



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADI KONUK SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Sadık Sami HATİPOĞLU

TİROİD BOZUKLUKLARI İLE İNSÜLİN DİRENCİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Medine ŞİŞMAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Meral MERT

Aile Hekimliği Kliniği Uzmanlık Tezi

İSTANBUL – 2017



T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADI KONUK SAğLIK UYGULAMA ve ARAşTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİğİ KLİNİğİ

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Sadık Sami HATİPOğLU

TİROİD BOZUKLUKLARI İLE İNSÜLİN DİRENCİ
ARASINDAKİ İLİşKİ

Dr. Medine şİşMAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Meral MERT

Aile Hekimliği Kliniği Uzmanlık Tezi

İSTANBUL – 2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yaptığım rotasyonlarda klinik bilgi, beceri ve deneyimlerini aktararak mesleki gelişimime katkı sağlayan tüm hocalarıma özellikle Doç. Dr. Sadık Sami Hatipoğlu'na, Aile Hekimliği branş hocalarıma,

Tez çalışmam sırasında ilgi ve desteğini esirgemeyen, deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum sayın hocam Doç. Dr. Meral Mert'e,

Asistanlık süremi birlikte geçirdiğim tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve Dr. Betül Öndeş Denizli'ye, Dr. Hilal Yönet Arslan'a, hastanemizde çalışan tüm servis, poliklinik hemşire ve personeline çok teşekkür ediyorum.

Üzerimde ödeyemeyeceğim hakları olan büyüklerine, bana inanan, her zaman arkamda olan ailemin TÜM fertlerine ve TÜM dostlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Medine Şişman

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	IV
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Tiroid Tarihçesi	3
2.2. Tiroid Anatomisi	3
2.3. Tiroid Embriyoloji Ve Histolojisi	4
2.4. Tiroid Fizyolojisi	5
2.5. Tiroidin Tanısal Yöntemleri	6
2.6. Hipertiroidi	7
2.7. Hipotiroidi	9
2.8. Tiroid Anatomik Hastalıklar	10
2.9. İnsülin Direnci	11
2.10. İnsülin Direnci Ve Tiroid Bozuklukları	13
2.11. İnsülin Direnci Ve Tip 2 Diyabet	14
2.12. İnsülin Direnci Ve Metabolik Sendrom	15
2.13. İnsülin Direnci Ve Obezite	15
3. MATERYAL VE METOD	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ	36
7. KAYNAKLAR	38
8. EKLER	44
8.1. ÖZGEÇMİŞ	44
8.2. ETİK KURUL ONAY BELGESİ	45

KISALTMALAR

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

APG: Açlık Kan Şekeri

Anti-TG: Anti Tiroglobulin Antikoru

Anti-TPO: Anti Tiroid Peroksidaz Antikoru

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

BKİ: Beden Kitle İndeksi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

HDL: Yüksek Molekül Ağırlıklı Lipoprotein

HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance

LDL: Düşük Molekül Ağırlıklı Lipoprotein

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Test

sT3: Serbest Triiodotironin

sT4: Serbest Tetraiodotironin

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

TBG: Tiroksin Bağlayan Globulin

TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TSH: Tiroid Stimulan Hormon, Tirotropin

TSHRAb: TSH reseptör antikoru

TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans Çalışması

TABLO LİSTESİ

Tablo No	Açıklama	Sayfa no
Tablo 1:	Çalışmadaki tüm değişkenlerin istatistiksel sonuçları	20
Tablo 2:	anti-TG ve anti-TPO'nun laboratuvar normallerine göre dağılımı	21
Tablo 3:	Tiroid hasta grubunda yaş değişkeni için istatistik sonuçları	22
Tablo 4:	Hipotiroid hasta grubunda cinsiyet, HOMA için istatistik sonuçları	23
Tablo 5:	Tiroid hasta grubu ile HOMA Kruskal Wallis Test analizi	24
Tablo 6:	Hasta grubu ve HOMA için kendall's tau-b ilişki analizi	24
Tablo 7:	Tiroid hasta gruplarında ve APG, HbA1c, insülin için Kruskal Wallis analizi	24
Tablo 8:	Tiroid hasta grubu ve APG, HbA1c, insülin için kendall's tau-b analizi	25
Tablo 9:	Tiroid hasta grubu ve anti-TG, anti-TPO için Kruskal Wallis analizi	25
Tablo 10:	Tiroid hasta grubu ve anti-TG, anti-TPO için kendall's tau-b analizi	26
Tablo 11:	HOMA'ya göre grupların yaş için tanımsal istatistik sonuçları	26
Tablo 12:	HOMA'ya göre grupların cinsiyet için tanımsal istatistik sonuçları	26
Tablo 13:	HOMA'ya göre grupların TSH, sT3, sT4 için istatistik sonuçları	27
Tablo 14:	HOMA'ya göre grupların TSH, sT3, sT4 için istatistik sonuçları	28
Tablo 15:	HOMA grubu ve 'tiroid hasta grubu' için Kruskal Wallis analizi	29
Tablo 16:	HOMA grubu ile TSH, sT3, sT4 için kendall's tau-b ilişki analizi	29
Tablo 17:	HOMA grubu ile TSH, sT3, sT4 için farklılık analizi	30

ŞEKİL LİSTESİ

Tablo No	Açıklama	Sayfa no
Şekil 1:	Hasta gruplarının dağılımı	18
Şekil 2:	Hastaların yaş dağılımı	18
Şekil 3:	Hastaların anti-TPO dağılımı	18
Şekil 4:	Hastaların anti-TG dağılımı	18
Şekil 5:	sT3 dağılım şekli	19
Şekil 6:	sT4 dağılım şekli	19
Şekil 7:	Hastaların TSH dağılımı	19
Şekil 8:	Hastaların insülin dağılımı	19
Şekil 9:	Hastaların HbA1c dağılımı	19
Şekil 10:	Hastaların APG dağılımı	19
Şekil 11:	Hasta gruplarının tiroid tedavi durumlarının dağılımı	20
Şekil 12:	TSH, sT3 ,sT4, APG, HbA1c'nin laboratuvar normallerine göre dağılımı	21
Şekil 13:	Tiroid hasta gruplarına göre HOMA dağılımı	22
Şekil 14:	Tiroid hasta gruplarına göre cinsiyet dağılımı	23
Şekil 15:	İnsülin direnci olanlarda TSH, sT3, sT4 laboratuvar normallerine göre dağılımı	27
Şekil 16:	İnsülin direncinin tiroid hasta guplarındaki dağılımı	29

ÖZET

Tiroid bozuklukları ile insülin direnci arasındaki ilişki

Giriş ve Amaç: Tiroid ve glukoz metabolizmasındaki bozukluklar aile hekimliği polikliniklerimizde sıkça takip ettiğimiz hastalıklardır. Genellikle hastalar ‘kilo veremiyorum; tiroid hastalığım olabilir, insülin direncim olabilir’ diye gelmektedir. Bazı hastalar ise aldıkları tiroid tedavileri dolayısıyla kilo veremediklerini ve kan şekerlerinin düzensiz olduğunu düşünmektedir. Literatürde tiroid bozukluklarının glukoz metabolizmasını etkilediği; insülin direncinin bozulmuş glukoz toleransına, diyabete, dislipidemiye, obeziteye, metabolik sendroma ve hipertansiyona neden olduğu yer almaktadır. Bu çalışmanın amacı tiroid bozuklukları ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde etik kurul onayı alındı. 2015-2017 yıllarında tiroid hastalığı ön-tanılı, takipli ve kilo verememe şikâyetli 2000 hasta retrospektif taranarak, 301 hastanın kayıtları incelendi. Laboratuvar sonuçlarından TSH, sT3, sT4, insulin, açlık plazma glukozu (APG), hemglobin A1c (HbA1c), anti-TPO, anti-TG değerlendirildi. Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance (HOMA-IR) hesaplandı. Tanı ve aldıkları tedaviye göre hastalar hipotiroid, hipertiroid, ötiroid şeklinde üçe ayrıldı.

Bulgular: Hastaların 264’i (%87,7) kadın, 37’si (%12,3) erkekti. Hasta medyan yaş 47 idi. Hastaların %45,8’i hipotiroid, %19,6’sı hipertiroid, %34,6’sı ötiroid idi. Hipotiroid hastaların %95,6’sı, hipertiroid hastaların %93,2’si tedavi almaktaydı. Hastaların %29,6’sında APG 100-126 mg/dl arasındaydı. Hastaların %49,6’sında HOMA-IR $\geq$ 2,5 idi. Hastaların %34,9’unda HbA1c %5,7-6,4 saptandı. Hipotiroid grubun %48,6’sında, hipertiroid grubun %52,5’inde, ötiroid grubun %48,1’inde HOMA-IR $\geq$ 2,5 idi. Hipotiroid, hipertiroid ve ötiroid hasta gruplarının hiçbirisiyle insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tiroid hastalık grupları ile anti-TG ve anti-TPO arasında anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: Tedavisiz ötiroid grubun insülin direnciyle anlamlı bir ilişkisi saptanmadığı gibi tedavi alan hipotiroid ve hipertiroid grubun da insülin direnciyle anlamlı bir ilişkisi saptanmadı. Sonuçlardan bazıları tiroid hormon düzeyleri ile insülin direnci üzerine yapılmış önceki çalışmalarla uyumlu iken bazılarının uyumsuz olduğu gözlenmiştir. Bu konuda daha büyük vaka gruplarıyla prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, İnsülin Direnci, Metabolik Sendrom, Obezite, Tiroid disfonksiyonlar

ABSTRACT

Introduction and Aim: Thyroid disorders, obesity and insulin resistance are subjects observing frequently in the family medicine outpatient clinics. People usually believe that thyroid disorder has a negative effect on losing weight and controlling their blood glucose level even if they are under the treatment. In the literature, the thyroid disorders may affect glucose metabolism. Additionally, the insulin resistance may be associated with impaired glucose tolerance, diabetes, dyslipidemia, obesity, metabolic syndrome and hypertension. The aim of our study is to determine the relationship between insulin resistance and thyroid disorders.

Material and Methods: After the approval of the ethics committee at Bakırköy Dr Sadı Konuk Education and Research Hospital of Ministry of Health of Republic of Turkey, 2000 patients (age 18-85 years) were evaluated retrospectively and 301 patients were included in the study. TSH, fT3, fT4, insulin, FPG, anti-TPO, anti-TG, HbA1c were recorded. Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) were calculated. According to the diagnosis and the treatment they received, the patients were divided into hypothyroid, hyperthyroid and euthyroid.

Results: Of the patients, 264 (87.7%) were female and 37 (12.3%) were male. 45.8% of the patients were hypothyroid, 19.6% were hyperthyroid and 34.6% were euthyroid. 95.6% of hypothyroid patients and 93.2% of hyperthyroid patients were receiving treatment. 29.6% of the patients' FPG were between 100-126 mg/dL. $\text{HOMA-IR} \geq 2.5$ in 49.6% of the patients. In 34.9% of patients HbA1c was detected as between 5.7-6.4%. 48.6% of the hypothyroid group, 52.5% of the hyperthyroid group and 48.1% of the euthyroid group had $\text{HOMA-IR} \geq 2.5$. There was no significant relationship between insulin resistance and any of the hypothyroid, hyperthyroid and euthyroid patients. There was a significant relationship between thyroid disease groups and anti-TG and anti-TPO.

Conclusion: There was no significant association between the untreated euthyroid group and insulin resistance, and no significant association was found between insulin resistance and the treated hypothyroid and hyperthyroid group. Some of the results were consistent with previous studies of thyroid hormone levels and insulin resistance, while others were found to be incompatible. There is a need for prospective randomized controlled trials with larger groups of cases.

Key words: Diabetes, Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, Obesity, Thyroid Disorders

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezi normal büyüme, gelişme ve metabolizmayı, enerji ve ısı üretimini düzenleyen endokrin bir organdır. Yetişkin dönemde sadece metabolizmaya olan etkileri devam eder. Tiroid hormonlarının karbonhidrat metabolizmasını uyarıcı ve düzenleyici etkisi, insülin salınımını artırıcı etkisi vardır. Tiroid hastalıkları, dünyada erişkinlerin %6-8'ini, ABD'de %8,9'unu etkiler (1,2).

İnsülin, pek çok metabolik hadiseyle ilgili anabolizan etkili bir hormondur. İnsülin direnci, periferik dokuların insüline duyarlılığında azalmanın olduğu bir glukoz homostaz bozukluğudur. Asemptomatik olabildiği gibi glukoz tolerans bozukluğu, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), obezite ve hipertansiyon, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, metabolik sendrom gibi bozukluklarla birlikte de olabilir.

T2DM, obezite, metabolik sendrom, hiperansiyon gibi çok yaygın hastalıklar toplum sağlığına getirdikleri yük açısından önemlidir. Tiroid fonksiyonları ile bu hastalıkların arasındaki ilişki karmaşık ve henüz net olarak aydınlatılamamış olsa da obezite, metabolik sendrom, T2DM ile insülin direncinin ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur.

Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışmaları (TURDEP-I ve II) karşılaştırıldığında; Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı, 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'unun diyabetli olduğu görülmüştür. Obezite sıklığı %32 bulunmuştur. 1998'den 2010'a dek diyabet sıklığı %90, obezite ise %44 artmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre; 2015 dünyadaki diyabetli sayısı 415 milyondur ve 2040 dünyadaki diyabetli sayısı 642 milyon olarak tahmin edilmektedir. 11 yetişkinden 1'i diyabetlidir ki bu 415 milyon kişi demektir. 2 diyabetli yetişkinden 1'ine (%46,5) teşhis konulmamış yani diyabetli olduğunu bilmemektedir. Küresel sağlık harcamalarının %12'si (673 milyar ABD Doları) diyabete harcanmaktadır. 7 doğumdan 1'i gestasyonel diyabetten etkilenmektedir. Diyabet hastalarının %75'i düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde yaşamaktadır. 542,000 tip1 diyabetli çocuk hasta mevcuttur (3, 4).

Metabolik sendrom, insülin direnci temelinde ortaya çıkan, kardiyovasküler hastalık riskinin artışı ile ilişkili olan bir risk faktörü topluluğudur. Dünya genelinde, obezite ve diyabet prevalansındaki artışla yakından ilişkili olarak, metabolik sendromlu hasta sayısında da ciddi artış gözlenmektedir.

İnsülin direnci ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki karmaşık ve henüz net olarak aydınlatılamamış olsa da özellikle aşıkâr hipotiroidi ve aşıkâr hipertiroidi ile insülin direncinin ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Diyabet hastalarında tiroid hastalığının prevalansı genel popülasyondan çok daha yüksektir (5).

Araştırmada 2015-2017 yıllarında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi endokrin ve aile hekimliği polikliniklerine tiroid hastalığı ön tanı, takibi için ve kilo verememe şikâyeti ile gelen, gebelik ve psikiyatrik hastalığı olmayan, 18-85 yaş arası 2000 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. 301 hasta seçildi. Çalışma ile ilgili olarak Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı, tedavi durumları, laboratuvar sonuçları (TSH, sT4, sT3, anti-TG, anti-TPO, APG, HbA1c ve bazal insülin) kaydedildi. Hastaları tanı ve tedavilerine göre hipotiroid, hipertiroid ve ötiroid olarak ayırıldı. HOMA-IR değerleri hesaplandı.

İnsülin direnci, diyabet ve sonrasında kardiyovasküler komplikasyonların gelişimi açısından en önemli risk faktörü sayılır. Tiroid hormonları majör termojenik hormonlardır ve aktivitelerindeki herhangi bir bozukluk karbonhidrat metabolizmasını ciddi olumsuz etkiler. Bu gerçeklerle bağlantılı olarak çalışmanın amacı; tiroid bozukluklarının insülin direnci ile bir ilişkisinin olup olmadığını incelemek ve diyabet veya kardiyovasküler hadiseler gelişmeden önce aile hekimlerinin neler yapabileceğini araştırmaktır.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD TARİHÇESİ

Tiroide ilk kez M.Ö. 4000'de Mısır Uygarlığı yazıtlarında rastlanmıştır. Antik Yunanda 'kalkan biçimli' manasına gelen "thyreoides" kelimesinden köken almıştır. Guatr ise Latince 'guttur' boğaz kelimesinden köken alır ve tiroid bezinin büyümesi anlamına gelir. Tiroid bezinde büyüme MÖ. 2700 yılından beri bilinmekte olup guatr terimi ilk kez Heironymus Fabricius adlı bir İtalyan anatomist tarafından kullanılmıştır. 'Tiroid bezi' terimi ise ilk kez Thomas Warton'nun Adenographia isimli eserinde kullanılmıştır.

Hipertiroidizm veya egzofthalmik guatrın tarifini Parry (1786), Graves (1835) ve Basedow (1840), hipotiroidiyi Curling (1850) ve Gull (1875) tanımlamıştır (6). Emil Theodore Kocher, 1909 yılında tiroid bezinin cerrahisi alanındaki çalışmalarından dolayı Nobel Tıp Ödülüne layık görülmüştür (7).

2.2. TİROİD ANATOMİSİ

Boynun alt ön kısmında C5-T1 vertebralar arasında, H veya U şeklinde olan tiroid iki adet lateral lob ve bunları birleştiren isthmustan oluşur. Larenks ve trakeanın üst dörtte üç kısmını çevreler. Lateral lobların boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı ise 2-4 cm, istmus 0.2-0.6 cm'dir. Tiroidin superiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kas, önünde sternotiroid ve sternohyoid kaslar bulunur. %30 kişide hyoide uzanan piramidal lob vardır (8). Erişkinde 15-20 gr, yeni doğanda 1,5 gr'dır.

İki kapsülden biri kapsula fibroza beze sıkıca yapışmıştır ve içe septalar şeklinde uzanır. Lamine pretrakiyalis adlı dış kapsül ise fasya servikalisin devamıdır ve tiroidi çevre yapılarla tutundurur. Yutkunurken tiroidin yer değiştirmesi bu komşuluktandır. İki kapsül arasında paratiroid bezi ve a. tiroidea inferior ve n. larengius recurrens bulunur (7). Dış kapsül posteriorda ince ve gevşek olduğu için tiroid sıklıkla posteriora büyür (9).

Kanlanması zengin tiroidi eksternal karotid arterin dalı superior thyroid arter ve subklavian arterin dalı inferior thyroid arter besler.

Tiroidin veni v.thyroidea superior ve v.thyroidea media ile v.jugularis internaya, v.thyroidea inferior ise v.brachiocephalica'ya dökülür.

Tiroidin lenfi, nodi lymphatici prelaryngeales'e, paratracheales'e, nodi lymphatici cervicales'e ve bir miktar da direk ductus thoracicus'a taşınır (10).

Sempatik lifleri süperior, orta ve inferior servikal ganglionlardan çıkar ve tiroidi besleyen damarlara eşlik ederek dokuya ulaşır. Parasempatik lifler n vagus'un, kardiak ve laringeal dalları ile süperior larengial sinir ve inferior larengial sinir olarak tiroide ulaşır. Süperior larengial sinirin küçük dalı, süperior tiroid arteri çaprazlar. Cerrahi sırasında yaralanırsa larenks kasları (cricothyroideus kas hariç) etkilenir ses kısıklıkları olabilir (11).

2.3. TİROİD EMBRİYOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ

Tiroid sadece endokrin işlevli organların en büyüğüdür ve yapısı benzersizdir. Endoderm ve ektoderm kökenlidir. İlk tomurcuk, gestasyonun 3. haftasında ilkel farenks tabanındaki endoderm orijinli hücrelerden gelişir. Bu taslak, gelişen hyoid ve larenks kıkırdaklarının ventralinden geçerek aşağı iner. Boyundaki yerine gelmeden önce geçici bir süre tiroglossal kanal ile dile bağlıdır. Tiroglossal kanal genellikle 6. haftada kaybolur. Sadece proksimal kısmı, dil ortasında ufak bir girinti olan foramen çekum kalır. Bazen de distal kısmı piramidal lob olarak kalabilir. Embriyolojik süreç, tiroidin ektopik yerleşimlerini, thyroglossal kanal kistlerini ve fistüllerini açıklamayı kolaylaştırır.

Tiroid divertikulumunun içi boşken bir süre sonra gelişen 2. ve 3. trakea halkalarının önünde, isthmus ile bağlı sağ ve sol loblu solid bir yapı haline gelir. Foliküller ilk lateral loblarda gelişir ve tiroid 11. haftada kolloid üretmeye başlar (12).

Histolojik olarak; foliküler hücreler, kolloid, interstisyel doku, C hücreleri ve lenfoid hücrelerden oluşur. Temel hücre, kolloid üreten foliküler hücredir. Tiroid folikülü, bezin fonksiyonel birimi ve koloidin depolandığı yerdir. Folikül içerisinde hormon sentezi gerçekleşir. Foliküler ücreler arasında birleştirici kompleksler bulunur. Sitoplazması ince granüler, soluk bazofilik karakterdedir. Tiroid folikül hücreleri polarizedir ve bazolateral yüzeyleri kan dolaşımına, apikal yüzeyleri folikül boşluğuna bakar. Nukleus olağandır. Geniş bir endoplazmik retikulum, apikal yerleşimli golgi aygıtı, sitoplazma boyunca dağılmış lizozom ve mitokondriler vardır. Kolloid aktif folliküllerde bazofil, inaktiflerde ise zayıf bazofil veya asidofil boyanır. Hücrenin folikül boşluğuna bakan yüzeyi parmaksı çıkıntılar içerir. TSH uyarısı ile bu parmaksı çıkıntılar artar ve lümeninden alınan kolloidi içeren birçok kesecik ortaya çıkar (13). C hücreleri, ektoderm orijinli nöral kresten farklılaşır ve kalsitonin salgılar. Bu hücreler endodermal orijinli olmayan tek endokrin hücrelerdir. C hücreleri intrafolliküler boşlukta, tiroidin üst 1/3 ile alt 2/3 kesişim alanında daha yoğun bulunur. Folikül lümenine sınırları yoktur ve mitokondri içeriği zengindir. Lenfoid hücreler ise stromada dağınık küçük kümeler olarak bulunur (12).

2.4. TIROID FİZYOLOJİSİ

Tiroglobulin(TG) endoplazmik retikulum ve golgi aygıtında üretilip lümene salınan 335.000 dalton molekül ağırlığında büyük bir iyodoproteindir. Lümen içi koloidin en önemli proteinidir. Tiroid hormonlarının sentezi ve depolanması için bir matris ortamı sağlar (14). Oral alınan iyodürün emilimi klorür ile aynıdır. Çoğu böbreklerden hızla atılan iyotun, yaklaşık %10-25'i seçici aktif transportla hücrelerin bazolateralindeki sodyum-iyot simporter ile tiroide alınır. Bu aşama TSH kontrolündedir. Gravesde iyot tutulumu %70-90'a çıkarılabilir (8). Tiroid hormon sentezindeki hız kısıtlayıcı basamak iyotun uptake basamağıdır. İyot tiroperoksidaz ile aktive edilir. Aktive iyot tiroglobulin üzerindeki tirozin bakiyelerine bağlanır. İhtiyaç halinde folikül hücreleri tarafından endositozla alınarak diiyodotirozin ve monoiyodotirozin halinde parçalanır. İyotlanmış iki tirozin molekülünü tiroperoksidaz veya coupling enzim katalizler ve T3, T4 oluşur. Tiroidin aktif hormonlarının %93'ü tiroksin (T4) ve %3'ü triiyodotironin (T3)'dir. Fakat T4'ün çoğu, dokularda birkaç gün içinde deiyodine olur ve 4 kat daha aktif olan T3'e dönüşür. T3 dolaşımında daha az bulunur ve yarılanma ömrü daha kısadır . Tiroksin adeta T3'ün prohormonu veya rezervuarıdır (15).

T3, T4 %70 tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), %20 albümin ve biraz da tiroksin bağlayıcı pre albumin ile taşınır. T3 ve T4'e afiniteleri yüksektir ve dokulara serbestleşmeleri yavaş olur (16). T4, T3 e göre 10-20 kat daha çok ve daha sıkı bağlanır. Serbest kısımları hücrelerde metabolik aktivite gösterir. Serbest T4 (sT4), total T4'ün %0.02-0.05'sidir. Serbest T3 (sT3), total T3'ün %0,1-3.0'idir (17). T4'ün yarısının hedef hücrelere geçişi 6 günde, T3'ün ise 1 günde olur. Yine T4 daha fazla olmak üzere hücre içi proteinlere bağlanırlar. Hedef hücrede günler, haftalar içinde yavaşça kullanılırlar. T3, tiroid reseptörlerine daha güçlü bağlanır ve yarışarak bağlanma bölgelerini kolaylıkla tutar (16).

Tiroid hormonları oksijen tüketimini, protein, karbonhidrat ve vitamin metabolizmaları üzerinden büyüme, gelişme ve metabolizmayı düzenler. Yetişkin dönemde sadece metabolizmaya olan etkileri devam eder. Hedef dokuların katekolaminlere hassasiyetini artırır, bazal ısı düzenlenmesini sağlar. Oksijen tüketimi ve ısı üretimini büyük olasılıkla Na-K ATPaz üzerinden arttırmaktadır Katekolaminler hipotiroidide azalmış veya normal, hipertiroidide artmış olarak bulunur. Tiroid hormonları beta adrenerjik reseptör ekspresyonunu arttırır. T3, T4 guanozin trifosfat bağlayıcı proteinin, Gs uyarıcı alt grubunun yapımını da arttırır (18). Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye karşı fizyolojik yanıtın devamlılığını sağlar. Hipertiroidide artmış oksijen ihtiyacını karşılamak için eritropoez artar. Eritrositlerde 2-3 difosfoglisarat artarak dokulara oksijen verilmesi kolaylaştırılır.

Hipertiroidide motilite artarken, hipotiroidide motilite azalır. Osteoklast ve osteoblastların aktivasyonunu sağlayarak iskelet ve kas sisteminin normal gelişimini sağlar. Kemik rezorbsiyonu ve formasyonunu arttırdıklarından hipertiroidi durumunda osteopeni, hiperkalsemi ve hiperkalsüri görülebilir. Hipertiroidide kas dokusunda kayıp, hareketlerinde hızlanma olur. Maternal hipotiroidi fetüste beyin gelişimini bozar ve mental retardasyona yol açabilir. Tiroid hormonları protein döngüsünü, glikojenolizi ve glukoneojenezi uyarır. Hepatik glukoneojenezi, glikojenolizi ve intestinal glukoz emilimini artırır. Kolesterol sentez ve degradasyonu artar, yağ asit sentezini uyarır, yağ dokuda katekolaminlerle indüklenen hormon-sensitif lipazı uyararak lipolizi artırır. Tiroid hormonları kalp hızını ve kontraktileti düzenler (15).

2.5. TIROIDİN TANISAL YÖNTEMLERİ

Hangi hastalar taranmalıdır konusu hala tartışmalı olmakla beraber; Amerikan Tiroid Birliği ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği, 2012 klavuzlarında taramanın 60 yaş üstündekilerin, paroksizmal atriyal fibrilasyon, yeni tanımlı atipik ve hızlı seyirli demans hastalarının taranmasını önermektedir.

Tanı için anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testlerini birlikte değerlendirmek gerekir. Sürecinden bağımsız olarak, tüm tiroid hastalıkları, üç fonksiyonel durumdan birinde bulunur: hipotiroid, hipertiroid veya ötiroid durum. Hastada bunlardan herhangi biri geçici, durağan veya ilerleyici olabilir. Tiroid fonksiyon testleri hem hastalığın kanıtı değildir hem de etyolojiye bağımlı değildir.

Hasta tiroidde kitle şikayetiyle bile gelse ilk olarak TSH ve sT4 istenir (19). Tiroid uyarıcı hormon (TSH) ön hipofizden pulsatil salgılır. α ve β alt ünitelerden oluşur. α subünit, LH, FSH, hCG'nin α subunitleri ile aynıdır. β subunit ise TSH'a özgüdür. Hipotalamusdan salgılanan tirotropin serbesletici hormon (TRH), T3 ve T4 TSH'ın aktivitesini düzenler. Yaşın bu düzenlemeye olumsuz bir etkisi olmaz (20). Total tiroksin, Total triyodotironin düzeyleri taşıyıcı protein konsantrasyonlarındaki değişikliklerden etkilenir. Serbest tiroksin (sT4) düzeyi en iyi özel laboratuvarlarda 'equilibrium' diyalizi ile ölçülür. Klinik pratikte immünoimetrik yöntemlerle ölçülür. Anti tiroglobulin antikor (anti-TG), otoimmün tiroiditlerde %50- %70, Gravesde %20- %40 oranında pozitif saptanır. Duyarlılığı düşüktür. Anti tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO) pozitif çoğu hastada anti-TG de yüksek olduğundan rutin olarak bakılması önerilmez. anti-TPO, gravesde %65- %80, hashimoto tiroiditinde ise %90 üzerinde pozitif saptanır. TSH reseptör antikorları (TSHRAb) tiroid

stimüle eden antikor ve tiroid bloke edici antikor diye iki çeşidi vardır. Genellikle 1,5 IU/l üzerindeki değerler pozitif kabul edilir.

Ultrasonografi, toplum taraması için önerilmez ama muayenede anormallik saptanan, malinite riski olan, servikal lenfadenopatisi olan her hastaya yapılmalıdır. Kitlenin kistik, solid veya mikst olup olmadığı, maliniteye işaret eden ultrasonografik bulgular araştırılır.

Nükleer görüntülemelerde İyot131, iyot123 veya Tc99m ile bezin aktivitesi değerlendirilir. Toksik, otonom nodüller hiperaktif, kistler ve nonfonksiyone nodüller inaktif, normal doku homojen hipoaktif görüntü verir.

Bilgisarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme seçilmiş hastalarda malinitelerin preoperatif ve postoperatif takipleri için yararlı olabilir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi, tiroid kitlelerini histolojik değerlendirmede ultrason kılavuzluğunda yapılan invaziv ama hemen hemen ağrısız bir işlemdir (19).

2.6. HİPERTİROİDİ

Hipertiroidi klinikte ikiye ayrılır. Subklinik hipertiroidi: TSH <0,5 mIU/L, normal T3, T4'ü ifade eder. Aşıkâr hipertiroidi; baskılanmış TSH ile birlikte yüksek T3, T4'ü ifade eder. Genellikle hipermetabolik bir durumla uyumlu taşikardi, geniş nabız basıncı, sistolik hipertansiyon, ateş, titreme, sıcak nemli cilt, anksiyete, hiperaktivite, ishal, kilo verme gibi semptomlar vardır (16). TSH <0.1 mIU/ml ise atrial fibrilasyon veya atrial fibrilasyon riski varsa ve/veya 60 yaş üstünde ise ve/veya kanıtlanmış osteoporoz veya osteopenisi varsa tedavi edilir. TSH 0.1- 0,5 arasında olanlar, 3–6 aylık periyodla takip edilir. Taşikardi, çarpıntı, anksiyete gibi semptomlar β bloker, osteoporoz/osteopeni bisfosfonat ile tedavi edilir. Tüm subklinik hipertiroidi vakalarında iyot alımının kısıtlanması gerekir. Cerrahi ve radyoaktif iyot ile ablatif tedavi kararı için etyolojik neden göz önüne alınmalıdır. Etiyolojiden otonom toksik nodül, toksik multinodüler guatr (Plummer hastalığı), faktiyöz hastalık (Munchausen hastalığı), iyatrojenik, Graves hastalığı, akut tiroidit, TSH üreten hipofiz adenom sorumludur (22).

Graves hastalığı, hipertiroidinin en yaygın nedenidir. TSHRAb antikorları hormon sentezini uyarır, TSH üretimi baskılanır ve 0.1 mIU /ml'nin altında kalır. Sıklıkla hipermetabolik semptomlar veya guatr ile gelir. Graves 'in 5 bulgusu: guatr, tirotoksikoz, oftalmopati, lokal miksödem ve tırnaklarda çomaklaşmadır. Klinik, tirotoksikoz veya tiroid fırtınası olabilir. Semptomatik tedavi yanında metimazol 10–40 mg/gün veya propiltiyourasil 100–300 mg/gün

dozlarında verilir. Semptomlar kontrol altına alındıktan ve ötiroidi sağlandıktan sonra, uzun dönem tedavi planlanır. Antitiroid ilaçların kaşıntı, deri döküntüsü, artralji gibi minör ve agranulositoz, toksik hepatit, kolestatik sarılık, vaskulit gibi ciddi yan etkileri görülebilir. Uzun dönem tedavide 3 seçenek vardır: Antitiroid ilaç, iyot 131 veya total tiroidektomi ile tiroid ablasyonu ve üçüncü seçenek, kendiliğinden iyileşme ihtimalini gözeterek 6 ay 1 yıl antitiroid ilaçların denenmesidir (23).

Otonom tiroid nodülleri ve TMNG, hipermetabolik bir durum veya tiroide kitle olarak karşımıza çıkar. İyot eksikliği olan bölgelerde daha sık görülür ve tirotoksikoz vakalarının yaklaşık %60'ını oluşturur. Bu tümörler nadiren habistir. Tiroid supresyon tedavisi sonrası cerrahi uygulanır. Uzun dönem sonuçlar mükemmeldir. TMNG'li hastalar ve ameliyatı tolere edemeyecek hastalar için iyot 131 ile ablasyon yapılabilir.

Faktisyöz hipertiroidi, bilerek eksojen T4 alımının olduğu faktiyöz ve iyatrojenik hipertiroidizm gözden kaçabilir. Bunlarda TSH süprese ve genellikle düşük normal aralıktadır. Ağrısız, sporadik tiroiditi taklit ederler.

Santral hipertiroidi, yüksek TSH ve yüksek sT4 seviyeleri, santral hipertiroidi veya tiroid hormon direnci sendromu ile uyumludur. Bu durumda TSH üreten tümör varlığı açısından hipofiz değerlendirilmelidir (16).

Tirotoksikoz, yüksek T4 ve/veya T3'ün neden olduğu hipermetabolizm ve hiperaktivite şeklindeki fizyolojik bir süreçtir. Yalnızca aşırı hormon üretiminden kaynaklanmaz ve bu nedenle gerçek bir hipertiroidi durumunu temsil etmeyebilir. Çoğunlukla neden yüksek T4'tür, ancak %2-4'ünde yüksek T3 olabilmektedir. Spontan tirotoksikoz %60-90 oranıyla en sık gravesden olur. İkinci sırada, genellikle kliniği olmadan T4 ani artışının olduğu geçici, sessiz postpartum tiroidit yer alır (24).

Hipertiroidi semptomları genellikle sempatoadrenal aktivite artışına bağlıdır. Yaşlılarda muhtemelen β -adrenerjik reseptörlerin duyarsızlaşması nedeniyle bazı semptomlar siliktir (20). Yaşlılarda dispne, kilo kaybı ve proksimal kas güçsüzlüğü, dinlenme taşikardisi, geniş nabız basıncı, egzersiz intoleransı ve %5-15 sıklıkla atriyal fibrilasyon görülür (25). Periferik direncin azalması, kardiyak dolum sürelerinin azalması, kan hacminin artması ve sıvı tutulumu, iskemik konjestif kalp yetmezliği, atriyal flutter, paroksizmal supraventriküler taşikardi, prematüre ventriküler atımlar ve ventriküler fibrilasyon, tirotoksikozun nadir komplikasyonlardır.

Apatitik tirotoksikoz nadirdir. Belirtileri; ilgisizlik, letarji, psödodemans, kilo kaybı ve depresif ruh halidir. Genellikle taşikardi, aşırı yeme, terleme, sıcak cilt veya guatr belirtisi olmayan yaşlı hastalarda görülür (26). Depresyon veya bunama ile karışır, atlanması kolaydır.

Tiroid fırtınası, organ yetmezliğine gidecek kadar hipermetabolik bir durumun yaşandığı, şiddetli, seyrek ama %75 mortal bir tirotoksikozdur. Hızlı tanı ve tedavi esastır. Tanı TSH, T4 veya T3 seviyelerinden bağımsız klinik bir tanıdır. Genellikle, tirotoksik durumu maskeleyen başka bir bozuklukla ortaya çıkar. Klinik, yüksek ateş, taşikardi, gastrointestinal disfonksiyonu (bulantı, kusma, ishal, sarılık) ve merkezi sinir sistem işlev bozukluğu (belirgin hiperirritabilite, anksiyete, konfüzyon, apati, koma) şeklindedir. Guatr, ateş ve belirgin taşikardi ile başvuran hasta tiroit fırtınasındaymiş gibi düşünölmelidir (27).

2.7. HİPOTİROİDİ

Hipotiroidi, vücut gereksinimlerinin karşılanamadığı hipometabolik bir durumdur. Subklinik hipotiroidide TSH>4 mIU/L T3, T4 normaldir. Aşıkâr hipotiroidide TSH >10 mIU/L T4 ve/veya T3 düşüktür. Miksödem komada TSH>10 mIU/L, T3, T4 düşük ve organ yetersizliği vardır. Primer nedenler arasında en sık diyetle iyot yetersizliği, hashimoto tiroiditi (batıda en sık neden), tiroid cerrahisi, özellikle baş ve boyun bölgesine radyasyon maruziyeti, viral enfeksiyon, hipofiz yetmezliği vardır.

Klinikte kolay yorulma, kilo artışı, kabızlık, mensturasyon düzensizliği, galaktore, kas krampları, kuru deri, el ve yüzde şişlik, gode bırakmayan ödem, ses kısıklığı, derin tendon reflekslerinde azalma, kılıarda azalma, bradikardi, voltaj düşüklüğü, pulmoner ve perikardial sıvı, hipertansiyon, solunum azalması, hiperkapni, hipoksi, GFR azalması, hiponatremi, anemi, soğuk intoleransı gibi semptomlar vardır.

Hashimoto tiroiditi, stromada ilerleyici fibrozis yapan anti-TPO (asıl sorumlu) ve anti-TG antikorlarından kaynaklanır. Tanı artmış TSH, düşük normal veya düşük sT4 ve anti-TPO varlığına dayanır Hashimoto tiroiditi 10-14/1 oranıyla en çok kadınlarda görülür. Hashimoto genellikle beşinci dekadda tanı alır ve ilerleyicidir. Replasman tedavi verilir (19).

Santral hipotiroidi, diğér adıyla sekonder hipotiroidi, hipofiz yetersizliğinden kaynaklanan nadir bir hastalıktır. Hipermetabolik belirtisi olmayan, düşük sT4'lü bir hastada düşük veya sıfır TSH düzeyleri varsa tanı konur. Hasta hipofiz yetmezliği açısından değérlendirilmelidir.

Postpartum, sporadik veya subakut tiroidit'de hasarın derecesiyle ilgili geçici hipotiroidik bir durum olur ve takiben düzelebilir. Bunlarda tedavi genellikle gereksizdir, ancak semptomatik hastalara düşük doz replasman verilebilir.

Hipotiroidi L-tiroksin ile tedavi edilir. İyatrojenik hipertiroidizmden korunmak için TSH 1.0 mMU/L'nin üzerinde tutulmalıdır (28, 29).

Tiroidit: Viral etyolojili subakut granümatöz tiroidit, bakteriyel etyolojili enfeksiyöz tiroidit, radyasyon tiroiditi ve travmaya bağlı tiroidit gibi palpasyonda ağrılı, hassas formlar vardır. Palpasyonda ağrısı olmayan grupta; sessiz tiroidit, postpartum tiroidit, ilaç kaynaklı tiroidit, fibröz tiroidit ve hashimoto tiroiditi vardır (23). Tiroidin lenfositik infiltrasyonu, tiroit mimarisinde bozulma yapar, depo tiroksin dolaşıma sızar ve geçici olarak hipermetabolik semptomlara neden olur. Erken dönem tetkiklerde sT4 seviyesi yüksek normal çıkar. Hasarın derecesine ve süresine bağlı olarak TSH değişebilir. Kural olarak, akut tiroidit kısa bir süreçtir ve T4 depoları hızla tükenir. Birkaç hafta arayla kademeli T4 düşüşü ve sonunda normal T4 seviyesi izlenir (16).

Subklinik hipotiroidinin gerçek klinik bir durum olup olmadığı tartışmalıdır. TSH 10 mIU/L'den düşük ve sT4 ve sT3 normal olabilir veya TSH 4 mIU/L ile 10.0 mIU/L arasında ve sT4 normal olabilir. Bu iki durumda iken hasta asemptomatik veya minimal semptom gösteriyorsa subklinik hipotiroidi diye tanımlanır. Subklinik hipotiroidi hastalarının her yıl %3-5'i aşikâr hipotiroidiye ilerlemektedir. Bunların çoğu erken dönem hashimoto hastasıdır. Amerikan Tiroid Birliği 60 yaş üzerindeki tüm yetişkinlerin taranmasını, subklinik hipotiroidi tedavisini önerir. TSH değeri 4.5 ve 10 mIU/L arasında anti-TPO pozitif olan veya aterosklerotik vasküler hastalık öyküsü ve hipotiroidi semptomları olan bireyler için tedavi yapmayı önerir (19).

2.8. TİROİDİN ANATOMİK HASTALIKLARI

Guatr, tiroidin en yaygın anatomik hastalığıdır ve başlıca nedeni iyot eksikliğidir. Basit guatr yeterli iyot alımında oluşursa, hastalıkta güçlü bir genetik bileşen olduğu öngörülür. İyot yetersizliğinde aşırı tirotropin üretimi, glandüler hipertrofi ve hiperplaziye neden olur. Graves hastalığında da TSHRAb ile uyarılan tiroidde kontrolsüz kolloid üretimi olur. Hipotiroidizmle ilgili guatr çoğu kez, ötiroid dozlarda replasman yapıldıktan 6 ay-1 yıl sonra küçülür. Guatr küçülmezse, eksizyon gerekebilir (30).

Nodüller, çevre tiroid parankiminden farklı ve radyolojik olarak ayrılabilen lezyonlardır. Palpe edilebilen nodul sıklığı %3-7 iken, ultrasonografide tespit edilen nodul sıklığı %20-76 arasında rapor edilmektedir. 1.0 cm'den küçük nodüllerde malinite insidansı %0,5'den düşüktür ve bunlar genelde rastlantısal olarak bulunur. Laboratuvar ve fizik muayene negatif hastalara yıllık takip önerilir. Muayene sırasında palpe edilebilen veya ultrasonografide $\geq 1,0$ cm olan nodül daha fazla değerlendirmeyi gerektirir (31).

Tiroid maliniteleri, tüm kanserlerin %2'den azını oluşturur ve genellikle agresif değildir. Papiller karsinom %80, folliküler karsinom %5 sıklıkla görülür. Undiferansiye ve anaplastik karsinom %10'dan az, medüller karsinom %5'den az sıklıkta görülür (32). Tiroide metastaz yapan en yaygın kanserler göğüs, akciğer, böbrek ve lenfoid kökenlidir.

2. 9. İNSÜLİN DİRENCİ

Glukoz hemostazı; glukoz alımı, üretimi, kullanımı ve depolanmasındaki dengeyi anlatır. İnsülin, bu dengenin en önemli aktörü, büyüme ve gelişme için gerekli major hormondur (33). Pankreas β hücrelerinde 86 aminoasitli pre-proinsülin. İlerleyici proteolitik aktivite ile proinsüline dönüştür. Proinsülin yapısal olarak insülin like growth faktör 1 ve 2 ile benzerdir ve insülin reseptörlerine zayıfca bağlanabilir. Proinsülinde olgun insülin ve c-peptid oluşur. Birlikte depolanır, birlikte salınırlar. c-peptid daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir ve insülinin eksojen veya endojen kaynaklı olduğunu saptamak için ölçülür. İnsülinle beraber amylin de üretilir ve T2DM'de β hücrelerinde bulunan başlıca amiloiddir. İnsülin sekresyonu pulsatıldır. Her 10 dakikada bir küçük salınımlara 80-150 dakikada bir büyük salınımlar eklenir. GIS nöroendokrin hücrelerinden salınan inkretinler (Glukagon like peptide-1) insülin salınımını artırır. İnsülinin %50'si karaciğer tarafından yıkılır. İnsülin hedef hücrede tirozine kinazı aktive eder. İntraselüler sinyal molekülleri bir dizi fosforilasyon ve defosforilasyona uğrayarak insülinin geniş metabolik ve mitogenik etkilerine aracılık eder (8). İnsülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokulara taşıyarak, glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere, okside olmasını sağlar.

'İnsülin direnci' kavramını ilk kez 1936'da Himsworth insüline duyarlı ve insüline duyarlı olmayan iki çeşit diyabetik hastayla gündeme getirmiştir. 1980'lerde Dr. Gerald Reaven obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştü ve 'insülin direnci sendromu' diye adlandırmıştır (34, 35). İnsülin direnci,

insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolması olayıdır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi oluşur. Bu özellik insülin direncinin en önemli tablosudur. İnsülin direnci genelde hiperinsülinemi ile birlikte, fakat her zaman hiperglisemi ile seyretmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir

Sağlıklı nüfusta %25, bozulmuş glukoz toleransında %60 ve T2DM olanlarda %60-75 oranında insülin direnci görülür (36, 37).

İnsülin direncinin patofizyolojisinden preresptör, reseptör ve postreseptör düzeyindeki birtakım eksiklikler, hatalar sorumlu tutulur.

Preresptör düzeyinde; insülin genindeki mutasyonlar sonucu, anormal defektif insülin molekülleri oluşur ya da proinsülin-insülin dönüşümü tam olmaz ve anormal β hücre salgı ürünleri ortaya çıkar. Dolaşımdaki kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin gibi hormonlar ve serbest yağ asitleri, anti insülin antikörleri ve insülin reseptör antikörleri insülinin etkisini antagonize ederler. İskelet kası kan akımında ve kapiler endotel hücrelerde bozukluklar da preresptör düzeyinde insülin direncine neden olur (38).

Reseptör afinitesini bozan mutasyonlar veya reseptör sayısının azalması sonucu reseptör düzeyinde insülin direnci oluşur. İnsülin reseptörlerindeki mutasyonlardan kaynaklanan 2 tip insülin direnci sendromu vardır. Tip A'da, genç bayanlarda hiperinsülinemi, obezite ve hiperandrojenizm vardır. Tip B'de, orta yaş bayanlarda ciddi hiperinsülinemi, hiperandrojenizm ve otoimmün bozukluklar vardır. Tip A da patofizyoloji pek açık değilken Tip B de insülin reseptörlerini hedef alan otoantikörler vardır (39).

Postreseptör düzeyinde; insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması, insülin reseptör sinyal iletimindeki bozukluklar veya glukoz fosforilasyonunda ve transportunda azalma en önemli insülin direnci mekanizmasıdır (38).

Patofizyolojiyi açıklamaya çalışan lipid merkezli hipotezde; yağ metabolizmasındaki bozuklukların FFA birikimi yapıp oksidasyon mekanizmalarını tetiklediği düşünülmektedir. Düşük yoğunluklu ama uzun süren oksidasyonun toplam etkisi ve anti oksidan kapasitenin düşmesi pankreasta selüler apoptoza yolaçar (40),

İnsülin direnci ve T2DM'de çevresel toksinlerin patogenezdaki etkisi yeni yeni çalışılmaktadır. Polikarbonate ve epoxy reçinelerinin üretiminde kullanılan ve özellikle yiyecek içecek kutularında bulunan bisphenol (41), hava kirliliği, organik arsenik suçlanmıştır (42). Kalıcı organik kirleticiler ki bunlar oldukça lipofilik, doğada yok oluşları 7-10 yılı

bulan, besin zincirinde biyomagnifikasyonun nedeni olan bir grup bileşiklerdir. Böcek ilaçları, çözücüler, deniz ürünleri başlıca kaynaktır (43).

İnsülin direnci ile ilişkili anormallikler; bozulmuş glukoz toleransı, anormal ürik asit metabolizması, dislipidemi, sempatik sistem aktivasyonu, böbrek Na tutulumunda artış, endotel disfonksiyonu, plasminogen aktivator inhibitör-1 artışı, fibrinojen artışı, erkekte testosteron düşüklüğü şeklindedir (44).

İnsülin direncinin birçok ölçüm yöntemi vardır: Geniş grupları taramak gerektiğinde, açlık insülin, glukoz ve c-peptid oranları kolay, ucuz ve pratik bir seçenektir. OGGT sırasında insülin değerlerini ölçmek başka bir seçenektir.

Glukozun sürekli infüzyon modelinde, hastaya glukoz infüzyonu başlanarak belli aralıklarla glukoz, insülin, c-peptid düzeyi ölçülür ve ortalamalarından β hücre fonksiyonu ve insülin direnci değerlendirilir.

İnsülin tolerans testinde; 12 saatlik açlık sonrası kan örneği çalıştırılır ve parenteral kısa etkili insülin verilir. Sonra 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden glukoz yarılanma ömrü Least Square Analysis yöntemi ile bulunur.

Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi, periferik insülin direncini belirlemede altın standart testtir. Testte, hiperinsülinemi yaratarak, normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızı saptanır. İnsülin direnci varsa glukoz kullanım hızı azalmış bulunur. Özel ekipman ve deneyim gerektiren bu İnvaziv yöntem rutinde değil, araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir (45).

Homeostasis model assesment-IR (HOMA-IR), açlık insülini ($\mu\text{u/ml}$) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405 denklemiyle hesaplanır. HOMA sonuçlarının hiperinsülinemik öglisemik klemp, açlık insülin konsantrasyonu ve hiperglisemik sonuçları ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Geniş popülasyonlara uygulanabilir bir testtir (46).

2.10. İNSÜLİN DİRENCİ VE TİROİD BOZUKLUKLARI

Tiroid hormonları, büyüme hormonu, glukokortikosteroidler, katekolaminler, parathormon, aldersteron, glukagon ve somatostatin gibi kontr insülinler hormonlardır. Tiroid hormonlarının içinde olduğu enerji hemostazı kuşkusuz metabolik her olayda önemini korur. Fazlalığı da eksikliği de karbonhidrat metabolizmasını bozar (47).

Tiroid hormonları hepatositlerde insüline zıt çalışır. Hipertiroidide bozulmuş glukoz metabolizmasından insülinin karaciğerdeki etki mekanizmaları sorumlu tutulmuştur. Aynı şekilde periferde insülin duyarlılığının azalması ve anormal insülin salınımı da suçlanmaktadır. Periferik dirençten adipositlerden salınan interleukin-6 ve TNF- α gibi adiponectinlerin artışı sorumlu tutulmaktadır. Nitekim hipertiroidili kadınlarda bunların yüksekliği gösterilmiştir. Aşikâr hipotiroidi insülin direnci gelişimi için bir risk faktörüdür. Hipotiroidide sindirim sisteminden glukoz emilimi yavaşlar, adrenerjik aktivitedeki azalma sonucunda karaciğer ve kasta glikogenolizis, glikoneogenesis azalır. Periferdeki dirence sekonder, tokluk ve açlık insülin artışı olur (48, 49).

2.11. İNSÜLİN DİRENCİ VE T2DM

Diyabet; farklı genetik, etiyolojik, immünolojik etkiler sonunda glukoz intoleransı ve hiperglisemi ile sonuçlanabilen patofizyolojik mekanizmaları ile heterojen bir hastalık grubudur. Diyabette insülin eksikliği ve/veya periferik insülin aktivitesinde bozulma olur.

T2DM patofizyolojisinde periferik dokularda insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücrelerinde glukoz tutulumu azalmıştır. Pankreas, hiperglisemiye yanıt olacak yeterli insülini salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Kontr-insülinler sistem hormonlarından kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin bu artışa aracılık eder. Bu kısır döngü sonunda insülin direnci T2DM'a dönüşür.

Daha önce 'sınırdaki diyabet' ya da 'latent diyabet' diye anılan 'bozulmuş glukoz toleransı' ve 'bozulmuş açlık glukozu' artık 'Prediyabet' olarak kabul edilmektedir. Prediyabet T2DM un tedavi edilebilir bir habercisi olarak görülmektedir (50).

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, HbA1c %5,7-6,4 (39-46 aralığında bulunan bireylerin 'diyabet açısından yüksek riskli' olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir. Çeşitli toplumlarda ve bu arada Türk toplumunda yapılan TURDEP-II çalışması gibi çalışmalar da bunu desteklemektedir. TURDEP-II'ye göre erişkin diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı görülmüştür. 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetlidir. TURDEP-I'de ise %10'nun üzerindeki diyabet sıklığı 45-49 yaş grubunda başlamaktaydı (3).

Egzersiz azlığı, santral obezite, rafine karbonhidrat ve doymuş yağlı ve düşük lifli beslenme insülin direnci ve T2DM ile alakalıdır. Egzersiz, kilo kaybı ve sağlıklı beslenme insülin direnci ve T2DM gelişme riskini azaltan anahtar ajanlardır (51).

2.12. İNSÜLİN DİRENCİ VE METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom, sendrom X, insülin direnci sendromu diye de bilinen, kardiyovasküler hastalık ve diyabet riskini artıran metabolik anormallikler toplamıdır. Önemli bileşenleri: santral obezite, hipertrigliseridemi, HDL kolesterol düşüklüğü, hiperglisemi ve hipertansiyondur.

Metabolik sendrom prevalansı, ırk, yaş, tanı kriterlerine göre değişmektedir. Yaşla birlikte artar. Global endüstrinin büyümesiyle ilişkili obezite sıklığındaki artış, metabolik sendromun dramatik olarak artacağını işaretidir. Metabolik sendroma eşlik eden hastalıklar; kardiyovasküler hastalıklar, T2DM, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, hiperürisemi, polikistik over sendromu, obstruktif uyku apne sendromu gibi hastalıklardır. Metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık riskini 2 kat, T2DM riskini 4 kat artırdığı rapor edilmiştir. Diyabet ve bozulmuş glukoz tolerans hastalarının %75 gibi büyük bir bölümünde metabolik sendrom vardır.

Patofizyolojide en kabul gören hipotez, insülin direnci hipotezidir. Başlardaki postprandial hiperinsülinemiyi zamanla açlık hiperinsülinemisi ve hiperglisemisi izler. İnsülin yağ dokuda lipoprotein lipazın regülatörüdür. Yağ dokudaki lipoliz inhibisyonu insülinin en hassas etkisidir. İnsülin direnci geliştiğinde lipoliz artar. Yağ dokudaki depo trigliserit lipolizle kana salınır ve yağ asitlerindeki artış kalp ve iskelet kasında insülin duyarlı glukoz alımını bozar ve karaciğerde glukoz üretimi artar, TG birikir. (33).

Leptin duyarsızlığı bir başka hipotezdir. Leptinin fizyolojik aktivitesi; iştahı azaltmak, enerji harcamayı kolaylaştırmak ve insülin duyarlılığını artırmaktır. Şişmanlık geliştiğinde hiperleptinemi olur ve inflamasyon, insülin direnci, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklarda artışla sonuçlanır.

Oksidatif stress hipotezi bir başka hipotezdir. Yaşlanma ile metabolik sendrom yatkınlığını açıklar. İnsülin direnci olan diyabetli ve obez çalışmalarında mitokondride oksidatif fosforilasyondaki bozukluktan dolayı karaciğer ve kasta trigliserit birikimi görülür.

Son zamanlarda konuşulan bir hipotez de barsak mikrobiotasının şişmanlık ve metabolik bozuklukların gelişimine katkısıdır. Mekanizma belirsizlikler içermekle birlikte genetik, diyet, intestinal flora arasındaki ilişki önemlidir (34).

2.13. İNSÜLİN DİRENCİ VE OBEZİTE

En basit tanımı ile obezite, vücutta aşırı yağ birikimidir. DSÖ'nün formüle ettiği, beden kitle indeksi (BKİ) ile sınıflandırılır. $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ morbid obez, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ obez ve $25-29 \text{ kg/m}^2$ arası aşırı kilolu olarak tanımlanmaktadır. İdeal BKİ $20-22 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Obezite, başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere diyabet, üreme bozuklukları, osteoartrit, respiratuvar ve gastrointestinal sistem hastalıkları, uyku apnesi ve bazı kanserlerle ilişkili, yaşam kalitesi ve süresini olumsuz yönde etkileyen, dünyada sıklığı artan, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan bir hastalıktır.

İhtiyaç fazlası trigliserit kas, karaciğer, pankreasta da depolanmaya başlar. Trigliserit, lipid metabolitleri, TNF alfa, rezistin, interlökin-6, adiponektin artışı olur. Pankreas hücrelerinde apaoptozis, insülin sekresyonunda bozulma ve insülin direnci gelişir. Yağ dokudan artmış interlökin-6 sitokin salınımı, “düşük dereceli inflamatuvar süreç”i başlatabilir. Plasminojen aktivatör inhibitör-1 artar ve “tromboza ve prokoagülan durumlara yatkınlık” yaratır. Buna eşlik eden endotel işlev bozukluğu da kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon için zemin hazırlar. Büyümüş stromal kitleden salınan östrojen, “meme kanseri” için risk oluşturur (52).

Son araştırmalar fiziksel aktivitenin azalması, beslenme, yüksek kalorili, doymuş yağ asiti ve tuz içeriği zengin, posa içeriği, A ve C vitaminleri ve kalsiyum yönünden yetersiz ayaküstü beslenme trendi, televizyon ve bilgisayar başında zaman geçirme süresinin artması, obezite prevalansının yetişkinlerle birlikte çocuk ve gençlerde de alarm düzeyine geldiğini göstermektedir (53). Günümüzde, önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra ikinci nedeni obezitedir. Kilo verme ve fiziksel aktivite, insülin aracılı glukoz atılımını artırabilir, yemekten sonra hiperglisemi azaltabilir, β hücresi ölümünü geciktirebilir ve glukoz intoleransının T2DM'ye ilerlemesini yavaşlatabilir (50).

ABD'de yeni yapılan tahminler, nüfusun %30'unun obez olduğunu ve 2030 yılında obezite sıklığının %50'ye varacağını göstermektedir. TURDEP-II sonuçlarına göre Türkiye'de obezite sıklığı %32 bulunmuştur. Genel olarak erişkin yaşlardaki Türk toplumunun 2/3'ü kilolu veya obezdir. TURDEP-1 ile karşılaştırıldığında 12 yılda kadınlarda kilo 6 kg, erkeklerde kilo 8 kg artmıştır (3).

3- MATERYAL VE METOD

Çalışma retrospektif bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya 2015-2018 yılları arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Endokrinoloji ve aile hekimliği polikliniklerine tiroit hastalığı ön tanı, tedavi ve takip amacıyla ve kilo verememe şikâyeti ile başvuran 2000 hasta tarandı. 18-85 yaş aralığında, gebe olmayan, ağır psikiyatrik bozukluğu olmayan yaklaşık 301 hasta seçildi. Çalışma ile ilgili olarak Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulu onayı alındı. Hastaların yaş, cinsiyet bilgileri, TSH, sT4, sT3, anti-TG, anti-TPO, APG, HbA1c, insülin sonuçları değerlendirmeye alınarak incelendi. Hastanenin biyokimya merkez laboratuvarının parametrelerine göre; TSH 0.27-4.4 µU/ml aralığı, sT3 için 2- 4,4 pg/ml aralığı, sT4 için 0,93- 1,7 ng/dl aralığı, APG <100 mg/dl, insülin için 2,6- 24,9 µU/m aralığı, HbA1c <%5,7, anti-TG <115 IU/ml ve anti-TPO <34 IU/ml normal kabul edildi. İnsülin direnci parametresi olarak TEMD 2009 klavuzundaki HOMA-IR formülü kullanıldı ve 2.5 ve üstü HOMA-IR yüksek kabul edildi.

İstatistiksel Değerlendirme: Çalışmada ele alınan her bir değişken için normallik testleri yapılmış ve Kolmogorov-Smirnov ile Shapiro-Wilk testleri uygulanmıştır. Değişkenlerin $p < 0.05$ olması nedeni ile normal dağılımlı olmadığı belirlendiği için, analizlerde parametrik olmayan yöntemler tercih edilmiştir.

Ele alınan verilerde hem kategorik hem de sürekli veri yapısı bulunmaktadır. İki kategorik verinin ilişkisinin belirlenmesinde ki-kare analizi, bir sürekli ve bir kategorik veri analizinde Kendall's tau-b ilişki katsayısı kullanılmıştır. Grup farklılıkları analizinde ise 2 grup için Mann-Whitney-U testi, 3 ve üzeri grup için Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır.

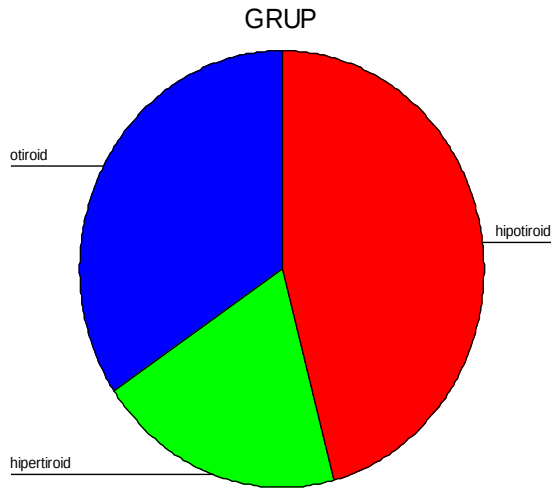
Tanımsal istatistik olarak normal dağılım sağlanmadığı için sürekli veriler için medyan ve değişim aralığı (max-min) değerleri verilmiştir. Kategorik veriler için frekans (sıklık) dağılım tabloları yorumlanmıştır. Analizler SPSS 22.0 sürümü ile yapılmış, anlamlılık düzeyi 0,05 olarak ele alınmıştır.

Bulgular ve değerlendirme: İlk aşamada verilere yönelik Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri uygulanmıştır. Ele alınan tüm değişkenler için $p < 0.05$ olduğundan normal dağılımın sağlanmadığını belirten H1 hipotezi kabul edilmiştir. Analizlerde parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Değerlendirme yaparken önce tiroid hasta gruplarına göre bulguları analiz ettik, sonra HOMA'ya göre bulguları analiz ettik.

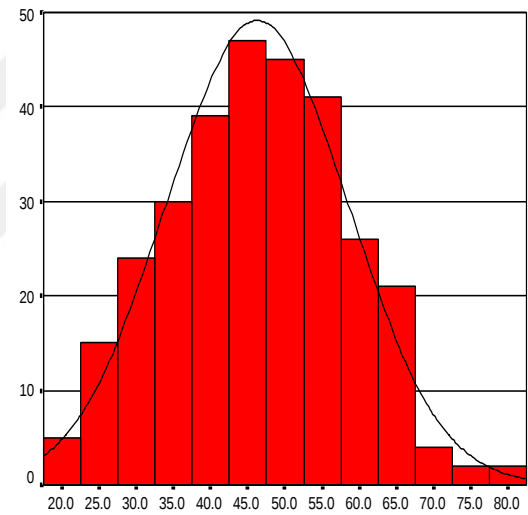
4- BULGULAR

Çalışma, 2015-2017 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Aile Hekimliği polikliniklerine tiroit hastalığı ön tanı ve tedavisi ve kilo verememe şikâyeti ile başvuran 18-85 yaş aralığında gebeliği ve psikiyatrik hastalığı olmayan 301 hasta ile yapıldı. (NOT= Çalışmamızda verilerimiz nonparametrik olduğu için ortalama ve standart sapma değil medyan ve minimum-maksimum değerler verilmiştir.)

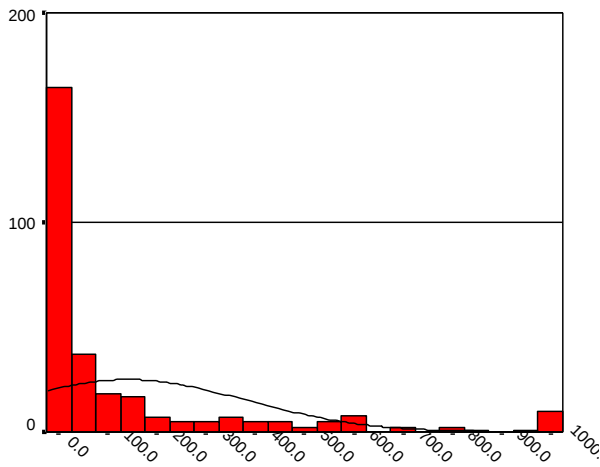
Çalışmamızda hastaların tanıları ve aldıkları tedavi dikkate alınarak yapılan sınıflamaya göre %45,8 (138 kişi) hipotiroid hasta, %19,6 (59 kişi) hipertiroid hasta, %34,6 (104 kişi) tiroid hastalığı olmayan ötiroid hasta olarak belirlenmiştir. Hastaların %87,7'si (264 kişi) kadın, %12,3'ü (37 kişi) erkektir.



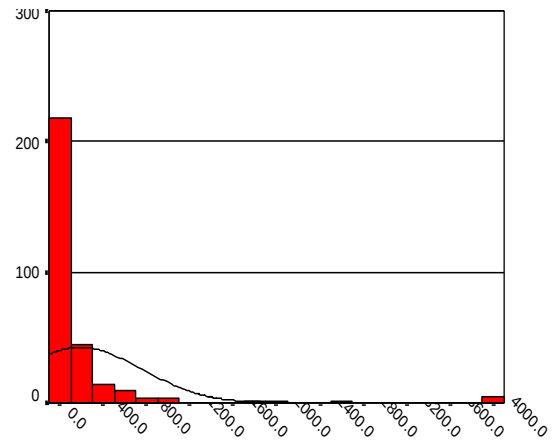
Şekil 1: Hasta gruplarının dağılımı



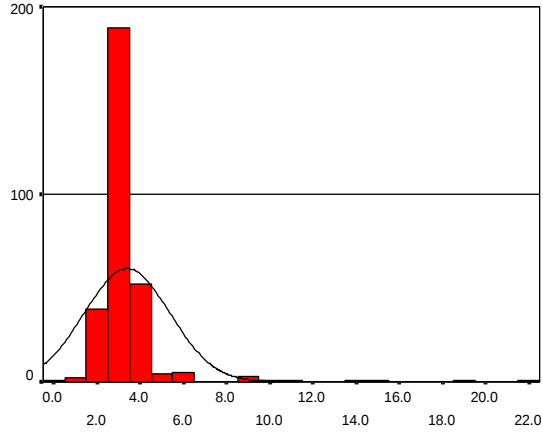
Şekil 2: Hastaların yaş dağılımı



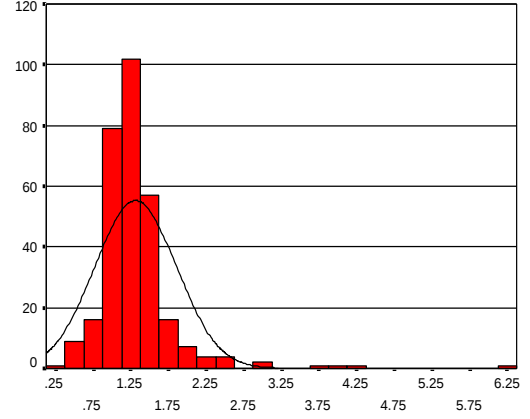
Şekil 3: Hastaların anti-TPO dağılımı



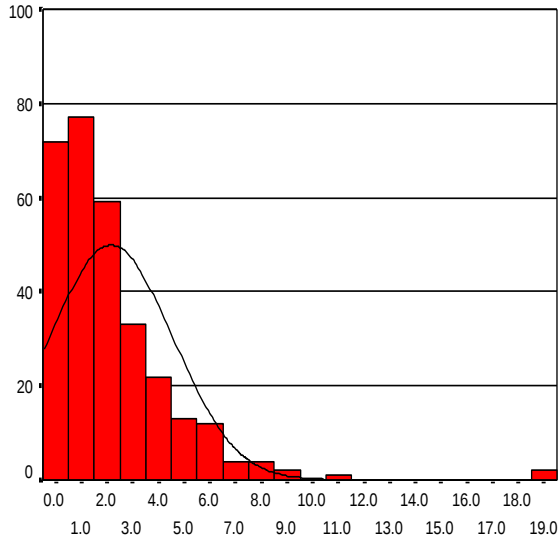
Şekil 4: Hastaların anti-TG dağılımı



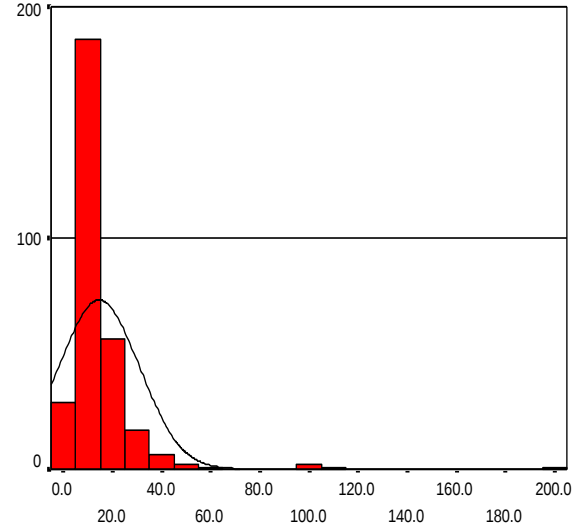
Şekil 5: sT3 dağılım şekli



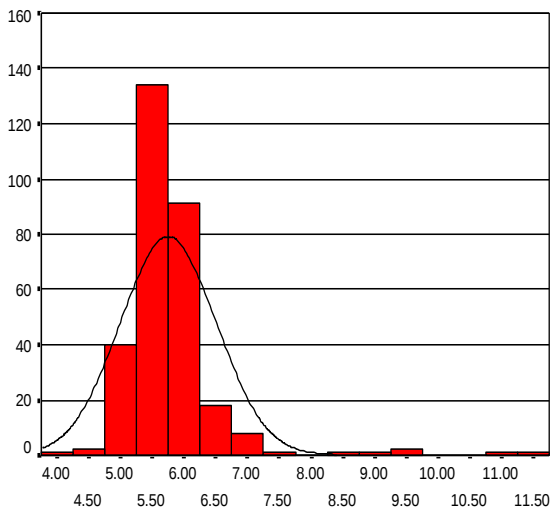
Şekil 6: sT4 dağılım şekli



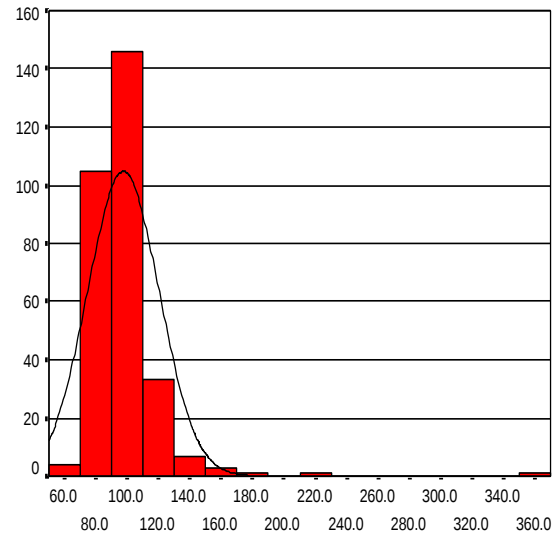
Şekil 7: Hastaların TSH dağılımı



Şekil 8: Hastaların insülin dağılımı



Şekil 9: Hastaların HbA1c dağılımı

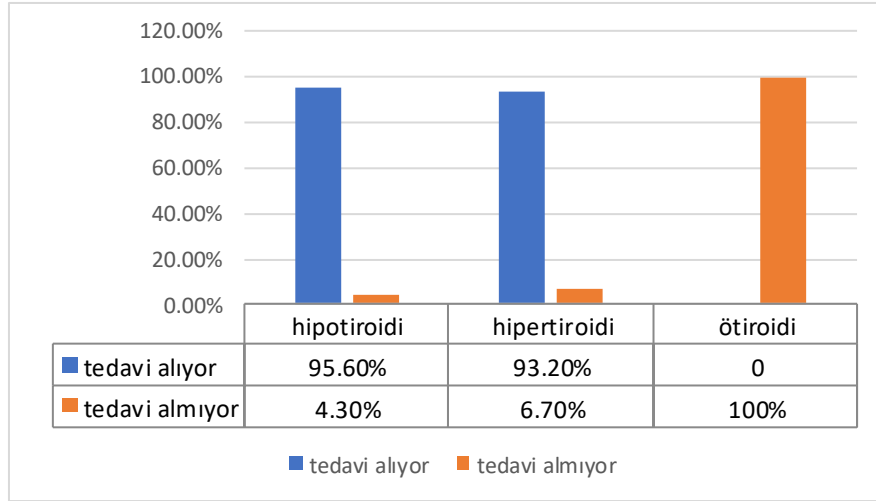


Şekil 10: Hastaların APG dağılımı

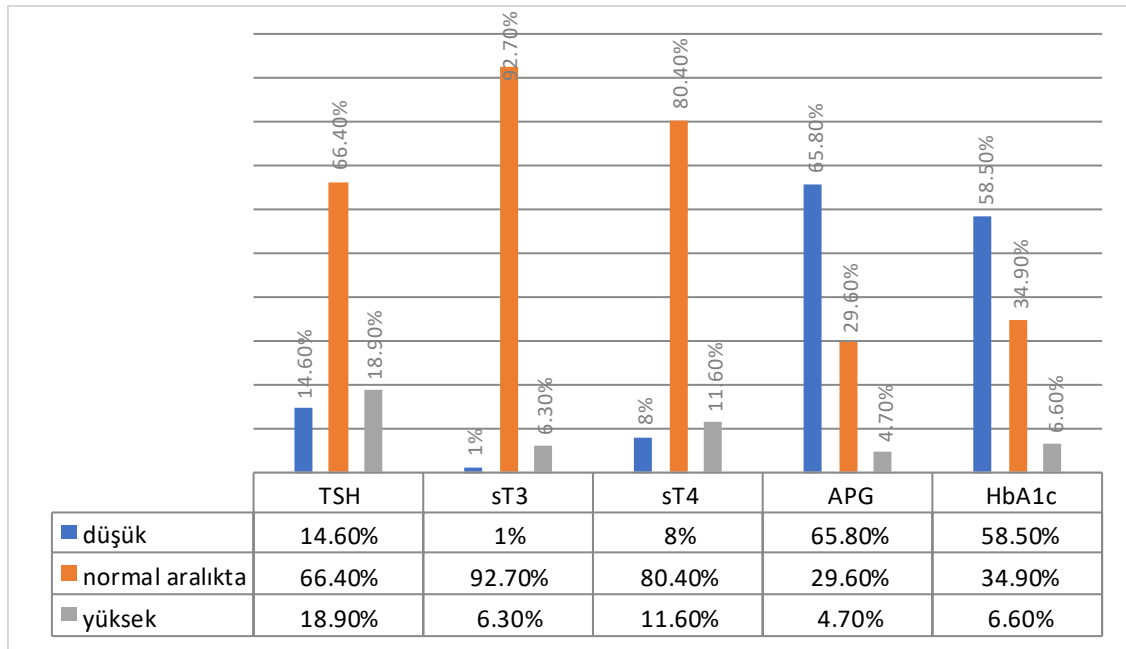
Tablo 1: Çalışmadaki tüm değişkenlerin istatistiksel sonuçları

	Medyan	Minimum	Maksimum	Değişim Aralığı
Yaş	47	18	81	63
HOMA index	2,45	0,34	48,78	48,44
APG	94	56	362	306
HbA1c	%5,6	4	11,5	7,5
İnsülin	11,01	2	195,6	193,6
anti-TG	22	2,22	4000	3997,78
anti-TPO	20	1,3	1000	998,7
TSH	1,54	0,07	19,36	19,29
sT3	3,05	0,36	21,78	21,42
sT4	1,23	0,13	6,21	6,08

Yaş için medyan 47, minimum 18, maksimum 81, değişim aralığı 63 saptanmıştır. HOMA için medyan 2.45, min 0.34, max 48.78, değişim aralığı 48,44 saptanmıştır. HbA1c için medyan 5.6, min 4.0, max 11.50, değişim aralığı 7,50 saptanmıştır. TSH için medyan 1.54, min 0.07, max 19.36, değişim aralığı 19,29 saptanmıştır.

**Şekil 11: Hasta gruplarının tiroid tedavi durumlarının dağılımı**

Hastaların kayıtları incelenirken tedavi alan ve almayanlar anamnez, hastane kayıtları ve reçete kayıtları ile tesbit edilmiştir. Ötiroid grup tedavi almamaktadır. Hipotiroidlerin %95,6 (132 kişi), hipertiroidlerin %93,2 (55 kişi) tedavi almaktadır.



Şekil 12: TSH, sT3, sT4, APG, HbA1c'nin laboratuvar normallerine göre dağılımı

(TSH <0.27 µU/m hipertiroidik, 0.27-4.2 ötiroidik, >4.2 µU/ml hipotiroidik. sT3 <2 pg/ml sT3 düşük, 2-4.4 pg/ml sT3 normal, >4.4 pg/ml sT3 yüksek. sT4 <0.93 ng/dl sT4 düşük, 0.93-1.7 ng/dl sT4 normal, >1.7 ng/dl sT4 yüksek. APG <100 mg/dl normoglisemik, 100-125 mg/dl BAG, ≥126 mg/dl yüksek. HbA1C <%5,7 normal, %5,7-6,4 diyabet riski yüksek, >%6,4 aşikâr diyabet.)

TSH'a göre %18,9 (57 kişi) hipotiroidik, %14,6 (44 kişi) hipertiroidik, %66,4 (200 kişi) ötiroididir. sT3, %1,0 (3 kişi) düşük, %92,7 (279 kişi) normal, %6,3 (19 kişi) yüksektir. sT4, %11,6 (35 kişi) düşük, %80,4 (242 kişi) normal, %8 sT4 yüksektir. APG'ye göre %65,8 (198 kişi) normoglisemik, %29,6 (89 kişi) bozulmuş açlık glukozlu (BAG) olup TEMD klavuzuna göre OGTT yapılması önerilen bir gruptur. HbA1c'ye göre %34,9 (105 kişi) 'diyabet riski yüksek' olup TEMD klavuzuna göre OGTT yapılması önerilen bir gruptur. %6,6 (20 kişi) aşikâr diyabet bulunmuştur.

Tablo 2: anti-TG ve anti-TPO'nun laboratuvar normallerine göre dağılımı

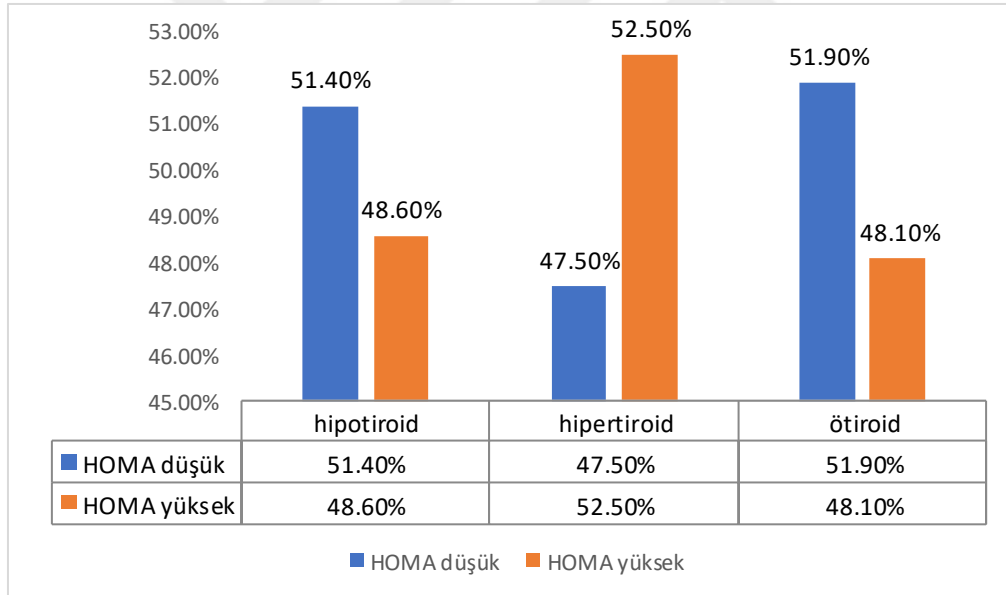
		N	Yüzde %
anti-TG	<115 IU/ml antikor negatif	226	75.1
	≥115 IU/ml antikor pozitif	75	24.9
	Toplam	301	100.0
anti-TPO	<34 IU/ml antikor negatif	176	58,5
	≥34 IU/ml antikor pozitif	125	41,5
	Toplam	301	100.0

Anti-TG cut-off değerine göre %24,9 (75 kişi) anti-TG otoantikor pozitif bulunmuş olup bunlarda otoimmün bir zemin vardır. Anti-TPO cut-off değerine göre %41,5 (125 kişi) anti-TPO otoantikor pozitif bulunmuş olup bunlarda otoimmün bir zemin vardır.

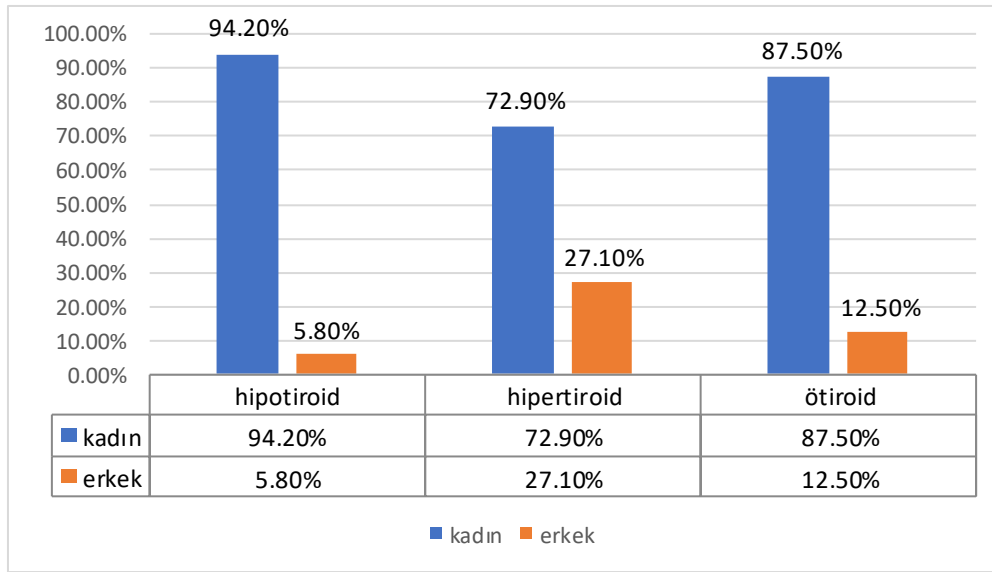
Tablo 3: Tiroid hasta gruplarında yaş değişkeni için istatistik sonuçları

Grup	Medyan	Minimum	Maksimum	Değişim Aralığı
Hipotiroid	47.0000	18.00	67.00	49.00
Hipertiroid	47.0000	20.00	76.00	56.00
Ötiroid	46.0000	20.00	81.00	61.00

Hipotiroid hastalarda yaş için medyan 47, max 67, min 18, değişim aralığı 49 dur. Hipertiroid hastalarda yaş için medyan 47, max 76, min 20, değişim aralığı 56 dir. Ötiroid hastalarda yaş için medyan 46, max 81, min 20, değişim aralığı 61 dir.



Şekil 13: Tiroid hasta gruplarına göre HOMA dağılımı



Şekil 14: Tiroid hasta gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Tablo 4: Tiroid hasta gruplarında cinsiyet, HOMA için istatistik sonuçları

Grup			N	Yüzde %
Hipotiroid	Cinsiyet	Kadın	130	94.2
		Erkek	8	5.8
	HOMA	<2.5 HOMA düşük	71	51.4
		≥2.5 HOMA yüksek	67	48.6
Hipertiroid	Cinsiyet	Kadın	43	72.9
		Erkek	16	27.1
	HOMA	<2.5 HOMA düşük	28	47.5
		≥2.5 HOMA yüksek	31	52.5
Ötiroid	Cinsiyet	Kadın	91	87.5
		Erkek	13	12.5
	HOMA	<2.5 HOMA düşük	54	51.9
		≥2.5 HOMA yüksek	50	48.1

Toplamda 138 kişi olan hipotiroid hastaların %94,2 (130 kişi) kadındır ve %48,6 (67 kişi) insülin direnci var bulunmuştur. Toplamda 59 kişi olan hipertiroid hastaların %72,9 (43 kişi) kadındır ve %52,5 (31 kişi) insülin direnci var bulunmuştur. Toplamda 104 kişi olan ötiroid hastaların %87,5 (91 kişi) kadın ve %48,1 (50 kişi) insülin direnci var bulunmuştur.

Tablo 5: Tiroid hasta grubu ve HOMA için Kruskal Wallis Test analizi

Grup	N	Ortalama sıra (Mean Rank)	Kruskal Wallis Test İstatistiği	p
Hipotiroid	138	150.09		
Hipertiroid	59	144.53	0.663	0.717
Ötiroid	104	155.87		

($p < 0.05$ anlamlı farklılık)

Tiroid hasta gruplarını HOMA açısından karşılaştırdığımız $p > 0.05$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak **anlamlı fark** saptanmamıştır.

Tablo 6: Tiroid hasta grubu ve HOMA için kendall's tau-b ilişki analizi

	Kendall's-tau-b Correlation Coefficient (r)	N	p
HOMA	0.028	301	0.661

($p < 0.05$ anlamlı ilişki)

Tiroid hasta gruplarını HOMA açısından karşılaştırdığımızda $p > 0.05$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak **anlamlı bir ilişki** saptanmamıştır.

Tablo 7: Tiroid hasta gruplarında ve APG, HbA1c, insülin için Kruskal Wallis ilişki analizi

	Grup	N	Ortalama sıra (Mean Rank)	Kruskal Wallis Test İstatistiği	p
APG	Hipotiroid	138	149.50	1.946	0.378
	Hipertiroid	59	164.64		
	Ötiroid	104	145.25		
	Toplam	301			
HbA1c	Hipotiroid	138	153.97	1.561	0.458
	Hipertiroid	59	158.62		
	Ötiroid	104	142.73		
	Toplam	301			
İNSÜLİN	Hipotiroid	138	150.88	0.253	0.881
	Hipertiroid	59	146.55		
	Ötiroid	104	153.68		
	Toplam	301			

($p < 0.05$ için anlamlı farklılık)

Tiroid hasta gruplarını APG, HbA1c, insülin açısından ayrı ayrı karşılaştırdığımızda, p sırasıyla 0.378, 0.458, 0.881 çıkmıştır. Gruplar arasında $p>0.05$ olduğundan APG, HbA1c ve insülin açısından istatistik **anlamli bir fark** saptanmamıştır.

Tablo 8: Tiroid hasta grubu ve APG, HbA1c, insülin için kendall's tau-b ilişki analizi

	Kendall's-tau-b Correlation Coefficient (r)	N	p
APG	-0.01	301	0.801
HbA1c	-0.42	301	0.367
İNSÜLİN	0.08	301	0.853

($p<0.05$ anlamli ilişki)

Tiroid hasta gruplarını APG, HbA1c, İNSÜLİN açısından ayrı ayrı karşılaştırdığımızda p sırasıyla 0.801, 0.367, 0.853 çıkmıştır. $p>0.05$ olduğundan hasta grubu ile APG, HbA1c ve insülin ile **anlamli bir ilişki** yoktur.

Tablo 9: Tiroid hasta grubu ve anti-TG, anti-TPO için Kruskal Wallis ilişki analizi

	Grup	N	Ortalama sıra (Mean Rank)	Kruskal Wallis Test İstatistiği	p
anti-TG	Hipotiroid	138	152.29	6.103	0.039
	Hipertiroid	59	172.09		
	Ötiroid	104	137.33		
	Total	301			
anti-TPO	Hipotiroid	138	156.28	7.926	0.015
	Hipertiroid	59	170.45		
	Ötiroid	104	132.96		
	Total	301			

$p<0.05$ için anlamli farklılık

Anti-TG ve anti-TPO için **anlamli farklılıklar** elde edilmiş ve farkın kaynağı için Mann-Whitney_U testi uygulanmıştır. Anti-TG için yapılan 2 şerli grup analizlerinde, hipertirodlerde ötiroidlere göre anti-TG daha yüksek bulunmuştur. Anti-TPO için 2 şerli grup farklılıklarında hipotirodlerde ötiroidlerden daha yüksek olduğu ve hipertirodlerde de hipotirodlerden daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Fark hipertiroid ve hipotiroid hastalarda antikor pozitifliğinin daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Bu beklenen bir durumdur. Çünkü hipotiroid ve hipertiroid hastalığı otoimmün hastalık grubunda yer almaktadır.

Tablo 10: Tiroid hasta grubu ve anti-TG, anti-TPO için kendall's tau-b analizi

	Kendall's-tau-b Correlation Coefficient (r)	N	p
anti-TG	-0.04	301	0.283
anti-TPO	-0.08	301	0.056

($p < 0.05$ anlamlı ilişki)

Tiroid hasta gruplarını anti-TG, anti-TPO açısından ayrı ayrı karşılaştırdığımızda, p'ler sırasıyla 0,283, 0,056 çıkmıştır. Gruplar arasında ($p > 0.05$ olduğundan) anti-TG, anti-TPO ile **anlamlı bir ilişki yoktur**.

Çalışmanın ikinci kısmında, 301 hastayı HOMA'ya göre 'insülin direnci var' ve 'insülin direnci yok' şeklinde ikiye ayırarak analizler yapılmıştır. HOMA < 2.5 grup, 'insülin direnci yok', HOMA ≥ 2.5 grup, 'insülin direnci var' olarak belirlenmiştir. Bu iki grubun tiroid hastalıkları ve tiroid fonksiyon testleriyle ilişkisini analiz edilmiştir.

Hastaların %50,8'inde (153 kişi) HOMA düşüktü ve insülin direnci yoktu. %49,2'sinde (148 kişi) HOMA ≥ 2.5 idi ve insülin direnci vardı.

Tablo 11: HOMA'ya göre grupların yaş için istatistik sonuçları

		Medyan	Minimum	Maksimum	Range
Yaş	HOMA <2.5 grup	45,00	18,00	81,00	63,00
	HOMA ≥ 2.5 grup	48,00	19,00	81,00	62,00

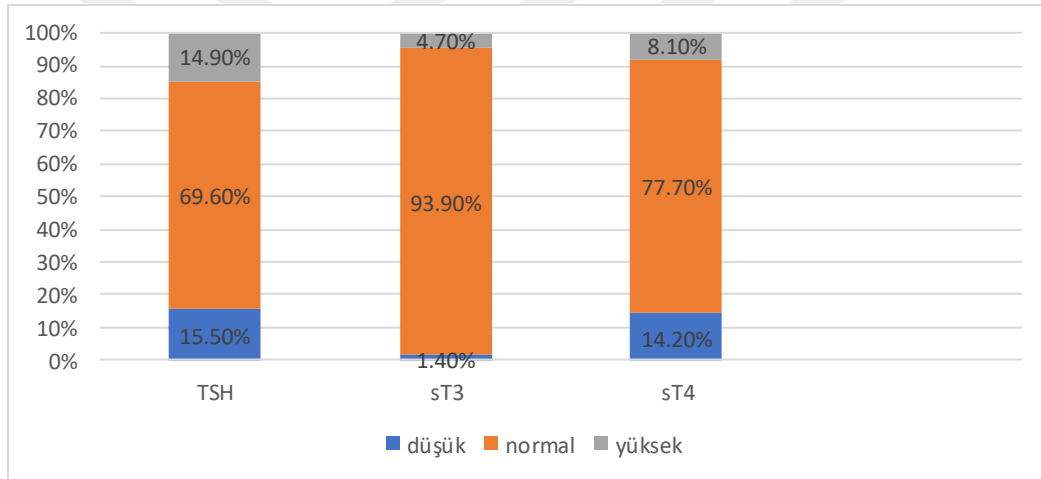
Tablo 12: HOMA'ya göre grupların cinsiyet için istatistik sonuçları

		n	Yüzde %
HOMA < 2.5 grup	Kadın	136	88.9
	Erkek	17	11.1
	Toplam	153	100.0
HOMA ≥ 2.5 grup	Kadın	128	86.5
	Erkek	20	13.5
	Toplam	148	100.0

HOMA ≥ 2.5 (insülin direnci olan) grupta hastaların %86,5'i kadın, HOMA < 2.5 (insülin direnci olmayan) grupta ise %88,9'u kadındı.

Tablo 13: HOMA'ya göre grupların TSH, sT3, sT4 için istatistik sonuçları

		Medyan	Minimum	Maksimum	Değişim Aralığı
HOMA<2.5grup	TSH	1,2700	0,07	8,51	8,44
	sT3	3,030	36	21,78	21,42
	sT4	1,290	0,38	4,26	3,88
HOMA ≥ 2.5 grup	TSH	1,1630	0,08	19,36	19,28
	sT3	3,0650	1,23	19,49	18,26
	sT4	10200	0,13	6,21	6,08

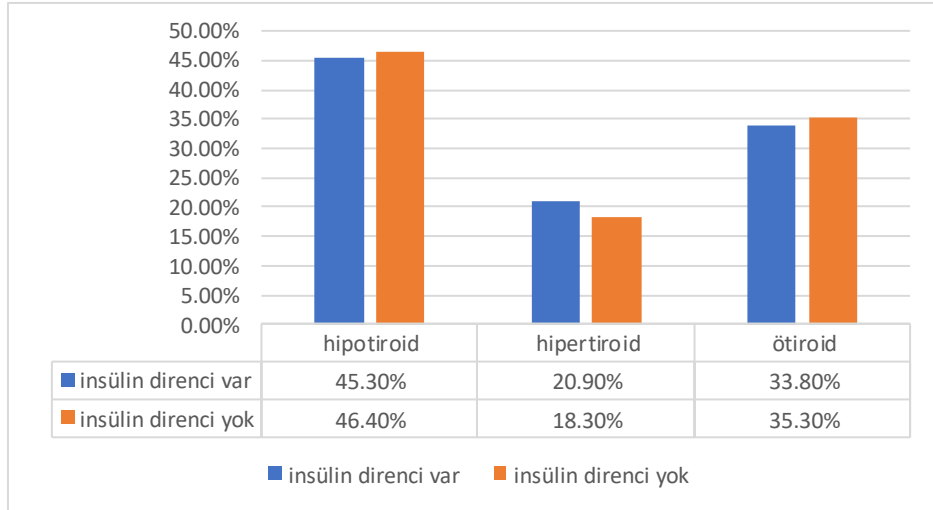


Şekil 15: İnsülin direnci olanlarda TSH, sT3, sT4 laboratuvar normallerine göre dağılımı

HOMA ≥ 2.5 grupta hastaların %14,9'unda TSH laboratuvar normallerinin üstünde saptandı. %1,4 hastada sT3 laboratuvar normallerinin altındaydı. %14,2 hastada sT4 laboratuvar normallerinin altındaydı.

Tablo 14: HOMA'ya göre grupların TSH, sT3, sT4 için istatistik sonuçları

			n	Yüzde %
HOMA<2.5 grup	TSH	<0.27 µU/m- hipertiroidik	34	22.2
		0.27-4.2-normotiroidik	97	63.4
		>4.2 µU/ml-hipotiroidik	22	14.4
		Toplam	153	100.0
	sT3	<2 pg/ml- sT3 düşük	1	.7
		2-4.4 pg/ml	140	91.5
		>4.4 pg/ml- sT3 yüksek	12	7.8
		Toplam	153	100.0
	sT4	<0.93 ng/dl- sT4 düşük	14	9.2
		0.93-1.7 ng/dl	127	83.0
		>1.7 ng/dl- sT3 yüksek	12	7.8
		Toplam	153	100.0
HOMA≥2.5 grup	TSH	<0.27 µU/m- hipertiroidik	23	15.5
		0.27-4.2-normotiroidik	103	69.6
		>4.2 µU/ml-hipotiroidik	22	14.9
		Toplam	148	100.0
	sT3	<2 pg/ml- sT3 düşük	2	1.4
		2-4.4 pg/ml	139	93.9
		>4.4 pg/ml- sT3 yüksek	7	4.7
		Toplam	148	100.0
	sT4	<0.93 ng/dl- sT4 düşük	21	14.2
		0.93-1.7 ng/dl	115	77.7
		>1.7 ng/dl- sT3 yüksek	12	8.1
		Toplam	148	100.0



Şekil 16: İnsülin direncinin tiroid hasta gruplarındaki dağılımı

İnsülin direnci olan grupta; hastaların %45,3'ü (67 kişi) hipotiroid, %20,9'u (31 kişi) hipertiroid ve %38,8'i (50 kişi) ötiroid hastaydı. Beklenildiği gibi HOMA yüksek grupta hipotiroidi daha sıkı.

Tablo 15: HOMA grubu ve 'tiroid hasta grubu' için Kruskal Wallis analizi

	HOMA	N	Ortalama sıra (Mean Rank)	Mann-Whitney-U Test İstatistiği	p
GRUP	<2.5	153	151.06	11.313	0.990
	≥2.5	148	150.94		
	Toplam	301			

$p < 0.05$ için anlamlı farklılık

HOMA grupları ile tiroid hasta grupları arasında p 0.990 olup istatistiksel olarak **anlamlı fark** saptanmamıştır.

Tablo 16: HOMA grubu ile TSH, sT3, sT4 için kendall's tau-b ilişkisi analizi

	Kendall's_tau_b CorrelationCoefficient (r)	N	p
TSH	0.87	301	0.025
sT3	0.09	301	0.813
sT4	-0.08	301	0.028

*0.05 ve 0.01 için anlamlı ilişki

HOMA ile sT3 arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Buna karşılık TSH ve sT4 ile **anlamlı ilişki** elde edilmiştir. TSH ile %87 pozitif (biri artarken diğeri de artıyor) anlamlı, sT4 ile %8 negatif (biri artarken diğeri azalıyor) anlamlı ilişki vardır.

Tablo 17: HOMA grubu ile TSH, sT3, sT4 için farklılık analizi

	HOMA	N	Ortalama sıra (Mean Rank)	Mann-Whitney-U Test İstatistiği	p
sT4	<2.5	153	161.33	9741	0.634
	≥2.5	148	140.32		
	Total	301			
sT3	<2.5	153	149.07	11.026	0.695
	≥2.5	148	153.00		
	Total	301			
TSH	<2.5	153	146.41	10.619	0.352
	≥2.5	148	155.75		
	Total	301			

HOMA değişkeni sT4, sT3 ve TSH için $p>0.05$ olduğundan **anlamlı farklılık** göstermemektedir.

5- TARTIŞMA

Son zamanlarda tiroid hormonlarının insülin seviyelerine etkisi çokça araştırılmaktadır. İnsülin düzeylerinin tiroid hastalıklarından nasıl etkilendiği yolunda karışık sonuçlar vardır. İnsülin direnci gelişimi pek çok metabolik anormalliğe sebep olmaktadır. Metabolik sendrom, glukoz intoleransı, dislipidemi, abdominal şişmanlık, T2DM, hipertansiyonun etyopatogenezinden “insülin direnci” sorumlu tutulmaktadır.

Yücel ve ark. 2014 de 161 kadın (100 tanesi metabolik sendromlu, 61 tanesi kontrol grubu) ile tiroid fonksiyon testlerini çalıştı. MS olan hastaların %13’ünde TSH yüksekti. sT4 değerleri ise kontrol grubuna göre %10 düşük bulundu. TSH’a göre 3 gruba ayrılan hastaların TSH ve sT4 parametrelerinde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlılık bulundu (sırasıyla $p<0,002$; $p<0,035$). sT3’de ise anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,005$)(3). Bu çalışmada metabolik sendromlu hastalarda TSH yüksekliği kontrol grubuna göre 8,96 kat artmış bulundu. MS grubunda HOMA, APG, bazal insülin anlamlı derecede yüksekti (p’ler üçünde de 0,001 idi) (54). Bizim çalışmamızda 138 tanesi (%94,2) kadın olan hipotiroid grupta HOMA yüksek oranını %51,4 tespit ettik. Kilo sorunu olan ötiroid grubumuzda hastaların %87,5’i kadındı. Bunların %48,1’inde HOMA yüksekti. Ötiroid grupta APG, HbA1c, bazal insülin arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Mehta ve ark. 2005’te Danimarkalı 4082 kişide obezite ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştırdı. BKİ ile TSH arasında pozitif ($p<0,001$), sT4 arasında negatif ($p<0,001$) korelasyon saptadı. Obez olguların %86’sının klinik ve laboratuvar olarak ötiroid olduğunu, %16’sında ise hipotiroidi ile uyumlu bulgular taşıdığını tespit etti (55). Bizim çalışmamızda ötiroid olanlar %34,6 idi ve bu grubun geliş nedenleri şişmanlıktı. Ötiroid grupta medyan yaşı 46, cinsiyeti %87,5 oranıyla kadın saptadık. Ötiroid grupta APG, HbA1c, bazal insülin arasında anlamlı ilişki saptamadık.

B.M. Singh ve ark. 25 subklinik hipotiroidi ve 25 aşikâr hipotiroidi bayan hasta ve 25 normal deneğin verilerini karşılaştırdı. TSH’nı HOMA ve insülin ile belirgin pozitif korelasyonu olduğunu saptadı (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,01$). İnsülin ve sT3 aşikâr hipotiroidi grubunda belirgin yüksek bulundu. HOMA aşikâr hipotiridide (en yüksek) subklinik hipotiroidide kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulundu. Hipotiroidinin insülin direncine sebep olduğu sonucuna ulaştı (56). Bizim çalışmamızda hipotiroid grupta, TSH ile HOMA ve insülin arasında korelasyon ($p=0,717$, $p=0,881$) saptanamadı. Bu farklı sonuç hipotiroid grubun

%95,6'sının replasman tedavisi alıyor olmasından veya çalışmada kontrol grubunun olmamasından kaynaklanmış olabilir. Hastaların replasman tedavisi almaları insülin direnci riskini azaltmış olabilir.

Ferrannini ve ark. 2016'da ötiroid 940 hastayı 3 yıl izledi. İnsülin klemp tekniği ile insülin direncinin de içinde olduğu 35 parametre çalışıldı. sT3 ve sT4 değerleri, normoglisemi, BAG ve BGT'li hastalarda sırayla artan oranlarda yüksek bulundu. Fakat TSH değerinde fark yoktu. sT3 değil sT4 değerinin TSH ile ilişkisi ters orantılıydı ($q = -0,14$, $p < 0,0001$). Bariatrik cerrahi yapılan 25 hastada insülin duyarlılığı %37 artmış ($p < 0,0001$), sT3 düzeyleri düşmüş ($p < 0,0001$), TSH düzeyleri ($p < 0,01$) ve sT3/sT4 oranları ($p < 0,0001$) ise belirgin şekilde düşmüş olarak saptanmış. T4 düzeyleri sT4 ile doğru orantılı, insülin direnci ile ters orantılı bulundu. Bu çalışma sonunda yüksek normal T3 seviyeleri ile insülin direnci arasında ilişki olduğu ve tablonun BGT a gideceği öngörülebilirliği ortaya konuldu. Bariatrik cerrahi uygulanan 25 morbid obez hastada insülin direnci geriledi ve sT3 düştü (57). Bizim çalışmamızda TSH ile HOMA ve insülin arasında korelasyon ($p = 0,717$, $p = 0,881$) saptayamadık.

Basarıkattı ve ark. 2012 de yeni tanı 30 hipotiroid hasta ve 30 kişilik kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada; insülin ve HOMA düzeylerinin hipotiroid grupta, kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğunu saptamışlardı ($p < 0,001$). TSH ölçüleri kontrol grubuna göre belirgin yüksekti ($p < 0,001$), fakat T3 ve T4 arasında istatistiksel bir fark yoktu. (58). Bizim çalışmamızda hipotiroid grupta HOMA yüksek %51,4 idi. Hipotiroid grup ile HOMA arasında anlamlı ilişki çıkmadı. Hipotiroid grubun %95,6'sının tedavi alıyor olması anlamlı ilişki çıkmamasını açıklayabilir.

Türker ve ark. 2005'te 75 bilinen tiroid hastalığı olan olguda metabolik sendrom sıklığını araştırdıkları çalışmada; cinsiyete göre HOMA değerleri arasında istatistiksel bir fark yoktu. Hipertiroid ve hipotiroid grubun c-peptit, insülin, HOMA, glukoz/insülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Tiroid hastalıkları otoimmün tiroidit ve diğerleri şeklinde ayrıldı ve bunların c-peptit, insülin, HOMA, glukoz/insülin değerleri arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı (59). Bizim çalışmamızda tiroid hastalıkları ile HOMA, APG, HbA1c, insülin arasında anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla p değerleri 0,717, 0,378, 0,458, 0,881). Anti-TPO ve anti-TG, hipertiroid grupta en yüksek, ötiroid grupta ise en düşük olarak saptandı. Bu sonuçlar, tiroid otoantikorları ile tiroid hastalıkları arasında güçlü bir ilişki olduğu literatür bilgisi ile uyumludur.

Bakker ve ark. 2001’de 46 ötiroid hastada TSH, insülin direnci, LDL, HDL arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Ancak TSH ile insülin duyarlılığı veya açlık trigliserid konsantrasyonları arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamış. Buna karşılık, TSH ile LDL arasında anlamlı ilişki bulunmuş (60). Bizim çalışmamızda ise, kayıtlarında tiroid için tedavi almadığı görülen ötiroid grupta, HOMA ile TSH, arasında anlamlı ilişki bulamadık. Bizim çalışmamızda insülin duyarlılığı değil, insülin direnci araştırılmıştır.

Rezzonica ve ark. 2008’de 111 ötiroid kadında insülin direncinin tiroid bezini büyütüp büyütmediğini araştırdı. Kanda insülin yüksekliğinin tiroid hacminin artmasına, nodül oluşmasına sebep olduğu görüldü. “Tiroid bezinin kendisi de insülin direncinin mağdurudur” tespitine varıldı (61). Yine başka bir prospektif çalışmada; dolaşımdaki yüksek insülin düzeylerinin artmış tiroid proliferasyonu mekanizması ile daha büyük tiroid hacmi ve nodül oluşumuna sebep olduğu görüldü. Tiroid bezi ile insülin direnci sendromu arasındaki etkileşim ortaya kondu (62). Bizim çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışmaydı. Hipotiroid, hipertiroid ve ötiroid grup ile HOMA ve insülin arasında ilişki anlamlı çıkmadı.

Handisurya ve ark. 2008’de 11 subklinik hipotiroidi ve 12 aşikâr hipotiroidiyi tedavi ettikten sonra insülin duyarlılığındaki değişimi incelediler. İnsülin duyarlılığında artış sadece aşikâr hipotiroidili hastalarda anlamlı iken ($p < 0.05$), subklinik hipotiroidide değildi. Tedaviye başlamadan önce total insülin sekresyonu aşikâr hipotiroidide daha yüksekti ($p < 0.05$). Her iki grupta da total insülin sekresyonu, hepatik insülin ekstraksiyonu ve adaptasyon indeksi gibi dinamik parametreler tiroid fonksiyonlarının restorasyonundan sonra belirgin olarak düzeldi ($P < 0.05$). Özetle, bu çalışmada, T4 replasman tedavisinin, insülin profilini kısmen düzelttiği gösterilmiştir (63). Bizim çalışmamızda ise hipotiroid grubun %95,6’sı T4 replasman tedavisi alıyordu. Hastalar subklinik ve aşikâr hipotiroidi olarak ayrılmamış olup, tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalar yapılamamıştır. Ancak, hipotiroid grupta HOMA, insülin ve APG arasında anlamlı ilişki çıkmaması yukarıdaki çalışmayla paralel yorumlanabilir.

Maratau ve ark. 16 aşikâr hipertiroidi ve 12 subklinik hipertiroidi ve 12 ötiroid hastada in vivo ve in vitro insülin direncini çalıştı. HOMA endeksi hem subklinik hem de aşikâr hipertiroidide ötiroid grup ile karşılaştırıldığında (sırasıyla $P < 0.01$ ve $P < 0.05$) artış gösterdiği görülmüş (64). Hipertiroidinin özellikle aşikâr hipertiroidinin glukoz metabolizmasını olumsuz etkilediği literatürdeki bilgidir. Yukardaki çalışma bu gerçeği tekrar ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda hipertiroid hasta grubu ile HOMA arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bizim grubun %93,2’nin antitiroid tedavi alıyor olması bu farkı açıklayabilir.

Upadya ve ark. 2015'te 40 hipotiroid hasta ile 40 ötiroid kontrol grubunda tiroit fonksiyon testleri ile lipit profili arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Kontrol grubuna göre hipotiroid grupta insülin, HOMA ve APG değerlerinde belirgin yükseklik tespit edilmiştir. Hipotiroid grupta lipit profilinde ise, HDL belirgin düşük, LDL ve trigliserid ise belirgin yüksek bulunmuş (65). Bizim çalışmamızda ise hipotiroid grupta HOMA düşük ve yüksek hastalar olsada, hipotiroid, ötiroid ve hipertiroid grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark ve ilişki saptanamadı.

Sikandar ve ark. 2016'da İslamabat'ta 176 kişi ötiroid, 26 kişi subklinik hipotiroid grup ile İD ve insülin duyarlılığını çalıştı. TSH ve BKİ'deki her birim yükselişte sırasıyla 0,269 ve 0,061 birim HOMA yükselişi oldu. TSH ile HOMA ilişkisinde p 0,001, BKİ ile HOMA ilişkisinde p 0,096 bulundu. HOMA ve açlık insülin düzeyleri, ötiroid gruba göre subklinik grupta belirgin yüksekti (66). Bizim çalışmamızda, hipotiroid grupta, yukarıdaki çalışmadan farklı olarak HOMA, APG ve bazal insülin arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Chih-Hsun ve ark. 2011 yılında, 19 gravesli tedavi alan hasta ile 19 ötiroid sağlıklı grubun insülin duyarlılığını karşılaştırdı. Antitiroid tedavi öncesi ve sonrasındaki serum glukoz ve insülin değerlerinde hipertiroid grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. BKİ ve HOMA değerleri antitiroid tedaviden sonra belirgin düştüğü saptandı. İnsülin ve HOMA değerleri ile T3 ve sT4 pozitif korelasyon bulundu (67). Bizim çalışmamızda %93,2'si antitiroid tedavi alan hipertiroid grupta, insülin, HOMA ve TSH ile ilişkili bulunmadı.

Sarı ve ark. 2003'te 98 premenopozal ötiroid obez kadını 6 aylık obezite tedavisi ile BKİ, TSH, T3, T4 değerlerini inceledi. 31 obez olmayan kontrol grubu ile karşılaştırdı. Kilo kaybına göre alt gruplar oluşturup tiroid fonksiyon testlerini ve tiroid ultrasonlarını karşılaştırdı. Obezlerde kontrol grubuna göre, TSH yüksek, sT3 ve sT4 düşük bulundu. Tiroid hacmi ve TSH ile kiloda pozitif korelasyon saptadı. 6 aylık tedavi ile kilolarının sadece %10'dan fazlasını kaybedenlerde tiroid hacmi ve TSH anlamlı düşüş gösterdi (68). Bizim çalışmamız retrospektif olup, ötiroid grubumuzu kilo alma veya verememe şikâyeti olanlar oluşturuyordu. Bu grupta da HOMA ile TSH ilişkisi anlamlı değildi.

Kıran ve ark. 2012'de, 40 metabolik sendromlu hasta ile 20 kişilik kontrol grubunu karşılaştırdı. Metabolik sendrom grubunda beklenildiği gibi herkesin HOMA endeksi yüksek tespit edildi. Ayrıca, metabolik sendromlu grupta TSH yüksek, T3 ve T4 ise normal bulundu. Metabolik sendromlu grupta, ortalama APG 114,4 mg/dl, HOMA endeksi 7,78, kontrol grubunda ise ortalama APG 79,65 mg/dl, HOMA endeksi ise 3,78 bulundu. Her iki grup

arasında HOMA endeksi ve APG açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,0001$). T3 ve T4 için ise anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p 0,31 ve p 0,23) (69). Bizim çalışmamızda ise tiroid bozuklukları ile HOMA endeksi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak çalışmamızda sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırma yapılmamış olması bunda etken olabilir.

Altunoğlu ve ark. 2011’de 162 obez hastada yaptıkları bir çalışmada BKİ’i $39,69 \pm 6,09$, T4’ü $1,31 \pm 0,19$ ng/dl, TSH $2,70 \pm 2,63$ mU/dl buldu. İki hastada hipertiroidi saptadı. Hipotiroidik hasta yoktu, 23 hastanın TSH seviyeleri yüksek bulundu. Obezlerde T3-T4 seviyeleri normal sınırlarda olmasına karşın hastaların %14’ünde hafif artmış TSH seviyeleri tespit etti. Ancak bu hastalarda sT4 normal sınırlarda idi. Sonuç olarak obez hastalarda BKİ ile tiroid hormonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (70). Bizim çalışmamızda da kilo sorunu ile gelen ötiroid grup ile HOMA ve TSH arasında anlamlı ilişki saptamadık.

6- SONUÇ

Tiroid hormonları majör termojenik hormonlardır ve aktivitelerindeki herhangi bir bozukluk glukoz metabolizmasını ciddi olumsuz etkiler. İnsülin direnci, bozulmuş glukoz toleransına sebep olarak T2DM gelişimine ve sonrasında kardiyovasküler komplikasyonların gelişimine zemin hazırlayan en önemli risk faktörü sayılır.

301 hastalı çalışmamızda; hastaların %45,8'i hipotiroid, %19,6'sı hipertiroid ve %34,6'sı ötiroidi. Hipotiroidlerin %95,6'sı, hipertiroidlerin %93,2'si tedavi alıyordu. Hastalar TSH'a göre %18,9 hipotiroidik, %14,6 hipertiroidik, %66,4 ötiroidikti. Hastaların %1,0'inde sT3 düşük, %6,3'ünde yüksekti. Hastaların %11,6'sında sT4 düşük, %8'de yüksekti. HOMA'ya göre %49,2'unda insülin direnci vardı. APG'ye göre %29,6'unda BAG olup OGTT yapılması önerilen bir gruptu. HbA1c'ye göre %34,9'unda 'DM riski yüksek' olup OGTT yapılması önerilen bir gruptu. Hastaların %24,9'inde anti-TG'yi pozitif ve %41,5'inde anti-TPO'yu pozitif bulduk.

Tek tek hasta gruplarına daha yakından baktığımızda; hipotiroid hastaların %94,2'i kadın, yaş medyanı 47 ve %48,6'sında insülin direnci vardı. Hipertiroid hastaların %72,9'u kadın, yaş medyanı 47 ve %52,5'inde insülin direnci vardı. Ötiroid hastaların %87,5'i kadın, yaş medyanı 46 ve %48,1'inde insülin direnci vardı.

Tiroid hasta gruplarını HOMA, APG, HbA1c, insülin açısından karşılaştırdığımızda, gruplar arasında istatistiksel olarak **anlamli fark ve anlamli bir ilişki** saptamadık.

Tiroid hasta gruplarını anti-TG, anti-TPO açısından karşılaştırdığımızda, gruplar arasında istatistiksel olarak **anlamli fark ve anlamli bir ilişki** saptanmadık.

Hastalarımızı insülin direnci olanlar ve olmayanlar diye ikiye ayırdığımızda;

İnsülin direnci olan grupta; hastaların %45,3'ü hipotiroid, %20,9'u hipertiroid ve %38,8'i ötiroid hastaydı.

HOMA grupları ile tiroid hasta grupları arasında istatistiksel olarak **anlamli fark** saptamadık. HOMA ile sT3 arasında anlamli bir ilişki yoktu fakat TSH ve sT4 ile **anlamli ilişki** vardı. TSH ile %87 pozitif (biri artarken diğeri de artıyor) anlamli, sT4 ile %8 negatif (biri artarken diğeri azalıyor) anlamli ilişki vardı.

Sonuç olarak;

- ❖ Yaygın olan sağlık problemlerinde birbirinden farklı ve ters olabilecek sonuçlar bulan çalışmalar mevcuttur. Bunun nedeni her toplumun normalleri, eşik değerleri, psiko-sosyal ve ekonomik değerleri farklı olabilmektedir. Dr. Mert'in "Spektral Effect" (71) adlı makalesinde de değindiği gibi diagnostik testlerin performansı demografik özellikleri farklı toplumlarda farklı sonuçlar verebilmektedir. Bu noktadan meseleye bakmak, Türk toplumunun obezite, tiroid hastalıkları ve insülin direnci konularındaki normal referans değerlerinin yeniden gözden geçirilmesini gerekli kılabilir.
- ❖ Bizim çalışmada, bulgularımızın bir kısmı literatürdeki bazı çalışmalarla uyumsuz yorumlanabilir. Bu konuda standardize ve daha büyük vaka gruplarıyla prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu kesindir.
- ❖ Bizim çalışmada, tedavi alan hipertiroid ve hipotiroid gruplar HOMA indeksi açısından ötiroid grupla benzerdi. Bu nedenle, hastaların düşündüğü gibi, fazla kilolu veya obez olmanın, direk tiroid hastalığına veya insülin direncine bağlı olduğunu söyleyemeyiz.
- ❖ Tiroid bozukluklarında tedavi, insülin direncinin gelişmesini ve/veya diyabete ilerlemesini önler. Bu bağlamda aile hekimleri olarak, tiroid bozukluklarının tedavisi ve takibinde göstereceğimiz hassasiyetle halk sağlığı sorununa dönüşen T2DM, obezite, metabolik sendrom gibi hastalıkların önlenmesine katkımız artacaktır.
- ❖ Mevcut literatürü dikkate alarak aile hekimlerinin tiroid hastalarını periodik şekilde APG ve insülin düzeyleri açısından izlemesinin yararlı olacağını öngörebiliriz. Böyle bir takip özellikle subklinik hipotiroid ile insülin direnci, T2DM, metabolik sendrom, obezite arasındaki ilişkileri ve tedavinin etkilerini daha iyi anlamayı mümkün kılacaktır.

7-KAYNAKLAR

1. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman LE, Utiger RD (eds), Werner and Ingbar's, the thyroid. A fundamental and clinical text, ed 9, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2005, pp 398–406.
2. Yen PM: Genomic and nongenomic actions of thyroid hormones. In: Braverman LE, Utiger RD (eds), Werner and Ingbar's, the thyroid. A fundamental and clinical text, ed 9, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2005, pp 135–150.
3. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25:1551-56.
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (7th edition) .2015
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37(12): 1595-1607.
6. Gökmen FG. Sistematik Anatomi. In: Endokrin Sistem Anatomisi. Nobel, İstanbul 2003.
7. Townsend, Courtney M, et al. Sabiston Textbook of Surgery E-Book. Elsevier Health Sciences, 2016;36;881-894.
8. Jameson, J. Larry. Harrison's endocrinology (4th ed). McGraw-Hill, 2017.7; 68-107
9. Moore KL. The Neck. In: Moore KL, Baltimore, Clinically Oriented Anatomy, 3rd ed, Williams & Wilkins, 1992, pp. 783-852.
10. Gökmen FG. Sistematik Anatomi. İzmir Güven Evi, 2003.
11. İşgör A. Anatomi. In: Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi.1st Ed: İşgor A, İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000: 515-540.
12. Hollie A. Jackson. Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging Thyroid and Parathyroid E-Book (12th ed). Elsevier Health Sciences, 2016.
13. Urganchoglu I, Hatemi H Tiroid Hastalıkları, Endokrinoloji, Ed. Hatemi H 1997; 104.

14. Kopp P: Thyroid hormone synthesis. In: Braverman LE, Utiger RD (eds), Werner and Ingbar's, the thyroid. A fundamental and clinical text, ed 9, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2005, pp 52–76.
15. Guyton AC. Tiroid bezi ve Metabolik Hormonlar. In: Arthur C (ed), Tıbbi Fizyoloji, 3.baskı, Nobel/W.B.Saunders, İstanbul 2001, pp. 1293–1309.
16. GOLDMAN, Lee; SCHAFER, Andrew I. *Goldman's Cecil Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2011; 226;1500-1509.
17. Toft, A. D.; Beckett, G. J. Measuring serum thyrotropin and thyroid hormone and assessing thyroid hormone transport. Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 9th edition. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2005, 329-344.
18. Bilezikian, John P, Loeb JN. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on α and β -adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. *Endocrine Reviews* 1983;4(4):378-388.
19. American Academy Of Family Physicians, et al. Summary of recommendations for clinical preventive services. Leawood, KS: 2012.
20. Kabalak T. Tiroid el kitabı (1. Baskı). İzmir Güven Kitabevi, İzmir 2009.
21. Bagchi N, Brown TR, Paris RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years: a study in an urban US community. *Arch Intern Med* 1990;150(4):785–787.
22. Hassani S, Hershman JM: Thyroid diseases. In Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, et al, editors: Principles of geriatric medicine and gerontology, ed 5, 2006, McGraw-Hill, pp 837–853
23. Toft AD. Clinical Practice. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001;345(7):512–516.
24. Aliksanyan V, Sencer E. Teşhiste Temel Bilgi 'Propedötik'. Filiz Kitabevi, İstanbul 2007.
25. Wagle AC, Wagle SA, Patel AG. Apathetic form of thyrotoxicosis. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 1998; 43.7: 747.
26. Franklyn JA, Gammage MD. Morbidity and mortality in thyroid dysfunction and its treatment. In: Braverman LE, Utiger RD (eds), Werner and Ingbar's, the thyroid. A

fundamental and clinical text, ed 9, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2005, pp 1063–1069.

27. Wartofsky L. Thyrotoxic storm. In: Braverman LE, Utiger RD (eds), Werner and Ingbar's, the thyroid. A fundamental and clinical text, ed 9, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2005, pp 651–657.
28. Taylor PN, Razvi S, Pearce SH, Dayan C. A review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(9):3562–3571.
29. Lazarus JH. Sporadic and postpartum thyroiditis. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text, 2004, 524-535.
30. Chiovato L, Barbesino G, Pinchera A. Graves' disease. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds), *Endocrinology* (vol 2), ed 4, WB Saunders, Philadelphia 2001, p 1430.
31. Cooper DS, Doherty MD, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167–1214.
32. Baloch ZW, Livolsi VA. Pathology. In: Braverman LE, Utiger RD (eds), Werner and Ingbar's, the thyroid. A fundamental and clinical text, ed 9, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2005, pp 422–449.
33. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Metabolik Sendrom Kılavuzu. Tuna Matbaacılık, Ankara 2009.
34. Miranda PJ, Defronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *American heart journal* 2005;149(1):33–45.
35. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(6):1169-73.
36. David Rakel. Integrative medicine e-book. Elsevier Health Sciences. 4th edition. 2012
37. Ahren B, Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1): 2-8.

38. Trichitta V, Brunetti A, Chiavetta A, et al. Defects in insülin receptor internalization and processing in monocyte of obese subjects obese NIDDM patients. *Diabetes* 1989;38(12):1579-84.
39. Kadowaki T, Kadowaki H, Rechler MM, et al. Five mutant alleles of the insülin receptor gene in patients with genetic forms of insülin resistance. *J Clin Invest* 1990;86(1):254-62.
40. Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stress response: implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain, behavior, and immunity* 2003;17(5):350–364.
41. Sabanayagam C, Teppala S, Shankar A. Relationship between urinary bisphenol a levels and prediabetes among subjects free of diabetes. *Acta diabetol* 2013;50(4):625-631.
42. Porta M. Persistent organic pollutants and the burden of diabetes. *Lancet* 2006;368(9535):558–559.
43. Lee DH, Lee IK, Porta M, Steffes M, Jacobs DR. Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and the prevalence of metabolic syndrome among non-diabetic adults: results from the national health and nutrition examination survey 1999-2002. *Diabetologia* 2007;50(9):1841–1851.
44. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106:286-288.
45. Wallace JM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27(6):1487- 95.
46. Ulu MS, Yüksel Ş. İnsülin Direnci. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2015;16(3).
47. Gierach M, Gierach J, Junik R. Insulin Resistance and thyroid disorders. *Endokrynologia Polska* 2014;65(1):70-76.
48. Mitrou P, Boutati E, Lambadiari V, et al. Insulin resistance in hypothyroidism: the role of IL-6 and TNF alfa. *Eur J Endocrin* 2010; 162:121–126.
49. Rakel RE. Textbook of Family Medicine E-Book. Elsevier Health Sciences, 2015. Ch:34 Diabetes Mellitus, Jeff Unger 57, Russel White, pp. 782-815.

50. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Tuna Matbaacılık, Ankara 2017.
51. Morstein M. Diagnosis and possible reversal of pre-diabetes, Nat Med 2009;1(2):1–4.
52. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine E-Book. Elsevier Health Sciences, 2011. Ch:229, 1527-1538.
53. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu (2.Baskı). Pelin Ofset Matbaacılık, Ankara 2015.
54. Yücel H, Çelebi A, Avlağı G ve ark. Metabolik Sendromlu Hastalarda Tiroid Hormonları Fonksiyon Bozuklukları (Thyroid Hormones Disfunctions in the Metabolic Syndrome Patients). JAREM 2014; 4:102-7.
55. Mehta S, Mathur D, Chaturvedi M, Devpura G, Jat VS. Thyroid hormone profile in obese subject-a clinical study. J Indian Med Assoc 2001;99(5):260-1.
56. Singh BM, Goswami B, Mallika V. Association between insulin resistance and hypothyroidism in females attending a tertiary care hospital. Indian journal of clinical Biochemistry 2010;25(2):141-145.
57. Ferrannini E, Iervasi G, Cobb J, Ndreu R, Nannipieri M. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 2017;312(5): E429-E436.
58. Vyakaranam S, Vanaparthi S, Nori S et. al. Study of insulin resistance in subclinical hypothyroidism. Int J Health Sci Res. 2014;4(9):147-153.
59. Türker T. 2005. Tiroid Hastalıkları ve Metabolik Sendrom (yayınlanmamış doktora tezi), Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. İç Hastalıkları Kliniği. İstanbul.
60. Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, et al. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. The Journal of Endocrinology and Metabolism 2011;86(3):1206-1211.
61. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. Thyroid 2008;18(4):461-464.

62. Khan SH, Fazal N, Ijaz A, et al. Insulin Resistance and Glucose Levels in Subjects with Subclinical Hypothyroidism. *Journal of the College of Physicians and Surgeons—Pakistan* 2017;27(6):329.
63. Handisurya A, Pacini G, Tura A, Gessl A, Kautzky-Willer A. Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical (SH) and overt hypothyroidism (OH). *Clinical endocrinology* 2008;69(6):963-969.
64. Maratou E, Hadjidakis DJ, Tsegka K, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009;160(5):785-790.
65. Upadya U, Suma MN, Srinath KM, et al. Effect of Insulin Resistance in Assessing the Clinical Outcome of Clinical and Subclinical Hypothyroid Patients. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2015;9(2): OC01.
66. Khan SH, Fazal N, Ejaz A, et al. Insulin Resistance and Glucose Levels in Subjects with Subclinical Hypothyroidism. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP*, 2017, 27.6: 329.
67. Chu CH, Lam HC, Lee JK, et al. Hyperthyroidism-Associated Insulin Resistance Is Not Mediated by Adiponectin Levels. *Journal of thyroid research*, 2011.
68. Sarı R, Balcı MK, Altunbaş A, et al. The effect pf body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clin Endocrinol* 2003; 59:258-62.
69. Chugh K, Goyal S, Shankar V, Chugh SN. Thyroid function tests in metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16(6): 958–96.
70. Altunoğlu E, Ülgen E, Müderrisoğlu C, Erdenen F, Boz M. Obezite ve Tiroid Fonksiyonları. *Istanbul Tıp Dergisi* 2011; 12(2):69-71.
71. Mert M, Tanakol R, Karpuzoglu H, et al. Spectral effect: each population must have its own normal midnight salivary cortisol reference values determined. *Arch Med Sci* 2013; 9(5):872–876.

8- EKLER

8.1. ÖZGEÇMİŞ

Adı-soyadı: Medine Şişman

Doğum tarihi:12.12.1973

Doğum yeri: Gümüşhane

Medeni durum: Evli ve 4 çocuk sahibi

Yabancı dil bilgisi: İngilizce, Arapça

E-posta adresi: medinesisman@hotmail.com

Telefon:0 534 550 77 32

Tarih	Eğitim
1980-1985	İstanbul Bahçelievler Siyavuşpaşa İlköğretim Okulu
1985-1987	İstanbul Bahçelievler Bağlar Ortaokulu
1987-1990	İstanbul Bahçelievler Kocasinan Lisesi
1990-2010	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İngilizce Tıp
2012-2016	Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi Felsefe Bölümü Lisans Programı
Tarih	Görev yeri
2010-2010	Ağrı Patnos Devlet Hastanesi Acil Servis
2010-2013	Sakarya Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi Acil Servis
2013-2017	T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM Aile Hekimliği Kliniği 2013-2017

8.2. ETİK KURUL ONAY BELGESİ

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Troid disfonksiyonları ile insulin direnci arasındaki ilişki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/38

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Zuhuratbaba Mh. Tevfik Sağlam Cd. No:11 Bakırköy İstanbul
	TELEFON	(0212) 414 74 04
	FAKS	(0212) 414 74 04
	E-POSTA	nurten.aydemir@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Meral Mert ,Ast.Dr.Medine Şişman			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokronoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
	Diğer ise belirtiniz Retrospektif Gözlemsel Çalışma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülüm Oya Hergünel
İmza:

Gülüm Oya Hergünel

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Troid disfonksiyonları ile insanın diyeti arasındaki ilişki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/38

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolejik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uz.Dr.Gülşüm Oya Hergünel

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma İle İlgili	Katılım *	İmza
Uz.Dr.Gülşim Oya BERGÜNSEL	Anestezi ve Reanimasyon	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Sadık Sami HATİPOĞLU	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	BEAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Meltem Yural	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Asuman GEDİKBASI	Biyokimya	BEAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr.Ümit FİMPKİTİ	Plastik, Rek. Ve Estetik Cerrahi	İ.O.İst. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uz.Dr.Gülseren ÖZGÖN	Farmakolog	Nesiller Genetik	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uz.Dr.Kaya Sami NİZAMOĞLU	Halk Sağlığı	İst. Sağ. Mtd	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Emre Şahin	Biyomedikal Mühendisliği	İst. Sağ. Mtd	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Özkan TUM	Halklık	İst. Sağ. Mtd	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Selam Özdemir	Öğretim Görevlisi	Şakirî Baki MYO	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel
İmza:

46