



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



GERİATRİK POPÜLASYONDA YAŞ GRUPLARINA GÖRE TİROİD STİMLAN HORMON DÜZEYİ

Dr. Ayşegül UÇKUN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Volkan ATMIŞ

ANKARA

2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GERİATRİK POPÜLASYONDA YAŞ GRUPLARINA GÖRE
TİROİD STİMLAN HORMON DÜZEYİ

Dr. Ayşegül UÇKUN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Volkan ATMIŞ

ANKARA

2023

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Geriatrik Popülasyonda Yaş Gruplarına Göre Tiroid Stimulan Hormon (TSH)” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 22.02.2023 tarihinde, İ02-86-23 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Ayşegül UÇKUN

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

| | |
|--------------------|--|
| Gönderen: | Ayşegül Uçkun |
| Ödev başlığı: | GERİATRİK POPÜLASYONDA YAŞ GRUPLARINA GÖRE TİROİD S... |
| Gönderi Başlığı: | GERİATRİK POPÜLASYONDA YAŞ GRUPLARINA GÖRE TİROİD S... |
| Dosya adı: | AY_EG_L_TEZ_Citation.docx |
| Dosya boyutu: | 628.43K |
| Sayfa sayısı: | 58 |
| Kelime sayısı: | 15,885 |
| Karakter sayısı: | 103,743 |
| Gönderim Tarihi: | 28-Şub-2023 01:25ÖÖ (UTC+0300) |
| Gönderim Numarası: | 2024680626 |

GERİATRİK POPÜLASYONDA YAŞ GRUPLARINA GÖRE TİROİD STİMLAN HORMON DÜZEYİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **12**
BENZERLİK ENDEKSİ

% **9**
İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**
YAYINLAR

% **6**
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN | |
|---|---------------------------------|
| Adı, Soyadı: Ayşegül UÇKUN | Sınav tarihi: 06 / 03 / 2023 |
| Anabilim/Bilim Dalı: İç Hastalıkları / Geriatri | |
| Tez Danışmanı: Doç. Dr. Volkan ATMIŞ | |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER | |
|---|---|
| Tezin Başlığı: Geriatrik Popülasyonda Yaş Gruplarına Göre Tiroid Stimulan Hormon Düzeyi | |
| Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi | <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi |
| Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 |

| III. KARAR | |
|---|--|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne <input type="checkbox"/> Reddine <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir. | |

| IV. AÇIKLAMALAR | |
|---|--|
| <i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.</i> | |

Jüri Başkanı
Doç. Dr. Ahmet YALÇIN
İç Hastalıkları / Geriatri Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Volkan ATMIŞ
İç Hastalıkları / Geriatri Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Berna EVRANOS ÖĞMEN
İç Hastalıkları / Endokrinoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki asistanlık sürecimde emeği geçen tüm hocalarıma, uzmanlarıma ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet DEMIRKAZIK'a,

Tez çalışmamın başlangıcından sonuna kadar her aşamasında yanımda olan, en ufak bir sorunumda bile desteğini esirgemeyen, tecrübesiyle bana yol gösteren, bilgisiyle, düşünme tarzıyla eğitim hayatım üzerinde büyük katkısı olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Volkan ATMIŞ'a,

Tezimin yürütülmesinde yardımcı olan tüm asistan arkadaşlarıma, asistanlık sürecine birlikte başladığım ve bu zorlu süreçte birbirimize her zaman destek olduğumuz, dostluğumuzun ömür boyu devam edeceğine inandığım çok sevgili eşkıdemlerime,

Eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakarlığı esirgememiş olan, hayatımın her anında desteklerini hissettiğim çok sevdiğim annem Hanife UÇKUN'a, babam Mehmet UÇKUN'a ve ağabeyim Ahmet Tahir UÇKUN'a

Teşekkür ederim.

Dr. Ayşegül UÇKUN

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----------|
| Etik Beyan | ii |
| Özgünlük Raporu..... | iii |
| Kabul Onay Sayfası..... | iv |
| Önsöz..... | v |
| İçindekiler..... | vi |
| Simgeler ve Kısaltmalar | viii |
| Şekiller Dizini..... | ix |
| Tablolar Dizini..... | x |
| 1. TÜRKÇE ÖZET | 1 |
| 2. ABSTRACT | 2 |
| 3. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 3 |
| 4. GENEL BİLGİLER | 5 |
| 4.1. Yaşlanma | 5 |
| 4.2. Tiroid Bezinin Embriyolojisi, Histolojisi ve Anatomisi..... | 5 |
| 4.3. Tiroid Bezinin Fizyolojisi..... | 6 |
| 4.4. TSH Ölçümleri ve TSH Ölçümlerini Etkileyen Faktörler..... | 7 |
| 4.4.1. Yaş ve TSH Ölçümleri | 10 |
| 4.5. Yaşla Birlikte Tiroid Bezindeki Anatomik Değişiklikler..... | 11 |
| 4.6. Yaşla Birlikte Tiroid Bezindeki Fizyolojik Değişiklikler | 11 |
| 4.7. Tiroid Bezi Hastalıkları ve Yaşlılık..... | 16 |
| 4.8. Subklinik Tiroid Fonksiyon Bozukluklarının Klinik Önemi..... | 17 |
| 4.8.1. Bilişsel Fonksiyonlar | 18 |
| 4.8.2. Kardiyovasküler Olaylar ve Mortalite | 18 |
| 4.9. Subklinik Tiroid Fonksiyon Bozukluklarının Doğal Seyri | 20 |
| 4.10. Subklinik Tiroid Fonksiyon Bozukluklarının Tedavisi..... | 21 |

| | |
|--|-----------|
| 4.11. TSH ve Uzun Ömür İlişkisi..... | 22 |
| 5. GEREÇ VE YÖNTEM | 25 |
| 5.1. Araştırmanın Özellikleri ve Hasta Seçimi..... | 25 |
| 5.2. Örneklem Hesabı | 26 |
| 5.3. İstatistiksel Analiz | 26 |
| 6. BULGULAR | 28 |
| 7. TARTIŞMA..... | 33 |
| 8. SONUÇ VE ÖNERİLER | 36 |
| 9. KAYNAKLAR..... | 37 |



SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|-------------------|--|
| ABD | : Amerika Birleşik Devletleri |
| AF | : Atrial fibrilasyon |
| Anti-Tg | : Anti-tiroglobulin antikoru |
| Anti-TPO | : Anti-trioperoksidaz antikoru |
| D1 | : Tip 1 deiyodinaz |
| D2 | : Tip 2 deiyodinaz |
| D3 | : Tip 3 deiyodinaz |
| ICMA | : İmmünokemiluminometrik yöntem |
| IRMA | : İmmünoradyometrik yöntem |
| LT4 | : Levotiroksin |
| µm | : Mikrometre |
| NHANES III | : National Health And Nutrition Examination Survey III |
| rT3 | : Reverse T3 |
| sT4 | : Serbest tetraiyodotironin |
| sT3 | : Serbest triiyodotironin |
| T3 | : Triiyodotironin |
| T4 | : Tetraiyodotironin |
| TRH | : Tirotropin salgılatıcı hormon |
| TSH | : Tiroid stimulan hormon |
| TÜİK | : Türkiye İstatistik Kurumu |
| VKI | : Vücut kitle indeksi |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 4.1. NHANES III verileri | 14 |
| Şekil 4.2. Yaşlılık ve hipotiroidinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri | 19 |



TABLolar DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 6.1. Katılımcıların demografik özellikleri ve sağlık özgeçmişi..... | 29 |
| Tablo 6.2. Katılımcıların sT3, sT4 ve TSH Değerleri | 30 |
| Tablo 6.3. Yaş Gruplarına Göre sT3, sT4 ve TSH Değerleri | 32 |



1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Tüm dünyada yaşlı nüfus sürekli olarak artmaktadır. Tiroid bozuklukları genel popülasyonda olduğu gibi yaşlı nüfus arasında da yaygınlaşmaktadır. Yaşlılarda tiroid bozukluklarının semptom ve bulgularının spesifik olmaması, eşlik eden tiroid dışı hastalıklar ve kullanılan ilaçlar tanı koymayı zorlaştırmaktadır. Yaşlanma ile tiroid hormon fizyolojisinin değişmesine bağlı olarak tiroid stimulan hormon (TSH) için yaşa özel referans aralıklarının ortaya çıkması da tanı koymanın zorluğunu arttırmaktadır. Yaşlılarda TSH düzeyinin kognitif fonksiyonlar, depresyon, kardiyovasküler olaylar, mortalite, kırılabilirlik, osteoporoz gibi birçok parametre ile ilişkisi incelenmiştir. Ancak yaş gruplarına göre normal TSH düzeyini araştıran çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmamızın amacı, geriatri polikliniğinde değerlendirilen hastaların yaş aralıklarına göre TSH düzeylerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri Bilim Dalı polikliniğinde değerlendirilen hastalardan herhangi bir tiroid hastalığı teşhisi olan, levotiroksin (LT4) tedavisi alan, daha önce tiroid cerrahisi geçirmiş ve/veya radyoaktif iyot tedavisi almış olanlar ile tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullanımı ve akut hastalık durumu olan hastalar dışlanmıştır. Geri kalan hastaların TSH düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 212 hastanın %59,4'ü kadındı. Hastaların yaş ortalaması 73 bulundu. Hastalar yaş gruplarına göre üç alt gruba kategorize edildi. 65-74 yaş grubunda 132 (%62,3), 75-84 yaş grubunda 59 (%27,8) ve 85 yaş ve üstü yaş grubunda ise 21 (%9,9) hasta değerlendirildi. 85 yaş ve üstündeki hastaların TSH düzeyi, 65-74 yaş grubundaki hastalara kıyasla daha düşüktü ($p = 0,024$). Ancak genel olarak yaş artışı ile TSH düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: 65 yaş ve üstü popülasyonda, artan yaş ile TSH düzeyi değişmemektedir. Ancak 85 yaş ve üstü, çok yaşlı kişilerde, 65-74 yaş grubundaki kişilere göre TSH düzeyi azalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: tiroid fonksiyonları, geriatric hasta

2. ABSTRACT

Aim: The elderly population is constantly increasing all over the world. Thyroid disorders are becoming more common among the elderly population as well as in the general population. Non-specific symptoms and signs of thyroid disorders in the elderly, accompanying non-thyroid illnesses and medications used make it difficult to diagnose. The emergence of age-specific reference ranges for thyroid stimulating hormone (TSH) due to the change in thyroid hormone physiology with aging also increases the difficulty of diagnosis. The relationship of TSH level in the elderly with many parameters such as cognitive functions, depression, cardiovascular events, mortality, frailty, osteoporosis has been investigated. However, studies investigating normal TSH levels by age groups are limited. The aim of our study is to determine the TSH levels of the patients evaluated in the geriatric outpatient clinics according to age ranges.

Materials and Methods: Among the patients evaluated in the outpatient clinic of Ankara University Faculty of Medicine, Department of Geriatrics, those with any thyroid disease diagnosis, levothyroxine (LT4) treatment, previous thyroid surgery and/or radioactive iodine treatment, use of medications that may affect thyroid functions and patients with acute disease states are excluded. TSH levels of the remaining patients were statistically evaluated.

Results: Of the 212 patients included in the study, 59,4% were women. The mean age of the patients was 73. Patients were categorized into three subgroups according to age groups. 132 (62,3%) patients in the 65-74 age group, 59 (27,8%) in the 75-84 age group, and 21 (9,9%) patients in the 85 and over age group were evaluated. Patients aged 85 years and older had lower TSH levels compared to patients aged 65-74 years ($p = 0.024$). However, there was no statistically significant relationship between increasing age and TSH levels in general.

Conclusions: In the population aged 65 and over, TSH level does not change with increasing age. However, the TSH level is lower in very old people, aged 85 years and older, compared to people in the 65-74 age group.

Key Words: thyroid functions, geriatric patient

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada son birkaç on yılda, genel toplum içindeki yaşlı insanların yüzdesinde dramatik bir artış olmuştur. 2003 yılında toplam Amerika Birleşik Devletleri (ABD) nüfusunun 35,9 milyonunu (% 12,3) 65 yaş üstü kişiler oluştururken, bu sayının 2030'a kadar 71,5 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2030 yılına kadar dünyadaki her 6 kişiden birinin 60 yaş ve üzerinde olması beklenmektedir (2). Birleşmiş Milletler'in Dünya Nüfusu Yaşlanması ile ilgili 2015 yılındaki raporuna göre, 60 yaş ve üzerindeki kişilerin sayısının 2015 ile 2030 arasında %56 artması, küresel yaşlı nüfusun 2050'de ikiye katlanarak 2,1 milyara ulaşması beklenirken 80 yaş ve üzeri, en yaşlı kişilerin sayısının ise üç katına çıkacağı ve 2050 yılına kadar 434 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (3). Son kırk yılda, gelişmiş ülkelerdeki 85 yaş üstü bireylerin sayısı, nüfusun diğer tüm yaş aralıklarından daha hızlı artmıştır. Ülkemizde ise Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından yapılan çalışmaya göre 2019 yılında yaşlı nüfus (altmış beş yaş ve üzeri) 7 milyon 550 bin 727 kişi olarak saptanmıştır. Adrese dayalı nüfus kayıt sistemine göre 2016 yılındaki geriatrik popülasyon yüzdesi %8,3 iken, 2018 yılında %8,8 ve 2019 yılında %9,1 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca 2019 yılında yaşlı nüfus dağılımında 65-69 yaş arası %36,1 70-74 yaş arası %26,7 75-79 yaş arası %17,3 80-84 yaş arası %10,8 85 yaş üstü ise %9,1 olarak bildirilmiştir. Yaşlı nüfus artışı ile 2023 yılında yaşlı nüfus oranının 8 milyon 867 bin 951, 2080 yılında ise 27 milyon 413 bin 359 olacağı öngörülmektedir. Türkiye, yaşlı nüfusu artan "gelişmekte olan ülkeler" kategorisindedir (4)

Tahminler, eğer yaşam beklentisindeki yıllık artış 21. yüzyıl boyunca devam ederse, uzun ömürlü kişilere sahip ülkelerde 2000 yılı ve sonrasında doğan bireylerin çoğunun 100. doğum günlerini kutlayacağını göstermektedir. Batı Avrupa, ABD, Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda'da ortalama yaşam süresinin yaklaşık 30 yıl artması, yirminci yüzyılın en önemli başarılarından birini temsil etmektedir (5). Tıptaki gelişmeler, özellikle antibiyotiklerin ve aşıların yaygın kullanımı ve kalp hastalıkları ve kanser de dahil olmak üzere başlıca mortalite nedenlerine yönelik tedavilerin iyileştirilmesinin yanı sıra önleme programlarının ve halk sağlığı önlemlerinin uygulanması, yaşam standartlarındaki iyileşme mortalitenin azalmasına ve yaşlı nüfusun dünya çapında artmasına yol açmıştır (6, 7).

Yaşam beklentisi arttıkça ve toplum yaşı ilerledikçe, geriatrik popülasyonda sık görülen hastalıkların tanı ve tedavisi modern tıpta giderek daha önemli bir rol oynamaktadır (8). Genel popülasyonda yaygın olarak görülen hipotiroidizm ve hipertiroidizm 60 yaşın üzerindeki

bireylerde daha da yaygındır (9, 10). 80 yaşın üzerindeki kişilerin %10'undan fazlasında subklinik tiroid disfonksiyonu bulunabilir (11, 12). Yaşlı popülasyonun önemli bir kısmında, minimal düzeyde bir tiroid disfonksiyonunun geçici olarak görüldüğü de ortaya konulmuştur (8).

Tiroid hastalıklarının klinik görünümü genellikle spesifik olmadığından ve yaşlanma, tiroid fonksiyon testi sonuçlarını etkileyebilecek bir dizi fizyolojik değişiklikle ilişkili olduğundan, 60 yaşının üzerindeki kişilerde tiroid bozukluklarının tanısını koymak zordur. Ayrıca, akut veya kronik tiroid dışı hastalıkların varlığı ve tiroid fonksiyon testlerinde değişikliğe yol açan ilaçların kullanımı da yaşlılarda tiroid hastalıklarının tanısını koyarken yaygın olarak karşılaşılan zorluklardır (13).

Yaşlılarda tiroid fonksiyon testi sonuçları hakkında uzun süredir devam eden tartışmalar vardır (14). TSH seviyeleri, serbest tetraiyodotironin (sT4) ve serbest triiyodotironin (sT3) konsantrasyonları yaşlanmayla birlikte değişmektedir (15). Yaşlılarda tiroid fonksiyon bozukluğunu teşhis etme eşiğinin genç nüfustan farklı olup olmadığı birçok bilim adamı ve klinisyen tarafından aydınlatılmaya çalışılmıştır (8). Bu nedenle sağlık profesyonelleri yaşlı hastaları genç hastalardan ayıran tiroid profili değişikliklerinin farkında olmalıdır (16).

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri Bilim Dalı polikliniğinde değerlendirilen, herhangi bir tiroid hastalığı olmayan (hipotiroidi, hipertiroidi, tiroid kanseri) ve LT4 tedavisi almayan, tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullanmayan, daha önce tiroid cerrahisi geçirmemiş ve radyoaktif iyot tedavisi almamış olan, akut hastalığı bulunmayan (enfeksiyon, malignite, romatolojik hastalığın akut alevlenme periyodu) hastalarda yaş gruplarına göre TSH düzeyinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Yaşlanma

Yaşlanma zor tanımlanan ve kompleks süreçlerin bir arada olduğu bir kavramdır. Artan fonksiyon kaybı, işlevsellikte azalma ve yavaşlamaya sebep olan evrensel bir süreç olarak değerlendirilir. Başka bir tanımlamaya göre ise ölüm olasılığının artmasıyla birlikte fizyolojik dengenin değişmesi, değişen çevreye uyum sağlama yeteneğinin azalması, hücrelerin iç-dış çevre ile olan etkileşimde sağladığı dengede zayıflama olarak tariflenir (17). Normal (fiziksel) yaşlanma; yaklaşık on dokuz yaşında tam fiziksel ve seksüel olgunluğa ulaştıktan sonra hastalık söz konusu olmadan, normal sürecinde ilerleyen yaşa bağlı fiziksel ve işlevsel gerileme ile giden bir durumdur. Patolojik yaşlanma ise; yaşlanmanın normal seyrini etkileyen patolojik durumların hepsini birden kapsar (18).

4.2. Tiroid Bezinin Embriyolojisi, Histolojisi ve Anatomisi

Tiroid bezi, fetal hayatta ilk gelişen endokrin bezdir. Fertilizasyondan yaklaşık 24 gün sonra oluşmaya başlar. Oluşan bu tiroid bezi taslağı, yedinci haftada trakea ve tiroid kıkırdağının ön yüzündeki normal lokalizasyonuna yerleşir. Sekizinci-dokuzuncu haftalarda isthmus ve lateral loblardan oluşan görünümünü kazanır (19-21). Gebeliğin 10. haftasında tiroid folikül hücreleri görülmeye başlar. Lümen formasyonu, folikül hücrelerinin ortasında küçük boşluklar şeklindedir. Kolloid, folikül boşluğunda 12. gebelik haftasında görülmeye başlanır. Bu dönemde iyot düzeyi ve tiroid hormon sentezi gösterilebilir. Tek sıralı olgun folikül hücreleri ile döşeli tiroglobulin içeren kolloidle dolu folikül yapılarından oluşan tiroid glandı morfolojisi ise 14. haftada gelişmiş olur (20-22).

Tiroidin fonksiyonel ünitesi, foliküller – asinilerdir. Foliküllerin içi tiroglobulin içeren kolloid ile doludur ve 15-150 µm çapında, küboid epitelyal hücreler yani foliküler hücrelerden oluşur (23). Bu hücreler tiroid hormonlarının sentezinden sorumludur. Tiroid bezi parafoliküler veya C hücreleri denilen bir diğer hücre tipini de içerir. Kalsitonin salgılayan bu hücrelerin folikül hücresinin aksine foliküler lümen ile ilişkisi yoktur (24).

Tiroid bezi endokrin bezlerin en büyüğü olup, 12 haftalık fetusta 80 mg, yenidoğanda 2 g olup, erişkinlerde yaklaşık 20 g ağırlığındadır. Ancak bezin ağırlığı cinsiyete, coğrafi konuma, vücut ağırlığına ve iyot seviyesine göre değişiklik gösterebilmektedir. Boyutları ise ortalama 45x18x15 mm'dir. Boynun ön orta kısmında, larinksin krikoid kıkırdağının hemen altında H şeklinde, trakeanın her iki tarafına bir isthmus ile bağlanmış sağ ve sol lobtan oluşan bir bezdir (25, 26).

4.3. Tiroid Bezinin Fizyolojisi

Tiroid bezinin hormon üretimi, hipotalamusta üretilen tirotropin salgılatıcı hormonun (TRH) uyarımı altında ön hipofizde sentezlenip salgılanan TSH tarafından doğrudan uyarılır. Tiroid bezi TSH uyarısına yanıt olarak tetraiyodotironin (T4) ve triiyodotironin (T3) salgılar. Kandaki T4'ün tamamı, T3'ün ise sadece %15'i tiroid bezi tarafından üretilir. Dolayısı ile kandaki T3'ün büyük kısmı karaciğer, böbrek ve kas gibi periferik dokularda T4'ün deiyodinazlar tarafından T3'e dönüştürülmesinden kaynaklanır. Sağlam bir hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı olan hastalarda, tiroid bezinin metabolizması negatif geri bildirim ile kontrol edilir. Hipofiz, tiroid hormon düzeylerinin bir biyosensörü olarak çalışır ve sT4 ve sT3 düzeylerinin geri bildirimine göre TSH düzeylerini düzenler. Tiroid hormonu üretimindeki azalmalar daha fazla TSH salgılanmasını uyarır (27-31). Kontrol sistemi nispeten yavaş bir yanıt süresine sahiptir ve hipotiroidizmin başlangıcında olduğu gibi denge dışı dönemlerde, plazma tiroid hormon konsantrasyonları ile TSH seviyeleri arasında bir miktar uyumsuzluk bulmak mümkündür (32).

Hipotalamus ve/veya hipofiz hastalığı yokluğunda, TSH ölçümü iki ana nedenden dolayı tiroid fonksiyonunun en hassas ölçütü olarak kabul edilir. Birincisi, TSH'nin serum tiroid hormonu konsantrasyonlarındaki değişikliklere cevabı orantılı değil, logaritmiktir (8). Yani tiroid hormon konsantrasyonlarındaki küçük lineer azalmalar, TSH konsantrasyonlarındaki üstel bir artışla ilişkilidir. Serum sT4 seviyesindeki iki kat değişiklik, dolaşımdaki TSH düzeyinde 100 kat değişikliğe yol açar (33). Bu nedenle TSH ölçümü tiroid fonksiyonunun tiroid hormonlarının kendisinden daha kesin olarak tahmin edilmesini sağlar. İkincisi ise TSH için immünometrik analizlerin %99'dan fazla duyarlılık ve özgüllük sağlamasıdır (34, 35).

4.4. TSH Ölçümleri ve TSH Ölçümlerini Etkileyen Faktörler

1980'lerin başına kadar, tiroid fonksiyon bozukluklarının laboratuvar tanısı, TSH için radyoimmünoassay kullanılarak konulmaktaydı; ancak bu yöntem düşük TSH değerlerini saptamakta yetersiz kaldı. 1980'lerden sonra tiroid hastalığını taramak için en uygun maliyetli test olarak, TSH için immünometrik testler ortaya çıktı (9, 28, 36). Günümüzde TSH ölçümleri 3.jenerasyon immünoradyometrik (IRMA) yöntem veya immünokemiluminisans (ICMA) yöntemleri ile yapılmaktadır. Bu yöntemlerin analitik ve fonksiyonel hassasiyetleri 0.01 mU/mL'den daha azdır (37).

TSH sekresyonu sirkadyen bir ritim izlemektedir. 24 saatlik bu günlük döngü, suprakiazmatik çekirdeğin biyolojik saati tarafından yürütülür. Genel olarak sağlıklı bireylerde saat 02:00 ile 04:00 arasında TSH düzeylerinin maksimuma ulaştığı, minimum değerlerin ise gündüz vakti ölçüldüğü gösterilmiştir (38). TSH, akşamları daha sık hale gelen piklerle salınmaktadır. Pik anında örneklenen TSH, özellikle bazal TSH seviyeleri normal aralığın üst kısmında olan bir hastada, geçici olarak normalin üst sınırının hemen üzerinde olabilir (39). TSH düzeylerindeki bireysel değişkenliğin bir başka kaynağı da mevsimselliktir. TSH seviyeleri genellikle soğuk kış aylarında daha yüksektir (38). Ayrıca aynı kişide TSH, normal sınırlarda kalmak üzere günler içinde %40-50'ye varan değişkenlik gösterebilir. Bunlara rağmen TSH ölçümleri genellikle güvenilirdir (37).

Diğer birçok hormonal eksenle karşılaştırıldığında, tiroid sekresyonu zaman içinde oldukça stabildir, böylece TSH ölçümlerinde karşılaşılan varyasyonun çoğu bireysel olmaktan çok bireyler arası görünmektedir (40). Her bireyin ortalama TSH düzeyinin temelde genetik olarak belirlendiği, ancak çevresel ve epigenetik etkilere duyarlı olduğu düşünülmektedir. Bu düzeyin belirlenmesini sağlayan hipofiz-tiroid aksının ayar noktaları muhtemelen kişi anne karnındayken oluşmaktadır. Bunun kanıtı, hipotiroidizmin erken saptanmasına ve tedavisine rağmen, TSH ile sT4 arasındaki ilişkinin çocukluk ve yetişkinlik yaşamı boyunca değişebildiği konjenital hipotiroidizmi olan bireylerden gelmektedir (41). Hipofiz-tiroid aksı ayar noktaları büyük ölçüde kalıtsal özellik taşımaktadır. Kalıtım derecesine ilişkin tahminler değişiklik göstermektedir, ancak TSH için bu tahminler %60-70'e kadar çıkmaktadır (42-46). Bireyler arası varyasyonun bir kısmı gerçekten de birkaç genom çapında ilişkilendirme çalışmasında farklı genetik lokuslarla ilişkilendirilmiştir (47). İlginç bir şekilde, lokusların çoğu, TSH reseptör yolağında tiroid hücrelerinde eksprese edilen genleri veya tiroid hücresinde eksprese edilen transkripsiyon faktörlerini içerirken, doğrudan TSH salgılanmasıyla ilgili ve tirotrop

hücrelerde eksprese edilen faktörler henüz mevcut değildir. Bu, TSH'ye yanıt olarak tiroidal T4 üretiminde suşa bağlı bir fark olduğunu gösteren fare çalışmaları ile uyumludur (48).

Farklı etnik gruplar üzerinde yapılan çalışmalarda TSH düzeyleri arasında farklılıklar saptanmıştır. Bir çalışmada Çin'deki TSH referans aralığının alt ve üst sınırlarının Batı ülkelerine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (49). Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmadan elde edilen veriler, hem Afrikalı Amerikalılarda hem de Hispanik olmayan Amerikalılarda TSH referans aralığının medyan ve üst sınırının beyaz Amerikalılardan daha düşük olduğunu göstermiştir (50-54). Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi III (NHANES III) verileri de Afrika Amerika'daki referans aralığının medyan, üst ve alt sınırlarının Kafkas Amerika'dakinden daha düşük olduğunu öne sürmüştür (36). Irklar arasındaki bu farklılığın da gen polimorfizmlerinden kaynaklandığı ve genetik farklılıkların TSH'nin negatif geri bildirim yolunu etkilediği düşünülmektedir (53, 55).

DNA metilasyonu, fosforilasyonu, asetilasyonu ve histon modifikasyonu gibi epigenetik mekanizmalar, DNA'nın nükleotit dizisini değiştirmeden gen ekspresyonunu düzenler. Bu; çevresel etkiler, gen ekspresyonu ve tiroid fonksiyonu arasında potansiyel bir bağlantı sağlar (56). Epigenetik modifikasyonlar sonraki nesillere aktarılabilir ve tiroid fonksiyonunun kalıtsallığına katkıda bulunuyor olabilir (57).

TSH seviyelerinin bireyler arasında farklılık göstermesine neden olan diğer faktörler arasında ise yaş, cinsiyet, anti-tiroperoksidaz antikor (anti-TPO) pozitifliği, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara, kritik hastalık, iyot düzeyi ve ilaçlar gibi birçok faktör yer alır. Genel olarak kadınlarda ortalama TSH konsantrasyonunun erkeklere göre daha yüksek olduğu kabul görmektedir (36, 58-60). Kadınlarla erkekler arasındaki bu fark, özellikle postmenopozal dönemde daha belirgin hale gelmektedir. Düşük östrojenin hipotiroidizme ve ardından TSH konsantrasyonunun artmasına neden olduğu düşünülmektedir (61). Bir diğer görüş ise kadınlarda anti-TPO'nun daha yüksek oranda pozitif olmasının bu artışın nedeni olduğu şeklindedir (51).

Literatürde yapılan çalışmalarda genel olarak anti-TPO pozitifliği ve VKİ ile TSH düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (62-67). Tam tersi, sigara kullanımı ise daha düşük TSH seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (68-70). İyot eksikliği olan bölgelerde, TSH referans aralıkları genellikle iyot yeterli olan veya aşırı iyot bulunan bölgelere göre daha düşük olmuştur (71).

Kritik hastalık durumunda serum sT3 azalırken, reverse T3 (rT3) artar. Serum TSH ve sT4 seviyeleri ise nispeten normal kalır (72, 73). Bu durum “ötiroid hasta sendromu”, “tiroid dışı hastalık sendromu” olarak bilinir. Uzun süreli tiroid dışı hastalık sendromunda sT4 ve TSH düzeyleri de düşebilir (37). Düşük sT3 ve sT4 konsantrasyonlarına yanıt olarak serum TSH seviyelerinin yükselmemesinin, hipotalamo-hipofiz-tiroid aksının ayar noktasındaki değişikliklerin neden olduğu bir dereceye kadar santral hipotiroidizmden kaynaklandığı düşünülmektedir (73). Hipotalamusun periventriküler çekirdeğindeki spesifik TRH nöronları, hipofiz TSH sentezini uyarmak ve tiroid hormon sentezini düzenlemek için gereklidir (74, 75). Tiroid dışı hastalık sendromunun tipik biyokimyasal değişiklikleri olan hastalardan ölüm sonrası alınan hipotalamik örneklerde TRH gen ekspresyonunun kaybı gözlenmiştir (76).

Tiroid fonksiyon testlerindeki genetik olarak belirlenmiş varyasyonlar, ailevi ve çevresel etkiler nedeniyle her bir birey için tiroid hormonları ve TSH konsantrasyonu, popülasyona dayalı geniş bir referans aralığında nispeten sabit kalmaktadır (40, 77). Bu nedenle, hastanın mevcut değerlerini bazal hormon seviyeleriyle karşılaştırmak gerçek tiroid disfonksiyonunu yansıtmayı yansıtmadıklarını değerlendirmek için ideal olacaktır. Ancak, tanıya yönelik bu 'altın standart' yaklaşım klinik pratikte yardımcı ve uygulanabilir değildir. Bu nedenle klinisyenler, teşhis amacıyla tiroid hastalığı olmayan kişilerin TSH dağılım eğrilerinden elde edilen popülasyon-TSH referans limitlerine güvenmelidir. ABD popülasyonunun yaş ve cinsiyet dağılımını temsil eden en büyük belki de en değerli hasta veritabanında; bilinen tiroid hastalığı olmayan, tiroid otoantikörleri negatif saptanan ve tiroid fonksiyon testlerini etkileyecek ilaç kullanımı, hastalık durumu olmayan 14.335 kişi incelendiğinde TSH'nin 97.5 percentili 4,12 mU/mL olarak bulunmuştur. Büyük popülasyonlara uygulanan istatistiksel yöntemler, TSH için tipik olarak 0,5-4,5 mU/mL aralığında oldukça geniş, ancak tekrarlanabilir bir referans aralığı oluşturmuştur (36). Fakat sağlıklı ötiroid bireylerin %95'inden fazlasının serum TSH değerleri 0,4 ile 2,5 mU/mL arasındadır. Yani “normal” olarak sınıflandırılan kişilerin TSH seviyeleri referans aralığının üst sınırına normal olarak dağılmamıştır. Bu da TSH referans aralığının üst sınırını yukarıya çeken ve yanlışlıkla normal olarak sınıflandırılmış olabilecek bir veya daha fazla alt grubun varlığını düşündürmektedir (77). Bu nedenle > 2,5 mU/mL TSH değerlerinin altta yatan otoimmün tiroid hastalığını yansıttığı ve çarpık TSH dağılım eğrisine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (78). Bu bireylerin daha sonra hipotiroidizm geliştirme riskinin yüksek olması da bu görüşü desteklemektedir (10, 79). Ancak TSH referans aralığının üst sınırının düşürülmesi, herhangi bir kanıta dayalı doğrulama veya tedavinin faydalarına dair kanıt olmaksızın subklinik hipotiroidizm teşhisi konan kişi sayısında büyük bir artışa yol açacağı için kabul görmemiştir (80).

4.4.1. Yaş ve TSH Ölçümleri

Yaş ile birlikte TSH düzeyleri değişmektedir. Bu değişikliğin yanı sıra yaşlanma ile birlikte, TSH ölçümünü etkileyen faktörlerden bazıları daha belirgin hale gelmektedir. Örneğin "tiroid dışı hastalık sendromu" olarak bilinen, kronik hastalığın bir sonucu olarak meydana gelebilecek tiroid hormonu seviyelerindeki değişikliklerin prevalansı yaşlılarda yüksektir ve hastanede yatan kritik hastalarda %32'ye ulaşır (81).

Yetersiz beslenme yaşlılarda yaygın saptanan bir durumdur (82, 83). Kalori yoksunluğunun tiroid işlevi üzerindeki derin sonuçları göz önüne alındığında tiroid fonksiyon testi sonuçlarını yorumlarken beslenme durumu değerlendirilmelidir (73, 84).

İlerleyen yaşla birlikte kişilere reçete edilen ilaç sayısı artmakta ve hatta polifarmasi geriatrik popülasyonda yaygın karşılaşılan bir problem haline gelmektedir. Yaşlılara yaygın olarak reçete edilen bazı ilaçlar, tiroid bezi üzerinde doğrudan etki yoluyla (örneğin, amiodaron ve lityum) veya dolaylı olarak (örneğin, glukokortikoidler ve dopamin) serum TSH konsantrasyonlarını, T4'ün tiroksin bağlayıcı globuline bağlanmasını (örneğin, heparin) veya T4'ün T3'e dönüşümünü (örneğin, propranolol veya amiodaron) etkileyerek tiroid fonksiyonlarını değiştirebilir (85, 86).

İyot alım düzeyi, yaşlanma sırasında farklı tiroid fonksiyon paternlerinin görülmesine neden olabilir. Hafif iyot eksikliği olan popülasyonlarda yaş ile serum TSH azalır. Tiroid içindeki dengeleyici mekanizmalar ve uzun süre TSH uyarısına maruz kalmak, tiroid nodüllerinin otonomi kazanmasına yol açabilir ve bu değişikliği açıklayabilir. Ancak bununla birlikte iyot desteğini takiben de TSH'de azalma rutin olarak gözlenir. Van den Ven ve arkadaşları Hollanda'nın iyot eksikliği veya yeterliliği olan farklı bölgelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, yaş ile TSH arasındaki ters ilişkinin sadece iyot eksikliği olan bölgelerde görüldüğünü bulmuşlardır (87). Hafif-orta derecede iyot eksikliği olan Kuzey İtalya popülasyonunda gerçekleştirilen iki çalışma, TSH konsantrasyonlarının yaşla birlikte giderek azaldığını bildirmiştir (88, 89). Sınırdan yeterli iyot alımı olan bir popülasyonda yapılan büyük bir kesitsel çalışma, ileri yaş gruplarında ortalama TSH değerinin kademeli olarak azaldığını göstermiştir (90). Kuzey Amerika (36) ve Doğu Asya (91, 92) gibi iyotun bol olduğu bölgelerde TSH referans aralığının üst ve alt sınırlarının Avrupa gibi iyot eksikliği olan bölgelere göre genellikle daha yüksek olduğu bildirilmiştir (93, 94). NHANES ve Montefiore çalışmaları ise iyotun yeterli olduğu bölgelerde ileri yaşla birlikte serum TSH düzeylerinin arttığını

göstermiştir (36, 50, 59). Yıllar boyunca farklı düzeylerde iyot alımına maruz kalan ve artık yeterli iyot durumuna sahip olan popülasyonlar arasında yine de her yaş grubuna bağlı olarak tiroid işlevinde farklılıklar olduğu bildirilmiştir, bu nedenle TSH'nin referans limitlerini doğru bir şekilde belirlemek için bir popülasyonun hem mevcut hem de geçmişteki iyot durumunun dikkate alınması gerekmektedir (77).

4.5. Yaşla Birlikte Tiroid Bezindeki Anatomik Değişiklikler

Yaşlılarda, tiroid bezinin anatomisi değişir (95). İlerleyen yaşla birlikte tiroid bezinin atrofiye gittiği düşünülmektedir. Bu değişiklik, tiroid bezinin ağırlığında ve boyutunda bir azalma ile karakterize edilir (96). Foliküllerin ortalama boyutunda ve kolloid içeriğinde bir azalmanın yanı sıra, tipik olarak hafif düzeyde bir difüz fibröz interstisyel genişleme de gözlemlenebilir. Buna karşılık, diğer birkaç çalışmada ise, tiroid boyutunda ve ağırlığında bir artış olduğu, guatr prevalansının arttığı gösterilmiştir (97).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, yaşın tiroid bezinin boyundaki anatomik pozisyonunu etkilediği de gösterilmiştir. Bu çalışmada tiroid bezi ile sternal çentik arasındaki mesafenin 80 üstü yaş grubunda 18-39 yaş grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (98).

4.6. Yaşla Birlikte Tiroid Bezindeki Fizyolojik Değişiklikler

Yaşlanma kaçınılmaz bir olgudur ve vücudun hemen hemen tüm organlarının fonksiyonlarında azalmaya yol açar (99). Genel olarak, yaşlanmayla birlikte çoğu eksen (östrojen, testosteron, büyüme hormonu) hormon salgısı azalır. Benzer şekilde birçok hormona karşı doku duyarlılığının da azalması o eksenle yaşlanmayla birlikte açığa çıkan fonksiyon kaybına yol açar (5, 100). Tiroid fonksiyon testleri ve fizyolojisindeki değişiklikler de yaşlanmanın bir parçasıdır (101). Yaşlanma ile birlikte tiroid fizyolojisinin değişimi kadın ve erkekte benzerdir (102).

Tiroid bezinde hangi fizyolojik değişikliklerin meydana geldiği bazı tartışmaların konusu olmaya devam etmektedir. Artan yaşla birlikte tiroid hormonu ve TSH konsantrasyonlarındaki değişiklikler üzerine yapılan çalışmaların bulguları büyük farklılıklar göstermektedir (13). TSH

sekresyonunun sirkadyen ritminin değişip değişmediği konusunda da çelişkilili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalar sirkadyen ritmin yaşla değişmediğini göstermiştir (103, 104). Buna karşılık diğerleri, nokturnal TSH artışının azaldığını (105, 106) ve başlangıcında daha erken bir saate kayma olduğunu bildirmiştir (67). Ayrıca kortikosteroidlerin TSH sekresyonu üzerindeki inhibe edici etkisinin de zayıfladığı gösterilmiştir. Tüm bunlar hipotalamus fonksiyonunda yaşa bağlı yetersizlik olduğunu düşündürmektedir (107). TSH sekresyonunun yıllık ritminin de yaşlanma ile birlikte değişip değişmediği net değildir. Bir çalışma mevsimsel değişikliklerin yaştan bağımsız olduğunu gösterirken (108), başka bir çalışma bu değişikliklerin gençlere kıyasla orta yaşlı ve yaşlı deneklerde daha güçlü olduğunu göstermiştir (109). T4, T3 ve rT3'ün serum düzeylerindeki değişiklikler ise tiroid bezi işlevindeki ve/veya periferik metabolizmadaki değişikliklerden kaynaklanabilir (101).

Yapılan çalışmalar, yaşlılarda normal veya hafif azalmış serum sT4 seviyeleri bildirmektedir (100, 106, 110). Tiroid bezinin iyot alımı yaşla birlikte azalır, bu da yaşlılarda T4 sekresyonunun azalmasına yol açar. T4 sekresyonundaki bu azalma, deiyodinaz aktivitesinin ileri yaşla birlikte azalmasının sonucu olarak T4'ün metabolik klirensinin azalması ile telafi edilir ve sT4 değerleri değişmeden kalır (95). sT4 seviyelerinin hafif azalmış olarak bulunduğu çalışmalarda ise bu durum yaşla birlikte tiroid bağlayıcı globülin üretiminin azalmasına bağlı olarak açıklanmaya çalışılmıştır.

Bazı çalışmalarda ilerleyen yaşla birlikte serum T3 düzeylerinde düşüş olduğu öne sürülmüştür (100, 106, 110, 111). T3'teki bu azalma, yaşla birlikte azalan T4 sentezinden ve deiyodinaz aktivitesinin azalmasından kaynaklanmaktadır (95). Tiroid bezi, periferde Tip-1 deiyodinaz (5' monodeiyodinaz: D1) ve santral sinir sisteminde ise Tip-2 deiyodinaz (D2) enzimleri tarafından biyolojik olarak aktif T3 formuna ve Tip-3 deiyodinaz (D3) enzimi tarafından inaktif rT3 formuna dönüştürülen T4 hormonunu üretir. Ancak yaşlılarda D1 ve D2 enzimlerinin eksikliği vardır, bu da T4 hormonunun biyolojik olarak aktif form olan T3'ten daha fazla rT3'e deiyodinasyonuna neden olur. Bu, muhtemelen yaşlanma ile birlikte bazal metabolizma hızındaki azalmaya ve metabolizmanın yavaşlamasına biyolojik olarak önemli bir katkıda bulunur. İtalya'da yapılan, 100 yaş ve üzerinde 214 kişinin incelendiği bir çalışmada bazal metabolizma hızının yaşla birlikte azaldığı ve sT3 düzeyleri ile bazal metabolizma hızı arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Bu da 100 yaş ve üzeri grupta, sT3 düzeylerindeki düşüşün daha düşük enerji harcamasına ve/veya gereksinimlerine karşılık geldiği hipotezini desteklemektedir (112). Başka bir çalışmada da benzer şekilde sadece 100

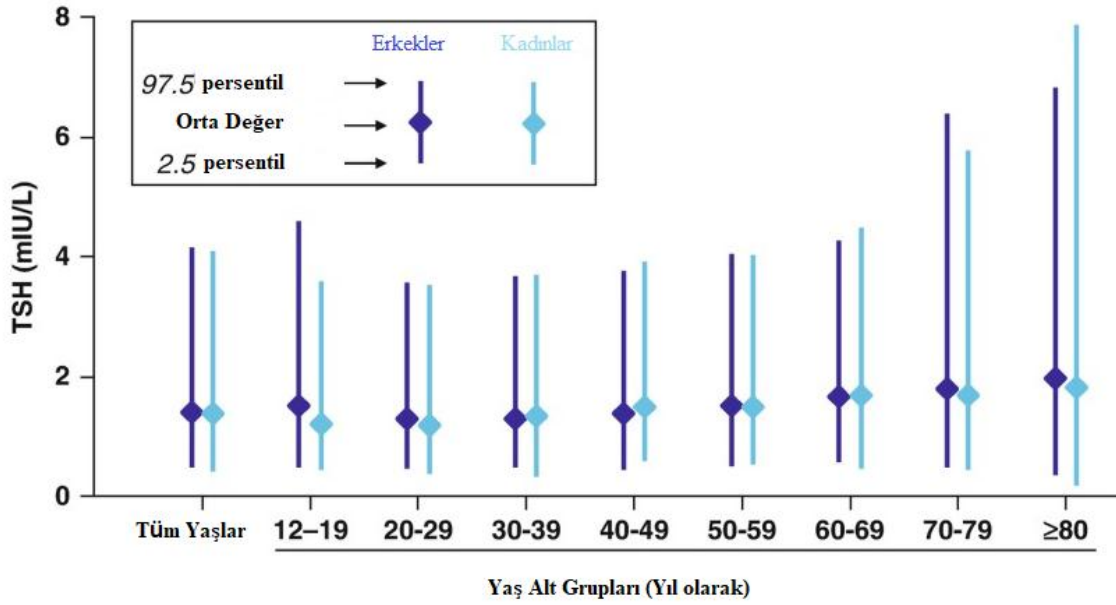
yaşını geçkin bireylerde serum sT3 konsantrasyonlarında bir azalma olduğu, yani tiroid fonksiyonunun 80 yaşına kadar korunduğu gösterilmiştir (113).

Serum rT3 seviyeleri, hastalık gibi birçok faktörden etkilenebilir, ancak genellikle seviyeler ya normaldir ya da yaşla birlikte artar (95). Bazı çalışmalarda bildirilen artmış serum rT3 düzeyleri, yaşlılarda D1 aktivitesinin azalmasını yansıtmaktadır (106, 110, 114).

Literatürde daha eski tarihli ve genellikle vaka kontrol çalışmaları yaşla birlikte TSH seviyelerinde değişiklik olmadığını ve hatta 75-80 yaşları arasındaki bireylerde ve asırlık kişilerde daha düşük TSH seviyeleri olduğunu gösteren sonuçlar öne sürmüştür (9, 100, 113, 115). Bununla birlikte, 9000'den fazla sağlıklı kişi üzerinde yürütülen Rotterdam çalışmasından elde edilen 2016 tarihli bir rapor da yaşla birlikte ortalama serum TSH seviyesinde progresif bir azalma olduğunu göstermektedir (116). Benzer şekilde, 2002 ve 2005 yıllarında yapılan çalışmalar da yüz yaşlarında serum TSH seviyelerinde bir düşüş olduğunu göstermiştir (110, 117). Çalışmanın başlangıcında yaş ortalaması 65 olan katılımcılar üzerinde yapılan ve ortalama takip süresi 6,5 yıl olan prospektif bir çalışmada ise yaşla birlikte TSH düzeyinin nispeten stabil kaldığı gösterilmiştir (118). Serum TSH konsantrasyonundaki yaşa bağlı düşüşten birkaç mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmüştür. Bir hipotez, hipofiz bezindeki tirotropik hücrelerin, T4 ve T3 aracılığıyla sağlanan periferik negatif geri beslemeye duyarlılığının arttığını, bu nedenle hipofiz TSH veya hipotalamik TRH salgılanmasında yaşa bağlı bir azalma olduğunu öne sürmektedir (119). İkinci bir hipoteze göre, primer olarak tiroid hormon inaktivasyonu ve klirensindeki bir defekt, hipofiz bezinden daha az TSH salınımına rağmen serum T4 konsantrasyonunun değişmemesini açıklayabilir. Azalan T3 ve T4 degradasyonu ve klirensi bu nedenle tiroid hormonlarının sirkülasyonunu azaltabilir ve hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı için daha düşük bir tona yol açabilir (120, 121).

İlerleyen yaşla birlikte TSH konsantrasyonundaki azalmaya ilişkin bu raporların aksine, serum TSH üst sınırının yaşla birlikte arttığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır. İngiltere'de 20 yıllık bir süre içinde yürütülen Wickham Çalışması'nda, 75 yaş ve üstü popülasyonun %10'unda serum TSH düzeylerinin yüksek (>6 mU/mL) olduğu bulunmuştur (9). Framingham çalışmasında, 60 yaşın üzerindeki kadınların %5.9'unun, erkeklerin %2.3'ünün TSH değerleri 10 mU/mL'nin üzerinde bulunmuştur (122). 25.000'den fazla kişiyi kapsayan Colorado Tiroid Hastalığı Prevalansı çalışmasında, tüm bireylerin %9.5'inde serum TSH konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada yaşamın dokuzuncu on yılında, referans aralığının üzerinde bir serum TSH değerinin prevalansı %15-20 olarak saptanmıştır (123). NHANES III verileri,

özellikle 60 yaşından büyük bireylerde, TSH'nin hem medyan hem de 97.5 percentil değerinin yaşla birlikte progresif olarak arttığını göstermiştir. 20-29 yaş grubunda 3,56 mU/mL olan 97.5 percentil TSH değerleri, 70-79 yaş ve 80 yaş üstü gruplarda sırasıyla 5,9 ve 7,5 mU/mL olarak bulunmuştur. Bu çalışma 30-39 yaş grubundan sonra her 10 yıllık artışın TSH'nin 97.5 percentil değerini 0.3 mU/mL arttırdığını ortaya koymuştur (36). Şekil 1'de bu çalışmanın verileri görülmektedir. Veriler artışın tiroid hastalığı prevalansındaki bir artıştan değil, popülasyona özgü TSH dağılımındaki bir kaymadan kaynaklandığını göstermiştir (59).



Şekil 4.1. NHANES III verileri

Bremner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tiroid hastalığı olmayan 908 kişi 13 yıl boyunca takip edilmiştir. Çalışmanın başlangıcında ortalama yaşları 45.5 olan katılımcıların, 13 yıllık bir aradan sonra belirlenen TSH dağılımının, sT4'te anlamlı bir azalma olmadan yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. En büyük TSH artışının, başlangıçta en düşük TSH seviyelerine sahip bireylerde meydana gelmesi, TSH artışının altta yatan gizli bir tiroid hastalığından değil, TSH ayar noktasında yaşa bağlı bir değişiklikten kaynaklandığını düşündürmektedir (124). Waring ve arkadaşlarının yaptığı, benzer şekilde tasarlanmış, ortalama 13 yıllık gözlem periyodu olan prospektif bir çalışmada başlangıçta yaş ortalamasının 72 olduğu 533 kişi üzerinde çalışılmıştır. TSH düzeyinin 13 yıllık takip sonrası başlangıca kıyasla %12 arttığı görülmüştür. Yaş gruplarına göre analiz edildiğinde TSH'nin 97.5 percentil değerinin 6,16 mU/mL'den 85-89 yaş grubunda 6,41 mU/mL'ye, 90 yaş ve üzerinde ise 7,96 mU/mL'ye yükseldiği bulunmuştur (125). Prospektif çalışmalardan elde edilen bu bulgular, TSH dağılımında yaşa bağlı olarak gözlenen artışın, ortalama TSH değeri daha yüksek olan

bireylerin seçilmesinin bir sonucu olmadığını; daha çok, önceden ortalama TSH seviyeleri normal olan bireylerde yukarı doğru bir kayma olduğunu düşündürmektedir. Beraberinde sT4'te bir azalma olmadığı için TSH dağılımında görülen bu artışın, hipotiroidizmi yansıtmadığı sonucuna varılmıştır.

Yaşa özgü referans limitleri şu anda ABD'deki Kafkasyalılar, Afrikalı-Amerikalılar, Meksikalı-Amerikalılar, Hispanik-Amerikalılar, Aşkenazi Yahudileri gibi beş alt popülasyonda rapor edilmiştir (50, 53). Aşkenazi Yahudisi yüz yaşını aşmış homojen bir kohortun TSH dağılımı, aynı etnik kökene ait kontrollerin (ortalama yaş 69) ve NHANES III'ten yaşları eşleştirilmiş farklı etnik kökene sahip kontrollerin (ortanca yaş 70) TSH dağılımıyla karşılaştırılmıştır (126). Yüz yaşını aşmış grubun TSH değerlerinin her iki kontrol grubundan daha yüksek bir aralıkta olduğu bulunmuştur. Daha ileri araştırmalar, yüz yaşını aşmış Aşkenazi yahudilerinin TSH değerlerinin dağılımının, kendi çocuklarının TSH dağılımından önemli ölçüde daha yüksek konsantrasyonlara kaydığını göstermiştir. Ayrıca yüz yaşını aşmış Aşkenazi yahudilerinin çocuklarının TSH dağılımı da farklı etnik kökene sahip ancak aynı yaştaki kontrol grubundaki kişilerden daha yüksek saptanmıştır (127).

Avustralya ve İskoçya'da önceden tiroid hastalığı olan kişileri dışlayarak yapılan popülasyon temelli iki kesitsel analiz de popülasyon TSH dağılımında yaşa özel artışların meydana geldiğini göstermiştir. İskoçya'da yapılan ve 153.127 kişi arasında farklı yaş gruplarında TSH dağılımını değerlendiren Tiroid Epidemiyoloji, Denetim ve Araştırma Çalışması'nda 90 yaş üzerindeki kişilerde medyan ve 97.5 percentil TSH değerleri sırasıyla 1,86 ve 5,94 mU/mL saptanmıştır. Bu çalışmada yaşla birlikte TSH'nin 97.5 percentil değerinin arttığı, 2.5 percentil değerinin ise azaldığı gösterilmiştir (58, 60).

TSH'nin, tiroid metabolizmasındaki ve hipotalamus-hipofiz-tiroid aksındaki değişikliklere bağlı olarak artma eğiliminde olduğu düşünülmektedir (128). Bu artışı açıklamak için önerilen mekanizmalardan biri TSH glikozilasyonundaki değişiklikler nedeniyle yaşla birlikte TSH biyolojik aktivitesinde azalma veya tiroid bezinin TSH'ye duyarlılığında yaşa bağlı bir azalma olması şeklindedir (58, 124, 125, 129). TSH biyoaktivitesi, yaşlanma sürecinden etkilenebilecek sialilasyon, sülfasyon ve glikozilasyon gibi translasyon sonrası modifikasyonlarla ilişkilidir. Ancak TSH biyoaktivitesi rutin laboratuvar analizleri tarafından belirlenen immünoreaktif TSH konsantrasyonlarına yansımaz. Ortaya atılan bir diğer mekanizma ise örneğin hipofiz bezindeki D2 aktivitesinin azalmasının sonucu olarak T3'teki azalma ile birlikte hipotalamus-hipofiz ekseninin sıfırlandığı ve bunun da T3'ün negatif geri

bildirimini azalmasına bağlı olarak TSH üretimini uyardığı yönündedir (99). Bazı yazarlar ise yaşlanmayla birlikte TSH düzeylerindeki progresif artışın, edinilmiş otoimmün tiroid hastalığı prevalansındaki artışa ve antitiroid antikörlerindeki artışa bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (36, 59). Periferik metabolizmadaki değişiklikleri ve tiroid hormonlarının kullanımını içeren daha karmaşık modeller de ortaya atılmıştır.

4.7. Tiroid Bezi Hastalıkları ve Yaşlılık

Tiroid hastalıkları yaştan bağımsız olarak fonksiyonel hastalıklar (hipotiroidi, hipertiroidi), inflamatuvar durumlar (tiroidit) ve neoplastik hastalıklar (nodüller, karsinomlar) olarak sınıflandırılabilir (95).

İlerleyen yaşla birlikte nodüler hastalık insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (130, 131). Ultrason çalışmaları yaşlı popülasyonda tiroid nodüllerinin prevalansının %40-60 olduğunu ortaya koymaktadır (132). Klinik olarak anlamlı tiroid nodülleri de yaşlılarda daha yaygındır. Ancak, nodüllerin sadece %10'u maligndir ve malignite sıklığı tiroid nodülü olan genç hastalarla benzer veya daha düşüktür (95).

Tiroid tümörlerinin insidansı yaşla birlikte artar. Yaşlılık, malignite için bağımsız bir risk faktörüdür ve yaşlılardaki tiroid kanserleri, gençlerdeki aynı tümöral duruma kıyasla daha ileri evre hastalık olarak kabul edilir (133).

Hipotiroidinin prevalansı yaşla birlikte artar. 60 yaş üstü hastaların %2-5'inde aşikar hipotiroidizm görülür. Serumda serbest tiroid hormon düzeyleri normal iken yüksek TSH düzeylerinin saptandığı biyokimyasal bir tanımlama olan subklinik hipotiroidi ise yaşlılarda en sık görülen tiroid bozukluğudur ve 60 yaş üzeri kadınlarda görülme sıklığı %7-10 kadardır (10, 37). Subklinik hipotiroidizm, serum TSH konsantrasyonlarına göre hafif (TSH 4,5-6 mU/mL) ve şiddetli (TSH >10 mU/mL) olarak alt gruplara ayrılabilir (12, 134).

Hipertiroidizm genç popülasyonda daha sık görülmekle birlikte hipertiroidili hastaların %10-15'i 60 yaşın üzerindedir (28). Hipertiroidizmin sıklığı da yaşla birlikte artmaktadır (135). Yaşlılarda prevalansı yaklaşık %0,5-3'tür (9, 36). Serum tiroid hormonları (sT3 ve sT4) normal düzeyde iken, TSH'nin subnormal düzeylerdeki serum konsantrasyonunu ifade eden biyokimyasal bir tanımlama olan subklinik hipertiroidi ise yaşlı popülasyonun %1-5'inde görülür (37, 95). Subklinik hipertiroidi kendi içinde iki gruba ayrılabilir. Hafif derecede azalmış

TSH'si (0,1-0,4 mU/mL) olan hastalar grade 1 subklinik hipertiroidi olarak sınıflandırılırken, tamamen baskılanmış bir TSH seviyesi (<0,01 mU/mL) dahil olmak üzere serum TSH'si 0,1 mU/mL'nin altında olanlar grade 2 subklinik hipertiroidi olarak sınıflandırılır (136).

Pozitif anti tiroperoksidaz ve anti tiroglobulin antikor (anti-Tg) prevalansının özellikle kadınlarda yaşla birlikte arttığı gözlenmiştir. NHANES – III çalışmasında 80 yaş ve üstü kişilerde serum anti-TPO kadınların %30,2'sinde, erkeklerin %12,3'ünde; serum anti-Tg, kadınların %27'sinde, erkeklerin %11,3'ünde yüksek saptanmıştır (36).

Yaşlılarda, tiroid fonksiyon bozukluklarının tanısı genellikle gözden kaçır veya hastalara yanlış tanı konulur. Bu durumun sebeplerinden bir tanesi tiroid fonksiyon bozukluğu olan yaşlı bireylerin semptomlarının olmaması veya gençlere göre daha az olmasıdır. Bu fenomenin altında yatan mekanizmalar hala belirsizliğini korumakla birlikte dokuların tiroid hormon konsantrasyonlarındaki değişikliklere verdiği yanıtın ilerleyen yaşla birlikte azalmasının rol oynadığı düşünülmektedir (137). Ayrıca bu semptomlar kolayca eşlik eden hastalıklarla veya yaşa bağlı değişikliklerle karıştırılabilir (30). Tiroid bezinde yaşla birlikte açığa çıkan fizyolojik değişikliklerin sonucunda “yaşa özel TSH referans aralıkları”nın ortaya çıkması, TSH ölçümlerini etkileyen ve yaşla birlikte daha belirgin hale gelen ilaç kullanımı, “tiroid dışı hastalık sendromu”, malnütrisyon gibi faktörlerin hepsi birlikte ele alındığında, tiroid fonksiyon bozukluğunun klinik ve biyokimyasal tanısı, bir dizi fizyolojik ve iyatrojenik faktör tarafından karmaşıklaştırılmaktadır. Atipik semptom ve bulgularla başvuran yaşlılarda tiroid fonksiyon testi sonuçlarını yorumlarken hastanın eşlik eden hastalıklarını ve beslenme durumunu da içerecek şekilde dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve ayrıntılı bir ilaç öyküsünün kaydedilmesi gerekmektedir.

Tiroid bezi, klinik uygulamada son derece yaygın olarak karşımıza çıkan bu fonksiyonel, inflamatuvar ve neoplastik bozuklukları nedeniyle yoğun araştırmaların ve büyük ilginin konusu olmuştur (138).

4.8. Subklinik Tiroid Fonksiyon Bozukluklarının Klinik Önemi

Subklinik tiroid fonksiyon bozuklukları "normal sT4-sT3 ile yüksek/düşük TSH" olarak tanımlandığından, TSH'nin normal aralığı çok önemlidir. Literatürde subklinik hipotiroidi ile bilişsel fonksiyonlar, depresyon, yaşam kalitesi, kırılabilirlik, lipid profili, osteoporoz, kardiyovasküler olaylar ve mortalite gibi birçok farklı parametre arasındaki ilişki

incelenmiştir. Subklinik tiroid fonksiyon bozuklukları, aşikar tiroid fonksiyon bozuklukları ile ötiroidizm arasında bir ara değişiklik olarak yorumlanabilir. Bu nedenle, bahsedilen parametreler üzerindeki etkiler, daha az belirgin olsa bile, aşikar tiroid fonksiyon bozukluklarında gözlemlenenlere niteliksel olarak benzemektedir. Ancak TSH düzeyinin subklinik tiroid fonksiyon bozukluklarının bir göstergesi olarak mı yoksa tiroid hormonu üretiminden bağımsız olarak mı bu parametrelerle ilişkili olduğu ve bu ilişkinin altında yatan patofizyolojik yollar hala tartışılmaktadır. Sonuçta, altta yatan mekanizmalar hala bilinmese de, aşikar tiroid fonksiyon bozuklukları ile karşılaştırıldığında subklinik tiroid fonksiyon bozuklukları ile bu parametreler arasındaki ilişki daha az belirgindir.

4.8.1. Bilişsel Fonksiyonlar

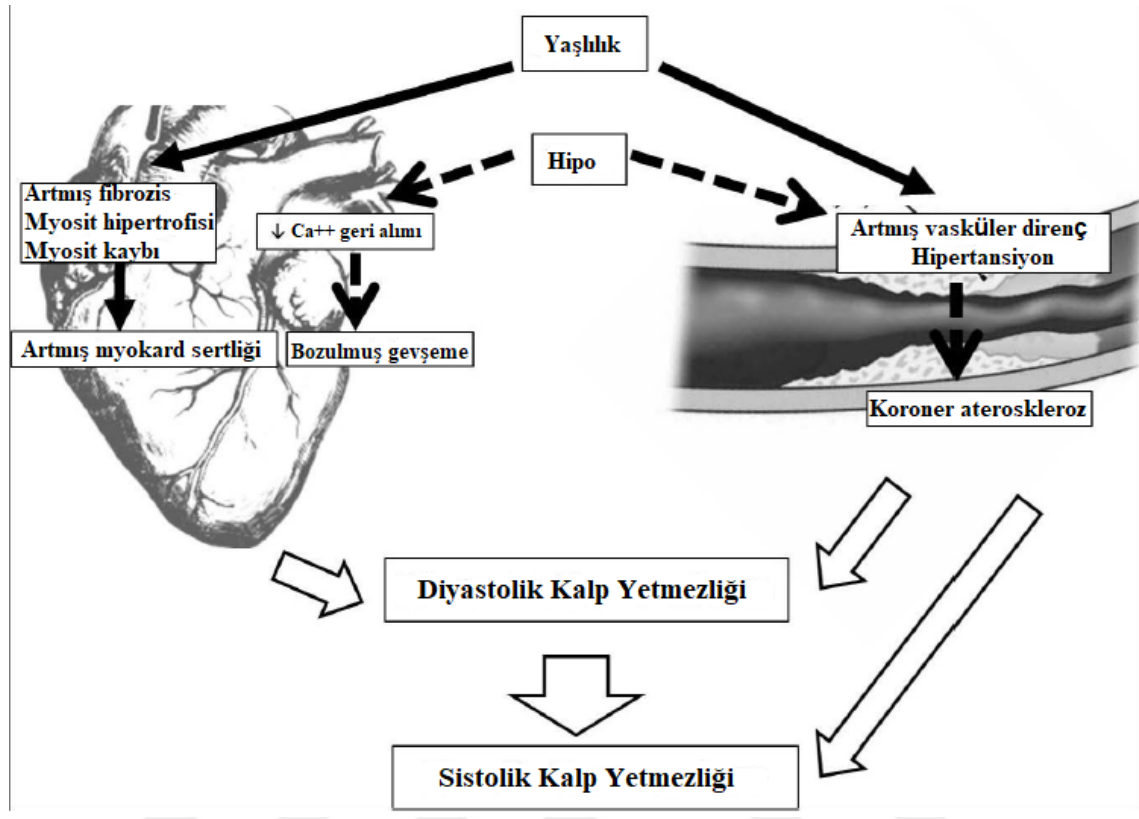
Doğru beyin gelişimi ve bilişsel performansta tiroid hormonlarının rolü iyi bilinmektedir. Araştırmalar, tiroid hormonlarının glial hücrelerin gelişiminde, uygun sinaps oluşumunda ve sinir hücrelerinin miyelinizasyonunda rol oynadığını ortaya koymuştur (139, 140).

13 çalışmadan oluşan bir meta-analizde, subklinik hipotiroidizm ile kognitif bozukluk arasında yalnızca 75 yaşından küçük hastalarda bir ilişki gösterilmiştir (141). Sistemik bir derleme ise tam tersi, düşük serum TSH konsantrasyonları ile kognitif bozukluk arasındaki ilişkiyi destekleyen önemli miktarda kanıt göstermiştir (142). 11 prospektif çalışma incelendiğinde de bu bulguyu destekler şekilde subklinik hipertiroidi artmış demans riski ile ilişkilendirilmiştir (143). Bütün bunların aksine yaşlı katılımcılar üzerinde yapılan ve ortalama takip süresi 4 ile 10 yıl arasında değişen prospektif çalışmaların sonuçlarında ise TSH düzeyi ile kognitif bozukluk arasında bir ilişki bulunmamıştır (144-147).

4.8.2. Kardiyovasküler Olaylar ve Mortalite

Tiroid hormonları adrenerjik sistem aktivitesini modüle eder, hem endotel hem de vasküler düz kas hücresi üzerindeki etkileri ile vasküler periferik direnci düzenler, kardiyomyositlerin kontraktilesini değiştirir. Bu nedenle kardiyovasküler sistem tiroid fonksiyonundan etkilenir. Yaşlanma sürecinde kardiyovasküler sistem üzerinde hipotiroidiye benzer fonksiyonel modifikasyonlar tarif edilmektedir, bu nedenle subklinik hipotiroidinin yaşa

bağlı süreci kötüleştirerek kardiyovasküler olay riskini ve mortaliteyi artırması beklenebilir. Şekil 2’de yaşlılık ve hipotiroidinin kardiyak ve vasküler sisteme etkisi görülmektedir.



Şekil 4.2. Yaşlılık ve hipotiroidinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri

Subklinik hipotiroidizmi olan 65 yaşının ve 70 yaşının üzerindeki hastalar üzerinde yapılan prospektif çalışmalar hastalarda kalp yetmezliği riskinin arttığını göstermiştir (148, 149). Ancak bu risk artışı yalnızca serum TSH düzeyleri > 10 mU/mL olan hastalarda kaydedilmiştir. Daha da önemlisi bu çalışmaların birinde, yüksek serum TSH konsantrasyonlarının etkileri, kalp hastalığı için risk faktörleri olan veya önceden kalp hastalığı olan kişilerde gözlenmiştir (148). Benzer şekilde, altı prospektif kohort çalışmasının bir meta-analizi, özellikle TSH >10 ve <0,10 mU/mL olmak üzere hem daha yüksek hem de daha düşük TSH düzeylerine sahip hastalarda kalp yetmezliği riskinin arttığını göstermiştir. Ancak popülasyon yaşa göre sınıflandırıldığında, 65 yaş ve üzerinde subklinik hipotiroidisi olan bireylerde kalp yetmezliği riskinde bir artış görülmemiştir (150).

Moon ve arkadaşlarının yaptığı 35 kohort çalışmasının bir meta-analizi, subklinik hipotiroidizmin yalnızca daha genç (<65 yaş), başlangıçta yüksek kardiyovasküler risk hastalığına sahip olan ve/veya TSH düzeyi >10 mU/mL olan kohortlarda mortalite ve kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olduğunu bulmuştur (151). 15 çalışmanın bir meta analizinde subklinik hipotiroidili hastalarda koroner kalp hastalığı insidansı-prevelansı ve kardiyovasküler

mortalite için artan riskin sadece genç deneklerin dahil olduğu çalışmalarla sınırlı olduğu gösterilmiştir (152). İki farklı meta-analizde serum TSH düzeyi > 10 mU/mL olan subklinik hipotiroidili hastalarda koroner arter hastalığı ve ölüm riski daha yüksek bulunmuştur (153, 154). Ancak bu meta-analizlerin birinde 80 yaş ve üzerindeki hastalarda bu risk saptanmamıştır (153).

Üç meta-analizden elde edilen veriler, subklinik hipertiroidizmi olan hastalarda mortalite artışı göstermemiştir (155-157). Önceki çalışmalardan hariç tutulan bir dizi çalışmayı içeren başka bir metaanaliz ise, tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin arttığını bildirmiştir (158). Bu bulgular subklinik hipertiroidizmi olan bireylerde kardiyovasküler hastalık ve mortalitenin arttığını gösteren beşinci bir metaanalizde doğrulanmıştır. Ancak alt grup analizi, artmış kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin yalnızca diğer morbiditeleri olan bireylerde mevcut olduğunu belirlemiştir (159). Çok geniş bir meta-analiz ise özellikle serum TSH düzeyi <0,1 mU/mL olduğunda, ölüm risklerinin arttığını doğrulamıştır (160). Subklinik hipertiroidizm, yaşlı hastalarda önceden var olan kalp hastalıklarını şiddetlendirerek aritmilere, bozulmuş ventriküler doluma ve anjinanın kötüleşmesine neden olabilir (161, 162). Yapılan çalışmalar, yaşlı kişilerde TSH düşüklüğü ile atrial fibrilasyon (AF) insidansının arttığını hatta TSH seviyeleri ne kadar düşükse AF riskinin de o derece yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (161, 163, 164).

Subklinik hipotiroidinin kardiyovasküler olaylar ve mortalite üzerindeki olumsuz etkisi, genç erişkinlerde (< 55-60 yaş) ortaya konulmuştur, ancak orta yaşlı kişilerde (<70-75 yaş) daha az belirgindir ve hatta en yaşlılarda (> 80-85 yaş) kaybolabilir. En yaşlı kişiler arasında, kanser gibi mortalite için koroner kalp hastalığı ile yarışabilecek durumlar veya kalıtsal, yapısal daha zorlayıcı risk faktörleri olabilir. Bu durumlar subklinik hipotiroidinin kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkisini gölgeleyerek yaş grupları arasındaki farklılığı açıklayabilir (165).

4.9. Subklinik Tiroid Fonksiyon Bozukluklarının Doğal Seyri

Subklinik hipotiroidisi olan bireylerin %35-60'ının 2-6 yıllık takip süreleri içerisinde TSH seviyelerinin normal aralığa döndüğü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Başlangıçta düşük TSH konsantrasyonları ve anti-TPO negatifliği olan bireylerde ötiroidizme dönüş oranının yüksek olduğu kaydedilmiştir (166-168). Literatürde benzer şekilde, subklinik hipertiroidisi olan bireylerin de 2-7 yıllık takip süreleri boyunca %17-35'inin TSH seviyelerinin normal aralığa döndüğü gösterilmiştir. Bu süre içerisinde kişilerin yalnızca %10'unda aşikar

hipertiroidizm gözlenmiştir. Başlangıçta TSH düzeyi 0,1 mU/mL'den düşük olan yani evre II subklinik hipertiroidisi olan ve erken Graves hastalığı olan bireylerin aşikar hipertiroidiye ilerleme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (169-171).

Tüm bu çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde hem subklinik hipotiroidi hem de hipertiroidinin zaman içinde normal TSH'ye geri dönme oranının yüksek olduğu görülmektedir. Bu nedenle aşikar tiroid fonksiyon bozukluğuna ilerleyenleri belirlemek için bu hastaların serum TSH ölçümleri 3-6 ay içinde yeniden değerlendirilmelidir.

4.10. Subklinik Tiroid Fonksiyon Bozukluklarının Tedavisi

Subklinik hipotiroidizmde replasman tedavisi ile bilişsel fonksiyonda iyileşmeler bildiren çalışmalar mevcuttur (172, 173). Bununla birlikte daha uzun takip süresine sahip ve daha büyük çalışmalarda, tedavi ile kişilerde ötroidizm sağlanmasına rağmen bilişsel fonksiyonlarda bir gelişme görülmemiştir (174, 175).

Subklinik hipotiroidi tanılı 4,735 kişinin üzerinde yapılan büyük bir retrospektif çalışmada, levotiroksin ile tedavi edilen yalnızca 70 yaşından küçük hastalarda kardiyovasküler olay riskinde net bir azalma olduğu gösterilmiştir (176). Başka bir çalışmada subklinik hipotiroidinin tedavi edilmesi ile kardiyovasküler olaylarda genel olarak bir fark görülmemiş, ancak kardiyovasküler olayların insidansı 65 yaş altı hastalarda azalmıştır (177). Bu çalışma bulgularını destekler şekilde 21.055 yetişkini içeren yedi çalışmanın bir meta-analizi, tiroid hormon tedavisinin, yaşı 65-70'in altında olan erişkinlerde kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi düşürdüğünü, ancak yaşı 65-70'in üzerinde olan erişkinlerde bu etkinin gözlenmediğini göstermiştir (178).

Hafif TSH değişikliklerinin yaşlı bireylerde yaşam kalitesi, kognitif fonksiyonlar, depresyon, osteoporoz, kardiyovasküler olaylar ve ölüm gibi önemli sonuçlarla arasındaki ilişki hakkında yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Özet olarak, yaşlı deneklerde hafif tiroid fonksiyon bozukluklarının etkileri sorusu henüz tam olarak yanıtlanmamıştır. Benzer şekilde subklinik tiroid fonksiyon bozukluklarının tedavisi ile bahsedilen bu parametrelerde olumlu yönde bir değişiklik olup olmayacağı da tartışılmaya devam edilmektedir.

Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği ve Amerikan Tiroid Derneği'nin güncel kılavuzları serum TSH konsantrasyonları >10 mU/mL olduğunda LT4 tedavisini önermektedir. Ancak tedavi öncesinde TSH seviyesinin 3 ile 6 ay içerisinde iki kez kontrol edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Kılavuzlar ayrıca, anti-TPO pozitifliği, hipotiroidizmi düşündüren semptomlar veya aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği veya bu bozukluklarla ilişkili risk

faktörleri dahil olmak üzere bireysel faktörler temelinde, serum TSH konsantrasyonları bir laboratuvarın verdiği referans aralığının üzerinde ancak 10 mU/mL'nin altında olan hastaların da tedavi açısından değerlendirilmesini önermektedir (179-181). Bu kılavuzlar, insanlar yaşlandıkça tirotropin düzeyinin daha yüksek seviyelere doğru kaydığını ve ayrıca tedavide tirotropin için daha yüksek bir hedef değeri kabul etme olasılığından bahsetmektedir. Bununla birlikte, hipotiroidili yaşlı hastalarda tirotropin için yaşa özel referans aralıklarının kullanılmasına yönelik kesin bir öneri yoktur. İlk defa Fransız Endokrin Derneği 2020 yılında Yaşlılarda Tiroid İşlev Bozukluklarının Yönetimi kılavuzunu yayınlamış ve klinisyenlerin 60 yaş üstü kişiler için TSH değerinin normalin üst sınırını hastanın yaşını 10'a bölerek bulmasını önermiştir (örneğin 80 yaşındaki bir birey için $TSH \leq 8$ mIU/L) (182).

Subklinik hipotiroidinin istenmeyen etkilerinin ilerleyen yaşla birlikte daha az önemli hale geldiği ve hatta ortadan kalktığı görülmektedir. Bu nedenle bu hastaların tedavi ihtiyacı olup olmadığı hala tartışılmaktadır. Genel görüş orta yaşlı hastaların (<70-75 yaş), klinik olarak yetişkin popülasyona benzer kabul edilmesi ancak tedavi ile hedeflenen TSH değerinin daha yüksek olması şeklindedir. En yaşlı hastalar ise (>80-85 yaş) bekle ve gör stratejisi ile dikkatle takip edilmeli ve bu hastalarda genellikle hormonal tedaviden kaçınılmalıdır. Çünkü yaşlı hastalar ekzojen tiroid hormonlarına karşı daha duyarlıdır ve düşük TSH düzeyi, LT4 tedavisi alan 65 yaş üstü hastaların %20-%40'ında bildirilmiştir (123, 183, 184). Levotiroksin ile aşırı dozun osteoporozu şiddetlendirmesi veya kardiyak aritmilere, anjinaya ve enfarktüse neden olması ihtimali hesaba katılmalıdır (185). Klinisyenlerin bu tür hastaları tedavi edip etmeme konusunda dikkatli bir şekilde düşünmeleri gerekmektedir.

Aynı kılavuzlar, 65 yaşından büyük tüm bireyler için evre II subklinik hipertiroidisi olan hastaların tedavisini şiddetle tavsiye etmektedir. Evre I subklinik hipertiroidisi olan bireyler arasında osteoporozu, kardiyak riski, kalp hastalığı veya hipertiroidi semptomları olan hastaların tedavisi de önerilmektedir (186).

4.11. TSH ve Uzun Ömür İlişkisi

Dünya genelinde yaşlı nüfusu hızla artarken, sağlıklı yaşlanma ile ilişkili faktörler yoğun araştırmaların odak noktası haline gelmiştir. Birkaç teori, yaşlanmayı enerji metabolizması ile ilişkilendirmiştir. Başka bir teori, oksidatif metabolizma nedeniyle oluşan serbest radikallerdeki artışın, yaşlanmanın olumsuz etkileri ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (187). Tiroid hormonları hem metabolizma hem de oksidatif stres yolları üzerindeki etkileri yoluyla, yaşlanma ve uzun ömür sürecinde çok önemli bir rol oynar.

Hafif TSH yükselmelerinin subklinik tiroid disfonksiyonunu yansıtmadığı, daha ziyade yaşlanmanın normal bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu hipotez daha düşük bir metabolik hızın birkaç türde uzun ömürlülüğe yol açabileceğine dair kanıtlara dayanmaktadır. Bu görüşe göre, genç hastalarda hipotiroidizmde görülen aterojenik değişikliklerin etkisinden, yaşlılarda daha düşük metabolik hızın neden olduğu potansiyel koruyucu etkilere doğru dengede bir kayma meydana gelmektedir. Bu durum ileri yaşlarda hafif hipotiroidizmin nötr ve hatta faydalı etkisine yol açacaktır. Bu da evrimsel bir avantaj olarak yaşlılarda tiroid fonksiyonunda hafif bir azalma sağlayan fizyolojik bir mekanizmanın seçilmesine yol açmış olabilir (188).

İnsan ömrünün uzunluğunun bazı çalışmalarda artan serum TSH'si ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmalarda daha uzun yaşam beklentisinin yüksek serum TSH'si ile karakterize edilen kalıtsal bir fenotiple ilişkili olduğu gösterilmiştir (189). Bu kanıtlar doğrultusunda, 421 uzun ömürlü aileden yaş ortalaması 92.9 olan 859 kardeşin katıldığı Leiden çalışmasında, kardeşlerin ebeveynlerinin aile ölüm öyküsü skorunun düşük olmasının, daha yüksek serum TSH seviyeleri ve daha düşük sT4 ve sT3 seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (190). Veriler, insanlarda düşük tiroid aktivitesinin olağanüstü ailesel uzun yaşama katkıda bulunan kalıtsal bir fenotip oluşturduğu hipotezini desteklemektedir. 2009'da Atzmon ve diğerleri tarafından tiroid hastalığı olmayan 100 yaşının üzerindeki Aşkenazi Yahudileri popülasyonunda yapılan çalışmalar bu grupta olağanüstü bir uzun ömür göstermiştir (126). Özellikle, TSH reseptörü genindeki iki tek nükleotid polimorfizmi (rs10149689 ve rs12050077), Aşkenazi Yahudisi asırlık yaşlılar ve onların çocuklarında artan TSH seviyesi ile ilişkilendirilmiştir (127). Hollanda'nın Leiden belediyesinde 2 yıllık bir doğum kohortunun (1912-1914) %87'sini içeren Leiden 85-Plus Çalışmasının takip çalışmasında, 85 yaşından 89 yaşına kadar 599 katılımcı takip edilmiştir. Artan TSH seviyeleri, artan yaşam süresi ve hem tüm nedenlere hem de kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riskinin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Bu da en yaşlılarda gözlenen yüksek TSH'nin yan etkilerle ilişkili olmadığını ve hatta uzun ömürlü olmayı sağladığını düşündürmektedir (191). Benzer şekilde 85 yaşından büyük bireylerde yapılan bir çalışma, subklinik hipertiroidizmin veya hipotiroidizmin neredeyse on yıl boyunca takip edilen bireylerin sağkalımını kötüleştirmediğini ve muhtemelen daha yüksek TSH seviyelerinin daha iyi sonuçlar verdiğini ileri sürmüştür (192).

Altta yatan biyolojik mekanizma henüz açıklığa kavuşturulmamış olsa da, bu bulgular bir araya geldiğinde, yaşlılardaki düşük tiroid aktivitesinin yani daha yüksek TSH konsantrasyonlarının uzun yaşama katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Çalışmalar, TSH ve tiroid hormonlarının yaşam süresi düzenlemesi ve muhtemelen uzun ömür üzerindeki potansiyel etkisinin esas olarak yüz yaşlarındaki sağlıklı kişilerde gözlemlendiğini ileri

sürmektedir. Bu nedenle herhangi bir teşhis yapılmadan ve tedavi uygulanmadan önce TSH'nin yaşa göre normal aralığa sıfırlanması önerilmektedir. (128).



5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araştırmanın Özellikleri ve Hasta Seçimi

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri Bilim Dalı polikliniğine 01.10.2022-31.12.2022 tarihleri arasında başvuran hastaların verilerinin, 01.02.2023-01.03.2023 tarihleri arasında taranması ile yapılan retrospektif kesitsel bir çalışmadır.

Çalışmamız için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri Bilim Dalı polikliniğine başvuran hastalar dışlama kriterleri açısından değerlendirilmiştir. Hipotiroidi, hipertiroidi ya da tiroid kanseri gibi herhangi bir tiroid hastalığı teşhisi olan, LT4 tedavisi almakta olan, daha önce tiroid cerrahisi geçirmiş ve/veya radyoaktif iyot tedavisi almış olan, tiroid fonksiyon testlerini etkileyebilecek ilaç kullanımı olan (amiodaron, glukokortikoid, lityum, levodopa, fenobarbitol, fenitoin, karbamazepin, propranolol, propiltiourasil, tirozin kinaz inhibitörleri, interferon, interlökin-2, okreotid, dopamin, dobutamin) ve enfeksiyon, malignite ya da romatolojik hastalığın akut alevlenme periyodu gibi akut hastalık durumu olan hastalar dışlanmıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri Bilim Dalı polikliniğine başvuran hastalarda TSH ölçümü rutin olarak istenmektedir. TSH düzeyi laboratuvar referans aralığının (0,27 – 4,2 mU/mL) dışında olan hastalarda sT3 ve sT4 bakılmaktadır. Böylece aşikar tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar dışlanabilmiştir.

Hastaların tiroid kanseri, tiroid cerrahisi, radyoaktif iyot tedavisi, levotiroksin ve diğer kullandıkları ilaçlar ile ilgili bilgiler sistemde bulunan poliklinik anamnezi üzerinden teyit edilmiştir.

Akut hastalık durumunu dışlayabilmek adına sedimentasyon değeri ≥ 30 mm/saat, CRP değeri ≥ 5 mg/L ve/veya lökosit sayısı $\geq 11.000/\mu\text{L}$ olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Malignite tanısı olan ve takibi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı'nda olan hastaların remisyonda olup olmadıkları sistemden edinilen bilgiler doğrultusunda değerlendirilmiştir. Remisyonda olmayan hastalar dışlanmıştır. Remisyonda olan ve takibi hastanemizde olmayan hastalar için ise tiroid dışı hastalık sendromunu dışlayabilmek adına sT3 ve sT4 değerlerine bakılmıştır. Eğer bu değerler mevcut değilse hastalar yine çalışmaya dahil edilmemiştir. Sedimentasyon değeri mevcut ancak CRP değeri mevcut olmayan ya da tam tersi durumda olan hastalar için de tiroid dışı hastalık sendromunu dışlayabilmek adına benzer yöntem izlenmiştir.

Primer sonlanım noktası 65 yaş ve üzeri bireylerde yaş gruplarına göre TSH normal aralığı olarak belirlenmiştir.

5.2. Örneklem Hesabı

Pratap ve arkadaşları 2019 yılında yayınlanan çalışmada (99) geriatric servislere yatan hastalarda tiroid bozukluğu prevalansını ölçmüş olup, hastaların %78'inde ötiroidi, %12'sinde klinik hipertiroidi, %8'inde klinik hipotiroidi, %1'inde ise subklinik hiper ya da hipotiroidi saptamıştır ve bu prevalanslar geriatric polikliniklerinde de benzer beklenmektedir. Çalışmamızda da evrenimizi oluşturan geriatric hastalarda sT3, sT4 ve TSH seviyeleri ölçülecektir ve TSH, sT3 ve sT4 seviyeleri ve klinik bulgulara göre ötiroid, hipertiroidi, hipotiroidi gibi klinik sınıflamalar yapılacaktır. 13.02.2023 tarihinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Başhekimliği'nden alınan verilere göre son 3 ayda geriatric polikliniğine yaklaşık 1800 hasta başvurmuştur. Örneklem analizimiz için tiroid hastalıkları prevalansları Pratap ve arkadaşlarının çalışmasından referans alınmıştır. 1.800 kişilik evren, %95 güven aralığı ve %80 güç hedeflenerek klinik ötiroidi prevalansı olan %78, hipertiroidi prevalansı olan %12, hipotiroidi prevalansı olan %8 ve subklinik hipo-hiper tiroidi prevalansı olan %1 prevalansları ile OpenEpi© programı (Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version) kullanılarak yapılan örneklem analizinde, sırası ile 107 (ötiroidi), 67 (hipertiroidi), 48 (hipotiroidi) ve 7'ser (subklinik hipo/hiper tiroidi) kişiye ulaşılması yeterli olmaktadır. Çalışmamızda en yüksek sayı olan 107 kişiye ulaşılması hedeflenmiştir

5.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS version 23 (Statistical Package for Social Sciences) programı ile yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram, olasılık grafikleri, basıklık ve çarpıklık) ve Kolmogorov-Smirnov yöntemi kullanılarak incelenmiş ve sT3, sT4 değerleri parametrik dağılıma uygun bulunurken TSH değeri non-parametrik dağılıma uygun bulunmuştur. Demografik veriler sayı (%), ortalama (standart sapma/±) ve ortanca (25. ve 75. persentil) olarak sunulmuştur. Yaş grupları arası sayısal değerlerinin karşılaştırılmasında parametrik değişkenlerde (sT3, sT4) One-Way Anova, parametrik olmayan değişkende (TSH) Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Anlamlı test sonucu grup içi karşılaştırmalar post hoc

Bonferroni testi ile yapılmıştır. Sonuçlar, %95 güven aralığında $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.



6. BULGULAR

Ekim 2022 ile Ocak 2023 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri Bilim Dalı polikliniğine başvuran hastaların verileri hastane bilgi işlem sistemi aracılığıyla elde edildi.

477 adet poliklinik girişi verisine ulaşıldı. Belirtilen tarihler içerisinde birden fazla poliklinik girişi olan 21 hastanın verisi çıkarıldı. Toplamda 456 hastanın verisi değerlendirildi. Hipotiroidi tanısı olan 74 hasta, hipertiroidi tanısı olan 1 hasta, LT4 tedavisi almakta olan 8 hasta, malignite tanısı olan ancak remisyonda seyretmeyen 3 hasta çalışma dışı bırakıldı. Malignitesi remisyonda olan ya da onkolojik takibi hastanemiz dışında olan hastalardan sT3 ve/veya sT4 verileri olmayan 7 kişi ötiroid hasta sendromu nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Akut hastalık durumunu ekarte etmek için CRP, sedimentasyon ve lökosit değerleri incelendi. CRP ve sedimentasyon değerinin her ikisi de sistemde olmayan 23 hasta, CRP değeri yüksek olan (≥ 5 mg/L) 87 hasta, sedimentasyon değeri yüksek olan (≥ 30 mm/saat) 12 hasta, lökositozu olan ($\geq 11.000/\mu\text{L}$) 13 hasta dışlandı. CRP değeri olan ancak sedimentasyon değeri olmayan 6, tam tersi sedimentasyon değeri olan ancak CRP değeri olmayan 3 kişi de sT3 ve sT4 değerleri olmadığı için ötiroid hasta sendromu nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullanımı olan toplamda 6 hasta (levodopa kullanan 3, kortikosteroid kullanan 1 ve karpamazepin kullanan 2 kişi) ve ilaçlarını bilmeyen 1 hasta dışlandı.

Toplamda 212 hasta çalışmaya dahil edilerek TSH düzeyleri incelendi. Hastaların yaş ortalaması 73 bulundu. Çalışma popülasyonunun %59,4'ü (n=126) kadın cinsiyete sahipti. Hastalar yaş gruplarına göre üç alt gruba kategorize edildi. 65-74 yaş grubunda 132 (%62,3), 75-84 yaş grubunda 59 (%27,8) ve 85 yaş ve üstü yaş grubunda ise 21 (%9,9) hasta mevcuttu.

Hastaların %67,8'inde (n=143) hipertansiyon tanısı mevcuttu. Hastaların hiperlipidemi, diyabet, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, malignite, demans ve depresyon gibi diğer ek hastalıkları ile ilgili bilgiler ve demografik özellikleri Tablo 6.1'de verilmiştir

Tablo 6.1. Katılımcıların demografik özellikleri ve sağlık özgeçmiş

| | Ortanca (25.-75. persentil) |
|---|------------------------------------|
| Yaş (n=212) | 73 (69-78) |
| | n (%) |
| Yaş Grupları (n=212) | |
| 65-74 | 132 (62,3) |
| 75-84 | 59 (27,8) |
| 85 ve üstü | 21 (9,9) |
| Cinsiyet (n=212) | |
| Kadın | 126 (59,4) |
| Erkek | 86 (40,6) |
| Hipertansiyon (n=211) | |
| Yok | 68 (32,2) |
| Var | 143 (67,8) |
| Hiperlipidemi (n=211) | |
| Yok | 143 (67,8) |
| Var | 68 (32,2) |
| Diyabet (n=211) | |
| Yok | 128 (60,7) |
| Var | 83 (39,3) |
| Koroner arter hastalığı (n=211) | |
| Yok | 149 (70,6) |
| Var | 62 (29,4) |
| Kronik böbrek yetmezliği (n=211) | |
| Yok | 192 (91,0) |
| Var | 19 (9,0) |
| Astım (n=210) | |
| Yok | 197 (93,8) |
| Var | 13 (6,2) |
| KOAH (n=212) | |
| Yok | 200 (94,3) |
| Var | 12 (5,7) |
| Malignite (n=211) | |
| Yok | 205 (97,2) |
| Var | 6 (2,8) |
| Hipotiroidi (n=212) | |
| Yok | 212 (100) |
| Var | 0 (0) |
| Tiroid Nodül (n=64) | |
| Yok | 51 (79,7) |
| Var | 13 (20,3) |
| Hipertiroidi (n=212) | |
| Yok | 212 (100) |
| Var | 0 (0) |
| Demans (n=209) | |
| Yok | 191 (91,4) |
| Var | 18 (8,6) |
| Depresyon (n=208) | |
| Yok | 194 (93,3) |
| Var | 14 (6,7) |

167 hastanın sT4 düzeyi, 85 hastanın ise sT3 düzeyi sistem üzerinden elde edildi. Hastaların ortalama sT3 düzeyi 4,517 mU/mL (\pm 0,597), sT4 düzeyi ise 15,403 mU/mL (\pm

2,224) bulundu. Ortanca, 25. ve 75. persentil değerleri ise sT3 için sırası ile 4,510 mU/mL, 4,030 mU/mL ve 4,895 mU/mL; sT4 için sırası ile 15,300 mU/mL, 14,000 mU/mL ve 16,500 mU/mL olarak belirlendi. Hastaların TSH düzeyleri analiz edildiğinde ortalama düzey 2,028 mU/ml saptandı. Ortanca TSH düzeyi 1,795 mU/ml, 25. ve 75. persentil düzeyleri ise 1,192 mU/ml ve 2,612 mU/mL tespit edildi. Tablo 6.2’de hastaların sT3, sT4 ve TSH değerleri görülmektedir.

Tablo 6.2. Katılımcıların sT3, sT4 ve TSH Değerleri

| | Ortalama (\pm) | Ortanca (25.-75. persentil) |
|---------------------------|--------------------|-----------------------------|
| Serbest T3 (n=85) | 4,517 (0,597) | 4,510 (4,030-4,895) |
| Serbest T4 (n=167) | 15,403 (2,224) | 15,300 (14,000-16,500) |
| TSH (n=210) | 2,028 (1,296) | 1,795 (1,192-2,612) |

Hastalar yaşı gruplarına göre analiz edildiğinde 132 hasta 65-74 yaşı grubunda, 59 hasta 75-84 yaşı grubunda, 19 hasta ise 85 ve üstü yaşı grubunda yer almaktaydı. 65-74 yaşı hasta grubunda yer alan katılımcıların ortalama TSH değeri 2,096 (\pm 1,146) mU/mL bulundu. Ortanca, 25. ve 75. persentil değerleri ise sırası ile 1,845 mU/mL, 1,302 mU/mL ve 2,692 mU/mL olarak belirlendi. 75-84 yaşı grubunda olan katılımcıların ortalama TSH değeri 2,083 (\pm 1,639) mU/mL bulundu. Ortanca, 25. ve 75. persentil değerleri ise sırası ile 1,730 mU/mL, 1,160 mU/mL ve 2,610 mU/mL olarak belirlendi. 85 ve üstü yaşı grubundaki katılımcıların ise ortalama TSH değeri 1,385 (\pm 0,898) mU/mL bulundu. Ortanca, 25. ve 75. persentil değerleri ise sırası ile 1,270 mU/mL, 0,690 mU/mL ve 1,950 mU/mL olarak belirlendi. TSH düzeylerinin ortalama, ortanca, 25. ve 75. persentil değerlerinin yaşı ile birlikte hafif derecede azaldığı izlendi. Ancak istatistiksel açıdan yaşı artışı ile TSH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişıki görülmedi ($p=0,028$). Post hoc bonferroni testi uygulandığında ise, 85 yaşı ve üstündeki katılımcıların TSH değerleri 65-74 yaşı grubundaki katılımcılara göre daha düşük saptandı ($p=0,024$). Fakat 65-74 yaşı grubundaki katılımcılar ile 75-84 yaşı grubundaki katılımcılar arasında ya da 75-84 yaşı grubundaki katılımcılar ile 85 yaşı ve üstü yaşı grubundaki katılımcılar arasında benzer bir farklılık saptanmadı.

sT3 düzeyi bilinen 85 hastanın 59’u 65-74 yaşı grubunda, 22’si 75-84 yaşı grubunda, 4 tanesi ise 85 yaşı ve üstü yaşı grubundaydı. sT4 düzeyi bilinen 167 hastanın ise 108’i 65-74 yaşı grubunda, 45’i 75-84 yaşı grubunda, 14 tanesi 85 yaşı ve üstü yaşı grubundaydı. 65-74 yaşı grubunda yer alan katılımcıların ortalama sT3 değeri 4,587 (\pm 0,616) mU/mL; sT4 değeri ise 15,375 (\pm 2,168) mU/mL bulundu. Ortanca, 25. ve 75. persentil değerleri ise sT3 için sırası ile 4,510 mU/mL, 4,060 mU/mL ve 4,970 mU/mL; sT4 için sırası ile 15,200 mU/mL, 14,000 mU/mL ve 16,550 mU/mL olarak belirlendi. 75-84 yaşı grubunda yer alan katılımcıların

ortalama sT3 değeri 4,415 (\pm 0,520) mU/mL; sT4 değeri ise 15,200 (\pm 2,191) mU/mL bulundu. Ortanca, 25. ve 75. persentil değerleri ise sT3 için sırası ile 4,595 mU/mL, 4,030 mU/mL ve 4,822 mU/mL; sT4 için sırası ile 15,400 mU/mL, 13,600 mU/mL ve 16,300 mU/mL olarak belirlendi. 85 yaş ve üstü yaş grubunda yer alan katılımcıların ortalama sT3 değeri 4,055 (\pm 0,527) mU/mL; sT4 değeri ise 16,278 (\pm 2,690) mU/mL bulundu. Ortanca, 25. ve 75. persentil değerleri ise sT3 için sırası ile 4,050 mU/mL, 3,547 mU/mL ve 4,567 mU/mL; sT4 için sırası ile 15,350 mU/mL, 14,225 mU/mL ve 18,450 mU/mL olarak belirlendi. Yaş grupları arasında sT3 ve sT4 düzeyleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmedi (sT3 için $p=0,147$ sT4 için $p=0,280$). Hastaların yaş gruplarına göre sT3, sT4 ve TSH düzeyleri tablo 6.3'te görülmektedir.



Tablo 6.3. Yaş Gruplarına Göre sT3, sT4 ve TSH Değerleri

| | 65-74 Yaş | | | 75-84 Yaş | | | 85 ve üstü Yaş | | | p değeri | Post Hoc İkili Analiz |
|-----|-----------|----------------|-----------------------------|-----------|----------------|-----------------------------|----------------|----------------|-----------------------------|----------------|---|
| | n | Ortalama (±) | Ortanca (25.-75. persentil) | n | Ortalama (±) | Ortanca (25.-75. persentil) | n | Ortalama (±) | Ortanca (25.-75. persentil) | | |
| sT3 | 59 | 4,587 (0,616) | 4,510 (4,060-4,970) | 22 | 4,415 (0,520) | 4,595 (4,030-4,822) | 4 | 4,055 (0,527) | 4,050 (3,547-4,567) | 0.147* | - |
| sT4 | 108 | 15,375 (2,168) | 15,200 (14,000-16,550) | 45 | 15,200 (2,191) | 15,400 (13,600-16,300) | 14 | 16,278 (2,690) | 15,350 (14,225-18,450) | 0.280* | - |
| TSH | 132 | 2,096 (1,146) | 1,845 (1,302-2,692) | 59 | 2,083 (1,639) | 1,730 (1,160-2,610) | 19 | 1,385 (0,898) | 1,270 (0,690-1,950) | 0.028** | (65-74)/ (85 ve Üstü) (p^a=0,024) |

*One-Way Anova Testi uygulanmıştır

**Kruskall Wallis Testi uygulanmıştır

a Post Hoc Bonferroni testi sonrası düzeltilmiş p değeridir

7. TARTIŞMA

Sistemik bir hastalık bulunmadıkça normal bir TSH düzeyi, primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi dışlamak için %99 negatif prediktif değere sahiptir. Serum tiroid hormonları ile TSH düzeyi arasındaki ters logaritmik ilişki nedeni ile serum tiroid hormonlarındaki çok küçük değişiklikler bile TSH düzeyinde büyük oynamalara yol açabilmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı TSH ölçümleri tiroid fonksiyonunu değerlendirmede tarama testi olarak kullanılabilir (37). Ancak TSH değeri yaş, cinsiyet, etnik köken, iyot alımı gibi birçok farklı faktörden etkilenmektedir. Çalışmamızda 65 yaş ve üzeri olarak tanımlanan geriatric popülasyonda yaşın TSH düzeyi üzerindeki etkisi aydınlatılmaya çalışılmıştır. Literatürde geriatric popülasyonda yaş ve TSH düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar kısıtlıdır. PubMed veri tabanında yapılan araştırmaya göre ise ülkemizde geriatric popülasyonda yaş ile TSH arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda 65 yaş ve üstü kişilerde yaş ile TSH düzeyinin değişmediğini bulduk. Ancak 85 yaş ve üstündeki kişilerin TSH düzeylerini, 65-74 yaş grubundaki kişilere göre daha düşük saptadık. Literatürde Batı Çin, Tayland ve Finlandiya gibi farklı etnik kökene sahip popülasyonlarda yapılan çalışmalarda tüm yaş grupları arasında median TSH seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (93, 193, 194). 22,602 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada hem erkeklerde hem de kadınlarda, çalışma bulgularımıza benzer şekilde, 80 yaş ve üzerindeki katılımcıların medyan TSH düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (195). Baranowska ve arkadaşları, toplamda 155 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada 100 yaş ve üzerindeki kadınlarda serum TSH konsantrasyonlarının yaşlı (64-67 yaş) ve genç kadınlarda (20-50 yaş) ölçülen TSH konsantrasyonları ile benzer olduğunu bulmuşlardır (196). Yaş ile TSH düzeyinin değişmemesi çalışmamız ile uyumludur. Ancak 100 yaşının üzerindeki hastalarda 64-67 yaş grubuna göre TSH düzeyinde bir azalma saptanmamıştır. Çalışmamızda 85 yaş ve üstü yaş grubunda 100 yaşının üzerinde hasta bulunmamaktadır. Bu nedenle bulgularımız farklı olabilir.

Geriatric popülasyonda TSH düzeyinin yaşla birlikte arttığını gösteren çalışmalar da vardır. Tiroid hormonlarının yaşlanma ve uzun ömür üzerindeki etkisini araştırmak için 52-113 yaşları arasında 672 kişi üzerinde yapılan bir çalışmanın sonuçları yaş ile TSH düzeyinin arttığını göstermiştir (112). 60 yaş ve üzeri toplamda 3814 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, 70 yaşından küçük katılımcılara kıyasla 70-79 yaş ve 80 yaş ve üzeri gruplarında TSH

düzeylerinde anlamlı artış (3,19 mU/mL ve 3,47 mU/mL - 3,97 mU/mL) bulunmuştur. TSH düzeyleri 70 yaşının üzerinde giderek artış göstermiş, 80 yaş ve üzerindeki katılımcılarda en yüksek değerine ulaşmıştır (197). İncelenen popülasyonların iyot alım düzeyi, çalışmamız ile literatürdeki bu çalışmaların sonuçlarının farklı olmasını açıklayabilir. İyot eksikliği olan bölgelerde yaşla birlikte TSH düzeyi azalmaktadır. 85 yaş ve üstü olan hastaların TSH düzeylerinin 65-74 yaş grubundaki hastalardan daha düşük bulunmasının sebebi iyot eksikliği olabilir.

Çin'de yapılan bir çalışmada 65 yaş ve üzerindeki bireylerde TSH konsantrasyonları 65 yaşın altındaki bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak 65-79 yaş arası bireyler 80-100 yaş arası bireyler ile karşılaştırıldığında, yani geriatric popülasyondaki hastalar arasında yaş gruplarına göre TSH konsantrasyonu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (198). Benzer şekilde Japonya'da yapılan bir çalışmada da 20-29 yaş grubunda ortalama 1,30 mU/mL olan TSH düzeyinin 70 yaş üstü grubunda 1,96 mU/mL olmak üzere arttığı gözlenmiştir. Ancak, 60-69 yaş arası bireylerin ortalama TSH düzeyi ile 70 yaş üzeri bireylerin ortalama TSH düzeyleri arasında farklılık bulunmamıştır. Genç yaş grubu ile kıyaslandığında geriatric popülasyonda TSH düzeyi artıyor gözükmemektedir. Ancak yaşla görülen bu artış geriatric popülasyonda devam etmemektedir. Hatta 85 yaş ve üzerindeki çok yaşlı hasta popülasyonunda TSH düzeyi azalıyor olabilir.

Çalışmamızın majör kısıtlılıkları tek merkezde yapılması ve retrospektif olmasıdır. Yaşlanma süreciyle birlikte, TSH biyoaktivitesinde, tiroitlerin TSH duyarlılığında, tiroid hormon metabolizmasında ve T3 uyarısına yanıtı düzenleyen reseptörler ve kofaktörlerdeki değişiklikler gibi tiroid fonksiyonel durumunda bazı karmaşık değişiklikler meydana gelebilir ve bu değişiklikler sadece tek bir TSH ölçümünden tespit edilemeyebilir. Bu nedenle prospektif çalışmalar yapılarak birden fazla TSH ölçümünün elde edilmesi, yaş ile TSH düzeyi arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koyabilir. Çalışmamızda ötiroid hasta sendromunu dışlamak adına CRP, sedim ve lökosit değerlerini inceledik. Bu değerler normal olsa bile malignitesi olan hastalarda sT3 ve/veya sT4 değerleri mevcut değilse bu hastaları da çalışma dışı bıraktık. Yine de tüm hastalarda sT3 ve sT4 değerleri bakılmadığı için ötiroid hasta sendromu olan kişilerin de çalışmaya dahil edilmiş olma olasılığı bulunmaktadır. Hastaların tiroid otoantikörleri ile ilgili bilgi olmaması, çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı olarak gösterilebilir. Ancak literatürde bazı çalışmalarda TSH düzeylerinin tiroid otoantikör durumundan etkilenmediği gösterilmiştir. TSH düzeylerinin tiroid antikörlerinin varlığına veya yokluğuna bakılmaksızın yaşın bir fonksiyonu olarak değiştiği öne sürülmüştür (60, 199). Son olarak çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğu

için, 85 yaş ve üzeri gruptaki TSH düşüklüğünün nedenselliği hakkında kesin bir yorum yapamamaktayız.

Literatürde 65 yaş ve üstü grupta TSH düzeylerini inceleyen çalışmaların kısıtlı olduğu düşünüldüğünde, çalışmamızın sadece geriatric popülasyonda yapılması literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır. Ayrıca çalışmamız, Türkiye’de bu konuda yapılmış ilk çalışmadır.



8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri Bilim Dalı polikliniğinde değerlendirilen 212 hastanın TSH düzeyleri değerlendirildiğinde, yaş ile TSH düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bulduk. Sadece 85 yaş ve üstü, çok yaşlı hasta grubunda TSH düzeyleri 65-74 yaş grubuna kıyasla düşük saptandı.

Geriatrik popülasyonda tiroid fonksiyon bozukluklarının semptom ve bulguları genç hastalara göre daha az görülmekte hatta bazen kişiler asemptomatik olabilmektedir. Bu nedenle tanı genellikle normal TSH düzeyi baz alınarak konulmaktadır. TSH düzeyinin kognitif fonksiyonlar, depresyon, kırılganlık, osteoporoz gibi geriatrik sendromlar ile ilişkisinin incelenmesi de yaşlılarda normal TSH düzeyinin önemini arttırmıştır. Yaşa bağlı olarak TSH düzeyinin değiştiği ve bu nedenle geriatrik popülasyonda yaşa özel TSH referans aralıklarının oluşturulması gerektiğine dair veriler mevcuttur. Ancak çalışmamızda her ne kadar 85 yaş ve üstü kişilerde TSH düzeyinde bir azalma olsa da, yaş ile TSH düzeyinin değişmediğini ve genel popülasyonda kullanılan TSH referans aralıklarının yaşlı popülasyon için de uygun olduğunu gördük.

65 yaş ve üstü hastalarda yaş gruplarına göre TSH düzeyinde bir farklılık olup olmadığını belirlemek için daha geniş örneklem büyüklüğü olan, çok merkezli ve prospektif çalışmaların yapılması literatüre katkı sağlayacaktır.

9. KAYNAKLAR

1. Madhuvan HS, Ravishankar, S.N, Somashekar Reddy, Chandrasekhara, P., Nikhil. A prospective study of thyroid - dysfunction in elderly patients and its clinical correlation. Archives of Medicine. 2013:1-10.
2. Organization WH. Ageing and health 2022 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>].
3. Nations U. World Population Ageing Report 2015 [Available from: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf].
4. Kurumu Tİ. İstatistiklerle Yaşlılar, 2019. 2020 [Haber Bülteni Sayı: 33712:[Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yaslilar-2019-33712>].
5. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. Lancet. 2009;374(9696):1196-208.
6. Crimmins EM. Trends in the health of the elderly. Annu Rev Public Health. 2004;25:79-98.
7. Manton KG. Recent declines in chronic disability in the elderly U.S. population: risk factors and future dynamics. Annu Rev Public Health. 2008;29:91-113.
8. Tabatabaie V, Surks MI. The aging thyroid. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013;20(5):455-9.
9. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1977;7(6):481-93.
10. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;43(1):55-68.
11. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev. 2008;29(1):76-131.
12. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet. 2012;379(9821):1142-54.
13. Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. Nat Rev Endocrinol. 2013;9(4):194-204.
14. Woeber KA. Aging and the thyroid. West J Med. 1985;143(5):668-9.
15. Hesch RD, Gatz J, Pape J, Schmidt E, von zur Muhlen A. Total and free triiodothyronine and thyroid-binding globulin concentration in elderly human persons. Eur J Clin Invest. 1976;6(2):139-45.
16. Natasha, Badiger R. A Prospective Study of Thyroid Function Test in Geriatric Population and its Clinical Correlation. J Assoc Physicians India. 2019;67(10):33-6.

17. Top M, Dikmetas E. Quality of life and attitudes to ageing in Turkish older adults at old people's homes. *Health Expect.* 2015;18(2):288-300.
18. Akgün S. ER. Yaşlılık Kavramı ve Yaşlıya Yaklaşım. In: Kutsal YG, editor. *Temel Geriatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007. p. 73-86.
19. Costa A, Arisio R, Benedetto C, Bertino E, Fabris C, Giraudi G, et al. Thyroid hormones in tissues from human embryos and fetuses. *J Endocrinol Invest.* 1991;14(7):559-68.
20. Glinoe D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid.* 2000;10(10):871-87.
21. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, McGregor AM. Fetal thyroid function. *Thyroid.* 1992;2(3):207-17.
22. James SR, Franklyn JA, Kilby MD. Placental transport of thyroid hormone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(2):253-64.
23. Cotran RS, Kumar, V., Collins, T. *Robbins Pathologic Basis of Disease* (6th edition). Philadelphia, Pennsylvania; USA Collins: W.B. Saunders Company; 1999. 1130 p.
24. Braverman LE, Utiger, R.D. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text* 8th ed. Braverman LE, Utiger, R.D. , editor. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. 3-51 p.
25. Emirzeoğlu M, Sancak, R. Tiroit bezi anatomisi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2013;29(4S):273-5.
26. Sancak B, Cumhuri, M. . *Fonksiyonel Anatomi: Baş, Boyun ve İç organlar*, 1.baskı. Ankara1999. 346-8 p.
27. Diez JJ. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. *Gerontology.* 2003;49(5):316-23.
28. Kennedy JW, Caro JF. The ABCs of managing hyperthyroidism in the older patient. *Geriatrics.* 1996;51(5):22-4,7,31-2.
29. Martin FI, Deam DR. Hyperthyroidism in elderly hospitalised patients. Clinical features and treatment outcomes. *Med J Aust.* 1996;164(4):200-3.
30. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, Landrin I, Kadri N, Menard JF, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44(1):50-3.
31. Tyagi H. Assessment of thyroid function in geriatric population: A biochemical study. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research.* 2019;7(3).
32. Bensenor IM, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging.* 2012;7:97-111.
33. Andersen S, Bruun NH, Pedersen KM, Laurberg P. Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests. *Thyroid.* 2003;13(11):1069-78.

34. Glenn GC. Practice parameter on laboratory panel testing for screening and case finding in asymptomatic adults. Laboratory Testing Strategy Task Force of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 1996;120(10):929-43.
35. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. Arch Intern Med. 2000;160(11):1573-5.
36. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(2):489-99.
37. TEMD. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2020 Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş. (Türkiye Klinikleri) 2020 [Available from: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20200929134733-2020tbl_kilavuzf527c34496.pdf?a=1.
38. van der Spoel E, Roelfsema F, van Heemst D. Within-Person Variation in Serum Thyrotropin Concentrations: Main Sources, Potential Underlying Biological Mechanisms, and Clinical Implications. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:619568.
39. Roelfsema F, Veldhuis JD. Thyrotropin secretion patterns in health and disease. Endocr Rev. 2013;34(5):619-57.
40. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(3):1068-72.
41. Walsh JP. Thyroid Function across the Lifespan: Do Age-Related Changes Matter? Endocrinol Metab (Seoul). 2022;37(2):208-19.
42. Alul FY, Cook DE, Shchelochkov OA, Fleener LG, Berberich SL, Murray JC, et al. The heritability of metabolic profiles in newborn twins. Heredity (Edinb). 2013;110(3):253-8.
43. Hansen PS, Brix TH, Sorensen TI, Kyvik KO, Hegedus L. Major genetic influence on the regulation of the pituitary-thyroid axis: a study of healthy Danish twins. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(3):1181-7.
44. Nolan J, Campbell PJ, Brown SJ, Zhu G, Gordon S, Lim EM, et al. Genome-wide analysis of thyroid function in Australian adolescents highlights SERPINA7 and NCOA3. Eur J Endocrinol. 2021;185(5):743-53.
45. Panicker V, Wilson SG, Spector TD, Brown SJ, Falchi M, Richards JB, et al. Heritability of serum TSH, free T4 and free T3 concentrations: a study of a large UK twin cohort. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;68(4):652-9.
46. Samollow PB, Perez G, Kammerer CM, Finegold D, Zwartjes PW, Havill LM, et al. Genetic and environmental influences on thyroid hormone variation in Mexican Americans. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(7):3276-84.

47. Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Genetics of thyroid function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31(2):129-42.
48. Hamidi S, Aliesky HA, Williams RW, Rapoport B, McLachlan SM. Genetic linkages for thyroxine released in response to thyrotropin stimulation in three sets of recombinant inbred mice provide evidence for shared and novel genes controlling thyroid function. *Thyroid.* 2013;23(3):360-70.
49. Chen J, Zhou W, Pan F, Cui W, Li M, Hu Y. Age-related change in thyroid-stimulating hormone: a cross-sectional study in healthy euthyroid population. *Endocr J.* 2018;65(11):1075-82.
50. Boucai L, Surks MI. Reference limits of serum TSH and free T4 are significantly influenced by race and age in an urban outpatient medical practice. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(5):788-93.
51. Jonklaas J, Razvi S. Reference intervals in the diagnosis of thyroid dysfunction: treating patients not numbers. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(6):473-83.
52. Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4236-40.
53. Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):496-502.
54. Walker JA, Illions EH, Huddleston JF, Smallridge RC. Racial comparisons of thyroid function and autoimmunity during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol.* 2005;106(6):1365-71.
55. Peeters RP, van Toor H, Klootwijk W, de Rijke YB, Kuiper GG, Uitterlinden AG, et al. Polymorphisms in thyroid hormone pathway genes are associated with plasma TSH and iodothyronine levels in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2880-8.
56. Feil R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet.* 2012;13(2):97-109.
57. Trerotola M, Relli V, Simeone P, Alberti S. Epigenetic inheritance and the missing heritability. *Hum Genomics.* 2015;9(1):17.
58. Kahapola-Arachchige KM, Hadlow N, Wardrop R, Lim EM, Walsh JP. Age-specific TSH reference ranges have minimal impact on the diagnosis of thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(5):773-9.
59. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4575-82.
60. Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1147-53.

61. Musa IR, Ali NI, Elseed SA, Osman OE, Adam I. Reference intervals of thyroid hormones in Khartoum, Sudan. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):729.
62. Chen Y, Chen Y, Wang N, Chen C, Nie X, Li Q, et al. Thyroid Stimulating Hormone Within the Reference Range is Associated with Visceral Adiposity Index and Lipid Accumulation Product: A Population-Based Study of SPECT-China. *Horm Metab Res*. 2018;50(1):29-36.
63. Diniz M, Beleigoli AMR, Bensenor IM, Lotufo PA, Goulart AC, Barreto SM. Association between TSH levels within the reference range and adiposity markers at the baseline of the ELSA-Brasil study. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228801.
64. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(3):317-23.
65. Karmisholt J, Laurberg P. Serum TSH and serum thyroid peroxidase antibody fluctuate in parallel and high urinary iodine excretion predicts subsequent thyroid failure in a 1-year study of patients with untreated subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(2):209-15.
66. Neves JS, Castro Oliveira S, Souteiro P, Pedro J, Magalhaes D, Guerreiro V, et al. Effect of Weight Loss after Bariatric Surgery on Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Patients with Morbid Obesity and Normal Thyroid Function. *Obes Surg*. 2018;28(1):97-103.
67. Roelfsema F, Pijl H, Kok P, Endert E, Fliers E, Biermasz NR, et al. Thyrotropin secretion in healthy subjects is robust and independent of age and gender, and only weakly dependent on body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):570-8.
68. Bertelsen JB, Hegedus L. Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid*. 1994;4(3):327-31.
69. Park S, Kim WG, Jeon MJ, Kim M, Oh HS, Han M, et al. Serum thyroid-stimulating hormone levels and smoking status: Data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey VI. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(6):969-76.
70. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(2):145-51.
71. Xing D, Liu D, Li R, Zhou Q, Xu J. Factors influencing the reference interval of thyroid-stimulating hormone in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(3):378-89.
72. Pappa TA, Vagenakis AG, Alevizaki M. The nonthyroidal illness syndrome in the non-critically ill patient. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(2):212-20.
73. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol*. 2010;205(1):1-13.
74. Fliers E, Alkemade A, Wiersinga WM. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001;15(4):453-64.
75. Fliers E, Alkemade A, Wiersinga WM, Swaab DF. Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease. *Prog Brain Res*. 2006;153:189-207.

76. Fliers E, Guldenaar SE, Wiersinga WM, Swaab DF. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(12):4032-6.
77. Laurberg P, Andersen S, Carle A, Karmisholt J, Knudsen N, Pedersen IB. The TSH upper reference limit: where are we at? *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(4):232-9.
78. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5483-8.
79. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1095-104.
80. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5489-96.
81. Tognini S, Marchini F, Dardano A, Polini A, Ferdeghini M, Castiglioni M, et al. Non-thyroidal illness syndrome and short-term survival in a hospitalised older population. *Age Ageing.* 2010;39(1):46-50.
82. Donini LM, Scardella P, Piombo L, Neri B, Asprino R, Proietti AR, et al. Malnutrition in elderly: social and economic determinants. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(1):9-15.
83. Morley JE. Undernutrition in older adults. *Fam Pract.* 2012;29 Suppl 1:i89-i93.
84. Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(3):657-72, vi.
85. Kundra P, Burman KD. The effect of medications on thyroid function tests. *Med Clin North Am.* 2012;96(2):283-95.
86. Mitrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Thyroid disease in older people. *Maturitas.* 2011;70(1):5-9.
87. van de Ven AC, Netea-Maier RT, Smit JW, Kusters R, van der Stappen JW, Pronk-Admiraal CJ, et al. Thyrotropin versus age relation as an indicator of historical iodine intake. *Thyroid.* 2015;25(6):629-34.
88. Clerico A, Trenti T, Aloe R, Dittadi R, Rizzardi S, Migliardi M, et al. A multicenter study for the evaluation of the reference interval for TSH in Italy (ELAS TSH Italian Study). *Clin Chem Lab Med.* 2018;57(2):259-67.
89. Tozzoli R, D'Aurizio F, Metus P, Steffan A, Mazzon C, Bagnasco M. Reference intervals for thyrotropin in an area of Northern Italy: the Pordenone thyroid study (TRIPP). *J Endocrinol Invest.* 2018;41(8):985-94.
90. Hoogendoorn EH, Hermus AR, de Vegt F, Ross HA, Verbeek AL, Kiemeny LA, et al. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Clin Chem.* 2006;52(1):104-11.

91. Amouzegar A, Delshad H, Mehran L, Tohidi M, Khafaji F, Azizi F. Reference limit of thyrotropin (TSH) and free thyroxine (FT4) in thyroperoxidase positive and negative subjects: a population based study. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(11):950-4.
92. Gao H, GE J, Zhu W. Investigation on Biology Reference Intervals for Five Parameters of Thyroid Gland Function in Baoji Area. *Journal of Modern Laboratory Medicine.* 2014;121-3.
93. Schalin-Jantti C, Tanner P, Valimaki MJ, Hamalainen E. Serum TSH reference interval in healthy Finnish adults using the Abbott Architect 2000i Analyzer. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71(4):344-9.
94. Volzke H, Alte D, Kohlmann T, Ludemann J, Nauck M, John U, et al. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid.* 2005;15(3):279-85.
95. Ajish TP, Jayakumar RV. Geriatric thyroidology: An update. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(4):542-7.
96. Mahne A, El-Haddad G, Alavi A, Houseni M, Moonis G, Mong A, et al. Assessment of age-related morphological and functional changes of selected structures of the head and neck by computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Semin Nucl Med.* 2007;37(2):88-102.
97. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. *Arch Intern Med.* 1990;150(4):785-7.
98. Bann DV, Kim Y, Zacharia T, Goldenberg D. The effect of aging on the anatomic position of the thyroid gland. *Clin Anat.* 2017;30(2):205-12.
99. Pratap A, Tilak MA, Phalak P. Thyroid profile in geriatric population. *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research.* 2014;3(4):297-303.
100. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. The aging thyroid. *Endocr Rev.* 1995;16(6):686-715.
101. Jasim S, Gharib H. Thyroid and Aging. *Endocr Pract.* 2018;24(4):369-74.
102. del Ghianda S, Tonacchera M, Vitti P. Thyroid and menopause. *Climacteric.* 2014;17(3):225-34.
103. Ehrenkranz J, Bach PR, Snow GL, Schneider A, Lee JL, Ilstrup S, et al. Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T4 Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex. *Thyroid.* 2015;25(8):954-61.
104. Russell W, Harrison RF, Smith N, Darzy K, Shalet S, Weetman AP, et al. Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2300-6.
105. Greenspan SL, Klibanski A, Rowe JW, Elahi D. Age-related alterations in pulsatile secretion of TSH: role of dopaminergic regulation. *Am J Physiol.* 1991;260(3 Pt 1):E486-91.

106. van Coevorden A, Laurent E, Decoster C, Kerkhofs M, Neve P, van Cauter E, et al. Decreased basal and stimulated thyrotropin secretion in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69(1):177-85.
107. Iovino M, Steardo L, Monteleone P. Impaired sensitivity of the hypothalamo-pituitary-thyroid axis to the suppressant effect of dexamethasone in elderly subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 1991;105(4):481-4.
108. Santi D, Spaggiari G, Brigante G, Setti M, Tagliavini S, Trenti T, et al. Semi-annual seasonal pattern of serum thyrotropin in adults. *Sci Rep.* 2019;9(1):10786.
109. Simoni M, Velardo A, Montanini V, Faustini Fustini M, Seghedoni S, Marrama P. Circannual rhythm of plasma thyrotropin in middle-aged and old euthyroid subjects. *Horm Res.* 1990;33(5):184-9.
110. van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, Grobbee DE, Lamberts SW. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6403-9.
111. Mazzoccoli G, Paziienza V, Piepoli A, Muscarella LA, Inglese M, De Cata A, et al. Hypothalamus-hypophysis-thyroid axis function in healthy aging. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2010;24(4):433-9.
112. Ostan R, Monti D, Mari D, Arosio B, Gentilini D, Ferri E, et al. Heterogeneity of Thyroid Function and Impact of Peripheral Thyroxine Deiodination in Centenarians and Semi-Supercentenarians: Association With Functional Status and Mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019;74(6):802-10.
113. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Bartalena L, Sansoni P, Fagnoni F, et al. Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(5):1130-4.
114. Silvestri E, Lombardi A, de Lange P, Schiavo L, Lanni A, Goglia F, et al. Age-related changes in renal and hepatic cellular mechanisms associated with variations in rat serum thyroid hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;294(6):E1160-8.
115. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Del Corso L, Casolaro A, Mariotti S, et al. Age-related modifications in the regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Horm Res.* 1996;46(3):107-12.
116. Chaker L, Wolters FJ, Bos D, Korevaar TI, Hofman A, van der Lugt A, et al. Thyroid function and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology.* 2016;87(16):1688-95.
117. Magri F, Muzzoni B, Cravello L, Fioravanti M, Busconi L, Camozzi D, et al. Thyroid function in physiological aging and in centenarians: possible relationships with some nutritional markers. *Metabolism.* 2002;51(1):105-9.
118. Chaker L, Korevaar TI, Medici M, Uitterlinden AG, Hofman A, Dehghan A, et al. Thyroid Function Characteristics and Determinants: The Rotterdam Study. *Thyroid.* 2016;26(9):1195-204.

119. Lewis GF, Alessi CA, Imperial JG, Refetoff S. Low serum free thyroxine index in ambulating elderly is due to a resetting of the threshold of thyrotropin feedback suppression. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(4):843-9.
120. Gan EH, Pearce SH. Clinical review: The thyroid in mind: cognitive function and low thyrotropin in older people. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3438-49.
121. Gregerman RI, Gaffney GW, Shock NW, Crowder SE. Thyroxine turnover in euthyroid man with special reference to changes with age. *J Clin Invest.* 1962;41(11):2065-74.
122. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1985;145(8):1386-8.
123. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160(4):526-34.
124. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, Beilby JP, Lim EM, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1554-62.
125. Waring AC, Arnold AM, Newman AB, Buzkova P, Hirsch C, Cappola AR. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3944-50.
126. Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, Surks MI, Gabriely I. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1251-4.
127. Atzmon G, Barzilai N, Surks MI, Gabriely I. Genetic predisposition to elevated serum thyrotropin is associated with exceptional longevity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4768-75.
128. Duntas LH. Thyroid Function in Aging: A Discerning Approach. *Rejuvenation Res.* 2018;21(1):22-8.
129. Biro FM, Gillman MW, Parker RM, Khoury PR, Siegel DM. Surveying graduates of combined internal medicine-pediatrics residency programs. *Acad Med.* 1990;65(4):266-71.
130. Gerber D. [Thyroid weights and iodized salt prophylaxis: a comparative study from autopsy material from the Institute of Pathology, University of Zurich]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1980;110(52):2010-7.
131. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 1955;15(10):1270-80.
132. Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology.* 1991;181(3):683-7.
133. Tyler DS, Winchester DJ, Caraway NP, Hickey RC, Evans DB. Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. *Surgery.* 1994;116(6):1054-60.

134. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004;291(2):228-38.
135. Flynn RW, MacDonald TM, Morris AD, Jung RT, Leese GP. The thyroid epidemiology, audit, and research study: thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3879-84.
136. Mitchell AL, Pearce SH. How should we treat patients with low serum thyrotropin concentrations? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):292-6.
137. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2715-26.
138. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med*. 1968;69(3):537-40.
139. Dezonne RS, Lima FR, Trentin AG, Gomes FC. Thyroid hormone and astroglia: endocrine control of the neural environment. *J Neuroendocrinol*. 2015;27(6):435-45.
140. Trentin AG. Thyroid hormone and astrocyte morphogenesis. *J Endocrinol*. 2006;189(2):189-97.
141. Pasqualetti G, Pagano G, Rengo G, Ferrara N, Monzani F. Subclinical Hypothyroidism and Cognitive Impairment: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4240-8.
142. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Puri G, Hankey GJ, Flicker L, et al. Higher free thyroxine levels predict increased incidence of dementia in older men: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):E2230-7.
143. Rieben C, Segna D, da Costa BR, Collet TH, Chaker L, Aubert CE, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cognitive Decline: a Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4945-54.
144. de Jong FJ, den Heijer T, Visser TJ, de Rijke YB, Drexhage HA, Hofman A, et al. Thyroid hormones, dementia, and atrophy of the medial temporal lobe. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2569-73.
145. de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, Rijs KJ, Deeg DJ, Comijs HC, et al. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(4):545-54.
146. Forti P, Olivelli V, Rietti E, Maltoni B, Pirazzoli G, Gatti R, et al. Serum thyroid-stimulating hormone as a predictor of cognitive impairment in an elderly cohort. *Gerontology*. 2012;58(1):41-9.
147. Wijsman LW, de Craen AJ, Trompet S, Gussekloo J, Stott DJ, Rodondi N, et al. Subclinical thyroid dysfunction and cognitive decline in old age. *PLoS One*. 2013;8(3):e59199.

148. Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RG, Stott DJ, Jukema JW, Trompet S, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):852-61.
149. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(14):1152-9.
150. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation.* 2012;126(9):1040-9.
151. Moon S, Kim MJ, Yu JM, Yoo HJ, Park YJ. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Thyroid.* 2018;28(9):1101-10.
152. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):2998-3007.
153. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010;304(12):1365-74.
154. Waring AC, Rodondi N, Harrison S, Kanaya AM, Simonsick EM, Miljkovic I, et al. Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the Health, Ageing and Body Composition Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(6):911-8.
155. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med.* 2008;148(11):832-45.
156. Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2008;125(1):41-8.
157. Volzke H, Schwahn C, Wallaschofski H, Dorr M. Review: The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2421-9.
158. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(3):329-41.
159. Yang LB, Jiang DQ, Qi WB, Zhang T, Feng YL, Gao L, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(1):75-84.
160. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):799-809.
161. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA.* 2006;295(9):1033-41.

162. Kahaly GJ, Nieswandt J, Mohr-Kahaly S. Cardiac risks of hyperthyroidism in the elderly. *Thyroid*. 1998;8(12):1165-9.
163. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1249-52.
164. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen AM, Madsen JC, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ*. 2012;345:e7895.
165. Pasqualetti G, Tognini S, Polini A, Caraccio N, Monzani F. Is subclinical hypothyroidism a cardiovascular risk factor in the elderly? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2256-66.
166. Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):4890-7.
167. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med*. 2007;167(14):1533-8.
168. Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1962-9.
169. Das G, Ojewuyi TA, Baglioni P, Geen J, Premawardhana LD, Okosieme OE. Serum thyrotrophin at baseline predicts the natural course of subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(1):146-51.
170. Rosario PW. Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0.1 and 0.4 mIU/l: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(5):685-8.
171. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1344-51.
172. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, Patterson C, Molloy W, Cook D, et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med*. 1996;11(12):744-9.
173. Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988;29(1):63-75.
174. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nytnes 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(1):145-53.
175. Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, et al. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3623-32.

176. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):811-7.
177. Andersen MN, Olsen AM, Madsen JC, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Levothyroxine Substitution in Patients with Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Myocardial Infarction and Mortality. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129793.
178. Peng CC, Huang HK, Wu BB, Chang RH, Tu YK, Munir KM. Association of Thyroid Hormone Therapy with Mortality in Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):292-303.
179. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012;22(12):1200-35.
180. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-751.
181. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2(4):215-28.
182. Goichot B, Raverot V, Klein M, Vija Racaru L, Abeillon-du Payrat J, Lairez O, et al. Management of thyroid dysfunctions in the elderly. French Endocrine Society consensus 2019 guidelines. Short version. *Ann Endocrinol (Paris).* 2020;81(5):511-5.
183. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine prescription in the community: serum thyroid stimulating hormone level assays as an indicator of undertreatment or overtreatment. *Br J Gen Pract.* 1993;43(368):107-9.
184. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1342-5.
185. Mammen JS, McGready J, Oxman R, Chia CW, Ladenson PW, Simonsick EM. Thyroid Hormone Therapy and Risk of Thyrotoxicosis in Community-Resident Older Adults: Findings from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Thyroid.* 2015;25(9):979-86.
186. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011;21(6):593-646.
187. Jansen SW, Akintola AA, Roelfsema F, van der Spoel E, Cobbaert CM, Ballieux BE, et al. Human longevity is characterised by high thyroid stimulating hormone secretion without altered energy metabolism. *Sci Rep.* 2015;5:11525.
188. Barbesino G. Thyroid Function Changes in the Elderly and Their Relationship to Cardiovascular Health: A Mini-Review. *Gerontology.* 2019;65(1):1-8.

189. Peeters RP. Thyroid function and longevity: new insights into an old dilemma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4658-60.
190. Rozing MP, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom PE, Beekman M, Frolich M, de Craen AJ, et al. Familial longevity is associated with decreased thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4979-84.
191. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA.* 2004;292(21):2591-9.
192. Pearce SH, Razvi S, Yadegarfar ME, Martin-Ruiz C, Kingston A, Collerton J, et al. Serum Thyroid Function, Mortality and Disability in Advanced Old Age: The Newcastle 85+ Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4385-94.
193. Cai J, Fang Y, Jing D, Xu S, Ming J, Gao B, et al. Reference intervals of thyroid hormones in a previously iodine-deficient but presently more than adequate area of Western China: a population-based survey. *Endocr J.* 2016;63(4):381-8.
194. Sriphrapadang C, Pavarangkoon S, Jongjaroenprasert W, Chailurkit LO, Ongphiphadhanakul B, Aekplakorn W. Reference ranges of serum TSH, FT4 and thyroid autoantibodies in the Thai population: the national health examination survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(5):751-6.
195. Lo Sasso B, Vidali M, Scazzone C, Agnello L, Ciaccio M. Reference interval by the indirect approach of serum thyrotropin (TSH) in a Mediterranean adult population and the association with age and gender. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(10):1587-94.
196. Baranowska B, Wolinska-Witort E, Bik W, Baranowska-Bik A, Martynska L, Broczek K, et al. Evaluation of neuroendocrine status in longevity. *Neurobiol Aging.* 2007;28(5):774-83.
197. Wang Y, Liu C, Liu L, Chen X, Wei L, Liu J, et al. Association of Elevated Thyroid Stimulating Hormone with Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Its Mortality in Elderly Community-Dwelling Chinese. *Clin Interv Aging.* 2022;17:1139-50.
198. Xiong J, Liu S, Hu K, Xiong Y, Wang P, Xiong L. Study of reference intervals for free triiodothyronine, free thyroxine, and thyroid-stimulating hormone in an elderly Chinese Han population. *PLoS One.* 2020;15(9):e0239579.
199. Takeda K, Mishiba M, Sugiura H, Nakajima A, Kohama M, Hiramatsu S. Evaluated reference intervals for serum free thyroxine and thyrotropin using the conventional outlier rejection test without regard to presence of thyroid antibodies and prevalence of thyroid dysfunction in Japanese subjects. *Endocr J.* 2009;56(9):1059-66.