

2.2.2.3. Vitamin Metabolizmasına Etkisi

Tiroid hormonları birçok enzim miktarını ve aktivitesini arttırdığı için, hipertiroidide bu enzimlerde kofaktör olarak rol alan vitaminlerde eksiklik görülür. Hipotiroidizmde ise enzim miktarı ve aktivitesi azaldığından, vitamin ihtiyacı da azalır.^{8,10}

2.2.2.4. Bazal Metabolizma Üzerine Etkisi ve Vücut Ağırlığına Etkisi

Tiroid hormonu beyin, retina, dalak, testis, akciğer, uterus, adenohipofiz dışında vücudun büyük kısmında metabolizma hızını artırır. Tiroid hormonu iştah artışı yapmasına karşın vücut ağırlığında azalmaya neden olur. Tiroid hormon yapılamadığı zaman bazal metabolizma hızı yaklaşık normalin yarısı kadar azalır. Tiroid hormonu azlığında ise iştah azlığına rağmen kilo artışı olur. Kilo alımı başlıca miksödematöz dokulardaki sıvı birikimine bağlıdır.⁸

2.2.2.5. Sempatik Sinir Sistemi ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları bazı dokuların (kalp ve iskelet kası, yağ dokusu, lenfositler vs.) katekolaminlere olan hassasiyetini ve etkilerini artırmaktadır. Bunu, bu dokulardaki katekolamin reseptörlerini artırarak gerçekleştirirler. Tiroid hormonlarının etkisiyle kalpteki beta reseptör sayısı artarak kalbin kontraktilite hızında ve kuvvetinde artışa yol açar. Tersine çok aşırı artan tiroid hormonları protein katabolizmasına bağlı olarak ve kalp hızının artması sonucu diastolik zamanın azalmasının etkisiyle kalp fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Tiroid hormonları sistolik basıncın yükselmesine, diastolik basıncın azalmasına neden olarak nabız basıncının artışına yol açar. Tiroid hormonlarının artışıyla doku metabolizmasının yükselmesi sonucu, oksijen tüketimi ve metabolik son ürünler artar. Bunun sonucunda dokulara giden kan akımı hızlanır ve artan vücut ısını azaltmak için vazodilatasyon olur. Vazodilatasyonun etkisiyle intravasküler ortamdaki kan akımı artar. Özellikle derideki kan akım hızı, ısı kaybının sağlanması için artmaktadır.^{7,8}

Tiroid hormonunun azaldığı durumlarda ise, katekolamin reseptörleri ve kalpteki beta reseptör sayısı azaldığından, kalbin kontraktilite hızı azalır, sistolik basınç azalarak

diyastolik basınç artar. Doku metabolizması azaldığından, oksijen tüketimi azalır, dokulara giden kan akımı yavaşlayarak vücut ısısı azalır.⁸

2.2.2.6. Solunum Sistemine Etkisi

Tiroid hormonu, metabolizma artışı sonucu oksijen tüketimini ve karbondioksit üretimini artırır. Bunların sonucunda solunum frekans ve derinliği artar. Hipotiridide ise bunun tersi gözlenir. Özellikle şiddetli hipotiridide hipoventilasyon oluşur.^{7,8}

2.2.2.7. Gastrointestinal Kanala Etkisi

Tiroid hormonları iştah, sindirim sekresyonlarının ve motilitenin artışına neden olur. Diyare görülebilir. Ancak tiroid hormonlarının azalmaları halinde motilitede azalma ve dolayısıyla konstipasyon görülür.^{7,8}

2.2.2.8. Sinir Sistemine Etkisi

Tiroid hormonları ileri derecede sinirlilik, anksiyete, aşırı endişe veya paronaya gibi psikonörotik davranışlara sebep olurken, hipotiridide ise aşırı uyku hali (somnolans) karakteristiktir ve depresyona meyil olabilir.⁸

2.2.2.9. Kas ve Kemik Sistemi Üzerine Etkisi

Tiroid hormonlarının aşırı artışı, protein katabolizmasında artış nedeniyle kaslarda kuvvetsizliğe neden olur. İnce kas tremorunun oluşmasına yol açar. Ancak tiroid hormonu eksikliğinde kaslar ileri derecede tembelleşir, bir kasılmadan sonra gevşeme yavaş olur.⁸

Hipertroidizmde osteoklastik kemik formasyonunda artış, remodelingde hızlanma, trabeküler kemik hacminde azalma ve osteoporoz ve kırık riskinde artmaya yol açmaktadır. Hipotroidide ise kemik döngüsü azalmakta, trabeküler kemik kitlesi ve korteks kalınlığı artmaktadır.¹¹

2.2.2.10. Hemapoetik Etkiler

Yüksek tiroid hormon düzeylerinde artmış oksijen ihtiyacını karşılamak amacı ile eritropoezde artış görülür. Ayrıca 2-3 difosfogliserat miktarı da artarak dokulara oksijen verilmesi kolaylaşır. Bunun tersi olarak, hipotiroidide eritropoezde azalma olur ve anemi görülebilir.¹¹

2.2.2.11. Diğer Endokrin Bezlere Etkisi

Diğer endokrin bezlerin sekresyonunda artışa yol açar. Kortizol yapımı ve klerensi tiroid hormonlarının etkisi ile artar, fakat plazma kortizol düzeyleri değişmez. Ayrıca PTH (paratiroid hormon) etkisinde artma, prolaktin düzeyinde artma olabilir.⁸

2.2.2.12. Seksüel Fonksiyonlara Etkisi

Hipotiroidizm, her iki cinsten de impotans, libido azalması, oligomenore, amenore, polimenore gibi bozukluklara yol açar. Fertilite azalmış ve düşük insidansı artmıştır. Prolaktin düzeylerindeki orta derecede artış galaktoreye yol açtığı gibi, libido azlığı ve infertiliteye katkıda bulunur.⁸

2.2.2.13. Büyüme Gelişme Üzerine Etkileri

Tiroid hormonları postnatal dönemin ilk birkaç yılında beynin büyüme ve gelişmesini sağlar. Tiroid hormonlarının büyümeyi artıran etkisi protein sentezini artırmasına bağlıdır. Tersine tiroid hormonlarının aşırı miktarı, protein sentezinden daha hızlı protein yıkımına yol açar. Hipertiroidide aşırı iskelet büyümesi ve boy uzaması olur. Büyüme sırasında epifizler erken yaşta kapandığı için erişkin dönemde boy kısa kalabilir. Hipotiroidi durumunda ise protein sentezi normal olmadığından ve GH (büyüme hormonu) etkileri için tiroid hormonu gerektiğinden büyüme önemli ölçüde geri kalır. Hipotiroidili çocuklarda büyüme hızı gerilemiştir.⁸

2.2.3. Tiroid Hormon Sekresyonunun Düzenlenmesi

Tiroid fonksiyonu primer olarak hipofizden salgılanan TSH tarafından düzenlenir. TSH sekresyonu hipotalamustan salgılanan TRH tarafından artırılır. TSH, tiroid bezinden serbest T_3 ve T_4 sekresyonunu artırır. Dolaşımdaki serbest T_3 ve serbest T_4 ile TSH sekresyonu arasında negatif feedback ilişkisi vardır. TSH sekresyonu stresle de inhibe olur (TRH'nın inhibisyon yoluyla). TSH soğukta artar ve sıcakta azalır. Dopamin, somatostatin, glukokortikoidler TSH sekresyonunu inhibe etmektedir.^{8,10}

2.3. Tiroid Fonksiyon Testleri ve Hipotiroidizm

Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde genellikle kullanılan testler TSH, fT_4 ve fT_3 'tür. Ancak otoimmün tiroid hastalığını gösteren Anti-TPO (antimikrozomal antikorlar, tiroid peroksidaz antikorlar) ve anti Tg'da (antitiroglobulin antikorları) sık kullanılan testlerdir.¹²

TSH düzeyi tiroid fonksiyonlarının iyi bir göstergesidir. Klinik uygulamada TSH ölçümleri ilk olarak RIA (Radioimmunoassay) teknikleri ile yapılmıştır. Ancak bu birinci jenerasyon yöntemlerin sensitivitesi 1 mU/L idi ve normal ile azalmış seviyeleri ayırmada değerli değildi. Bu metodlarla ilgili diğer bir sorun da gonadotropinler (FSH, LH ve hCG) gibi ortak alfa-subunit taşıyan diğer hormonlarla kros reaksiyonu. Son yıllarda birden fazla antikorun kullanıldığı "Sandviç" tip metodlar geliştirilmiştir. Bu tip yöntemler "IRMA (Immunoradiometric assay)" veya "IEMA (Immunoenzymometric assay)" veya "ICMA (Immuno-Chemiluminescent assay)" yöntemler şeklinde sıralanabilir. Günümüzde kullanılan bu modern ölçüm yöntemleriyle düşük miktardaki TSH konsantrasyonları dahi saptanabilmektedir. Serum TSH konsantrasyonlarının normal değerleri kullanılan yöntemler arasında hafif farklılıklar gösterse de bir çok laboratuvar 0,5-5,0 mU/L veya 0,3-4,0 mU/L referans aralığını kullanır. Fetal kord kanından alınan örneklerde TSH yüksek olarak bulunur. Hayatın ilk yarım saatinde bu yükseklik bazen erişkinlerin normal üst sınırının birkaç katı olabilmektedir. TSH seviyesi hayatın üçüncü gününde normal erişkin düzeyine iner. Adolesan dönemde hafif değişimler olabilmektedir. Gebelik haricinde cinsiyetler arasında seviye farkı gözlenmez.¹²

Normal fonksiyon gören hipotalamo-hipofizer sistem olduğu zaman serum FT_4 ve TSH seviyeleri arasında ters bir ilişki vardır. Serbest tiroid hormon seviyelerindeki değişiklikler TSH seviyelerini logaritmik şekilde değiştirmektedir. Primer hipotiroidili hastalarda serum TSH seviyeleri yükselmekte, tirotoksikoz vakalarında ise düşük veya ölçülemez düzeyde olmaktadır. Gerçekte hipotalamo-hipofizer hastalık, ilaçlar ya da sistemik hastalıklar yok ise, serum TSH seviyesi tiroid hormon statusunun ve tiroid hormon replasman tedavisinin çok değerli bir göstergesi olmaktadır. Nedeni ne olursa olsun primer hipotiroidili hastalarda TSH seviyeleri yüksektir. TSH yüksekliğinin derecesi tiroid hormon eksikliğinin derecesi ve hastalığın süresi ile ilişkilidir. Serum serbest tiroid hormon düzeylerinin normal sınırlarda ve hastalarda hipotiroidiye ait klinik belirti ve bulguların olmadığı ancak TSH seviyelerinin normalin üstüne çıktığı tablolar olabilir (subklinik hipotiroidizm, kompanse hipotiroidizm). Hipertiroidide ise serum serbest tiroid hormon seviyeleri yüksek, TSH baskılı bulunmaktadır. Yine serbest tiroid hormonlarının normal, TSH düzeyinin baskılı olduğu tablo da subklinik hipertiroidizm olarak tanımlanır.¹²

Serum serbest tiroid hormonları düşükken serum TSH düzeyinin belirgin yükselme göstermediği durumda, özellikle de hastada hipotiroidizm klinik tablosu varsa, akla santral hipotiroidi gelmelidir. Bazı santral hipotiroidili hastalarda RIA yöntemiyle ölçüldüğünde TSH seviyesinin hafif yüksek bulunması, biyolojik aktivitesinde azalma olmasına rağmen immunoreaktif TSH varlığını düşündürmelidir.^{13,14}

Diğer bir grup patolojik durumda serbest tiroid hormonlarında belirgin yükseklik varken serum TSH seviyesinin baskılanmaması gözlenebilir ki bu durumlara ‘uygunsuz TSH sekresyonu’ denmektedir. Eğer bu durum tirotoksikoz klinik ve metabolik değişiklikleriyle birlikteyse TSH salgılayan pituitar adenom veya hipofizer tiroid hormon rezistansı düşünülmelidir. Serum serbest tiroid hormonları yüksekken normal veya nadiren yüksek TSH seviyesi, eğer klinik olarak hipo veya hipertiroidizm bulguları yoksa jeneralize tiroid hormon rezistansını (Refetoff Sendromu) düşündürmelidir.¹²

Ciddi iyot eksikliği durumunda da TSH yüksek bulunur. Tiroid dışı hastalıkların iyileşme döneminde serum serbest tiroid hormonları normal iken TSH yüksek bulunabilir. Ciddi hastalıkların seyrinde de serum serbest T_4 ve T_3 düşük iken düşük ya da normal TSH düzeyi bulunabilir.¹²

Serum total tiroid hormon seviyelerinin ve bunların bazı metabolik ürünlerinin ölçülebilmesi için sensitif ve spesifik RIA'lar mevcuttur. Troid hormon statusunu göstermede serbest tiroid hormon düzeyleri totallere göre daha önemli olduğu için serbest düzeyleri de ölçülmelidir. Bu işlem ya direkt ölçümle yapılır ya da indirekt olarak "serbest hormon indeksi" ölçümü ya da TBG ölçümü ile yapılmaktadır. Eğer hastalarda bağlayıcı proteinler aynı seviyede olsaydı total tiroid hormon seviyelerinin ölçümü, serbest hormon ölçümlerinin (durumu yansıtması açısından) değerine eşit olurdu. Ancak anormal TT₄ (total tiroksin) ve TT₃ (total triiyodotironin) seviyelerine sıklıkla gerçek tiroid disfonksiyonunda değil bağlayıcı protein anormalliklerinde rastlanmaktadır. Ayrıca tiroid hormonlarına karşı gelişmiş otoantikorlar da total hormon ölçümlerini güvenilirmez kılmaktadır. T₄'ün % 0,02'si ve T₃'ün % 0,3'ü serbest halde bulunmaktadır. Bu fraksiyonların normal değerleri kullanılan metoda göre değişkenlik göstermektedir. T₄ tiroid bezinin ana ürünü olduğu ve TSH seviyeleri ile belirgin korelasyon gösterdiği için bir çok koşulda sadece fT₄ ölçümü yeterli olmaktadır. Ölçümler için iki-basamaklı işaretli hormon metodları tek-basamaklı işaretli hormon metodlarına göre daha değerlidir. Bunlar otomatize Chemiluminescent yöntemlerdir.^{13,14}

Anti-TPO ve Anti Tg ise otoimmün tiroid hastalığını varlığını gösteren testlerdir. Tiroid hasarına sekonder gelişirler ve kendileri hastalığa neden olmazlar. Poliklonal olmaları hastalık gelişiminde primer rolleri olmadığının bir göstergesidir, ancak bu antikorlar hedef-organ etkilerini ve kronikliği göstermeleri açısından önemlidir. Her iki antikor da hastalığın başlamasında rol oynamadıkları halde kompleman-fikse eden sitotoksik aktivite gösterebilirler ve özellikle de anti-TPO tiroid hasarı ve lenfositik infiltrasyonla korelasyon gösterir. Bu antikorlar immünfloresan, hemaglutinasyon, RIA, ELISA ve ICA yöntemleriyle ölçülebilir. Ölçülebilir anti-TPO düzeylerinin patolojik olduğunu bildiren görüşlerin yanı sıra düşük seviyede antikor bulunmasının normal fizyoloji ile uyumlu olduğunu ileri süren görüşler de mevcuttur. Anormal anti-TPO düzeyleri sağlıklı popülasyonda % 12-14 oranında görülmektedir. Graves hastalarının % 70-80'inde, Hashimoto tiroiditi, atrofik tiroidit ve postpartum tiroiditi olanların neredeyse tamamında anti-TPO pozitif bulunmaktadır. Otoantikor düzeylerindeki değişiklik hastalık aktivitesindeki bir değişikliği yansıtırsa da, otoimmün tiroid hastalıklarının takibinde seri otoantikor ölçümleri önerilmemektedir. Amiodaron, interferon-alfa, interlekin-2 ve lityum tedavisi başlananlarda anti-TPO varlığı tiroid

disfonksiyonunun gelişmesinde bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Tip 1 DM (diyabetes mellitus), pernisiyöz anemi, yaşlılık durumlarında anti-TPO' da artış olmakta ve bu durum subklinik veya klinik hipotiroidi prevalansını artırmaktadır. Anti Tg antikorlar otoimmün tiroid hastalıklarında genellikle anti-TPO ile birlikte bulunmaktadır. Anti Tg pozitif olan bireylerde TSH anormalliği ile bir ilişki saptanamadığından izole anti Tg yüksekliğinin klinik önemi belli değildir. Anti Tg ölçümü özellikle tiroglobulin ölçümü gereken bazı hastalarda önemlidir.¹²

2.3.1. Klinik Hipotiroidizm

Yüksek TSH, düşük fT₄ veya fT₃ ile seyreden bir tablodur. Tablo 1'de hipotiroidizm ile seyreden durumlar gösterilmektedir.

İyodun yeterli olduğu bölgelerde vakaların hemen tümü tirotoksikoz nedeniyle veya tiroid kanseri nedeniyle (radyoaktif iyot veya tiroid cerrahisi) tiroid ablasyon tedavisi altındaki kişilerdir veya eğer bunlar spontan olarak ortaya çıkmış vakalar iseler bunlar otoimmün tiroiditlerdir (atrofik tiroiditis veya Hashimoto hastalığı şeklinde kendini gösterir). Radyoaktif iyot tedavisinden 20 yıl veya daha sonraları bile hipotiroidi görülebilir. Tiroid cerrahisinden yıllar sonra veya karbimazol ile sağlanmış olan Graves hastalığı remisyonlarından (bu multinodüler guatlarda görülmez) sonra otoimmün reaksiyonun spontan olarak destrüktif bir tabloya dönüşmesi ile veya tiroidi uyaran antikorların ortadan kalkması neticesinde hipotiroidizm görülebilir. Kronik otoimmün tiroiditlerin % 90'ından fazlasında anti-TPO antikorlar görülmekle beraber, rutin klinik gözlemlerde negatif sonuçlara da sık rastlanmaktadır. Spontan iyileşen geçici tiroiditlerde hipotiroid fazda kan örneği alınacak olur ise aynı tiroid fonksiyon test sonuçlarını verecektir. Otoimmün (postpartum, sessiz) ve postviral tip geçici tiroiditler arasında ayırıcı tanı yapılmalıdır çünkü otoimmün tiroiditler yineleme eğilimi gösterirler. Her iki tip tiroiditte tiroksin tedavisi nadiren gereklidir. Sitoksin tedavileri (interferonlar, interlökin-2 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör), amiodarone ve lityum özellikle zeminde subklinik otoimmün tiroiditi olan kişilerde primer hipotiroidiyi uyabilir. Tiroid bezinde fibrozisin ön planda olduğu Riedel tiroiditinde % 30 vakada hipotiroidizm gelişir. Bu vakalarda tiroid otoantikorları bulunabilir fakat otoimmünitenin patogeneziindeki rolü bilinmemektedir. Tiroid fonksiyon testleri (TFT) primer hipotiroidizmi düşündürmekte, fakat anti-TPO antikorları saptanmadıysa daha

nadir sebepler düşünölmelidir. İlk ekarte edilecek konu boyun bölgesine radyoterapi uygulanıp uygulanmadığıdır. İdrar ile atılan iyot miktarı ölçölmelidir. Endemik iyot eksikliği olan bölgelerde en sık rastlanan sebep budur (<45 µg/gün). İdrar ile iyot atılımının arttığı durumlarda da (>1000 µg/gün) hipotiroidi gelişebilir. İdrar ile iyot atılımı >100 µg/gün fakat endemik guatr mevcut ise tiroid hormon biyosentezini inhibe eden guatrojenler akla gelmelidir.^{12,15}

Primer hipotiroidizme yol açan son son ketagori tiroid bezinin fonksiyonlarını bozan konjenital defektlerdir. TSH reseptör mutasyonları, PAX 8–paired box containing gen mutasyonları, TTF2 (thyroid transcription factor2) gen mutasyonlarının tiroid hipoplazisi ile birlikte hipotiroidizme yol açtığı saptanmıştır ve bir vakada birlikte primer hipoadrenalizm de bulunmuştur. Sodyum/iyot transporter (simporter) veya tiroid peroksidaz enzim mutasyonları ile birlikte hipotiroidizm ile birlikte guatr saptanmıştır, tiroid peroksidaz enzim mutasyonları olan vakada pozitif perklorat atılım testi de pozitif bulunmuştur. Çeşitli derecelerde hipotiroidi ve guatr ile birlikte çok düşük T₄ düzeyleri bulunan birçok tiroglobulin sentez defektleri saptanmıştır.^{12,15}

Önemli olan bir husus da konjenital defektler ile tiroid disfonksiyonu daha silik olan vakaların tanınmasıdır çünkü bu vakalar da çocukluk dönemlerinin ileriki yıllarında veya erişkin çağlarda belirgin hale gelmektedirler. Bazı TSH rezistanslı ailelerin TSH reseptör defekti olan fertlerinde TSH artışı (6-120 mU/L) ile birlikte normal fT₄ veya fT₃ düzeyleri bildirilmiştir fakat bu durum her vakada gözlenmemiştir. Yine aynı TSH reseptör mutasyonu hem orta hem ileri düzeydeki hipotiroidizm ile birlikte olabilir. Orta düzeyde hipotiroidizm Pendred Sendromunda (sensorinöral sağırılık -tipik olarak Mondini koklear defekti- guatr, pozitif perklorat atılım testi) bazı tiroglobulin sentez defektleri ile birlikte sık olarak saptanmaktadır. Hipotiroidili kişilerde düşünöldüğünden daha fazla kalıtsal tiroid fonksiyon defektleri mevcuttur. Antitiroid antikorları negatif ailevi hipotiroidili vakalarda sintigrafi ve ultrasonografi ile tiroid bezinin lokalizasyonu ve büyüklüğü hakkında bilgi edinilmeli perklorat testi ile iyot organifikasyon defektleri araştırılmalı ve tiroglobulin düzeyleri değerlendirilmelidir. Genetik analizler için uzman kliniklere hastalar yönlendirilmelidir.^{12,15}

Sık karşılaşılan bulgular soğuk intoleransı, depresyon, kuru cilt, saç dökölmesi, yorgunluk, eklem ağrıları, menstrüel düzensizlikler, kabızlık, mental yeteneklerde

azalma, kas krampları, güçsüzlük, uykuya meyil ve kilo artışıdır. Fizik muayenede guatr saptanabilir veya palpabl bir gland yoktur. Bradikardi, ödem, kuru ve kırılğan saç, kuru ve kaba deri, diffüz alopesi, hipotansiyon veya hipertansiyon, hiperlipidemi, derin tendon reflekslerinde azalma ve yavaş konuşma gözlenebilir.^{12,16,17}

Hipotiroidi tiroid hormon replasman preparatları ile tedavi edilir. Sentetik ürünler T₄ (levotiroksin sodyum), T₃ (liotironin sodyum) ve ikisinin kombinasyonu (liotriks) şeklindedir. Hipotiroidinin rutin tedavisinde sentetik T₄ tercih edilen tedavi şeklidir. Serum TSH değerleri normalleşene kadar hastalar 6-8 haftalık aralıklarla değerlendirilmelidirler. TSH normale gelince 6-12 aylık takipler yeterlidir. Hastalar demir, sukralfat ve alüminyum hidroksitli antiasid preparatlar kullanıyorlarsa, emilimi etkileneceğinden bu ilaçları levotiroksin ile aynı zamanda almamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Tablo 1. Yüksek TSH, Düşük fT₄ veya fT₃ (Primer hipotiroidizm) ile Seyreden Durumlar

I- Sık rastlanan durumlar
1- Kronik otoimmün tiroiditler (Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı son dönemi)
2- Radyoaktif iyot tedavisinden sonra
3- Tiroidektomi sonrası (total, subtotal)
4- Geçici tiroiditlerin hipotiroidi fazı (subakut tiroidit, ağrısız sessiz tiroidit, postpartum tiroidit)
II-Nadir rastlanan durumlar (anti-TPO negatif, cerrahi veya radyoaktif tedavinin yapılmadığı hastalar)
1- Boyun bölgesine uygulanan eksternal radyoterapi sonrası
2- İlaçlar; amiodaron, lityum, interferonlar, interlekin-2, sitokinler, etionamid.
3- İyot yetmezliği
4- İyot fazlalığı-Japonya'daki iyot guatrları (su temizleme ünitelerinde)
5- Amiloid guatr (büyük, sistemik amiloidoz ile birlikte sert guatr)
6- Riedel tiroidit (Tiroid otoantikorları bulunabilir)
III- Konjenital-tiroid dokusu olmayan
1- Muhtemelen TSH reseptör, PAX-8 ve TTF2 mutasyonları ile birlikte tiroid disgenезisleri
IV-Konjenital-tiroid dokusu olan
1- İyot transport defektleri-düşük radyoaktif iyot uptaki veya tükürük bezlerinde düşük iyot
2- İyot organifikasyon defektleri
V- Konjenital- yüksek radyoaktif iyot uptaki ve pozitif perklorat atılım testi
1- Tiroglobulin sentez defektleri- düşük Tg konsantrasyonları
2- TSH reseptör defektleri
3- Diğer defektler (spesifik olmayan) ile birlikte TSH'a rezistansı

Hipotiroidide bazı özel durumlar söz konusudur. Özellikle yaşlı hastalarda semptomlar rahatlıkla yaşlılığa bağlanabilir. Altmış yaş üstü kadınlarda hipotiroidi prevalansı artacağından serum TSH değerleri ile tarama yapılması tavsiye edilir.¹⁶

Öncesinde tiroid hastalığı öyküsü bulunanlarda, tiroid dışı otoimmün bir hastalığı olanlarda, açıklanamayan depresyon, hiperkolesterolemisi veya konjestif kalp yetersizliği olanlarda yıllık TSH taramaları önerilmektedir. Yine yaşlı hastalar yüksek dozda T₄ tedavisinin etkilerini iyi tolere edemeyeceklerinden özellikle tremor, palpitasyon, göğüs ağrısı yakınması olan ve levotiroksin kullanan hastalarda ilaç dozu kontrol edilmeli, eğer hipertiroidi saptanırsa ilaç bir hafta kesilerek eskisinden düşük dozda başlanmalı ve ötiroidizm sağlanana kadar kontrol aralıkları sıklaştırılmalıdır.¹⁶

Gebelik esnasında hipotiroidili hastaların levotiroksin ihtiyaçları artar. Gebe hipotiroidili hastaların TSH düzeyleri normale gelene dek her 3-4 haftada bir kontrol edilmeli, sonrasında her trimesterde kontroller tekrarlanmalıdır. Gebeliği olan veya gebelik planlayan bir hastada veya ailesinde tiroid hastalığı öyküsü varsa, fiziksel bulguları ve semptomları guatr veya hipotiroid hastalığını öngörüyorsa, tip 1 DM varsa veya otoimmün hastalık öyküsü varsa bu kadınlarda TSH düzeylerine bakılmalıdır.¹

Miksödem koması, varolan uzun seyirli bir hipotiroidinin ağırlaştığı, hayatı tehdit edici bir durumdur. Sepsis, soğuğa maruz kalma, santral sinir sistemi hasarları ve travma presipite edici faktörlerdir. Fizik bulgular hipotermi, bradikardi, solunum yetersizliği ve kardiyovasküler kollapsdır.¹⁶ Hastalar yoğun bakım ünitelerinde takip edilmeli, kortikosteroidlerle beraber intravenöz levotiroksin ve/veya liotironin sodyum verilmelidir.

2.3.2. Klinik Hipotiroidizm ve Kalp

Hipotroidizmde kalp semptomları tirotoksikozun tersine siliktir ve pek fark edilmez. Uzun süreli hipotiroidizme bağlı olarak pozitif inotropik ve kronotropik etkinin kaybolması sonucu hem izovolümetrik kontraksiyon hem de preejeksiyon zamanı uzayarak kardiyak output azalır, bradikardi gelişir. Hipotiroidizmden kaynaklanan azalmış inotropiye, miyositlerin Ca alımı ve salınımındaki değişiklikler katkıda bulunur. Bununla birlikte hipotiroidizm bazı kontraktıl miyokard proteinlerinin yapımında da değişiklikler oluşturur. Hipotiroidizm periferik sistemik vasküler direnci % 50-60 artırır ve böylece diyastolik kan basıncı daha da yüksek olabilir. Dokulara giden kan akımı düşer ve O₂ kullanımı azalır. Bu da derideki solukluk ve soğukluğa katkıda bulunur.^{12,18}

Tablo 2’de hipotiroidizmin kardiyovasküler bulguları gösterilmektedir.

Tablo 2. Hipotiroidizmde Kardiyovasküler Bulgular

I-Kardiyovasküler Etkiler	II-Semptom ve Bulgular
1. Ejeksiyon fraksiyonunda düşme	1. Vücut ısısında düşme
2. Kalp debisinde azalma	2. Kalp seslerinde zayıflama
3. Nabız basıncı daralması	3. EKG’de voltaj düşüklüğü
4. Diyastolik hipertansiyon	4. Gode bırakmayan ödem
5. Kan volümünün azalması	5. Bradikardi

Hipotiroidizmin bazı semptomları doğrudan kalp tutulumuna bağlanabilir. Egzersiz dispnesi ve egzersiz intoleransı, iskelet ve kalp kaslarının fonksiyonundaki bozukluk ile ilişkili olabilir. Angina pectoris hipotiroidizmin semptomu olabilir. Miksödem tek basına KKY’ne (konjestif kalp yetersizliği) yol açabilir. Bu hastalarda KAH (koroner arter hastalığı) riskine katkıda bulunan en önemli faktörler kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış ve hipertansiyon olmasıdır. Normotansif hipotiroidililerle kontrol grubu arasında KAH riski açısından fark bulunmamıştır.¹² CPK (kreatin fosfokinaz) aktivitesi, özellikle kas hücrelerine ait izoenzim düzeyi hipotiroidili hastaların yaklaşık % 30’unda artmıştır. Enzim aktivitesindeki bu artış, dolaşımdaki izoenzimlerin klirensindeki bozulmayla da ilişkilidir. Hipotiroidili hastaların EKG’lerinde voltaj düşüklüğü, sinüs bradikardisi, P-R uzaması, ST segment değişiklikleri, T dalga düzleşme veya negatifleşmesi görülür, hatta A-V tam blok bile gözlenebilir. Ancak hipertiroidilerin aksine atriyal ve ventriküler aritmiler yaygın değildir. EKG’deki düşük voltaj, ileri hipotiroidili hastaların % 30-50’sinde oluşan asemptomatik perikard effüzyonu ile ilişkilidir.^{12,18} Perikard effüzyonunun şiddeti, hipotiroidinin boyutu ve şiddetiyle direkt olarak ilişkilidir. Perikard sıvısı, kolesterol ve protein konsantrasyonu yüksek eksuda karakterindedir. Bununla birlikte yalnızca vaka raporlarında belirtilen perikard tamponadı riski oldukça düşüktür.¹⁸ Hipotiroid hastalar tiroid hormon tedavisine alındıklarında myokarda ve periferik dokularda O₂ tüketimi arttığından, sıklıkla anjina pectoris ortaya çıkmakta veya mevcut ise şiddetlenmektedir. Nadir olarak da anjina pectoris ilaçla ötiroidiye gelindiğinde düzeltilmektedir.¹² Hipotiroidizm tedavisiyle kardiyak belirtilerin çoğu düzelirken, perikardiyal effüzyonunun kaybolması yıllar sürebilir. Bu durum, klinik pratikte tiroid replasman tedavisi esnasında yaşlı hastalarda aritmilerin oluşabileceği kaygısıyla düşük doz replasman tedavisi verilmesiyle ilişkili olabilir. Genellikle replasman tedavisine 0,25 mg gibi çok düşük dozlarla başlanır ve doz dereceli olarak artırılır.¹⁸

2.3.3. Subklinik Hipotiroidizm

2.3.3.1. Tanım

Subklinik hipotiroidi, yüksek serum TSH seviyeleri ile birlikte normal fT_4 ve fT_3 konsantrasyonları olarak tanımlanır ve ekzojen veya endojen faktörler nedeniyle gelişebilir.¹⁹ TSH düzeyi 5-25 mU/L arasında değişebilir.¹² Serum TSH düzeyi yüksek ise ve fT_4 ölçülmemişse, fT_4 ölçümü ile birlikte ilk değerlendirmenin ardından 2-3 ay ara ile TSH ölçümü tekrarlanmalıdır. Tanının doğrulanmasının ardından hastanın hipotiroidizm belirti ve bulguları, tiroid muayenesi, daha önceden aldığı tedaviler, tiroid cerrahisi ve aile öyküsü değerlendirilmeli ve lipid parametrelerine bakılmalıdır. Subklinik hipotiroidi tanısı veya öngörülen tedavinin etkinliği için antikor varlığı veya yokluğunu değerlendirmek gerekmez.¹

2.3.3.2. Prevalans

Subklinik hipotiroidizm en sık rastlanan tiroid test fonksiyon bozukluğudur. Prevalans, % 1,3 ile % 17,5 arasında olup, yaş, cinsiyet ve iyot alımıyla değişkenlik gösterir.¹⁹ Colorado’da yapılan geniş, kesitsel çalışmada ortalama % 9’luk bir prevalans bildirilmiştir.² Hashimoto tiroiditi nedeniyle tiroid antikorları olan hastalar subklinik hipotiroidiye daha yatkındırlar. Toplam 2956 hastayı içeren (izlem süreleri sırasıyla 6-, 10-, ve 20- yıl olan)²⁰⁻²² üç longitüdinale çalışmadan oluşturulan yayında²³, subklinik hipotiroidi insidansı, tiroid antikor pozitif hastalarda yılda % 2,1 ile % 3,8 ve tiroid antikorları negatif olan hastalarda yılda yaklaşık % 0,3 olarak bildirilmiştir. Whickham çalışmasında ise, tüm kadınların % 8’inde; 55 yaş üstü kadınların % 10’unda ve erkeklerin % 3’ünde subklinik hipotiroidizm tespit edilmiştir. Bu çalışmada 20 yılın sonunda yüksek TSH konsantrasyonlu ve tiroid antikorlu kadınlarda klinik hipotiroidi oluşumunun yıllık riski % 4,3, tiroid antikorsuz subklinik hipotiroidili kadınlarda % 2,6 bulunmuş ve serum TSH düzeylerinin erkeklerde yaşla değişkenlik göstermediği, 45 yaşından sonra kadınlarda anlamlı olarak arttığı belirtilmiştir. Antitiroid antikorların yokluğunda kadınlarda yaşa bağlı olarak TSH’de artış gözlenmemiştir.²² NHANES III (Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi) çalışmasında 1988-1994 yılları arasında iyot beslenme çalışmasının bir parçası olarak, Amerika’da yaşayan 12 yaşında veya daha büyük 17353 kişi incelenmiş ve serum TSH, TT_4 , Anti Tg ve Anti TPO

ölçülmüştür. Bu seçili populasyonun % 4,6'sında (bu oran Amerika'da tahmini olarak 9.597.742 kişiyi temsil ediyor) hipotiroidi saptanmıştır (% 0,3'ü klinik ve % 4,3'ü subklinik). Sonuç olarak, TSH yüksekliği ve antitiroid antikor pozitifliğinin prevalansı kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek bulunmuş, yaşla artış göstermiş, beyazlarda ve Meksikalı Amerikalılar'da siyahlara kıyasla daha fazla gözlenmiştir. TSH'nin beyazlarda, siyahlara kıyasla tiroid antikorları ve diğer risk faktörleri yokluğunda bile daha yüksek olduğu, ayrıca tüm populasyonlarda 20 yaşından sonra median TSH konsantrasyonunun arttığı gözlenmiştir.³

Subklinik hipotiroidizm iyot alımı yüksek olan bölgelerde düşük olan bölgelere göre daha fazladır.²⁴ NHANES III çalışmasında, idrar iyodu (I/Cr) >500 µg/g kreatinin olan kişilerde, idrar iyodu normal (50-500 µg/g kreatinin) olanlara göre TSH düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Ancak düşük idrar iyodu saptananlarda TSH düzeyinde bir farklılık saptanmamıştır. Araştırılan bu toplulukta TSH düzeyinin iyot eksikliğinin bir göstergesi olmadığı gösterilmiştir.³

Subklinik hipotiroidizmlili hastaların ortalama % 2-5'i her yıl klinik hipotiroidizme ilerlemektedir. Progresyon hızı, başlangıçtaki TSH düzeyine göre değişmekle birlikte, antitiroid antikoru olan kişilerde hastalık daha hızlı ilerler. Tiroid hormonu kullanmayan hastaların yaklaşık % 5'inde serum TSH bir yıllık takipten sonra normale döner; fakat %95'inde yükselmeye devam eder.^{1,22}

2.3.3.3. Etiyoloji

Subklinik hipotiroidinin nedenleri genellikle klinik hipotiroidiyle aynıdır.¹² Subklinik hipotiroidi en az beş farklı durumda görülebilir. Bunlar; hafif tiroid yetersizliği, yeterli tedavi edilmemiş klinik hipotiroidi, fazla tedavi edilmiş hipertiroidi (antitiroid tedavi altında gelişen subklinik hipotiroidi), tiroid aksının geçici bozuklukları ve ötiroid varyantlarıdır (bu terim, TSH referans aralığı dışında kalan % 2,5'luk sağlıklı toplum için kullanılır). Sıklıkla otoimmün antitiroid antikor yüksekliği ile birlikte Hashimoto tiroiditinde bulunmaktadır. Bir çalışmaya göre bu birliktelik % 54 oranında bulunmuştur. Diğer önemli bir neden de Graves hastalığı nedeniyle yapılan ablatif tedavidir ve bu, Amerika'da subklinik hipotiroidilerin % 40'ını oluşturmaktadır. Klinik hipotiroidi tedavisinde çeşitli nedenlerden dolayı (yaşlılık, kardiyak problemlerin varlığı vs) yetersiz T₄ replasmanı yapılması da önemli bir subklinik hipotiroidi nedenidir.¹²

Özellikle son yıllarda diyaliz gerektirmeyen kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yapılan çalışmalarda GFR>90 ml/dk olanlarda subklinik hipotiroidizm oranı yaklaşık % 7 iken, GFR düşmesi ile birlikte subklinik hipotiroidizm oranının arttığı ve % 17,9'a kadar çıktığı görülmüştür.²⁵ Ayrıca HIV ile enfekte ve bilinen tiroid hastalığı olmayan hastalarda antiretroviral tedavi süresince subklinik hipotiroidi geliştiğini gösteren çalışmalar vardır.²⁶ Diğer etiyolojik faktörler ve ayırıcı tanılar Tablo 3'de verilmiştir.^{12, 27-29}

2.3.3.4. Subklinik Hipotiroidizmin Klinik Semptom ve Bulguları

Genel olarak tiroid yetersizliği dört evreye ayrılabilir:

Evre a: En erken evre olup normal fT₄ ve TRH'ya abartılı yüksek cevap veren, normalin üst sınırında TSH ile karakterizedir.

Evre b: TSH'nın 5-10 mIU/L arasındaki hafif yükseklikleri

Evre c: TSH'nın 10 mIU/L üzerinde olduğu tiroid yetersizliğinin devam ederek ilerlediği evredir.

Evre d: fT₄'ün azaldığı, TSH'nın genellikle 10mIU/L üzerine yükseldiği aşikar hipotiroidinin geliştiği dönemdir.^{18,21}

Tiroid hormon seviyesi ile semptomlar arasındaki bağlantıyı da ortaya koyan çok sayıda çalışma vardır ve aslında teorik olarak asemptomatik olduğu kabul edilen subklinik hipotiroidili olgularda da çeşitli semptom ve bulgular görülebilir.^{2,30}

Subklinik hipotiroidi genellikle asemptomatiktir, ancak hastaların yaklaşık % 30'unda hipotiroidiyi düşündürecek bulgular olabilir.^{2,30} 25.862 katılımcının yer aldığı sağlık fuarı formatındaki çapraz kesitsel Colorado çalışmasında, subklinik hipotiroidizimli kişilerde ötiroid hastalara kıyasla daha fazla hipotiroid semptomu; belirgin hipotiroidili kişilere kıyasla ise daha az semptom görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların % 75'inde serum TSH değerlerinin 5-10 mIU/L olduğu tespit edilmiş ve bunların ötiroid vakalara göre bazı belirtileri daha fazla gösterdiği ve bunun istatistiki olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu belirtiler: % 28 cilt kuruması, % 24 hafızada zayıflama, % 22 düşünce yavaşlaması, % 22 kas güçsüzlüğü, % 18 halsizlik, % 17 kas krampları, % 15 soğuk intoleransı, % 12 gözlerde şişlik, % 8 kabızlık ve % 7 seste kabalaşma şeklindedir. Bu semptomlar ötiroid grubun % 12,1'inde, subklinik hipotiroid grubun % 13,7'sinde ve hipotiroid grubun % 16,6'sında görülmüş olup

gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.² Bu durum tiroid hormon seviyesi ile semptomlar arasındaki bağlantıyı da ortaya koymuştur. Bu çalışma popülasyona dayalı bir çalışma olmamakla birlikte, tedavi edilmemiş subklinik hipotiroidizmi hastalar ile tedavi edilen belirgin hipotiroidizmi hastaları birbirinden ayırmamıştır.

Tablo 3. Subklinik Hipotiroidi Tablosuna Neden Olan Durumlar

I- Hafif asemptomatik tiroid yetmezliği
1- Kronik otoimmün tiroidit
2- Boyun bölgesine eksternal radyoterapi
3- Diğer nedenler (yaşlılık, kadın cinsiyet, diğer otoimmün hastalıklara sahip olmak, TSH salgılayan pitüiter adenom, TSH heterofilik antikor varlığı, tiroid hormon rezistan sendromu, Kronik böbrek yetmezliği, HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlar)
II- Ötiroid varyantlar
1- TSH referans aralığı dışında kalan % 2,5 ‘luk sağlıklı toplum
III- Geçici TSH yüksekliği
1- Tiroid dışı nedenler (ötiroid hasta sendrom)
2- Amiodarone, lityum veya iyotlu maddelerle karşılaşma, Antidopaminerjik ajanlar, valproat, üçüncü jenerasyon aromataz inhibitörlerinden Exemestan vs)
3- Postpartum ve lenfositik tiroidit
4- DeQuervain tiroiditi
5- Pulsatil sirkadien TSH sekresyonu
IV-Yetersiz tedavi edilmiş klinik hipotiroidi
1-L-tiroksin replasmanının yetersiz kalması
V-Fazla tedavi edilmiş klinik hipertiroidi
1- Tionamid tedavisi
2- Tiroidektomi
3- Radyoaktif iyot ablasyonu

Bir çalışmada subklinik hipotiroidilerin hipotiroidi semptomlarını gösterme prevalansı yüksek bulunmuş ve subklinik hipotiroidili hastaların % 80’inde kilo alımı, % 83’ünde halsizlik, 20 kadında (% 50) anksiyete skorunun arttığı ve 22 kadında (% 56) GHQ-30’da (General Health Questionnaire) yükselme olduğu görülmüştür.³¹ Subklinik hipotiroidide anksiyete skorları ve tiroid yetmezliği semptom skor sonuçları bir çok çalışmada birbiriyle uyumsuz bulunmuştur.^{32,33} Subklinik hipotiroidili hastaların (TSH düzeyleri 3.5-10 mIU/L) ötiroid bireylerle karşılaştırıldığı plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada kognitif semptomların varlığı değerlendirilmiş ve hastalarla ötiroidler arasında kognitif fonksiyonların varlığı yönünden anlamlı fark bulunmamıştır.³⁴ Hafıza fonksiyonlarında kayıp olduğunu gösteren az sayıda vaka içeren çalışmalar da bildirilmiştir.^{34,35} İngiltere’de yapılan 5865 tiroid hastasının alındığı (168 subklinik hipotiroidili) çapraz kesitsel çalışmada subklinik hipotiroidi ile kognitif fonksiyon,

depresyon, anksiyete veya diğer durumlar arasında bir ilişki saptanmamıştır.^{36,37} Buna zıt olarak ötiroidi, subklinik hipotiroidi ve hipertiroidisi olan bireylerde sayısal n-geri çekme, çalışma belleği görevi ve fonksiyonel MRI ile beyin işlevlerinin ölçüldüğü bir çalışmada; subklinik hipotiroidili hastalarda sadece çalışma belleğinin bozulduğu, diğer bellek işlevlerinin sağlam kaldığı ve hem bellek performansının hem de frontal yürütücü işlevlerin levotiroksin tedavisi ile düzeldiği saptanmıştır.³⁸

Sonuç olarak günümüzde subklinik hipotiroidizmli hastalarda görülen belirtiler ve bunların şiddeti ile ilgili sonuçlar halen çelişkilidir. Çoğunlukla belirtiler nonspesifiktir. Hipotiroidizm belirtilerinin varlığı hastalığın ciddiyetine, süresine ve tiroid hormon yetersizliğine bireysel duyarlılığa bağlıdır. Hastanın yaşı da hipotiroidizm belirtilerinin ortaya çıkmasında önemli bir rol oynayabilir. Tipik hipotiroidizm bulguları yaşlılarda, kronik hastalığı olanlarda, ilaç kullananlarda ve depresyonu olanlarda daha sık ortaya çıkarken, belirti ve bulgular genç ve orta yaşlı subklinik hipotiroidizmli olgularda minimal veya nonspesifiktir.

2.3.3.5. Subklinik Hipotiroidizm ve Lipid Parametrelerine Etkisi

Subklinik hipotiroidinin ateroskleroza neden olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır ve bu çalışmaların bazılarında subklinik hipotiroidinin ateroskleroz gelişimine katkıda bulunacak şekilde lipid metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri gösterilmiştir. Bu durum serum total kolesterol seviyesi ile LDL kolesterol seviyesinin artması ve HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterol seviyesinin azalması ile bağlantılıdır.^{2,39,40} Bazı yayınlarda yüksek normal serum TSH değerinin bile serum lipid ve lipoprotein seviyesini artırdığı saptanmıştır.^{41,42} Serum TSH seviyesinin 1 mIU/ml artması; serum total kolesterol konsantrasyonunu kadınlarda 0,09 mmol/L (3,5 mg/dl), erkeklerde 0,16 mmol/L (6,2 mg/dl) artırmaktadır.⁴³ TSH ve LDL kolesterol arasındaki bu ilişki insulin direnci olan hastalarda daha da anlamlıdır.⁴⁴

Populasyona dayalı bir çalışmada ise subklinik hipotiroidizm kriterlerini karşılayan kişilerin, ötiroid kontrol grubuna kıyasla, ortalama kolesterol düzeyleri ($p=0,003$) ve kolesterol düzeyleri ($p=0,02$) daha yüksek iken; LDL kolesterol veya HDL kolesterol düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklara rastlanmamıştır. Bununla birlikte yaş, ırk, cinsiyet ve lipid düşürücü ilaç kullanımına göre ayarlandığında, subklinik hipotiroidizm kolesterol düzeylerinde, LDL düzeylerinde

veya trigliserid düzeylerinde herhangi bir artış veya HDL düzeyinde herhangi bir düşüş ile ilişkilendirilmemiştir.⁴³ Bir çalışmada ise subklinik hipotiroidizmlı hastalarda total kolesterol, LDL ve Apolipoprotein B belirgin yüksek bulunmuş ve bu değerler bazal TSH yüksekliği ile korelasyon göstermiştir. Aynı çalışmada subklinik hipotiroidizmde Lp(a) (Lipoprotein(a)) yükselmesi daha fazla sıklıkta idi ve bunun TSH düzeyiyle değil, genetik ile ilgisi olduğu düşünülmüştür.⁴⁵

2.3.3.6. Subklinik Hipotiroidizm ve Kalp

Kardiyovasküler sistem tiroid hormonlarına çok hassastır ve bariz tiroid disfonksiyonlarında oluşan geniş yelpazeli kardiyak değişiklikler uzun süredir bilinmektedir.¹⁹ Bir çalışmada klinik hipotiroidinin lipid profilinden bağımsız olarak tiroid hormonunun endotelial etkileri nedeniyle ateroskleroza neden olduğu gösterilmiştir.⁴⁶ Rotterdam çalışmasında ise hipotiroidinin koroner ateroskleroz ve miyokard infarktüsünden bağımsız olarak bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu gösterilmiştir.⁴⁷

Bunun aksine, subklinik tiroid disfonksiyonlu hastalardaki kardiyovasküler bozukluklar ancak yakın dönemde detaylı bir şekilde incelenmeye başlanmıştır.^{48,49} Subklinik hipotiroidinin kardiyovasküler risk faktörü olup olmadığı değerlendirmeleri tartışmalıdır. Wickham araştırmasında 20 yıllık takipte ve ayrıca 10 yıllık bir grup çalışmasında subklinik hipotiroidi ile koroner arter hastalığı arasında bir ilişki bulunmamıştır.^{22,50} Ancak subklinik hipotiroidinin ateroskleroza yol açtığını gösteren çalışmalar da vardır. Subklinik hipotiroidizmlı hastaların miyokard kontraktilitesinde EKO ile keskin düşüşler olduğunu gösteren bir metaanalizde¹⁹ bir körlemenin olmaması, önceden belirgin hipertiroidizmlı hastaların da dahil edilmesi ve kontrol grubundaki hastalarının seçilmesinde muhtemel yanlılıklar gibi çalışma tasarımına ilişkin kısıtlılıklar, subklinik hipotiroidizmde kardiyak kontraktilitede klinik açıdan önemli düşüşler olabileceği sonucuna zemin hazırlamıştır. Bunun yanı sıra bu çalışmalara herhangi bir sınıflandırma yapmadan serum TSH'ı yüksek olan kişiler dahil edilmiştir.

Subklinik hipotiroidizmde süregelen bir kardiyak disfonksiyonun söz konusu olup olmadığı da günümüzde de hala araştırılan bir konudur. 70-79 yaşları arasındaki 2730 katılımcının 4 yıl takip edildiği bir çalışmada 338 hastada subklinik hipotiroidi

görülmüş ve ötroid katılımcılarla kıyaslandığında $TSH \geq 7$ olanlarda konjestif kalp yetmezliği riski daha yüksek bulunmuştur; ancak subklinik hipotiroidi koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, stroke veya kardiyovasküler ilişkili veya total mortalite ile ilişkili bulunmamıştır.⁵¹ 2006 yılında yayımlanan bir meta-analizde ise subklinik hipotiroidizmin koroner kalp hastalığı riskini arttırdığı saptanırken⁵², ardından yapılan ve 10 populasyon bazlı prospektif kohort çalışmasını içeren meta-analizde subklinik hipotiroidizm ve subklinik hipertiroidizm ılımlı artmış koroner kalp hastalığı ve mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir.⁵³ Ayrıca TSH düzeyi ile koroner arter hastalığı riski arasında doğru bir orantı olduğunu gösteren çalışmaların yanısıra, TSH düzeyi ile koroner arter hastalığı mortalitesi arasında ilişki saptanan veriler de bulunmaktadır.⁵⁴ Geniş ölçekli, çapraz kesitsel Rotterdam çalışmasında subklinik hipotiroidizmin DM, sigara ve hiperkolesterolemiyle kıyaslanabilir düzeyde ateroskleroz ve MI için bir risk faktörü olduğu belirtilmiş ancak bu çalışmanın boylamsal analizi subklinik hipotiroidizimli hastalarda artmış MI riskini doğrulamamıştır.⁴⁷

2.3.3.7. Kardiyak Morfoloji ve Fonksiyonun İncelenmesi

2.3.3.7.1. EKG

Klinik hipotiroidili hastaların EKG'lerinde (elektrokardiografi) görülen voltaj düşüklüğü, sinüs bradikardisi, P-R uzaması, ST segment değişiklikleri, T dalga düzleşme veya negatifleşmesi sol ventrikül hipertrofisi voltaj kriteri gibi bulgular subklinik hipotiroidili hastalarda da gözlenebilir. Subklinik hipotiroidili hastalarda bu EKG değişikliklerini saptamak üzere 12 derivasyonlu EKG 'nin yanı sıra ritim bozukluklarını da saptamak üzere 24 saatlik holter EKG monitörizasyonu yapmak gerekmektedir.¹²

2.3.3.7.2. EKO

EKO, kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan, ucuz, pratik ve güvenilir bir yöntemdir. EKO değerlendirmesinde özellikle M-mod ile sol ventrikül çapları, volümleri ve EF değerleri, B-mod ile sol ve sağ atriyum çapları ve volümleri kaydedilebilir. PWD (pulse wave Doppler) kayıtlarından zirve transmitral erken diyastolik akım hızı (Em dalgası), zirve transmitral geç diyastolik akım hızı (Am

dalgası), deselerasyon zamanı (DZ) ve izovolumetrik relaksasyon zamanı (İVRZ) ölçülebilir ve böylece diyastolik fonksiyon parametreleri değerlendirilebilir.⁵⁵

PWDDİ (Doku Doppler İnceleme) ile her bir miyokardiyal segmentten alınan örneklerden zirve miyokardiyal sistolik akım hızı (S dalgası), zirve miyokardiyal erken diyastolik akım hızı (E dalgası) ve zirve miyokardiyal geç diyastolik akım hızı (A dalgası) ölçümleri yapılarak sol ve sağ ventrikül akım hızları saptanabilmektedir. Özellikle E/A oranında artış olması diyastolik disfonksiyonu gösteren önemli parametrelerden birisidir.⁵⁵

Çoğu kardiyak hastalıkta diyastolik fonksiyon bozukluğu sistolik fonksiyon bozukluğundan önce gelişir ve diyastolik fonksiyon bozukluğu, sistolik fonksiyon bozukluğunun nedenidir. Klinik hipotiroidide hem sol ventrikül hem de sol atriyumun sistolik fonksiyonunun bozulduğu bilinmektedir. Pozitif inotropik ve kronotropik etkinin kaybolması sonucu hem izovolümetrik kontraksiyon, hem de PEP (preejeksiyon periyodu) uzar ve kardiyak output azalır, EF’de düşme görülür. Hipotiroidizm periferik sistemik vasküler direnci de artırarak diyastolik kan basıncının da yükselmesine yol açabilir.⁵⁵

Subklinik hipotiroidinin sol ventrikül yapı ve fonksiyonları üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Subklinik hipotiroidide global sol ventrikül sistolik fonksiyonu normal olduğu halde sol ventrikül uzun aks fonksiyonu, diyastolik fonksiyonu ve sol atriyum sistolik fonksiyonu bozulmaya başlamaktadır.^{24,56} Subklinik hipotiroidide sarkoplazmik kalsiyum ATP-az aktivitesi azalması ile diyastolik fonksiyon direkt olarak etkilenir ve ventrikül diyastolik fonksiyonu bozulur.²¹ Genellikle dinlenmede diyastolik disfonksiyon ortaya çıkan ilk belirtidir ve subklinik hipotiroidinin efor ile, sistolik fonksiyonu bozarak zayıf egzersiz kapasitesine neden olduğu net bir biçimde gösterilmiştir.⁵⁷⁻⁵⁹ Subklinik hipotiroidili hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonda bozulmanın kısa süreli levotiroksin tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir. Hastalarda kalp fonksiyonlarının sistolik zaman aralıkları da ölçülmüş ve çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır ve bazı yazarlar levotiroksin tedavisi ile düzelebilen uzamış sistolik zaman aralıkları bildirmişlerdir.^{2,47,60} Ancak subklinik hipotiroidili hastalarda izovolümetrik kasılma zamanı, PEP ve PEP/LVET (preejeksiyon periyodu/sol ventrikül ejeksiyon zamanının) normal olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra, istirahat ve egzersizde doppler EKO kullanarak normal kalp

yapısı ve egzersizde hafif uzamış PEP ve istirahatte biraz azalmış sol ventrikül diyastolik fonksiyonu tespit edilmiştir.⁶¹ Bir çalışmada normal gruba kıyasla subklinik hipotiroidili hastalarda egzersizde ve istirahatte azalmış EF olduğu saptanmışken⁶², diğer bir çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda egzersizde hafif artmış, ama levotiroksin tedavi sonrası ciddi düzelmiş bir EF tespit edilmiştir.⁶³ Yaş ortalaması 36 olan 26 subklinik hipotiroidili hastada yapılan çalışmada doppler EKO ile sol ventrikül yapısında ve sistolik fonksiyonlarda anlamlı değişiklik saptanmazken, diyastolik fonksiyonu gösteren parametrelerde (E/A oranında artış, İVRZ’de belirgin uzama vs.) anlamlı azalma görülmüştür. Bu çalışmada 6 aylık tiroksin tedavisi sonrasında diyastolik disfonksiyon bulguları anlamlı olarak düzelmiştir.⁵⁵

Sonuç olarak, subklinik hipotiroidizmde EKO ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonunda bozulma, sol ventrikül İVRZ’ında uzama, istirahat sırasında vasküler tonüste artış ile eforda sol ventrikül sistolik fonksiyonunda azalma ve yetersiz endotelial fonksiyon geliştiği gösterilmiştir.^{55,56}

2.3.3.8. Subklinik Hipotiroidizmde Tedavi

Subklinik hipotiroidizmde semptomlar tedavi ile gerileyebilir. Çift kör randomize klinik bir çalışmada, plaseboya kıyasla levotiroksin ile tedavi edilen subklinik hipotiroidizmlili semptomatik hastalarda iyileşmeler görüldüğü bildirilmiştir.⁶⁴ Kanıt düzeyi düşük bir başka çalışmada da, levotiroksin ile tedavi edilen hastalarda nöromusküler semptomlarda ve disfonksiyonda birtakım iyileşmeler olduğu görülmüştür.⁶⁵ TSH düzeyleri yalnızca 10 mIU/L’nin altında olan hastaların katıldığı iki randomize klinik çalışmada, levotiroksin tedavisinin semptomlar üzerinde herhangi bir iyileştirici etkisine rastlanmamıştır.^{31,66}

Replasman tedavisine karşı olanların en önemli gerekçesi, hastaların bir çoğunun tedaviden fayda görmemesi ve ayrıca aşırı tedavi etmenin getireceği riskleri de hesaba katmak gerekliliğidir. Replasman dozunun dikkatle ayarlanamaması, subklinik hipertiroidiyi ve buna bağlı olarak gelişebilecek atriyal fibrilasyon, osteopeni gibi yan etkileri ortaya çıkarabilir.²⁴ Levotiroksin tedavisi gören hastaların % 14-21’inde subklinik hipertiroidizm görülebilir.¹

Subklinik hipotiroidizmlili hastalar için tedavinin daima endike veya kontrendike olduğu tek bir serum TSH düzeyi yoktur. Genel görüş, serum TSH konsantrasyonu 10

mIU/L'nin üzerine çıkmaya başladığında tedavi başlanması şeklindedir. Ancak klinik bağlam da çok önemlidir; bu, klinik deneyim, semptomlarda iyileşme ve LDL kolesterol düzeyinde muhtemel düşüşü öngören literatür bilgisini kapsar. L-tiroksin dozu subklinik hipotiroidili hastalarda, aşık ar hipotiroidililere göre daha düşük olmalıdır (1,0 µg/kg'a karşın 2,0 µg/kg) ve hastalar optimum replasman dozu elde edilene kadar izlenmelidir. Genç ve orta yaşlı hastalar, 25 µg L-tiroksin ile başlatılıp, TSH seviyeleri 1 ile 2 mIU/L'ye ulaşana dek doz artışı yapılabilir. TSH konsantrasyonları normal seyrederse, ölçüm araları 6 il 12 aya uzatılabilir. Subklinik hipotiroidili yaşlı hastalarda, düşük doz L-tiroksin (12,5 ile 25 µg) başlayıp, 4-6 hafta aralarla, seri TSH ölçümü ve klinik değerlendirmelere göre dozu yükseltmek daha akılcıdır.^{19,66}

Bugüne kadar popölasyona dayalı çalışmaların hiçbirinde serum TSH konsantrasyonu 4,5-10 mIU/L arasında olan hastaların semptomları değerlendirilmemiştir. TSH düzeyleri 4,5 mIU/L'nin altında olan kişilere kıyasla yüksek olan hastalarda belirgin hipotiroidizm progresyonu ihtimali daha yüksektir.¹ Serum TSH konsantrasyonu 4,5-10 mIU/L arasında olan subklinik hipotiroidizm hastalarında ise bazı karşıt görüşlere rağmen bazı özel durumlarda tedavi başlanmasını öngörenler de vardır. Bu özel durumlar; hipotiroidi tanısı ile tedavi görmekte olan hastalar, gebelik ve gebelik beklentisi olanlar, infertilite ve ovulasyon disfonksiyonu, belirgin hipotiroidi semptomları, çocukluk ve adölesan dönemi, bipolar hastalık ve depresyon, Anti-TPO pozitifliği, ciddi dislipidemi, TSH değerlerinin giderek yükselmesi ve belirgin guatr olmasıdır.²⁴ Erken levotiroksin tedavisi hastalığın karakteristiğini değıştirmemesine karşın, progrese olmayan hastalarda klinik hipotiroidinin semptomlarını ve belirtilerini önleyebilir. Mevcut veriler, semptomlar veya belirgin hipotiroidizm görüldüğünde verilen tedavi ile erken tedavi arasındaki yararlar ilışkin bizlere kesin sonuçlar vermemektedir.^{31,66} Bu nedenle bazı çalışmalarda TSH düzeyleri 5-10 mIU/L arasında olan hastalara rutin levotiroksin tedavisi önerilmemekle birlikte, TSH düzeyinin iyileştiğini veya kötüleştiğini takip etmek amacıyla tiroid fonksiyon testlerinin 6-12 ayda bir tekrarlanması gerektiği önerilmektedir. Bu çalışmaya göre, bir yandan hipotiroid benzeri semptomlarda iyileşme olup olmadığı takip edilirken, diğ er yandan birkaç aylık levotiroksin tedavisi denenebileceği ve ancak belirgin semptomatik yarar sağlanırsa tedaviye devam edilebileceği belirtilmiştir.¹ Ancak, bazı hastaların bu tedaviden yarar sağlayabileceği ihtimali de göz ardı edilmemelidir. Hekimler ve

hastalar, subklinik hipotiroidi hastalığının öyküsünü bilmeli ve küçük, fakat kesin klinik hipotiroidizme doğru progresyon riskini unutmamalıdır.

Serum TSH Konsantrasyonu >10 mIU/L ile seyreden subklinik hipotiroidizm hastalarında ise levotiroksin tedavisi makuldür. TSH düzeyleri daha düşük olan hastalara kıyasla bu hastalarda progresyon oranı % 5'tir ve progrese olmayan bu hastalarda hipotiroidizmin belirtileri ve sonuçları tedavi ile önlenabilir.¹

Tedavinin total ve LDL kolesterol düzeylerini düşürdüğüne ve semptomları iyileştirdiğine ilişkin kanıtlar yetersizdir. Bazı çalışma sonuçları, subklinik hipotiroidizmlili hastalarda tiroid hormon tedavisinin total ve LDL kolesterol düzeylerini önemli düzeyde (tedavi alanlarda total kolesterolde 7,9 mg/dl, LDL kolesterolde ortalama 10 mg/dl) düşürdüğünü göstermiştir.⁴⁰ Ancak bu bulgu randomize klinik çalışmalarda henüz doğrulanmamıştır ki bu çalışmalarda total ve LDL kolesterolde bazal düzeylere göre düşme saptanırken, Lp(a) düzeyinde değişme görülmemiştir ve değişimler plasebo grubundan farklı bulunmamıştır.^{45, 66}

Bugüne kadar levotiroksin replasmanının önemli klinik kardiyak sonlanım noktaları üzerindeki etkisini değerlendiren randomize bir çalışma yapılmamıştır. Tedavi edilmemiş subklinik hipotiroidizmin angina pectoris, MI gibi önemli kardiyovasküler sonuçları ve kardiyovasküler ölüm üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir. Tedavi ile morbidite veya mortalite oranında düşüş olduğunu gösteren herhangi bir çalışma da yoktur. Yapılan küçük ölçekli girişimsel çalışmalar replasman tedavisinin kalp fonksiyonunu iyileştirdiğini; fakat bu iyileşmelerin klinik açıdan belirli bir öneme sahip olmadığını göstermiştir. 350 hasta içeren, hastaların 6 ila 14 ay takip edildiği ve 12 çalışmanın analiz edildiği bir çalışmada tiroid hormon replasman tedavisinin semptomlarda ve lipid parametrelerinde bazı düzeltilmeler yaptığı, ancak kardiyovasküler morbidite de (MI, stroke) azalma veya gidişatta düzelme yapmadığı saptanmıştır.⁶⁷ Bazı çalışmalar levotiroksin tedavisiyle sistolik zaman intervalinde ve kardiyak kontraktibilitede düzelme olduğunu göstermiştir.⁵⁶

Elde edilen veriler ışığında subklinik hipotiroidizmin tedavi edilmemesi durumunda ortaya çıkabilecek sorunlar arasında kardiyak disfonksiyon veya advers kardiyak sonlanımlar (aterosklerotik hastalık ve kardiyovasküler mortalite dahil)⁴⁷, total ve LDL kolesterol düzeyinde artış, sistemik hipotiroidi semptomları veya nöropsikiyatrik semptomlar ve belirgin, semptomatik hipotiroidizme doğru progresyon

sayılabilir. Bu nedenle tedavinin fayda ve riskleri göz önüne alınarak subklinik hipotiroidi yönetilmelidir.

Serum TSH düzeyleri yüksek gebeler veya gebelik potansiyeli olan ve gebelik planlayan kadınlar, serum TSH konsantrasyonunu referans aralığa getirmek için levotiroksin ile tedavi edilmelidir. Levotiroksin almasına karşın TSH düzeyleri subklinik hipotiroidizm aralığında olan kadınların ise tedaviye uyumları ve ilacın dozu değerlendirilmelidir. Bu öneri, yüksek TSH ile artmış fetal kayıp veya tiroid yetmezliği nedeniyle bebeğin anne karnında gelişme döneminde meydana gelebilecek müteakip nöropsikolojik komplikasyonlar arasındaki muhtemel ilişkiye dayanmaktadır.⁶⁸ Bu özel popülasyonda tiroid hormon replasmanının yararlarını değerlendiren, yayımlanmış bir girişim çalışması olmamasına karşın, levotiroksin tedavisinin potansiyel yarar-risk oranı kullanımını desteklemektedir. Bu nedenle gebelik süresince 3 ila 4 haftada bir serum TSH konsantrasyonu takip edilmeli ve gerekli görülürse levotiroksin dozu düzenlenmelidir. Doğru bir şekilde ayarlanan levotiroksin tedavisinin gebelikte riski minimumdur.¹

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

Bu prospektif çalışma için ÇÜTF (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi) Yerel Etik Kurulu'ndan 12.02.2008 tarih ve 11/6 protokol numarası ile onay alınmış ve çalışma öncesinde tüm hastalar çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirilmiş, kendilerine ‘‘bilgilendirme onay formu’’ imzalatılmıştır.

Çalışma grubunu ÇÜTF Balcalı Hastanesi Endokrinoloji polikliniğinde izlenen hastalar oluşturdu. Çalışmaya yeni tanı konulan ve daha önce tedavi almamış olan subklinik hipotiroidili 53 hasta alındı ve bunların içinden 29 hastaya tedavi verilirken, yaş ve cinsiyetleri uyumlu 24 hasta kontrol grubu olarak tedavisiz izlendi. Rastgele seçilen 29 hastaya levotiroksin tedavisi başlandı. Bu hastalar ortalama olarak 0,50 mcg/gün levotiroksin tedavisi aldılar. Tüm hastaların başlangıçta ve 6. ayda hipotiroidizm semptomları, ilaç kullanımı ve herhangi bir ek hastalık öyküsü sorgulanıp kaydedildi. Yine tüm hastaların başlangıçta ve 6. ayda fizik muayeleri yapılarak sistolik ve diyastolik arteriyel kan basıncı, nabız sayısı, vücut ağırlığı, boy ölçümü yapıldı ve VKİ (vücut kitle indeksi) (kg/m²) hesaplandı. Hastalara çalışmanın başlangıcında ve 6 ay sonra tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikör düzeyleri, lipid parametreleri, homosistein düzeyleri, glikoz, insülin ve C-peptit düzeyleri ile birlikte EKG, Holter EKG ve EKO tetkikleri yapılarak tedavi verilen grup ile tedavi verilmeyen kontrol grubu karşılaştırıldı. Çalışmanın başlangıcında tüm hastaların kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçüldü ve tanı amaçlı tiroid USG ve sintigrafi yapıldı.

3.2. Tiroid Durumunun ve Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Normal serum değerleri hastane biyokimya laboratuvarı ölçütlerine uygun olarak; TSH: 0,35-4,2 mU/L, fT₃: 2,3-4,2 pg/ml, fT₄: 0,89-1,8 ng/dl olarak kabul edildi. Subklinik hipotiroidili olgular TSH 4,20 mU/L'den büyük iken fT₃ ve fT₄ değerinin normal sınırlar arasında olmasıyla belirlendi. Tüm hastaların 10-12 saatlik açlıktan sonra sabah 08.00-08.30 arasında biyokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri alındı. Jelli biyokimya tüpü içerisine 5 ml olarak alınan venöz kanın santrifüjden geçirilmesinden sonra elde edilen serumdan, fT₃, fT₄, TSH, anti-TPO, Anti-Tg düzeyleri

ÇÜTF Balcalı Hastanesi Merkez laboratuvarı ‘nda “Roche Diagnostik, Roche Modulary System E -170 (Japonya)” ile ve kalorimetrik yöntem kullanılarak ölçüldü. Tüm hastaların serum örneklerinden, aynı yöntemle LDL-kolesterol (N: <160 mg/dl), HDL-kolesterol (N: >40 mg/dl), trigliserid (N: <200mg/dl) ve Lipoprotein (a) (N: <30 mg/dl) düzeyleri ölçüldü. Ayrıca tüm hastaların plazmalarında homosistein düzeyleri (Chromosystems, HPLC yöntemi) ve serum örneklerinde glukoz, insülin, C-peptit, BUN, kreatinin, Na, K, SGOT, SGPT, ALP, Ca, P (Roche Diagnostic, kalorimetrik yöntem) düzeyleri ölçüldü.

3.3. Kardiyak Morfoloji ve Fonksiyonun İncelenmesi

3.3.1. EKG ve Holter EKG

Tüm hastalara çalışmanın başlangıcında 12 derivasyonlu EKG çekilerek kardiyak morfolojik değişiklikler incelendi. Hastalara çalışmanın başlangıcında ve 6 ay sonra holter cihazı (DMS 300-7, Nevada, USA) ile 24 saatlik EKG takibi yapıldı. Bu takipte ortalama kalp hızı, en düşük hız, en yüksek hız, atriyal ektopik vuru sayısı, supraventriküler taşikardi (SVT), paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF), ventriküler ektopik vuru sayısı değerlendirildi.

3.3.2. EKO

Bütün hastalar çalışma başlangıcında ve 6. ayında ACUSON SEQUOIA C 256 model ekokardiyografi cihazı ile incelemeye alındı. Tüm hastalara tanısal ekokardiyografik inceleme, renkli Doppler, pulse wave Doppler (PWD), pulse wave doku Doppler incelemeleri (PW DDİ) yapıldı.

M-mod (mm/sn) kesitlerinden sol ventrikül ölçümleri alındı. Sol ventrikül EF değeri modifiye Simpson kuralına göre hesaplandı.⁶⁹ Hastaların PWD kayıtlarından zirve transmitral erken diyastolik akım hızı (Em dalgası), zirve transmitral geç diyastolik akım hızı (Am dalgası), deselerasyon zamanı (DZ) ve izovolumetrik relaksasyon zamanı (İVRZ) ölçüldü.

Doku Doppler İnceleme (DDİ) ile (100 mm/sn) parasternal uzun aks, apikal dört ve iki boşluk kesitlerinde miyokardın 16 segmentinden PW DDİ ile kayıtlar alındı. Her bir miyokardiyal segmentten alınan örneklerden zirve miyokardiyal sistolik akım hızı (S

dalgası), zirve miyokardiyal erken diyastolik akım hızı (E dalgası) ve zirve miyokardiyal geç diyastolik akım hızı (A dalgası) ölçüldü.

Ayrıca tüm hastaların PWD ve PW DDİ kayıtlarından E/A oranı hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin takip süresi içerisinde değişim gösterip göstermediğinin tayininde McNemar testi kullanıldı. Sürekli ölçümlerin takip süresi içerisinde değişim gösterip göstermediğinin tayininde ise varsayımların sağlanması durumunda Bağımlı Gruplarda t testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Sürekli ölçümlerin zaman içindeki değişimleri 1. Ay ölçümünden 6. Ay ölçümünün çıkarılması ile elde edildi. Elde edilen bu değişim farklarının gruplar arasında karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Subklinik Hipotiroidili Hastaların Genel Özellikleri

4.1.1. Subklinik Hipotiroidili Hastaların Demografik Verileri ile Semptom ve Bulgularının Değerlendirilmesi

Çalışmaya subklinik hipotiroidi tanısı konulan 53 hasta alındı. [40 kadın (% 75,5), 13 erkek (% 24,5)]. Hastaların yaş ortalaması: $44,02 \pm 13,9$ yıl idi, 22 hastada (% 41,5) tiroid hastalığı ile ilgili aile öyküsü saptandı. Hastaların ek hastalık öyküsü sorgulandığında; 23 hastada (% 43,4) herhangi bir hastalık öyküsü yok iken, hipertansiyon en sık görülen ek hastalık olarak saptandı (12 hasta, % 22,8). Hastaların çalışma öncesi kullandıkları ilaç öyküsü sorgulandığında ise; 24 hasta (% 45,3) hiç bir ilaç kullanmazken, 4 hasta (% 7,5) antihiperlipidemik, 12 hasta (% 22,8) antihipertansif, 5 hasta (% 9,4) antidepresan, 3 hasta (% 5,7) antiobezite, 2 hasta (% 3,8) oral antidiyabetik, 3 hasta (% 5,7) osteoporoz tedavisi ve 1 hasta (% 1,9) aromataz inhibitörü kullanmaktaydı. Bahsedilen bazı ilaç gruplarını kombine bir şekilde kullanan hastalar olduğu gibi, nonsteroidal antiinflatuar, steroid, antiastmatik, oral kontraseptif ilaçlar da bazı hastalar tarafından kullanılan ilaçlardandı.

Hastaların semptomları sorgulandığında; en sık gözlenen semptom kilo artışı, çarpıntı, kabızlık, unutkanlık ve saçlarda dökülme olarak saptandı. (20 hastada (% 37,7) kilo değişikliği yok, 30 hastada (% 56,6) kilo artışı). 6. ayda kilo artışı gözlenen hasta sayısı anlamlı bir şekilde azaldı ($p=0,037$). Kabızlık gözlenen hasta sayısı da başlangıçta 27 hasta (% 50,9) iken, 6. ayda azalma göstererek 17 hastaya (% 32,1) düştü. Aynı şekilde saç dökülmesi şikayeti de başlangıçta % 49,1 iken 6. ayda % 20,8'e geriledi.

Fizik muayenede hastaların VKİ ortalaması: $29,4 \pm 6,4$ kg/m² olarak saptandı. Hastaların tamamı VKİ, arteriyel tansiyon, nabız ve tam kan sayımı açısından benzerlik gösteriyordu ve bu değişkenler hastaların takip edildiği 6 ay içerisinde anlamlı bir değişiklik göstermemişti. Başlangıçta tiroidi palpabl olan hasta sayısı 32(% 60,4) olarak saptanırken, 6. ayda 29 hastaya (% 54,7) düşmüştü ($p=NS$)

Hastaların tamamında çalışmanın başlangıcında KMY ölçüldü. AP Lumbar vertebra (L₄) ortalama T-skoru: $-0,8 \pm 1,2$ olarak saptanırken, sol femur boynu ortalama T-skoru: $-0,18 \pm 1,5$ olarak ölçüldü ve böylece hastaların tamamında osteoporoz olmadığı

görüldü. Ayrıca hastaların PTH düzeyleri başlangıca göre 6. ayda anlamlı bir azalma gösterirken, 25(OH)D₃ düzeyleri anlamlı bir artış gösterdi (p=0,01 ve p=0,018).

Çalışmaya alınan hastaların semptom ve bulguları Tablo 4'te, demografik ve laboratuvar verileri Tablo 5'te gösterilmektedir.

Tablo 4. Hastaların Başlangıç ve 6. Ayda Saptanan Semptom ve Bulguları

Değişkenler	1. ay n (%)	6. ay n (%)	p
Tiroid palpabl	32 (60,4)	29 (54,7)	1
Tiroid nonpalpabl	21(39,6)	23 (43,4)	0,9
Kiloda azalma	3 (5,7)	15 (28,3)	0,005
Kiloda artma	30 (56,6)	27 (50,9)	0,037
Kabızlık	27 (50,9)	17 (32,1)	0,006
Saçlarda dökülme	26 (49,1)	11 (20,8)	0,00
Ciltte nem artışı	20 (30,7)	13 (24,5)	0,05
Ciltte kuruma	13 (24,5)	5 (9,4)	0,01
Çarpıntı	28 (52,8)	21 (39,6)	0,05
Nefes darlığı	22 (41,5)	10 (18,9)	0,002
Göğüs ağrısı	16 (30,2)	13 (24,5)	0,41
Unutkanlık	27 (50,9)	21 (39,6)	0,046

4.1.2. Subklinik Hipotiroidi Hastalarının Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Tüm hastaların çalışmanın başlangıcında ve 6. ayında tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikör düzeyleri ölçüldü. Hastaların fT₃ düzeyleri başlangıca göre 6. ayda azalma gösterirken (p=0,028), fT₄ düzeyleri artış göstermekteydi (p=0,51). Hastaların başlangıçta TSH değerleri: 6,75±2,26 mU/L iken, 6 aylık takipten sonra ortalama TSH: 4,79±2,63 mU/L olarak saptandı ve TSH düzeyindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0,00). (Şekil 1). Anti-TPO ve Anti Tg düzeyleri hastaların tamamında başlangıca göre azalmıştı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,22 ve p=0,18). Ayrıca hastaların tiroid fonksiyon testleri Tablo 6'da gösterilmektedir.

4.1.3. Subklinik Hipotiroidili Hastaların Tiroid USG ve Tiroid Sintigrafi Sonuçları

Hastaların tamamı tanı amacıyla çalışmanın başlangıcında tiroid USG ve sintigrafi ile değerlendirildi. Hastalardan sadece 3 tanesinde tiroid USG normal

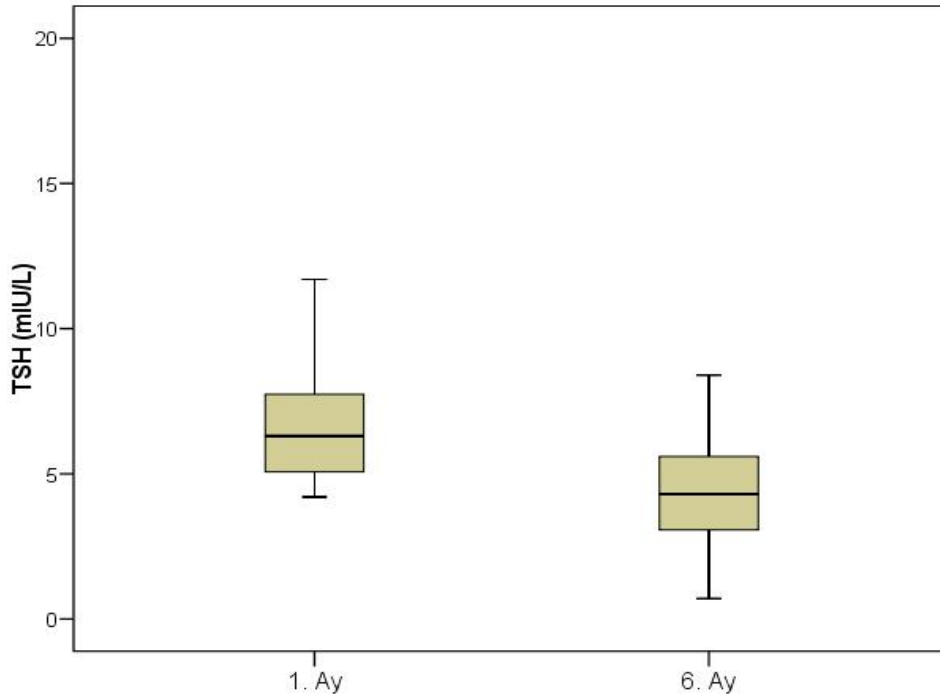
saptanırken, 26 hastada (% 49,1) tiroid loblarında boyut normal ancak irregüler ekojenite, 13 hastada (% 24,5) tiroid loblarında boyut azalmış ve irregüler ekojenite, 4 hastada (% 7,6) tiroid bezinde tek nodül, 5 hastada (% 9,4) tiroid bezinde multipl nodül saptanmıştır. Tiroid sintigrafi sonuçlarının değerlendirilmesinde ise; 30 hastada (% 56,6) normal sintigrafik değerlendirme saptanırken, 9 hastada (% 17) tiroid bez boyutları azalmış ve homojen aktivite tutulumu, 7 hastada (% 13,2) boyut azalmış ve irregüler aktivite tutulumu, 2 hastada (% 3,8) irregüler aktivite tutulumu ile birlikte hipoaktif nodüller ve 5 hastada (% 9,4) tiroid bez boyutları normal iken irregüler aktivite tutulumu saptanmıştır.

Tablo 5. Çalışmaya Katılan Subklinik Hipotiroidili Hastaların Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Değerleri (ortalama $\pm$ standart deviasyon)

Değişkenler	1. Ay (n=53)
Yaş (yıl)	44,02 $\pm$ 13,9
Cinsiyet (n/%)	(40/% 75,5 kadın); (13/% 24,5 erkek)
Boy (cm)	161,7 $\pm$ 9,2
Ağırlık (kg)	77,4 $\pm$ 18,3
VKİ (kg/m ²)	29,4 $\pm$ 6,4
Sistolik Tansiyon (mmHg)	126,5 $\pm$ 22,8
Diastolik Tansiyon (mmHg)	78,1 $\pm$ 14
Nabız (dakika)	75,9 $\pm$ 9,4
WBC (u L)	7187 $\pm$ 1681
Hb (%)	13 $\pm$ 1,2
Glukoz (mg/dL)	93,8 $\pm$ 15,8
İnsülin (mU/L)	11,2 $\pm$ 7,6
C-peptit (ng/ml)	2,5 $\pm$ 1,2
AST (U /L)	22,1 $\pm$ 7,2
ALT (U/ L)	21,9 $\pm$ 11,6
BUN (mg/d L)	13,2 $\pm$ 4,3
Kreatinin (mg/d L)	0,76 $\pm$ 0,28
ALP (U/L)	176 $\pm$ 64
Ca (mg/dL)	9,5 $\pm$ 0,4
İnorganik P (mg/dL)	3,5 $\pm$ 0,5
PTH (pg/ml)	55,3 $\pm$ 24
25(OH)D ₃ (ng/mL)	28,4 $\pm$ 22

Tablo 6. Tüm Hastaların Başlangıç ve 6. Ayda Tiroid Fonksiyon Testleri Değerleri (ortalama $\pm$ standart deviasyon)

Değişkenler	1.Ay (n=53)	6.Ay (n=53)	P
F T ₃ (pg /mL)	3,2$\pm$0,48	3,08$\pm$0,45	0,028
F T ₄ (ng /dL)	1,07 $\pm$ 0,13	1,13 $\pm$ 0,18	0,51
TSH (mU/L)	6,75$\pm$2,26	4,79$\pm$2,63	0,00
Anti TPO (U / mL)	192,2 $\pm$ 243	178 $\pm$ 234	0,22
Anti Tg (U / mL)	523,6 $\pm$ 997	417,3 $\pm$ 816	0,18



Şekil 1. Hastalarda çalışmanın başlangıcında ve 6 aylık takipten sonra görülen TSH düzeyindeki ortalama azalma

4.1.4. Subklinik Hipotiroidi Hastalarında Lipid Parametre Sonuçları

Hastaların tamamında çalışmanın başlangıcında ve 6 ay sonra ölçülen LDL, HDL, trigliserid ve Lipoprotein (a) düzeyleri Tablo 7’de gösterilmektedir. Genel değerlendirmede LDL düzeyinde başlangıca göre 6. ayda artış görülürken, trigliserid ve Lipoprotein (a) düzeylerinde başlangıca göre 6. ayda düşmeler görülmüştür. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 7. Tüm hastaların başlangıç ve 6. ayda lipid parametrelerindeki değişimler (ortalama $\pm$ standart deviasyon)

Değişkenler	1. Ay (n=53)	6.Ay (n=53)	p
LDL (mg/dl)	108 $\pm$ 34	111 $\pm$ 29	0,38
HDL (mg/dl)	51,5 $\pm$ 19,4	50,5 $\pm$ 17,4	0,44
Trigliserid (mg/dl)	149,7 $\pm$ 77,5	138,3 $\pm$ 66,3	0,22
Lipoprotein (a) (mg/dl)	87,6 $\pm$ 284	47,5 $\pm$ 45,6	0,31

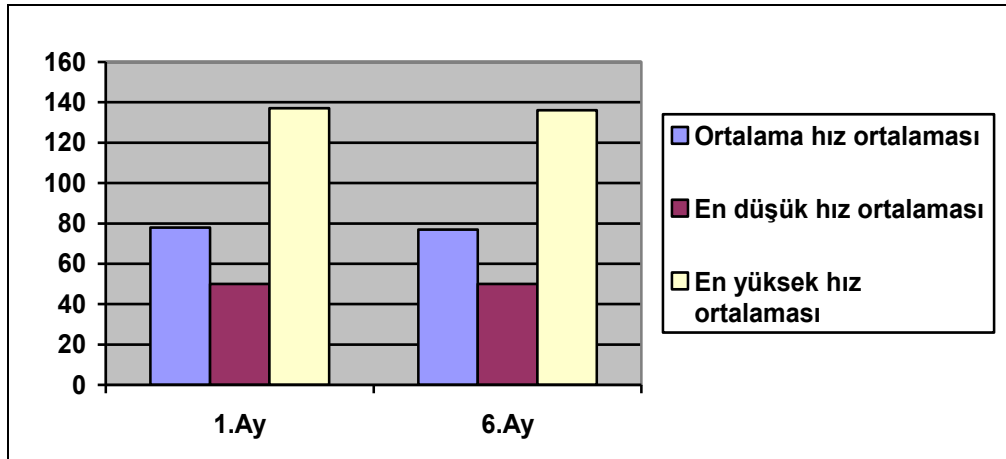
4.1.5. Subklinik Hipotiroidi Hastalarında Kardiyak Morfoloji ve Fonksiyonun İncelenmesi

4.1.5.1. EKG

Çalışmanın başlangıcında 39 hastada (% 73,6) EKG normal sinüs ritminde olarak değerlendirilirken, 4 hastada (% 7,5) sinüs bradikardisi, 2 hastada (% 3,8) sinüs taşikardisi ve 4 hastada (% 7,5) R progresyon kaybı saptandı. Bunun dışında EKG’de; 1 hastada sol aks deviasyonu, 1 hastada sol ventrikül hipertrofisi voltaj kriteri, 1 hastada ventriküler ekstrasistol, 1 hastada ise atriyal fibrilasyon olduğu gözlenmiştir.

4.1.5.2. Holter EKG

Tüm hastalara çalışmanın başlangıcında ve 6 ay sonra 24 saatlik holter EKG ölçümleri yapıldı. Hastalarda çalışmanın başlangıcında ve 6 ay sonraki ortalama kalp atım hızında anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 2).



Şekil 2. Hastaların kalp hızında bazal dönem ve 6. aydaki ortalama değişimler (ortalama $\pm$ standart deviasyon)

4.1.5.3. Doppler EKO

Hastaların tamamına çalışmanın başlangıcında ve takip eden 6. ayda EKO yapıldı. Hastaların başlangıç ve 6. aydaki ortalama EF düzeyleri arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,43$). Başlangıçta hastaların ortalama Em/Am oranı $1,14\pm0,4$ bulundu ve normal sınırlardaydı (normal Em/Am >1). Hastaların EKO bulguları Tablo 8’de gösterilmektedir.

Tablo 8. Hastaların Başlangıç ve 6. Aydaki EKO Bulguları (ortalama $\pm$ standart deviasyon)

Değişkenler *	1. Ay (n=53)	6. Ay (n=53)	P
EF (%)	69,6 $\pm$ 5,5	69 $\pm$ 5,2	0,43
SVd (mm)	45,7 $\pm$ 4,8	47 $\pm$ 4,5	0,02
SVs (mm)	27,8 $\pm$ 4,3	28,7 $\pm$ 5,5	0,19
İVSd (mm)	9,6 $\pm$ 1,2	9,5 $\pm$ 1,3	0,69
PDd (mm)	9,2 $\pm$ 1,1	9,1 $\pm$ 1,0	0,62
Em (cm/sn)	67,7 $\pm$ 16,2	61,3 $\pm$ 17,6	0,005
Am(cm/sn)	64,5 $\pm$ 18,6	63,3 $\pm$ 16,3	0,52
DZ (msn)	197,4 $\pm$ 77,4	197,8 $\pm$ 51,3	0,96
İVRZ(msn)	123 $\pm$ 45,8	135 $\pm$ 50	0,12
S (m/sn)	14,5 $\pm$ 2,9	14,8 $\pm$ 3,3	0,33
E (cm/sn)	18,7 $\pm$ 5,2	18,4 $\pm$ 5,0	0,58
A (cm/sn)	18,4 $\pm$ 5,5	19,6 $\pm$ 6,1	0,12
SAçap(mm)	33,8 $\pm$ 4,5	34,9 $\pm$ 4,3	0,008

*SVd: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVs: Sol ventrikül sistol sonu çapı, EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, İVSd: İntervetriküler septum çapı, PDd: Posteriyör duvar çapı, Em dalgası: Zirve transmitral erken diyastolik akım hızı, Am dalgası: Zirve transmitral geç diyastolik akım hızı, DZ: Deselerasyon zamanı, İVRZ: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, S dalgası: Zirve miyokardiyal sistolik akım hızı, E dalgası: Zirve miyokardiyal erken diyastolik akım hızı, A dalgası: Zirve miyokardiyal geç diyastolik akım hızı, SA çap: Sol atriyum çapı

4.2. Subklinik Hipotiroidili Hastaların Tedavi Durumuna Göre Değerlendirilmesi

4.2.1. Hastaların Tedavi Alıp Almama Durumuna Göre Demografik Özelliklerinin ve Semptomlarının Değerlendirilmesi

Tedavi alan ve almayan hastalar yaş ve cinsiyet açısından birbirine benzer bireylerden oluşuyordu. Semptomlar açısından değerlendirme yapıldığında; hastalarda 6.ayda ortalama kilo artışı anlamlı olarak azalıp kilo kaybı artarken ($p=0,037$), gruplara bakıldığında, her iki grupta da başlangıca göre 6. ayda kilo kaybı anlamlı olarak artarken, gruplardaki kilo azalması birbirinden farklı değildi ($p>0,05$). Yine tedavi alanlarda kabızlık ve unutkanlık 6. ayda anlamlı bir şekilde azalmıştır ($p=0,016$, $p=0,01$). Saç dökülmesi tedavi almayan ve alanlarda başlangıca göre anlamlı bir şekilde azalma gösterdi ve bu azalma tedavi alanlarda daha belirgin olarak gözlemlendi ($p=0,03$ ve

p=0,004). Ayrıca göğüs ağrısında başlangıca göre 6. ayda gözlenen azalmalar her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı değilken, çarpıntı ve nefes darlığında gözlenen azalmalar tedavi alanlarda anlamlı bulundu (p=0,016 ve p=0,039). Tablo 9’da hastalarda tedavi alıp almama durumuna göre semptomlarda gözlenen değişimler gösterilmektedir.

Tablo 9. Tedavi Alıp Almama Durumuna Göre Semptomlarda Gözlenen Değişiklikler

Değişkenler	Tedavi almayanlar (n=24)			Tedavi alanlar (n=29)		
	1.ay (n)	6.ay (n)	P	1.ay (n)	6.ay (n)	P
Kiloda artma	13	12	>0,05	17	15	>0,05
Kiloda azalma	2	7	<0,05	1	8	<0,05
Kabızlık	12	9	0,45	15	8	0,016
Saçlarda dökülme	11	5	0,03	15	6	0,004
Ciltte nem artışı	8	5	0,45	12	8	0,21
Ciltte kuruma	8	3	0,063	5	2	0,375
Çarpıntı	11	11	1	17	10	0,016
Nefes darlığı	9	4	0,125	13	6	0,039
Göğüs ağrısı	6	4	0,62	10	9	1
Unutkanlık	14	12	0,45	13	9	0,01

Tablo 10. Tedavi Almayan ve Tedavi Alan Hastalardaki Bazal ve 6. Ayda Demografik Özellikler ve Metabolik Değerler (ortalama ± SEM)

Değişkenler	Tedavi almayanlar (n=24)			Tedavi alanlar (n=29)		
	1. Ay	6. Ay	p	1. Ay	6. Ay	p
Ağırlık (kg)	69,7±3,2	70±3,2	0,6	83±3,3	84,8±4	0,34
VKİ (kg/m ²)	27±1,3	27±1,3	1	31,5±1,05	31,5±1,2	0,95
S.Tansiyon (mmHg)	123±4,9	122±5	0,75	129±4	136±3,5	0,15
D.Tansiyon (mmHg)	76,6±2,5	72±3	0,17	79±2,8	82±1,9	0,3
Nabız (dakika)	75±2,1	76±2	0,6	76,5±1,6	76,6±1,2	0,2
WBC (uL)	6981±347	6645±347	0,28	7358±311	6675±234	0,007
Glukoz (mg/dL)	93±3,4	93±4,8	0,9	94,6±2,8	92,5±2,4	0,36
İnsülin (mU/L)	11±1,3	9,1±1,2	0,007	11,7±1,6	12,7±1,9	0,8
AST (U/L)	22,5±1,7	19,8±1,1	0,12	21,8±1,1	25,8±3,7	0,4
ALT (U/L)	19,8±2	16,5±1	0,07	23,6±2,4	22,4±1,9	0,4
BUN(mg/dL)	12±0,7	12±0,6	0,6	14±0,9	13,5±1	0,5
Creatinin(mg/dL)	0,7±0,03	0,75±0,04	0,1	0,8±0,06	0,84±0,07	0,4
ALP (U/L)	180±17	179±14	,59	174±8	173,6±8,2	1
Ca (mg/dL)	9,5±0,07	9,3± 0,12	0,12	9,5±0,08	9,5±0,08	0,9
İnorganik P (mg/dL)	3,4±0,1	3,6±0,1	0,13	3,5±0,08	3,5±0,1	0,9
PTH (pg/ml)	52,2±5,4	48,4±3,9	0,36	57,9±4	52±3,5	0,003
25(OH)D ₃ (ng/mL)	24,2±4,5	35,3±9,6	0,012	24±2,7	29,2±3,9	0,07

Tablo 10’da tedavi almayan ve alan hastalardaki demografik ve metabolik değerler gözlenmektedir.

PTH düzeyleri tedavi almayan grupta 6.ayda azalma gösterdi ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,36$). Tedavi alan grupta ise ortalama PTH düzeyleri başlangıca göre 6. ayda anlamlı bir azalma gösterdi ($p=0,003$). Serum 25(OH)D₃ düzeyleri ise tedavi almayan ve alan tüm hastalarda 6. ayda artış gösterdi ancak bu artış tedavi almayanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0,012$), tedavi alanlarda anlamlı değildi ($p=0,07$).

Hastaların ortalama plazma homosistein düzeyleri ise normalden yüksek bulundu. Tedavi almayan grupta başlangıçta $12,2\pm0,6$ $\mu\text{mol /L}$ ve 6. ayda $13,6\pm1,1$ $\mu\text{mol /L}$ olarak artış gösterdi ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,44$). Tedavi alan grupta ise homosistein başlangıçta $15,5\pm1,2$ $\mu\text{mol /L}$ ve $15,4\pm1,2$ $\mu\text{mol /L}$ şeklindeydi ve aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,88$).

4.2.2. Hastaların Tedavi Alma Durumuna Göre Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Hastaların tedavi alıp almama durumuna göre tiroid fonksiyon testleri Tablo 11'da özetlenmiştir. Tedavi almayan hastaların tiroid fonksiyon testleri değerlendirildiğinde; ortalama TSH düzeylerinde ve ortalama fT₃ düzeylerinde başlangıca göre 6. ayda anlamlı bir azalma (sırasıyla $p=0,005$ ve $p=0,017$) saptanırken, ortalama fT₄ düzeyinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0,29$).

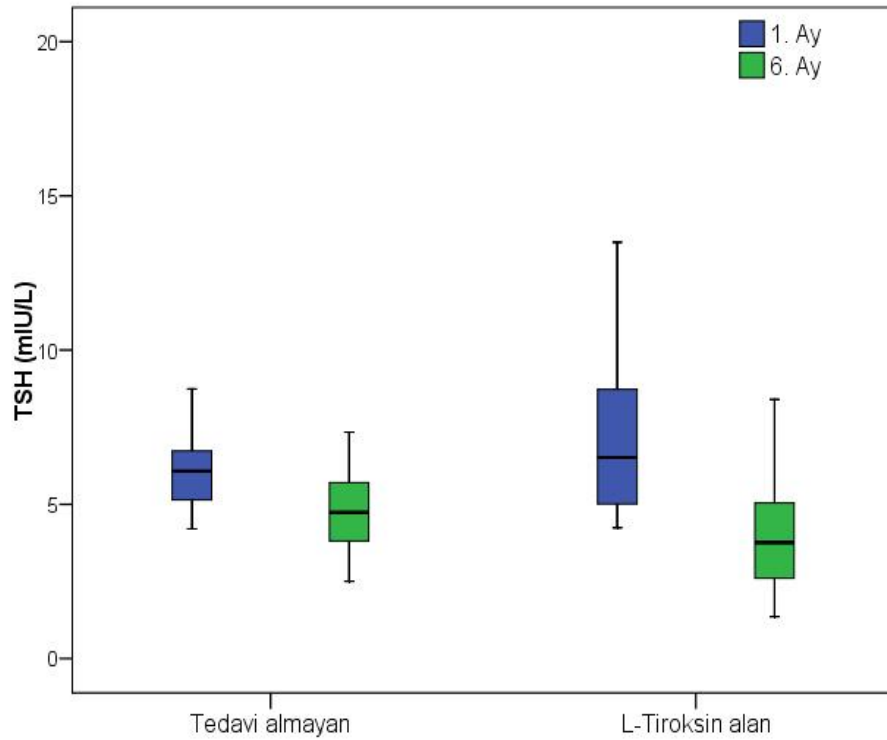
Tedavi alan hastalarda ise, ortalama fT₃ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan minimal bir azalma gözlenirken ($p=0,34$), ortalama fT₄ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p=0,013$) ve ortalama TSH düzeylerinde istatistiksel olarak çok anlamlı bir azalma ($p=0,00$) gözlemlendi (Şekil 3).

Tedavi alan gruptaki ortalama TSH azalması tedavi almayan gruptaki ortalama TSH azalmasıyla kıyaslandığında fark, tedavi alan grup lehine sınırda anlamlıydı ($p=0,053$).

Ortalama Anti-TPO ve Anti Tg düzeyleri başlangıca göre 6. ayda, tedavi almayan ve tedavi alan her iki hasta grubunda da azalma gösterdi fakat bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Anti-TPO için tedavi almayanlarda $p=0,39$ ve tedavi alanlarda $p=0,55$).

Tablo 11. Tedavi Almayan ve Tedavi Alan Hastalarda Bazal ve 6. Aydaki Tiroid Fonksiyon Testlerindeki Değişimler (ortalama $\pm$ SEM)

Değişkenler	Tedavi almayanlar (n=24)			Tedavi alanlar (n=29)		
	1.Ay	6.Ay	p	1.Ay	6.Ay	p
fT ₃ (pg /mL)	3,3 $\pm$ 0,08	3,1 $\pm$ 0,09	0,017	3,1 $\pm$ 0,09	3,0 $\pm$ 0,08	0,34
fT ₄ (ng/Dl)	1,06 $\pm$ 0,02	1,09 $\pm$ 0,04	0,29	1,09 $\pm$ 0,02	1,17 $\pm$ 0,03	0,013
TSH (mIU/L)	6,12 $\pm$ 0,25	4,9 $\pm$ 0,4	0,005	7,2 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,56	0,00
Anti-TPO (U/mL)	179 $\pm$ 48	157 $\pm$ 47	0,39	203 $\pm$ 47	196 $\pm$ 45	0,55
Anti Tg (U/mL)	563 $\pm$ 199	438 $\pm$ 180	0,9	491 $\pm$ 191	400 $\pm$ 143	0,86

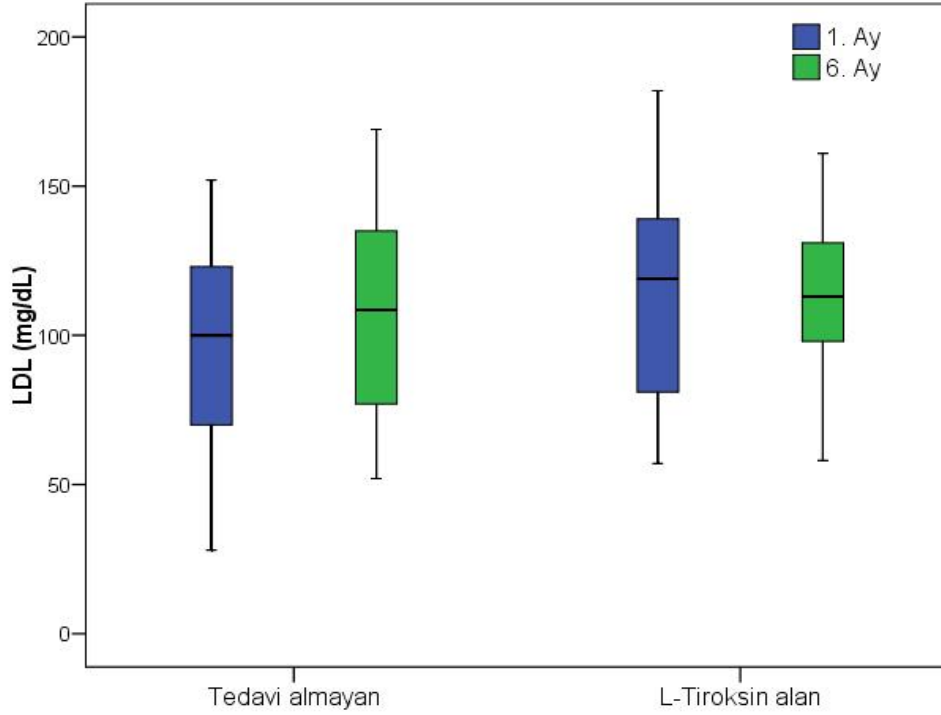


Şekil 3. Tedavi Almayan ve Tedavi Alan Hastalarda Başlangıça Göre 6. Aydaki Ortalama TSH Azalmaları

4.2.3. Hastaların Tedavi Alma Durumuna Göre Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Hastalarımızın başlangıçtaki ortalama serum LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri normal referans aralıkları içerisindeyken, Lp(a) ortalaması normal referans aralığının üstündeydi (Tablo 12). Tedavi almayan hastalarda ortalama LDL kolesterol düzeyleri başlangıç değerlerine göre 6. ayda anlamlı bir artma gösterirken ($p=0,01$), tedavi alanlarda minimal azalma göstermekle birlikte bu azalma istatistiksel

olarak anlamlı değildi ($p=0,75$) (Şekil 4). Serum Lp(a) düzeyinde tedavi alanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma saptandı ($p=0,93$). Tedavi almayan ve tedavi alan her iki grupta da, HDL ve trigliserid düzeylerinde başlangıca göre 6. ayda anlamlı bir farklılık gözlenmedi.



Şekil 4. Tedavi Almayan Hastalarda Başlangıca Göre 6. Aydaki Ortalama Serum LDL artışı ($p=0,01$)

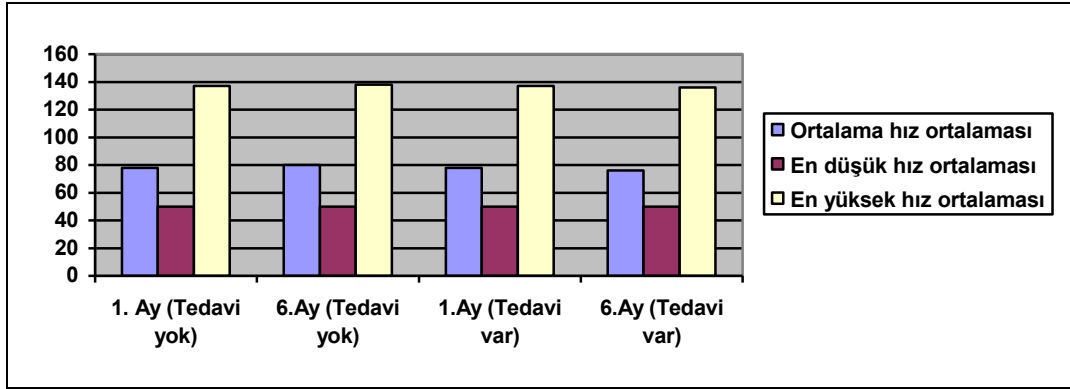
Tablo 12. Tedavi Almayan ve Tedavi Alan Hastalarda Bazal ve 6. Aydaki Lipidparametrelerindeki Değişimler (ortalama $\pm$ SEM)

Değişkenler	Tedavi almayanlar (n=24)			Tedavi alanlar (n=29)		
	1.Ay	6.Ay	p	1.Ay	6.Ay	p
LDL (mg/dl)	98 $\pm$ 6,4	108 $\pm$ 6,3	0,01	116,5 $\pm$ 6,5	114 $\pm$ 5	0,75
HDL (mg/dl)	54 $\pm$ 5	53 $\pm$ 4,3	0,42	49 $\pm$ 2,5	48,5 $\pm$ 2,5	0,5
Trigliserid (mg/dl)	124 $\pm$ 8,7	125,4 $\pm$ 11,8	0,72	171 $\pm$ 17	149 $\pm$ 13	0,23
Lipoprotein (a) (mg/dl)	45,4 $\pm$ 8,2	43,3 $\pm$ 7,2	0,52	122,6 $\pm$ 71	51 $\pm$ 9,8	0,93

4.2.4. Hastaların Tedavi Alma Durumuna Göre Kardiyak Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

4.2.4.1. Holter EKG Sonuçları

Tedavi almayan ve tedavi alan hastaların 24 saatlik holter ile izlenen ortalama kalp hızı ortalaması, en düşük kalp hızı ortalaması ve en yüksek kalp hızı ortalaması başlangıç ve 6. ayda fark göstermedi (hepsinde $p>0,05$). Bu değerler Şekil 5'te gösterilmektedir.



Şekil 5. Tedavi almayan ve tedavi alan hastalarda başlangıç ve 6. ay ortalama kalp hızları

4.2.4.2. Dopler EKO Sonuçları

Hastaların tedavi durumuna göre EKO ölçümleri Tablo 13'de gösterilmiştir.

SVd çapı tedavi almayanlarda başlangıca göre 6.ayda anlamlı bir değişim göstermezken, tedavi alanlarda anlamlı olarak artış göstermiştir ($p=0,023$).

Tedavi almayan ve tedavi alan her iki grupta da Em değeri başlangıca göre 6. ayda azalma gösterirken, bu azalma sadece tedavi almayan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,013$). Bunun sonucunda tedavi almayan hastalarda Em/Am ölçümünde başlangıca göre 6. ayda anlamlı bir azalma saptandı ($p=0,005$). Tedavi alan grupta ise Em/Am ölçümü 6. ayda azalma göstermekle birlikte bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,13$) (Şekil 6).

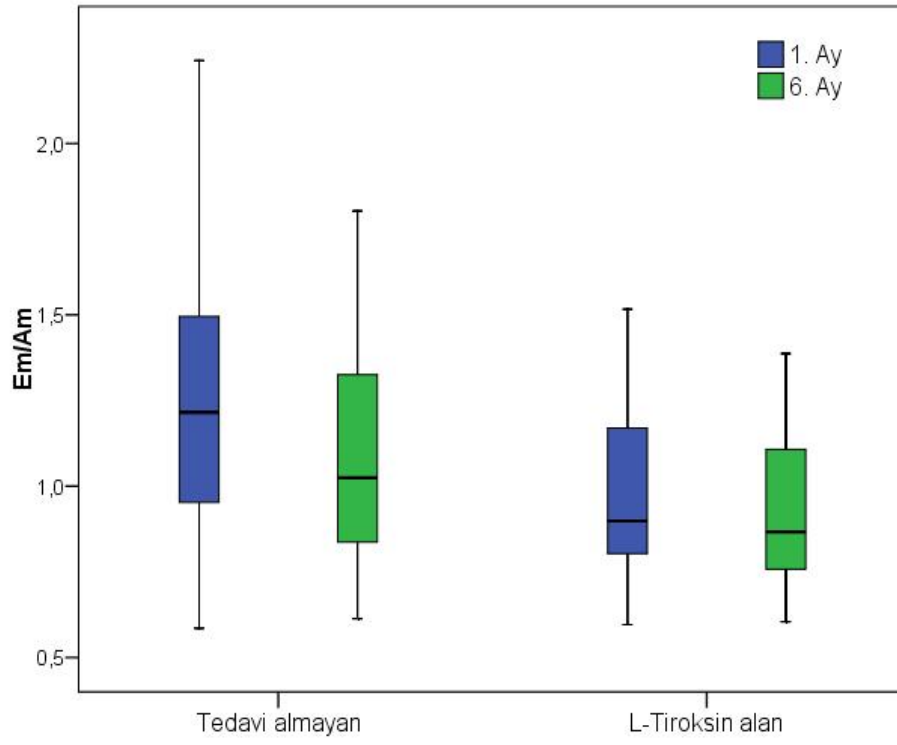
Çalışmaya alınan hastaların tamamında başlangıçta İVRZ düzeyleri uzamıştı. Tedavi almayan grupta İVRZ ölçümü başlangıca göre 6. ayda artmaya devam etti ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,012$). Tedavi alan hastalarda ise İVRZ düzeyi başlangıca göre 6. ayda anlamlı bir farklılık göstermedi ($p=0,87$) (Şekil 7).

Hastaların geneli ele alındığında başlangıca göre 6. ayda SA çap anlamlı artış gösterirken, tedavi alma durumuna göre değerlendirildiğinde ise tedavi almayan grupta çap artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$).

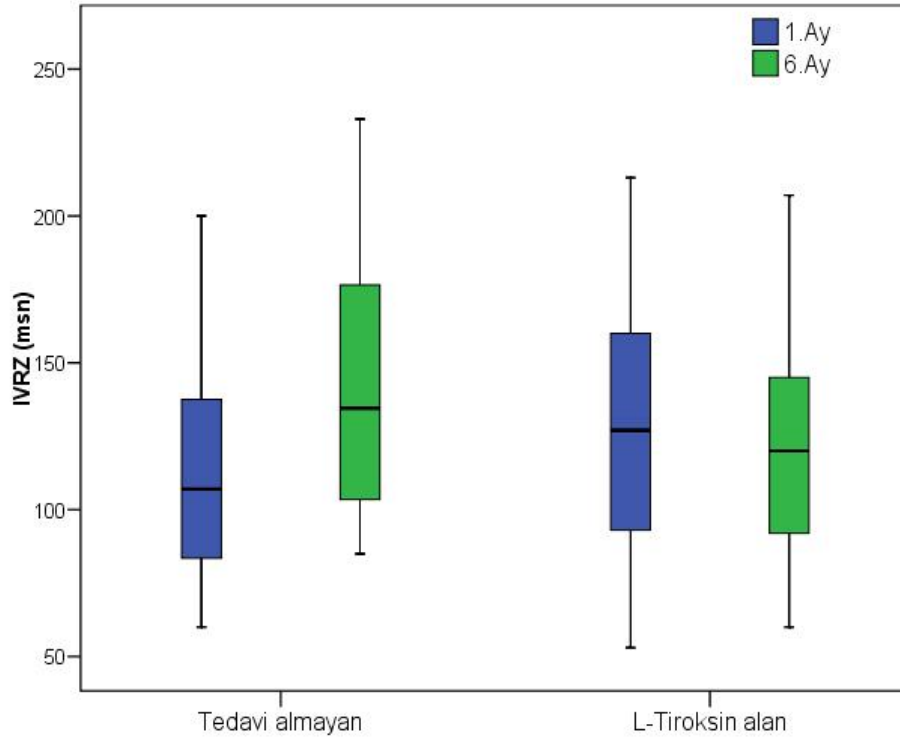
Tablo 13. Tedavi Almayan ve Tedavi Alan Hastalarda Başlangıç ve 6. Aydaki EKO Bulguları (ortalama $\pm$ SEM)

*Değişkenler	Tedavi almayanlar (n=24)			Tedavi alanlar (n=29)		
	1. Ay	6. Ay	P	1. Ay	6. Ay	p
EF (%)	69,8 $\pm$ 1,1	69,5 $\pm$ 0,95	0,84	69,5 $\pm$ 1,1	68,6 $\pm$ 1	0,4
SVd (mm)	45 $\pm$ 0,9	45,4 $\pm$ 0,9	0,47	46,4 $\pm$ 0,9	48,4 $\pm$ 0,7	0,023
SVs (mm)	27,4 $\pm$ 0,86	28 $\pm$ 1,4	0,6	28 $\pm$ 0,8	29,3 $\pm$ 0,8	0,1
İVSd (mm)	9,1 $\pm$ 0,2	9,2 $\pm$ 0,3	0,46	10 $\pm$ 0,2	9,8 $\pm$ 0,2	0,24
PDd (mm)	8,9 $\pm$ 0,2	8,9 $\pm$ 0,2	0,97	9,4 $\pm$ 0,2	9,3 $\pm$ 0,18	0,54
Em (cmm/sn)	69,5 $\pm$ 3,2	61,5 $\pm$ 3,3	0,013	66,3 $\pm$ 3	61,7 $\pm$ 3,4	0,12
Am (cm/sn)	59,5 $\pm$ 3,6	59,4 $\pm$ 3	0,97	68,5 $\pm$ 3,5	66,4 $\pm$ 3,2	0,43
Em/Am	1,3 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,08	0,005	1,01 $\pm$ 0,05	0,94 $\pm$ 0,05	0,13
DZ (msn)	202,6 $\pm$ 19	204,5 $\pm$ 11,6	0,9	193 $\pm$ 11,5	192 $\pm$ 8,5	0,94
İVRZ (msn)	116 $\pm$ 10	144,5 $\pm$ 9,7	0,012	129 $\pm$ 8	127 $\pm$ 9,5	0,87
S (m/sn)	14 $\pm$ 0,6	14,8 $\pm$ 0,7	0,25	15 $\pm$ 0,6	14,8 $\pm$ 0,6	0,87
E (cm/sn)	19,6 $\pm$ 1,1	19,7 $\pm$ 1	0,8	18 $\pm$ 0,9	17,4 $\pm$ 0,9	0,44
A (cm/sn)	17 $\pm$ 1,1	18 $\pm$ 0,7	0,4	19,4 $\pm$ 1	20,9 $\pm$ 1,3	0,21
E/A	1,3 $\pm$ 0,13	1,1 $\pm$ 0,09	0,14	0,99 $\pm$ 0,06	0,96 $\pm$ 0,09	0,33
SA çap (mm)	31,6 $\pm$ 0,9	33 $\pm$ 0,9	0,006	35,5 $\pm$ 0,6	36,5 $\pm$ 0,7	0,19

*SVd: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVs: Sol ventrikül sistol sonu çapı, EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, İVSd: İntervetriküler septum çapı, PDd: Posteriyör duvar çapı, Em dalgası: Zirve transmitral erken diyastolik akım hızı, Am dalgası: Zirve transmitral geç diyastolik akım hızı, DZ: Deselerasyon zamanı, İVRZ: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, S dalgası: Zirve miyokardiyal sistolik akım hızı, E dalgası: Zirve miyokardiyal erken diyastolik akım hızı, A dalgası: Zirve miyokardiyal geç diyastolik akım hızı, SA çap: Sol atriyum çapı



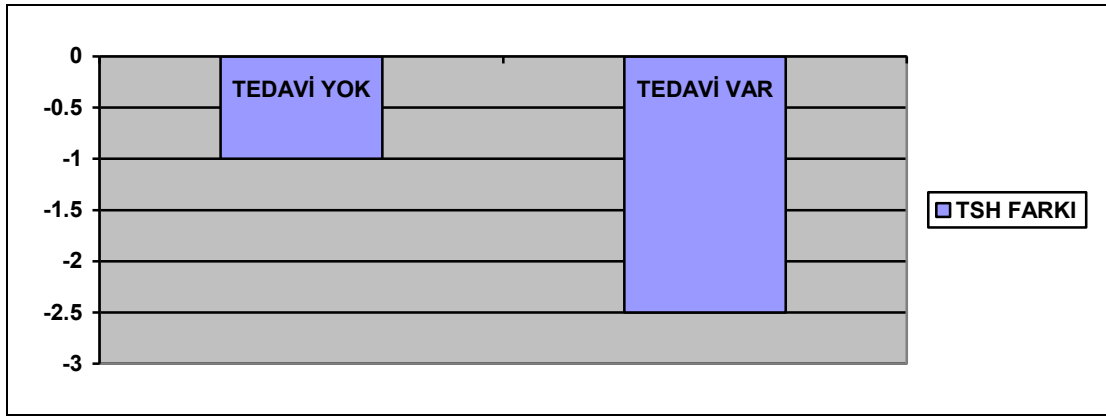
Şekil 6. Tedavi almayan hastalarda 6. aydaki Em/Am oranında gözlenen azalma ($p=0,005$)



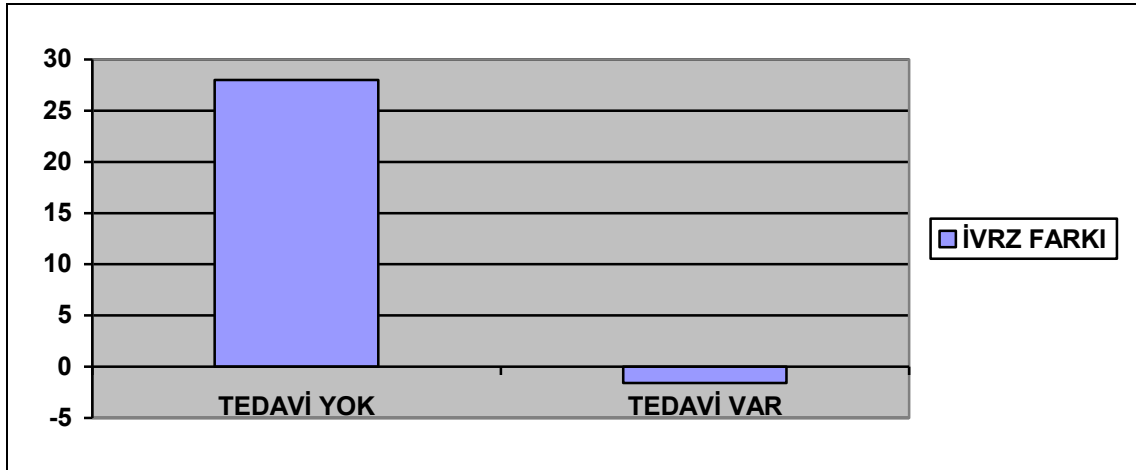
Şekil 7. Tüm hastalarda başlangıçta normalden yüksek olan İVRZ düzeylerinde tedavi almayan grupta gözlenen artışın progresyonu ($p=0,012$)

4.2.5. Hastalarda Saptanan İstatistiksel Olarak Anlamlı Değişimlerin Tedavi Alıp Almama Durumuna Göre Farkının Değerlendirilmesi

Tedavi alan ve almayanlar arasında serum TSH azalma miktarı ve İVRZ değişim farkı anlamlıydı ($p= 0,053$ ve $p=0,005$). Ancak tedavi alanlar ile almayanlar arasındaki EKO'da Em, Em/Am, SVd ölçümleri ile serum LDL kolesterol, fT_4 , fT_3 , insülin, PTH farkı anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,59$, $p=0,13$, $p=0,33$, $p=0,13$, $p=0,16$, $p=0,52$, $p=0,17$ ve $p=0,25$). (Şekil 8 ve Şekil 9).



Şekil 8. Tedavi almayanlarda ortalama TSH azalması 1 birim iken, tedavi alanlarda ortalama azalma 2.5 birim olarak gözlenmektedir (Fark 1.ay TSH değerinden 6.ay TSH değerini çıkartmak suretiyle elde edilen değerdir)



Şekil 9. İVRZ farkı (tedavi almayanlarda İVRZ artışı ve tedavi alanlarda İVRZ azalması gösterilmektedir)

5. TARTIŞMA

Biz bu prospektif klinik çalışmada, polikliniğimize başvuran ve daha önce tanı almamış subklinik hipotoidili hastalarda hipotiroidi semptomlarının varlığını, klinik bulguları, metabolik parametreleri, kardiyak fonksiyon değişikliklerini ve bunlara tiroksin tedavisinin etkilerini inceledik. Çalışmamızda 6 aylık takip sonrasında tedavi edilmemiş subklinik hipotiroidi hastalarında tedavi edilen subklinik hipotiroidi hastalarına kıyasla semptom ve bulgular ile kardiyak fonksiyon bozukluğunun arttığını saptadık.

Subklinik hipotiroidi, yüksek serum TSH seviyeleri ile birlikte normal fT_4 ve fT_3 konsantrasyonları olarak tanımlanır ve TSH düzeyi 5-25 mU/L arasında değişebilir. Tanı doğrulanmadan önce özellikle yakın zamanda levotiroksin dozunun ayarlanamamış olduğu hastalar, ciddi bir hastalığın veya postviral subakut tiroidit veya postpartum tiroidit dahil destrüktif tiroiditin iyileşme döneminde olan hastalar, primer renal yetmezliği tedavi edilmemiş hastalar, rekombinant insan TSH enjeksiyonu alan hastalar ve bazı testlerde TSH konsantrasyonlarını yanlış yüksek gösteren heterofilik antikorları olan hastaların ekarte edilmesi gerekir.⁷⁰⁻⁷³

Subklinik hipotiroidide kardiyak fonksiyonların incelenmesi son yıllarda öne çıkan önerilerdendir.¹

Prevalans genel popülasyonda % 1,3 ile % 17,5 gibi yüksek değerlerde olup değişkenlik gösterebilmektedir.^{1,19}

Hastalık daha çok kadınlarda görülmekte ve yaşla birlikte artış göstermektedir.^{1,12,22} Bizim hastalarımız 40 kadın (% 75,5), 13 erkek (% 24,5) hastadan oluşuyordu ve hastaların çalışma başlangıcında yaş ortalaması: $44,02 \pm 13,9$ yıl olarak saptandı.

Samuels MH'nin yaptığı çalışmada da subklinik hipotiroidizmin özellikle orta yaşlarda veya yaşlılarda ve kadın cinsiyette daha sık görüldüğü saptanmıştır.²³

Bu bağlamda hastalarımızın yaş ortalaması literatüre göre biraz düşük sayılmakla birlikte, cinsiyet dağılımı açısından literatürle benzerlik göstermektedir. Yaş ortalamamızın nispeten düşük olmasının nedeni, özellikle kardiyak fonksiyonları bozuk olan (ki bu hastaların yaşı biraz daha yüksekti) ve renal yetmezliği olan hastaların çalışma başlangıcında çalışma dışı bırakılması olabilir.

Daha önce hipertiroidizm olması, tip 1 DM, ailede tiroid hastalığı öyküsü, eksternal ışın tedavisi almaya yol açan baş boyun kanserleri gibi faktörler subklinik hipotiroidizm olasılığını artırır.² Bizim 22 hastamızda (% 41,5) tiroid hastalığı ile ilgili aile öyküsü mevcut idi ve bu durum, subklinik hipotiroidizmin hastalarımızdaki varlığının ailesel tiroid hastalığı ile ilişkisini göstermektedir. Hastalarımızın hiç birinde öyküde tiroid operasyonu veya radyoaktif iyot tedavisi alma durumu saptanmadı.

Hastalarımızda hipertansiyon en sık görülen ek hastalık olarak saptandı (12 hasta, % 22,8). Ayrıca 24 hastamızın (% 45,3) öyküsünde hiçbir ilaç kullanımı yoktu. Hastalarımızdan 5'i antidepresan olarak serotonin geri alım inhibitörü, 3'ü antiobezite ilacı olarak sibutramin ve 1 tanesi aromataz inhibitörü olarak anastrozole kullanmaktaydı.

Aromataz inhibitörlerinden özellikle exemastan hipotiroidi ile ilişkili, anastrozole hiperlipidemi ile ilişkili bulunmuş ancak anlamlı TSH yüksekliği yapmadığı saptanmıştır.²⁸ Ayrıca sitoksin tedavileri, amiodarone ve lityum gibi ilaçlar, özellikle zeminde subklinik otoimmün tiroiditi olan kişilerde primer hipotiroidiyi uyandırabilir.^{28,29}

Antidepressanlardan özellikle SSRI'lar (selektif serotonin geri alım inhibitörleri) ile antiobezite ilaçlarının bir bölümü hipotiroidi ile ilişkisi bulunan ilaçlardır ve bunların dolaşımdaki T₃ düzeyini azalttıkları bilinmektedir. Ancak bir çalışmada depresyonu olan hastalarda kullanılan fluoxetine veya sertralin T₃ düzeylerinde düşme yapmakla birlikte ikisi de tiroid fonksiyonlarında belirgin değişiklik veya primer hipotiroidide veya normal tiroid fonksiyonuna sahip bireylerde tiroid otoimmünitesi ile ilişkili bulunmamıştır.⁷⁴ Antiobezite ilaçlarından özellikle orlistat T₃ düzeyinde anlamlı azalmalar yaparken, sibutramin TSH ve diğer tiroid hormonlarında bir değişime yol açmamıştır.⁷⁵

Bizim SSRI kullanan hastalarımızdaki subklinik hipotiroidizm tablosunun etiyolojisinde bu ilaçlar rol oynayabilir. Diğer hastalarımızın kullandığı ilaçlardan olan oral antidiyabetikler, statinler ve antihipertansiflerin hipotiroidizm tablosu yaptıklarına dair bir veriye rastlanmamıştır.

Çalışmamızda hastalarımızda kan veya idrarda iyot düzeyi ölçülmedi, ancak ülkemizdeki ciddi iyot eksikliği oranlarını⁷⁶ ve bazı hastaların farklı yerlerde doğup büyüdüğünü düşünürsek etiyolojide bu sebepleri göz ardı etmek pek doğru görünmemektedir.

Tiroid bezinin fonksiyonlarını bozan konjenital defektlerden TSH reseptör mutasyonları, PAX 8 ve TTF2 gen mutasyonlarının hipotiroidizme yol açtığı bilinmekte; sodyum/iyot transporter (simporter) veya tiroid peroksidaz enzim mutasyonları, tiroglobulin sentez defektlerinin de, subklinik hipotiroidizm tablosundan ziyade erken yaşlarda klinik primer hipotiroidi yapmaları beklenmektedir. Bazı TSH rezistanslı ailelerin TSH reseptör defekti veya mutasyonu olan fertlerinde subklinik veya klinik hipotiroidi tablosu beklenebilir. Bu gibi hastalıklar düşünüldüğünde genetik analizler yapılmalıdır.^{12,15}

Bizim hastalarımız erişkin hastalar olduğundan bu etiyolojik faktörleri incelemedik. Ancak bu gibi genetik veya doğumsal bozuklukları olupta tiroid fonksiyon bozukluğu belirgin olmayan bazı vakalarda, belirtilerin ileri çocukluk dönemlerinde veya erişkin çağlarda belirgin hale geldiği unutulmamalıdır.^{12,15}

Tiroid hormon seviyesi ile semptomlar arasındaki bağlantıyı da ortaya koyan çok sayıda çalışma ve teorik olarak subklinik hipotiroidi asemptomatik kabul edilse de, çok çeşitli semptomların varlığını gösteren çalışmalar da vardır.^{2,30, 34-38}

Hastalarımızın en sık semptomları kabızlık, kilo artışı, unutkanlık, çarpıntı ve saçlarda dökülme olarak saptandı ve bu semptomlar tedaviyi takip eden 6. ayda azalma gösterdi. Kabızlık gözlenen hasta sayısı başlangıçta 27 hasta (% 50,9) olup, bu oran Canaris ve ark.'nın çalışmasına göre epey yüksek bulunurken, saçlarda kabalaşma, ciltte kuruma gibi semptomlar daha düşük bulunmuştur. Canaris ve ark.'nın çalışmasında bu semptomlar ötiroid grubun % 12,1'inde, subklinik hipotiroid grubun % 13,7'sinde ve hipotiroid grubun % 16,6'sında görülmüş olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.² Ancak bu çalışma tedavi verilen ve verilmeyen hastaları birbirinden ayırmamasına rağmen, tiroid hormon seviyesi ile semptomlar arasındaki bağlantıyı ortaya koyması açısından önemlidir.

Çalışmamızda başlangıçta 30 hastada (% 56,6) kilo artışı olduğu öğrenildi ve bu oran 6. ayda anlamlı bir şekilde azaldı ($p=0,037$). Tedavi alma durumuna göre değerlendirildiğinde ise, başlangıca göre 6. ayda tedavi almayanlarda ve tedavi alanlarda kilo artışı açısından anlamlı bir fark yoktu. Kilo kaybı ise her iki grupta da anlamlı artış gösterdi ($p<0,05$), ancak gruplardaki kilo azalması birbirinden farklı değildi. Bu şekilde, tedaviye göre kilo artışı veya azalmasının değişmemesinin sebebi,

hastaların tedavi grubuna göre ayrılması ve gruplardaki kişi sayısının azalmasına bağlanabilir.

Kong ve ark.'nın yaptığı yaşı ve cinsiyeti uyumlu ötiroid kontrollerle subklinik hipotiroidili hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, subklinik hipotiroidilerin hipotiroidi semptomlarını gösterme prevalansı yüksek bulunmuş ve subklinik hipotiroidili hastaların % 80'inde kilo alımı, % 83'ünde halsizlik saptanmıştır. Ayrıca kadın hastaların % 50'sinde anksiyete skorunun ve % 56'sında GHQ-30 skorunun arttığı gösterilmiştir.³¹ Biz çalışmamızda kilo alımını % 56,6 olarak saptadık ki bu değer Kong ve ark.'nın bulduğu oranın çok altında kalmaktadır. Bununla birlikte hastalarımızın genelde VKİ ortalamasının zaten yüksek olduğunu unutmamak gerekir.

Bizim hastalarımızda unutkanlık oranı da yüksek bulundu (% 50,9) ve tedavi alanlarda bu oran anlamlı bir şekilde azaldı ($p=0,01$). Ancak Canaris ve ark.'nın çalışmasında hafıza zayıflaması(% 24) ve düşünce yavaşlaması (% 22) gibi semptomlar bizim hastalarımızdaki unutkanlık ile karşılaştırıldığında epey düşük bulunmuştur, ama bahsedilen bu çalışmada tedavinin etkinliği değerlendirilmemiş ve semptomlar biraz daha ayrıntılı ele alınmıştır.²

Subklinik hipotiroidili hastaların ötiroid bireylerle karşılaştırıldığı plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada iki grup arasında kognitif fonksiyonların varlığı yönünden anlamlı bir fark bulunmazken³⁴ az sayıda vaka içeren çalışmalarda hafıza fonksiyonlarında kayıp olduğu gösterilmiştir.^{34,35}

Monzani ve ark. ile Roberts ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda subklinik hipotiroidi ile kognitif fonksiyon, depresyon, anksiyete veya diğer durumlar arasında bir ilişki saptanmazken^{36,37}, sayısal n-geri çekme, çalışma belleği görevi ve fonksiyonel MRI ile beyin işlevlerinin ölçüldüğü bir çalışmada, subklinik hipotiroidili hastalarda çalışma belleğinin bozulduğu ve hem bellek performansının hem de frontal yürütücü işlevlerin L-tiroksin tedavisi ile düzeldiği saptanmıştır.³⁸

Sonuçta subklinik hipotiroidizmlı hastalarda görülen belirtiler ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Genellikle belirtiler nonspesifik olmakla birlikte hastalığın ciddiyeti, süresi, tiroid hormon yetersizliğinin seviyesi ile bu yetersizliğe bireysel duyarlılık ve yaş gibi özellikler belirtilerin oluşmasında önemli etkenler olarak sayılabilir.

Hastalarımızın tiroid fonksiyon düzeylerinde ise; hastaların genelinde 6. ayda fT_3 düzeyleri azalırken ($p=0,028$), fT_4 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış göstermekteydi ($p=0,51$). Burada fT_3 düzeyinde azalmanın 6. ayda da devam etmesinin nedeni, tedavi almayan ve alan tüm hastaların toplam olarak incelenmiş olmasıyla açıklanabilir. Yine tedavi alanların sayısı tedavi almayanların sayısından biraz daha yüksek olduğundan, fT_4 düzeyindeki genel artış da, tedavi verilmesinin beklenen bir sonucu gibi görünmektedir.

Tedavi almayan hastalara göre tedavi alan hastalarda ortalama TSH düzeylerinde ve ortalama fT_3 düzeylerinde başlangıca göre 6. ayda anlamlı bir azalma (tedavi almayanlarda sırasıyla $p=0,005$ ve $p=0,017$; tedavi alanlarda sırasıyla $p=0,00$ ve $p=0,34$) saptandı. Ortalama fT_4 düzeyinde ise tedavi alanlarda anlamlı bir artış gözlemlendi ($p=0,013$). Tedavi alan gruptaki ortalama TSH azalması tedavi almayan gruptaki ortalama TSH azalmasıyla kıyaslandığında fark, tedavi alan grup lehine sınırda anlamlıydı ($p=0,053$).

Aslında subklinik hipotiroidizmin genel popülasyondaki yüksek prevalansına rağmen, bu durumun tedavisi tartışmalıdır. Tedavinin beklenen faydaları; lipid profilinde düzelme, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskinde olası bir azalma, kardiyak morfolojik ve fonksiyonel anormalliklerin ve klinik hipotiroidiye gidişin önlenmesi, L-tiroksin sonrası az da olsa semptomatik bir rahatlama ve bazı hastalar için guatrın önlenmesi olarak sayılabilir.¹⁹

Biondi ve ark.'nın yaptığı metaanalize göre, TSH düzeyi 4,0 mIU/L üzerinde stabil ‘persistan’ subklinik hipotiroidi, özellikle tiroid otoantikorları ile ilişkili ise tedavi edilmesi önerilmektedir.¹⁹

Surks ve ark.'nın yaptığı metaanalizde TSH düzeyi 4,5-10 mIU/L arasındaki hastalara tedavi verilmeden 3 aylık aralarla takip önerilmiş, ancak hipotiroidi semptomları olan hastalara düşük doz tedavi verilebileceği ve tedaviden fayda sağlanırsa devam edilebileceği belirtilmiştir.¹ Bu metaanalizde TSH düzeyleri 4,5 mIU/L'nin altında olan kişilere kıyasla yüksek olan kişilerde belirgin hipotiroidizme progresyon ihtimalinin daha yüksek olduğu, erken tedavi verilmesinin, hastalığın özelliklerini değiştirmemesine karşın, progrese olmayan hastalarda belirgin hastalığın semptom ve bulgularını önleyebileceği vurgulanmıştır.¹

Tedavinin erken, yani subklinik dönemde verilmesinin faydaları ile ilgili hala kesin sonuçlar gösterilmemiştir.^{31,66} Nitekim Villar ve ark.'nın yaptığı, 6 ile 14 ay süren ve 350 hasta içeren 12 çalışmanın analiz edildiği bir çalışmada da, sağlıklı yaşam kalitesi ve semptomlarla ilgili verilerde tedavi grubu ile plasebo grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır.⁶⁷

Bazı araştırmacılar, serum TSH konsantrasyonu üst limitinin, tiroid hastalığını ekarte etmek için taranan veya tiroid fonksiyonlarını etkileyecek ilaç kullanan popülasyonda 2,5 mIU/L olması gerektiğini belirtmişlerdir.⁷⁷ Whickham çalışmasında da bu değerin, hastalığın klinik hipotiroidizme ilerlemesi için önemli yükseklikte bir değer olduğu ve TSH düzeyi 0,5-2,5 mIU/L olanlara kıyasla, 2,5 mIU/L'den fazla olan kişilerde antitiroid antikör prevalansının yüksek olduğu belirtilmiştir.²² Aslında Surks ve ark.'nın yaptığı çalışmada da bu verilere dayanarak, TSH düzeyi 2,5-4,5 mIU/L olan bazı kişilerde Hashimoto tiroiditi düşünülüp tedavi verilmesi uygun bulunsa da, advers sonuçlara ilişkin herhangi önemli bir kanıt olmadığından bu düşünce kesin olarak önerilmemiştir. Ayrıca TSH düzeylerinin bu sınırlarda olmasının, TSH testlerindeki teknik sorunlardan da kaynaklanabileceğinin unutulmaması gerektiği belirtilmiştir.¹

Hastalarımızın serum TSH düzeyleri kendi laboratuvar sınırlarımız olan 4,2 mIU/L üzerindeydi, (4,2-10 mIU/L arasında). Çalışmamızda hastalara 25 µg/gün L-tiroksin başlayarak ortalama L-tiroksin dozu 50 µg/gün'e kadar artırıldı. Sonuçlardan görüldüğü gibi tedavi almayan ve tedavi alan tüm hastalarda serum TSH düzeyi 6. ayda anlamlı bir azalma göstermiştir. Yani çalışmamızda 6 aylık takip sonrasında hastalar tedavi almasalar da serum TSH düzeyinde anlamlı düşmeler göstermişlerdir. Ancak tedavi alan hastalardaki serum TSH düzeyi azalması daha belirgin olduğundan tedavinin daha etkin bir şekilde TSH düzeylerini normal sınırlara yaklaştırdığı düşünülmüştür.

Yine çalışmamızda serum fT₃ düzeyinde tedavi almayanlarda 6. ayda anlamlı azalma devam ederken, tedavi alanlarda anlamlı bir azalma bulunmaması ve bununla korele olarak serum fT₄ düzeyinde de tedavi alanlarda anlamlı artış olması, L-tiroksin tedavisinin tiroid hormon düzeylerinde faydalı değişimler yaptığının göstergesidir. Tiroid fonksiyon testlerinde düzelmeye yol açan bu tedavinin faydaları, hastalarımızın semptomlarında da belirgin olarak gözlenmiştir.

Hastalarımızda serum Anti-TPO ve Anti Tg düzeylerinin ortalamaları normal sınırın üstündeydi. Hastaların tamamında (tedavi almayan ve alanlarda) 6. ayda

başlangıca göre ortalama antikor düzeyleri azalmıştı ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hastalarımızdaki tanı anındaki bu önemli derecedeki antikor yüksekliği subklinik hipotiroidi etiyolojisinde otoimmünitenin ne denli yüksek bir varlığa sahip olduğunu düşündürebilir. Bununla birlikte hastalarımızın Anti-TPO düzeyleri (minimum 5; maksimum 1000 mU/L), ve Anti Tg düzeyleri (minimum 10; maksimum 4000 mU/L) çok geniş aralıklar gösterdiğinden, ortalamaların bu yüksek antikor düzeyine sahip bazı hastalar tarafından artırıldığı ve 6. aydaki azalmaların da bu nedenle anlamlı sonuç vermediği düşünülebilir. Aslında birçok klinik çalışma subklinik hipotiroidi durumunda rutin antikor ölçümünü önermemektedir. Tiroid otoantikorları tiroid fonksiyon bozukluğunun otoimmün etiyolojisi olup olmadığını belirlemek ve klinik hipotiroidizme ilerleme riskini anlamak amacıyla ölçülebilir. Çünkü antikor negatif kişilerde % 2,6, antikor pozitif kişilerde % 4,3 klinik hipotiroidiye progresyon gözlemlendiği bilinmekte olan bir gerçektir.^{1, 22}

Hastalarımızda lipid parametrelerinin değerlendirilmesinde ortalama serum LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri normal referans aralığı sınırlarındaydı. Ancak ortalama serum Lp(a) düzeyleri normal referans aralığının üstünde bulundu. Genel olarak değerlendirildiğinde başlangıca göre 6. ayda LDL kolesterol düzeylerinde artış saptandı, ancak tedavi almayan hastalarda ortalama LDL kolesterol düzeylerindeki artış anlamlıyken ($p=0,01$), tedavi alanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan minimal azalma gösterdi ($p=0,75$). Lp(a) düzeyinde, tedavi almayanlarda başlangıca göre 6. ayda herhangi bir farklılık saptanmazken ($p=0,52$), tedavi alanlarda azalma olmasına rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,93$). Tedavi almayan ve tedavi alan her iki grupta da, HDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde başlangıca göre 6. ayda anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Klinik hipotiroidizmde lipid anormallikleri sıkça görülür ve bu anormalliklerin hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı düşünülmektedir.⁷⁸ Subklinik hipotiroidide de serum total kolesterol ve LDL kolesterol seviyesinin arttığı ve HDL kolesterol seviyesinin azaldığı saptanmıştır ve lipid değerlerindeki bu anormalliklerin subklinik hipotiroidizmin ateroskleroz riskini artırmasından sorumlu olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir.^{2,39,40}

Michalopoulou ve ark.'nın çalışmasında ve diğer bazı yayınlarda yüksek normal serum TSH değerinin bile serum lipid ve lipoprotein seviyesini artırdığı saptanmıştır.^{41,42}

Hueston ve ark.'nın popülasyona dayalı ve NHANES III verilerinden yararlanılarak yaptıkları çalışmada, serum TSH seviyesinin 1 mIU/ml artmasının, serum total kolesterol seviyesini kadınlarda 0,09 mmol/L (3,5 mg/dl), erkeklerde 0,16 mmol/L (6,2 mg/dl) artırdığı belirtilmiştir.⁴³ Ayrıca TSH ve LDL kolesterol arasındaki bu ilişkinin insulin direnci saptanan hastalarda daha da anlamlı olduğu gösterilmiştir.⁴⁴

Hueston ve ark.'nın çalışmasında subklinik hipotiroidizmlı bireylerin, ötiroid bireylere kıyasla, ortalama serum total kolesterol düzeyleri anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuş, ancak LDL kolesterol veya HDL kolesterol düzeyleri açısından grupların farklılık göstermediği saptanmıştır. Ancak bu çalışmada subklinik hipotiroidili hastalar yaş, ırk, cinsiyet ve lipid düşürücü ilaç kullanımına göre sınıflandırıldığında, hiçbir lipid parametresinde artma ve azalma saptanmamıştır.⁴³

Caraccio ve ark.'nın 49 subklinik hipotiroidili ve 33 ötiroid kontrol grubuyla yaptığı çalışmada, subklinik hipotiroidizmlı hastalarda total kolesterol, LDL kolesterol ve Apolipoprotein B düzeylerinde ötiroid bireylere kıyasla gözlenen belirgin yükselme, bazal TSH yüksekliği ile korelasyon göstermiştir. Bu çalışmada subklinik hipotiroidizmlı hastalardaki Lp(a) yükselmesi daha fazla sıklıkta bulunmuş ve bu durum ailesel DM ve/veya KAH ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca Lp(a) düzeyindeki geniş dağılımın TSH düzeyinden çok genetik özelliklere bağlı olduğu düşünülmüştür.⁴⁵

Subklinik hipotiroidinin trigliserid düzeylerinde anormalliğe yol açtığına dair bir veri bulunmamaktadır.

Bizim subklinik hipotiroidili hastalarımızda da ortalama serum LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinin normal sınırlarda bulunmuş olması, sonuçlarımızın literatüre benzer olduğunu göstermiştir. Hueston ve ark.'nın çalışmasında hastaların yaklaşık 2/3'ünün lipid düşürücü bir ajan kullanması lipid düzeylerinin oldukça normal bulunmasının sebebi gibi görünmektedir. Belki, bizim çalışmamızda da serum LDL kolesterol düzeyinde yükselme olmaması, lipid düşürücü tedavi alan hastaların da çalışmaya alınmış olmasına bağlanabilirdi. Ancak çalışmaya giren hastalardan sadece 4 tanesi lipid düşürücü bir ajan ile tedavi edildiğinden, bu hipotezin doğru olma ihtimali çok düşüktür. Yine çalışmamızda kolesterol

düzeylerindeki değişimlerin sadece subklinik hipotiroidi hastalarını içerdiğini ve ötiroid kontrol grubu olmadığı unutulmamalıdır.

Bizim çalışmamızda da bazı çalışmalarda olduğu gibi serum ortalama Lp(a) düzeyleri normalden yüksek bulunmuştur. Ayrıca Lp(a) düzeylerimiz Caraccio ve ark.'nın çalışmasındaki gibi geniş bir aralıkta dağılım göstermiştir. Bu sonuç, subklinik hipotiroidizmin etkilerine bağlanabileceği gibi, genetik özelliklere de bağlanabilir. Ancak bunun için ileri genetik analizler yapmak gerekmektedir.

Subklinik hipotiroidizm için tartışılan en önemli konu tedavi gerekliliği ve tiroid replasman tedavisinin kolesterol düzeylerini azaltabileceği konusudur.^{66,79,80}

Meier ve ark.'nın yaptığı plasebo kontrollü çift kör çalışmada subklinik hipotiroidisi olan hastalarda levotiroksin tedavisi ile serum total ve LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı azalmalar olduğu saptanmıştır.⁶⁶

Danese ve ark.'nın 1786 çalışmayı inceleyip uygun olan 13 çalışmayı seçerek yaptıkları ve 247 hastayı içeren çalışmada, levotiroksin tedavisi ile serum total kolesterol seviyesinde 7,9 mg/dL, serum LDL seviyesinde ise 10 mg/dL azalma saptanmış, ancak HDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde tedavi sonrasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.⁴⁰

Yine Caraccio ve ark.'nın çalışmasında hastalar rastgele levotiroksin veya plasebo grubu olarak belirlenmiş ve tedavi ile serum total ve LDL kolesterol seviyelerinde belirgin düşme saptanmıştır.⁴⁵

Bizim çalışma hastalarımızda başlangıçta serum Lp(a) düzeyi dışındaki parametreler normal sınırlardaydı. Ancak tedavi almayan grupta serum LDL kolesterol düzeyinde anlamlı artışın olması (ki bu artış yaklaşık 10 mg/dL olmuştur), tedavi alanlarda minimal azalma olması subklinik hipotiroidi hastalarında levotiroksin replasmanının gerekliliğini bir kez daha ortaya koymuştur. Ayrıca tedavi alan hastalarda anlamlı olmayan serum trigliserid ve Lp(a) azalmaları da bu çalışmada elde edilen önemli bulgulardandır.

Bilindiği gibi subklinik hipotiroidi hastalarında da klinik hipotiroidideki gibi EKG değişiklikleri beklenebilir. Bu değişiklikler voltaj düşüklüğü, sinüs bradikardisi, P-R uzaması, ST segment değişiklikleri, T dalga düzleşme veya negatifleşmesi, sol ventrikül hipertrofisi voltaj kriteri gibi bulgular olabilir.¹² Hastalarımızın 12 derivasyonlu EKG'sinde sadece 4 hastada sinüs bradikardisi, 4 hastada R-progresyon

kaybı, 1 hastada SV hipertrofisi voltaj kriteri saptandı. Holter EKG değerlendirmesinde ise, ortalama kalp hızları normal sınırlar içerisindeydi. Tedavi almayan ve tedavi alan hastaların 24 saatlik holter ile izlenen ortalama kalp hızı ortalaması, en düşük kalp hızı ortalaması ve en yüksek kalp hızı ortalaması başlangıç ve 6. ayda fark göstermedi (hepsinde $p>0,05$). Önemli bir nokta, kalp hızı artışının daha çok subklinik veya klinik hipertiroidide beklenen bir bulgu olmasıdır.⁸¹

Arem ve ark. ile Monzani ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda da subklinik hipotiroidide özellikle dinlenme anında ortalama kalp hızı normal bulunmuştur.^{61,82}

Foldes ve ark.'nın yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda normal olan ortalama kalp hızının L-tiroksin tedavisinden sonra arttığı gösterilmiştir.⁶²

2002'de yayımlanan Biondi ve ark.'nın yaptığı metaanaliz, subklinik hipotiroidizmde kardiyak kontraktilitede klinik açıdan önemli düşüşler olabileceği sonucuna zemin hazırlamıştır. Ancak bu çalışmada daha önceden hipertiroidisi olan hastalar da alınmış ve TSH'sı yüksek olan tüm hastalar bir sınıflama yapılmadan çalışmaya alınmıştır.¹⁹

Bizim de kalp hızı ortalamalarımız literatürle uyumlu bir şekilde normal bulunmuştur. Ancak hastalarımızda tedavi sonrasında da ortalama kalp hızlarında anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Bunun sebebi ortalama levotiroksin tedavi dozunun düşük olması ile de açıklanabileceği gibi, subklinik hipotiroidinin kardiyak etkisine bağlı olarak kardiyak outputta azalmaya, hastaların yaş ortalamasının orta yaş civarında olması nedeniyle egzersiz kapasitesinde azalmaya da bağlanabilir. Çünkü hastalarımıza uygulanan 24 saatlik holter sırasında hastalar günlük aktivitelerine devam etmişlerdir.

Kardiyovasküler sistem tiroid hormonlarına çok hassastır ve bariz tiroid disfonksiyonlarında oluşan geniş yelpazeli kardiyak değişiklikler uzun süredir bilinmektedir.^{40,83} Ancak subklinik tiroid hastalıklarındaki kardiyovasküler bozukluklar yakın zamanda daha detaylı bir şekilde incelenmeye başlanmıştır. Subklinik hipotiroidide kardiyovasküler değişiklikleri inceleyen çalışmaların sonuçları tartışmalıdır.

Çalışmaların bir çoğunda gözlemlenen sonuç, genellikle ortaya çıkan ilk belirtinin istirahatte diyastolik disfonksiyon geliştiği, ancak efor ile sistolik disfonksiyonun da başladığı ve zayıf egzersiz kapasitesine neden olduğudur.^{57,58}

Biondi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, yaş ortalaması 36 olan 26 subklinik hipotiroidili hasta doppler EKO ile incelenmiş ve sol ventrikül yapısında ve sistolik fonksiyonlarda anlamlı değişiklik saptanmazken, diyastolik fonksiyonu gösteren parametreler olan Em/Am oranında artış, İVRZ'de belirgin uzama anlamlı olarak saptanmıştır. Bu hastalara verilen 6 aylık tiroksin tedavisinden sonra diyastolik disfonksiyon bulguları anlamlı olarak düzelmiştir.⁵⁵

Arem ve ark. subklinik hipotiroidili hastalarda, istirahat ve egzersizde doppler EKO kullanarak normal kalp yapısı ile egzersizde hafif uzamış PEP ve istirahatte biraz azalmış sol ventrikül diyastolik fonksiyonu tespit etmişlerdir.⁶¹ Foldes ve ark.'nın yaptığı çalışmada normal gruba kıyasla subklinik hipotiroidili hastalarda egzersizde ve istirahatte azalmış EF olduğu saptanırken⁶², Forfar ve ark. egzersizde hafif artmış, ama levotiroksin tedavi sonrası ciddi düzelmiş bir EF tespit etmişlerdir.⁶³

Yine Biondi ve ark.'nın yaptığı subklinik hipotiroidinin kardiyovasküler etkilerinin incelendiği çalışmada, sol ventrikül relaksasyon zamanında uzama, egzersizle artmış vasküler tonüs ile sistolik fonksiyonlarda azalma ve azalmış endotelial fonksiyon saptanmıştır.⁸⁴

Subklinik hipotiroidi hastalarında sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun kısa süreli levotiroksin tedavisi ile düzeldiği Biondi ve ark.'nın çalışmasında gösterilmiştir.⁵⁵ Bazı çalışmalarda subklinik hipotiroidili hastalarda kalp fonksiyonlarının sistolik zaman aralıklarının ölçümü yapılarak çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışmalarda levotiroksin tedavisi ile düzelme gösteren uzamış sistolik zaman aralıkları saptanmıştır.^{2,47,60}

Ancak levotiroksin replasmanının önemli kardiyak sonlanım noktaları üzerindeki etkisi henüz randomize çalışmalarla aydınlatılamamıştır. Tedavi edilmeyen subklinik hipotiroidizmli hastalardaki KAH, KKY, MI gibi önemli kardiyovasküler sonuçlar ve kardiyovasküler mortalite riski de bilinmemektedir. Tedavi ile morbidite veya mortalite oranlarını azaldığı da ispatlanmamıştır.

Rodondi ve ark.'nın yaptığı ve başlangıçta KKY olmayan 2730 bireyin (70-79 yaş) 4 yıl takip edildiği çalışmada % 12,4 oranında subklinik hipotiroidi belirlenmiş ve ötiroid bireylerle karşılaştırıldığında TSH $\geq$ 7 mIU/L olan subklinik hipotiroidili hastalarda KKY riski daha yüksek bulunmuştur. TSH düzeyi 4,5-6,9 mIU/L arasında olanlarda risk, ötiroid bireylerden farklı bulunmamıştır.⁵²

Yine Rodondi ve ark.'nın yaptığı metaanalizde 39 yıllık çalışmalar taranmış ve subklinik hipotiroidinin koroner kalp hastalık riskini yaklaşık 1,8 kat artırdığı belirtilmiştir.⁵³

Villar ve ark.nın yaptığı metaanalizde, 350 hasta içeren, hastaların 6-14 ay takip edildiği 12 çalışma analiz edilmiş ve levotiroksin tedavisinin semptomlarda ve lipid parametrelerinde bazı düzeltilmeler yaptığı ancak kardiyovasküler morbidite de (MI, stroke) azalma veya gidişatta düzeltme yapmadığı saptanmıştır.⁶⁷

Asvold ve ark.'nın yaptığı, bilinen KAH, tiroid hastalığı veya DM olmayan yaklaşık 25.000 bireyde TSH düzeyleri ile fatal KAH riskinin incelendiği HUNT çalışmasında, bireyler ortalama 8,3 yıl izlenmiş ve ölen hastaların çoğunda TSH normal aralıklar içinde bulunmuş, ancak TSH düzeyi arttıkça KAH mortalite riskinin arttığı saptanmıştır.⁵⁴

Bizim klinik çalışmamızın süresi 6 ay gibi kısa bir süredir ve kardiyovasküler sonuçlarını incelemek mümkün olmadı. Ancak subklinik hipotiroidili hastalarımızda önemli oranda kardiyak fonksiyonlarda bozulmalar başladığını ve tedavi almayanlarda 6 aylık kısa bir sürede bile bu bozulmaların ilerlediğini gözlemledik.

Hastalarımızda EKO ile ölçülen EF düzeyleri Foldes ve ark.'nın çalışmasında bulunan sonuçlara benzer bir şekilde normal sınırlardaydı. Ancak bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu olmadığından subklinik hipotiroidili hastalarla ötiroid bireylerin EF düzeyleri karşılaştırılamamıştır. Bizim çalışmamızda Forfar ve ark.'nın çalışmasında gözlenen tedavi ile EF düzelmesi, her iki grupta da görülmemiştir ki hastalarımızın EF değerleri zaten normal sınırlardaydı.

Subklinik hipotiroidili hastalarımızın sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını gösteren parametrelerinden EF ölçümleri ve Em/Am oranı normal bulunmuştur. Ancak çok çarpıcı bir şekilde literatürle uyumlu olarak İVRZ tüm hastalarda anlamlı bir şekilde uzamıştı. Üstelik L-tiroksin tedavisi almayan hastalarda 6 aylık kısa bir takip süresinde bile İVRZ uzamaya devam etmiştir. Hastalarımızın Em/Am oranı da bu çalışmada önemli ipuçları bulduğumuzu göstermiştir. Çünkü subklinik hipotiroidili tüm hastalarımızda Em değeri takip eden 6. ayda azalma göstermiş ve özellikle tedavi almayan grupta Em/Am oranı anlamlı bir şekilde azalmıştır. Yani subklinik hipotiroidide sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını gösteren önemli parametrelerden ikisi de tedavi verilmeyenlerde bozulmaya devam etmiştir.

Normalde subklinik hipotiroidide SVd ölçümünde de diğer diyastolik parametreler gibi artış beklenir.^{57,58} Hastalarımızda başlangıçta normal sınırlarda olan SVd ölçümleri sadece tedavi alanlarda anlamlı şekilde artmıştır. Bunun nedeni L-tiroksin hormonunun kendisinin kalp üzerine olan etkisine bağlı olabileceği gibi, hastalarımızın izlem süresinin sadece 6 ay gibi kısa bir süre olmasının, kardiyak morfolojiyi gösteren bu parametrede düzelme olması için yetersiz bir zaman aralığı olduğunu da düşündürebilir. Bu bağlamda, subklinik hipotiroidi tedavisinde L-tiroksin tedavi dozunun kişiye göre ayarlanması ve tedavi sonuçları 6 ile 12 ay sonrasında değerlendirilmesi, ancak uzun süreli TSH süpresyon tedavisinde periyodik olarak kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.⁸³

Tedavi alan ve almayan tüm hastalarda takip yapılan 6 ayın sonunda sol atrium çapı anlamlı olarak artmıştır. Ancak bu çap artışı tedavi almayanlarda daha fazla olmuş ve artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum subklinik hipotiroidili hastalarımızda sistolik fonksiyonun da bozulmaya başladığını düşündürmekle birlikte, zirve miyokardiyal sistolik akım hızını gösteren S dalgası ölçümlerimiz normal sınırlar içerisinde bulunmuş ve tedaviye göre anlamlı farklılık göstermemiştir.

Klinik hipotiroidide kabul edilen ateroskleroz için risk parametrelerinden artmış LDL ile artmış Lp(a) düzeylerine son yıllarda homosistein artışı da eklenmiştir ki bu parametreler subklinik hipotiroidideki ateroskleroz riskinden de sorumlu olabilirler.⁸⁵⁻⁸⁷ Bizim hastalarımızda başlangıçta plazma homosistein düzeyleri ortalama olarak normalden yüksek bulundu ve tedavi almayan grupta 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış gösterdi. Tedavi alan hastalarda ise 6. ayda bir farklılık göstermedi ve aynı seviyede devam etti. Sonuçta bizim çalışmamızdaki subklinik hipotiroidili hastalarda gözlenen homosistein yüksekliği de literatürü desteklemektedir.

Ayrıca hastalarımızın serum 25(OH)D₃ düzeyleri incelendiğinde, tedavi almayanlarda 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (p=0,012). Bunun sebebi, hipotiroidizm durumunda vitamin metabolizmasında yavaşlama ve dolayısıyla serum düzeylerinde yükselme ile açıklanabilir. Ayrıca D vitamininin kalsiyum homeostazı, hücre proliferasyonu ve otoimmunitede rol aldığı, yapılan çalışmalarda D vitamini reseptör (VDR) polimorfizminin Hashimoto tiroiditi sıklığını arttırdığı bulunmuştur.⁸⁸ Hastalarımızda VDR polimorfizmi bakılmamakla birlikte, tanı anında önemli derecede antikor yüksekliği olması ve takip ile tedavi almayanlarda anlamlı bir

25(OH)D₃ artışı olması hastalarımızda 25(OH)D₃ düzeyi ile otoimmüitenin ilişkili olduğunu düşündürebilir.

D vitamini metabolitleri ile PTH arasında negatif feedback olduğu bilinmektedir. Paratiroid bezi hücrelerinde 1,25(OH)D₂ reseptorlerinin bulunması, bu metabolitin PTH salgılanmasında önemli bir işlevi olduğunu düşündürmektedir.⁸⁹⁻⁹¹ Hastalarımızda özellikle tedavi alanlarda, ortalama PTH düzeyleri başlangıca göre 6. ayda anlamlı bir azalma gösterdi (p=0,003). Özellikle tedavi alanlarda PTH düzeyinde azalma görülmesi, bu bilgilere zıt bir durumdur. Ağır, uzun süren hipotiroidizmde adrenarjik aktivite azaldığından PTH'a c-AMP cevabının azaldığı ve serum PTH seviyesinin yükselebildiği bilinmektedir.²⁴ Ancak subklinik hipotiroidide PTH düzeyinde ve etkisindeki değişimlerle ilgili bir literatüre rastlamadık. Yine de tedavi alanlarda PTH düzeyinde anlamlı düşmeler olması, hipotiroidizmin düzelmesi ile birlikte azalan PTH seviyelerinin saptanması, tedavinin olumlu bir etkisi gibi düşünülebilir.

Sonuç olarak, bu klinik çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda klinik hipotiroidizmde olduğu gibi belirgin semptomların ortaya çıkabileceğini, serum lipid düzeylerinde artış ve kardiyak fonksiyonlarda önemli bozulmalar olabileceğini saptadık. Ayrıca çalışmamızda, bu bulguların düzelmesinde levotiroksin tedavisinin faydalı olduğunu saptadık. Ancak subklinik hipotiroidide levotiroksin tedavisinin rutin olarak kullanılıp kullanılmayacağının saptanması için daha uzun süreli ve daha çok hasta içeren randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1) Subklinik hipotiroidili hastalarımızda cinsiyet dağılımı literatüre benzerdi [40 (% 75,5) kadın, 13 (% 24,5) erkek]. Ancak yaş ortalaması beklenenden biraz daha düşüktü ($44,02 \pm 13,9$ yıl).

2) Subklinik hipotiroidili hastalarımızda klinik olarak belirgin semptom oranları yüksek bulundu ve en sık semptomlar kabızlık, kilo artışı, unutkanlık, çarpıntı ve saçlarda dökülme olarak saptandı.

3) Tedavi alan hastalarda tedavi almayanlara göre unutkanlık, kabızlık, çarpıntı ve nefes darlığında başlangıça göre 6. ayda anlamlı bir azalma saptandı (sırasıyla $p=0,01$, $p=0,016$, $p=0,016$ ve $p=0,039$). Başlangıça göre 6. ayda tedavi almayan veya alan hastalarda anlamlı kilo azalması görüldü ($p<0,05$). Ancak bu azalma her iki grupta birbirine benzerdi.

4) Hastalarımızın başlangıçta TSH değerleri: $6,75 \pm 2,26$ mU/L iken, 6 aylık takipten sonra ortalama TSH: $4,79 \pm 2,63$ mU/L olarak saptandı ve TSH düzeyindeki bu azalma istatistiksel olarak çok anlamlıydı ($p=0,00$).

5) Tedavi almayan hastalara göre tedavi alan hastalarda ortalama TSH düzeylerinde ve ortalama fT_3 düzeylerinde başlangıça göre 6. ayda anlamlı bir azalma (tedavi almayanlarda sırasıyla $p=0,005$ ve $p=0,017$; tedavi alanlarda sırasıyla $p=0,00$ ve $p=0,34$) saptandı.

6) Ortalama fT_4 düzeyinde ise tedavi alanlarda anlamlı bir artış gözlemlendi ($p=0,013$).

7) Tedavi alan gruptaki ortalama TSH azalması tedavi almayan gruptaki ortalama TSH azalmasıyla kıyaslandığında fark, tedavi alan grup lehine sınırda anlamlıydı ($p=0,053$).

8) Hastalarımızda başlangıçta serum Anti-TPO ve Anti Tg düzeylerinin ortalamaları normal sınırın üstündeydi. Tedavi almayan ve alanlarda 6. ayda başlangıça göre ortalama antikor düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma saptandı.

9) Subklinik hipotiroidili hastalarımızda başlangıçta ortalama serum LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri normal referans aralığı sınırlarındaydı.

10) Tedavi almayan hastalarda ortalama LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı artış gözlenirken ($p=0,01$), tedavi alanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan minimal azalma gözlemlendi ($p=0,75$).

11) Başlangıçta ortalama serum Lp(a) düzeyleri normal referans aralığın üstünde bulundu. Lp(a) düzeyinde, tedavi almayanlarda başlangıca göre 6. ayda herhangi bir farklılık saptanmazken ($p=0,52$), tedavi alanlarda azalma olmasına rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,93$).

12) Hastalarımızda EKO ile ölçülen EF düzeyleri normal sınırlardaydı ve tedavi alan ve almayanlarda 6. ayda anlamlı bir değişiklik olmadı.

13) Hastalarımızda başlangıçta Em ve Am ölçümleri normal sınırlarda bulundu, ancak 6. ayda Em düzeyi anlamlı azalma gösterdi ($p=0,005$).

14) Başlangıçta ve 6. ayda hastaların tamamında Em/Am >1 olarak normal bulundu. Ancak tedavi alan ve almayan tüm hastalarda Em değeri başlangıca göre 6. ayda azalma gösterirken, bu azalma sadece tedavi almayan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,013$). Böylece Em/Am ölçümünde başlangıca göre 6. ayda istatistiksel anlamlı bir azalma sadece tedavi almayanlarda saptandı ($p=0,005$).

15) Hastaların çalışmanın başlangıcında ortalama İVRZ düzeyleri uzamış bulundu ($123\pm45,8$ msn) ve bu uzama 6. ayda daha da artmıştı (135 ± 50 msn). Tedavi almayan grupta İVRZ ölçümü başlangıca göre 6. ayda artmaya devam etti ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,012$).

KAYNAKLAR

1. **Col NF, Surks MI, Daniels GH.** Subclinical Thyroid Disease Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management *JAMA*. **2004**; 291: 239-243.
2. **Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC.** The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* **2000**;160: 526-534.
3. **Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD.** Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Clin Endocrinol Metab* **2002**; 87: 489-499.
4. **Cooper DS.** Clinical practice: subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* **2001**; 345: 260-265.
5. **Chu JW, Crapo LM.** Clinical perspective: the treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86: 4591-4599.
6. **Baskin HJ.** American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Practice* **2002**; 8: 458-467.
7. **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**: 209-280.
8. **Physiology Arthur C GUYTON.** Textbook of Medical Physiology 7nd ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Part XIII **2001**: 1291-1301.
9. **Masters PA, Simons RJ.** Clinical Use of Sensitive Assays for Thyroid-stimulating Hormone. *J Gen Intern Med* **1996**; 11: 115-127.
10. **William F Ganong.** Ganong Medical Physiology 16nd ed, Prentice Hall Int. Inc. USA, Part IV. **2002**: 345-356.
11. **Zhang J, Lazar MA.** The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu Rev physiol* **2000**; 62: 439.
12. **Güllü S.** Tiroid Hastalıklarının Fonksiyonel ve Morfolojik Tanısında Faydalanan Yöntemler. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. Erdoğan G. 2.baskı, MN Medikal & Nobel, Ankara **2005**: 173-199.
13. **Demers LM and Spencer CA.** Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. *Thyroid* **2003**; 13(1): 57-67.
14. **Demers LM.** Thyroid function testing and automation. *J Clin Ligand Assay* **1999**; 22: 38-41.
15. **Dayan CM.** Interpretation of thyroid function tests. *Lancet* **2001**; 357: 619-624.
16. **Singer PA, Cooper DS, Levy EG.** Treatment Guidelines for Patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *JAMA* **1995**; 273: 808-812.
17. **Mehta V, Savino JA.** Surgical Management of the Patient with A Thyroid Disorder. *Clin Geriatr Med* **1995**; 11: 291-309.
18. **Hasan GÖK.** Klinik Kardioloji, 2.baskı, Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, **2002**; 761-765.

19. **Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, and Fazio S.** Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction on the Heart. *Ann Intern Med* **2002**; 137: 904-914.
20. **Hawkins BR, Cheah PS, Dawkins RL, Whittingham S, Burger HG, Patel Y.** Diagnostic significance of thyroid microsomal antibodies in randomly selected population. *Lancet* **1980**; 2: 1057-9.
21. **Geul KW, van Sluisveld IL, Grobbee DE, Docter R, de Bruyn AM, Hooykaas H.** The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: associations with serum lipids. *Clin Endocrinol (Oxf)* **1993**; 39: 275-80.
22. **Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F.** The incidence of thyroid disorders in the community: a twentyyear follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* **1995**; 43: 55-68.
23. **Samuels MH.** Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid* **1998**; 8: 803-13.
24. **Alagöl MF.** Subklinik tiroid hastalıkları. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*, Özata M, Yöner A. 1.Baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, **2006**; 203-208.
25. **Chonchol M, Lippi G, Salvagno G, Zoppini G, Muggeo M, Targher G.** Prevalence of Subclinical hypothyroidism in Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* **April 2008**; 1-5.
26. **Hoffmann CJ and Brown TT.** Thyroid Function Abnormalities in HIV-Infected Patients. *Clinical Infectious Disease* **2007**; 45: 488-94.
27. **AJJ Abdulla and Y Chan.** Subclinical hypothyroidism in elderly patients. *Reviews in Clinical Gerontology* **1998**; 8: 269-273.
28. **Mazokopakis EE, Karefilakis CM, Tsartsalis AN, Milkas AN, Starakis IK.** Exemestane- Induced Subclinical Hypothyroidism: A Case Report. *Clinical Drug Investigation* **2008**; 28(10): 669-671.
29. **Pallavi R, Shanker MN, Mathu MT, Bashir A.** Valproat-Induced Subclinical Hypothyroidism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **2008**; 20: 1.
30. **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.
31. **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 mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* **2002**; 112: 348-354.
32. **Biondi B and Cooper DS.** The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocrine Reviews* **2008**; 29(1):76-131.
33. **Lindeman RD, Schade DS, LaRue A, Romero LJ, Liang HC, Baumgartner RN, Koehler KM, Garner PJ.** Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc* **1999**; 47: 703-709.
34. **Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes 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.
35. **Baldini IM, Vita A, Mauri MC, Amodei V, Carrisi M, Bravin S, Cantalamessa L.** Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **1997**; 21: 925-935.

36. **Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, Parle JV.** Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* **2006**; 145: 573–581.
37. **Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Pruneti CA, Pucci E, Luisi M, Baschieri L.** Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Investig* **1993**; 71: 367–371.
38. **Zhu DF, Wang ZX, Zhang DR, Pan ZL, He S, Hu XP, Chen XC, Zhou JN.** fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain* **2006**; 129:2923–2930.
39. **Ross DS.** Subclinical hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RU (eds) *Werner and Ingbar's the thyroid*, Eight Edition, Lippincott- Williams&Wilkins, New York, 2000, p:1001-1006.
40. **Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR.** Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* **2000**; 85: 2993- 3001.
41. **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.
42. **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.
43. **Hueston WJ, Pearson WS.** Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* **2004**; 2: 351-355.
44. **Bakler SJL, Ter Matten JC, Popp-Snijders C, Slaets JPJ, Heine RJ.** The relationship between thyrothypin and low density lipoprotein cholesterol levels modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86: 1206-1211.
45. **Caraccio N, Ferrarini E and Monzani F.** Lipoprotein Profile in Subclinical Hypothyroidism: Response to Levothyroxine Replacement, a Randomized Placebo-Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2002**; 87(4): 1533–1538.
46. **Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM.** Elevated CRP levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* **2000**; 102: 1000-1006.
47. **Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM.** Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam study. *Ann Intern Med* **2000**; 132: 270-278.
48. **Ladenson PW.** Thyrotoxicosis and the heart: something old and something new [Editorial]. *J Clin Endocrinol Metab.* **1993**; 77: 332-333.
49. **Ross DS.** Subclinical hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; **1996**: 1010-5.
50. **Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA.** Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet*. **2001**; 358: 861-865.

51. **Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E.** Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* **2005**; 28; 165(21): 2460-2466.
52. **Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC.** Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med* **2006**; 119 (7): 541-551.
53. **Ochs N, Reto R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, Rodondi N.** Meta-analysis: Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk for Coronary Heart Disease and Mortality. *Ann Intern Med* **2008**; 148: 832-845.
54. **Asvold BO, Bjrgro T, Nilsen TI, Gunnell D, Vatten LJ.** Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease: the HUNT study. *Arch Intern Med* **2008**; 28; 168(8): 855-860.
55. **Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, Bone F, Lombardi G, Sacca L.** Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **1999**; 84(6): 2064-2068.
56. **Fatourechi V.** Subclinical Hypothyroidism: An Update for Primary Care Physicians. *Mayo Clin Proc* **2009**; 84(1): 65-71.
57. **Bonow RO, Udelson JE.** Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanisms and management. *Ann Intern Med* **1992**; 117: 502-510.
58. **Cuocolo A, Sax FL, Brush JE.** Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension. Diastolic mechanisms for systolic dysfunction during exercise. *Circulation* **1990**; 81: 978-986.
59. **Akcakoyun M, Kaya H, Kargin R, Pala S, Emiroglu Y, Esen Ö, Karapinar H, Kaya Z ve Esen AM.** Abnormal Left Ventricular Longitudinal Functional Reserve Assessed by Exercise Pulsed Wave Tissue Doppler Imaging in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2009**; 94(8): 2979-2983.
60. **Bagchi N, Brown TR, Parish RF.** Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban U.S. Community. *Arch Intern Med* **1990**; 150: 785 – 787.
61. **Arem K, Rokey R, Kiefe C, Escalante DA, Rodriguez A.** Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy. *Thyroid* **1996**; 6: 397-402.
62. **Foldes J, Istwanfy M, Halmagy M.** Hypothyroidism and the heart. Examination of left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Acta Med Hung* **1987**; 44: 337-47.
63. **Forfar JC, Wathen CG, Todd WT.** Left ventriküler performance in subclinical hypothyroidism. *Am J Med* **1985**; 57: 857-865.
64. **Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC.** L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* **1984**; 101:18-24.
65. **Monzani F, Caraccio N, DelGuerra P.** Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effect of L-T4 replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* **1999**; 51: 237-242.
66. **Meier C, Staub JJ, Roth CB.** TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a doubleblind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86: 4860-4866.

67. **Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah ÁN.** Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2007**; issue:3.
68. **Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC.** Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* **1999**; 341: 549-555.
69. **Shiller N.B.** Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function, and mass. *Circulation* **1991**; 84 (1): 1280-1287.
70. **Bhakri HL, Fisher R, Khadri A, MacMahon DG.** Longitudinal study of thyroid function in acutely ill elderly patients using a sensitive TSH assay-defer testing until recovery. *Gerontology* **1990**; 36: 140-144.
71. **İsmail AA, Burr WA, Walker PL.** Acute changes in serum thyrotropin in treated Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* **1989**; 30: 225-230.
72. **Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL.** Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* **1997**; 337: 888-896.
73. **Ward G, McKinnon L, Badrick T, Hickman PE.** Heterophilic antibodies remain a problem for the immunoassay laboratory. *Am J Clin Pathol* **1997**; 108: 417-421.
74. **De Carvalho GA, Bahls SC, Boeving A, Graf H.** Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Thyroid Function in Depressed Patients with Primary Hypothyroidism or Normal Thyroid Function. *Thyroid* **2009**; 19 (7): 691-697.
75. **Keskin L, Şahin İ, Bentli R, Şenel Ş ve Taşkapan C.** The effects of orlistat and sibutramine on serum thyroid hormone levels in obese subjects. *Endocrine Abstracts* **2006**; 11: 853.
76. **Erdoğan G, Erdoğan MF, Emral L.** Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. *J Endocrinol Invest* **2002**; 25: 224-228.
77. **National Academy of Clinical Biochemistry Website.** NACB laboratory medicine practice guidelines. Erişim: <http://nacb.org/lmpg/main.stm>. **December 9, 2002.**
78. **Samuels MH.** Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid* **1998**; 8: 803-813.
79. **Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P.** The thyroid and the heart. *Circulation* **1993**; 87: 1435-1441.
80. **Franklyn J.** Subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* **1995**; 43: 443-444.
81. **Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Sacca L.** Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* **2000**; 85: 4701-4705.
82. **Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C.** Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86: 1110-1115.
83. **Klein I, Ojamaa K.** Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* **2001**; 344: 501-509.
84. **Biondi B.** Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. *Thyroid* **2007**; 17 (7): 625-630.

85. **Diekman T, Demacker PN, Kastelein JJ, Stalenhoef AF, Wiersinga WM.** Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **1998**; 83: 1752-1755.
86. **Kung AW, Pang RW, Janus ED.** Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* **1995**; 43: 445-449.
87. **Morris MS, Bostom AG, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH.** Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* **2001**; 155: 195-200.
88. **Lin WY, Wan L, Tsai CH, Chen RH, Lee CC, Tsai FC.** Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J Clin Lab Anal* **2006**; 20: 109- 12.
89. **Jameson JL, Weetman AP.** Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Ceviri editoru: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; **2004**. S.2060-2075.
90. **Kayaalp O.** Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Feryal matbaacılık, Ankara, **2002**.
91. **Avila E, Barrera D, Diaz L.** Calcitropic actions of parathyroid hormone and vitamin- D endocrine system. *Rev Invest Clin* **2007**; 59: 306- 17.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mehtap Evran
Doğum Tarihi ve Yeri : 01.06.1967, Adana
Medeni Durumu : Bekar
Adres ve Telefon : Güzelyalı m, Süleyman Demirel bul, Bedri Yeter sit, D blok, kat: 6, no: 21, Seyhan, Adana 2320520
E-mail : mehtapevran @mail.com / mehtap.evran@hotmail.com
Mezun Olduğu
Tıp Fakültesi ve Yılı : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi-1992
Görev Yerleri : Artvin Verem Savaş Dispanseri
Kozan 2 No'lu Sağlık Ocağı
Adana Haydaroglu Sağlık Ocağı
Uzmanlığı Aldığı Kurum : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Uzmanlığı Aldığı Yıl : 2005
Görev Yeri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı
Dernek Üyelikleri : Türk Tabipler Birliği
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezunları Derneği
Çukurova Diabet Derneği
Yabancı Dil : İngilizce