



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA TRİGLİSERİD/GLİKOZ
İNDEKSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Okan DENİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA TRİGLİSERİD/GLİKOZ
İNDEKSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Okan Deniz

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zuhal Aydan Sağlam

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile örnek olan, saygıdeğer hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Zuhâl Aydan Sağlam'a,

Bu tezi hazırlama sürecimde sabırlı ve güler yüzlü tutumlarıyla yardımlarını benden esirgemeyen Uzm. Dr. İsmail Gökhan Kalaycı, Doç. Dr. Savaş Karataş ve klinik tıbbi sekreteri Seda Karasu'ya,

Doğduğum günden beri sevgisini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, Atatürk ilkelerine bağlı bir birey olarak yetişmemde bana yol gösteren sevgili annem Emine Deniz, babam Ali Osman Deniz, kardeşlerim Nazan Deniz ve Nalan Deniz'e,

İlk günden beri iyi günde ve kötü günde hep yanımda olan, tıp fakültesinde ve meslek hayatım boyunca üzerimdeki emekleri için teşekkürü bir borç bildiğim sevgili eşim Dr. Mine Türkmen Deniz ve onu yetiştiren değerli ailesine,

Cumhuriyetimizin 100. yılında ülkemizin gurur kaynağı olan tüm emekçi hekim arkadaşlarıma sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Okan Deniz

İstanbul 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid Bezi Anatomi, Embriyoloji ve Histolojisi	2
2.2.Tiroid Hormon Biyosentezi	3
2.2.1.Tiroid Hormon Metabolizması	4
2.2.2.Tiroid Hormon Üretiminin Düzenlenmesi	5
2.3.Tiroid Hormonlarının Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi	6
2.4.Tiroid Hormonlarının Lipid Metabolizması Üzerine Etkisi	6
2.5.Tiroid Fonksiyon Testleri	7
2.6.Tiroid Bezi Hastalıkları	8
2.6.1. Subklinik Hipotiroidi	8
2.6.2.Aşık Hipotiroidi	9
2.6.3.Subklinik Hipertiroidi	9
2.6.4.Aşık Hipertiroidi	10
2.7.Hipotiroidi	11
2.7.1. Hipotiroidi Tanımı ve Epidemiyolojisi	11
2.7.2.Hipotiroidi Etiyolojisi	11
2.7.3.Hipotiroidi Semptom ve Bulguları	13
2.7.4.Hipotiroidi Laboratuvar Bulguları	14
2.7.5.Hipotiroidi Tedavisi	15
2.8.İnsülin Direnci	17
2.8.1.İnsülin Direnci Tanımı	17
2.8.2.İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri	18
2.8.2.1.Dolaylı Ölçen Yöntemler	18
2.8.2.2.Doğrudan Ölçen Yöntemler	19
2.8.2.2.1.İnsülin Sekresyonunu ve Direncini Birlikte Ölçen Yöntemler	19
2.8.2.2.2.Yalnızca İnsülin Direncini Ölçen Yöntemler	20
2.8.3.İnsülin Direnci Kliniği	21
2.8.4.İnsülin Direnci ve Dislipidemi	21
2.8.5.İnsülin Direnci Tedavisi	22
2.9.Trigliserid/Glikoz İndeksi	22

2.10.Hipotiroidi ve Trigliserid/Glikoz İndeksinin İlişkisi	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1.Araştırmanın Şekli, Yeri ve Zamanı	25
3.2.Araştırmanın Örneklem ve Evreni	25
3.3.Araştırmanın Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri	26
3.4.Araştırma Verilerinin Analizi	27
3.5.Etik Onay	28
4.BULGULAR	29
5.TARTIŞMA	40
6.ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	44
7.SONUÇLAR	45
8.KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

TK: Total Kolesterol

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

TG: Tioglobulin

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

T4: Tiroksin

T3: Triiyodotironin

NİS: Sodyum İyot Taşıyıcısı

RT3: Ters Triiyodotironin

TBG: Tiroksin bağlayıcı globülin

TTR: Transtiretin

MCT: Monokarboksilat Taşıyıcıları

T2: Diiyodotironin

SYA: Serbest Yağ Asitleri

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

İRMA: 3. Jenerasyon İmmünoradyometrik Yöntem

İCMA: İmmunokemiluminometrik Yöntem

DTK: Diferansiye Tiroid Karsinomu

RAİ: Radyoaktif İyot

Anti-TPO: Anti-Tiroid Peroksidaz

Anti-TG: Anti-Tiroglobulin

LT4: Levotiroksin

AF: Atrial Fibrilasyon

İF-Alfa: İnterferon Alfa

TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

İR: İnsülin Direnci

İRS: İnsülin Direnci Sendromu

CRP: C-Reaktif Protein

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

HOMA: Homeostatik Model Değerlendirmesi

HOMA-İR: İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi

QUİCKİ: Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi

AİRİ: Açlık İmmünoreaktif İnsülin Ölçümleri

APG: Açlık Plazma Glikozu

CİGMA: Sürekli Glikoz İnfüzyonu Modeli Değerlendirmesi

HECT: Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi

İVGTT: Damar İçi Glikoz Tolerans Testi

KİTT: İnsülin Tolerans Testi İçin Hız Sabiti

DM: Diabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

TYG: Trigliserid/Glikoz İndeksi

GLUT4: Glikoz Taşıyıcı Tip 4

SS: Standart Sapma

ROC: Receiver Operating Characteristic

LR: Lojistik Regresyon

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

İBM: International Business Machines

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

ORT: Ortalama

M: Medyan

EAA: Eğri Altındaki Alan

GA: Güven Aralığı

ODDS: Odds Oranı

APO B/APO A1: Apolipoprotein B/Apolipoprotein A1

VAİ: Visseral Adipozite İndeksi

LAP: Lipid Birikim İndeksi

ARK.: Arkadaşları

TABLO LİSTESİ

TABLO 1: Hipotiroidi nedenleri

TABLO 2: Hipotiroidi semptom ve bulguları

TABLO 3: Bireylerin sosyodemografik ve biyokimyasal özellikleri

TABLO 4: Olgu ve kontrol gruplarındaki bireylerin sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

TABLO 5: Olgu ve kontrol gruplarındaki bireylerin biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması

TABLO 6: İnsülin direncini öngören TyG indeksine ait ROC analizi

TABLO 7: Olgu ve kontrol gruplarındaki bireylerin TyG indeks değerlerinin karşılaştırılması

TABLO 8: TyG indeksine göre bireylerin sosyodemografik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması

TABLO 9: Bireylerin yüksek TyG indekslerine göre olgu ve kontrol gruplarında sosyodemografik ve biyokimyasal özellikleri

TABLO 10: Bireylerin düşük TyG indekslerine göre olgu ve kontrol gruplarında sosyodemografik ve biyokimyasal özellikleri

TABLO 11: Bireylerin yüksek TyG indekslerine göre kadın ve erkek gruplarında sosyodemografik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması

TABLO 12: Bireylerin düşük TyG indekslerine göre kadın ve erkek gruplarında sosyodemografik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: Serum TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı

ŞEKİL 2: Hipotiroidi hastalığı üzerinden TyG indeksine ait ROC eğrisi



ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı TyG indeksinin, tiroid hastalığı olan kişilerde insülin direnci belirteci olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırma İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları ve aile hekimliği polikliniğine 29.09.2022-29.03.2023 tarihleri arasında 6 aylık süreçte başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Hipotiroidisi olan ve başka kronik hastalıkları olmayan 69 birey olgu, tiroid fonksiyon bozukluğu dahil herhangi bir kronik hastalığı olmayan 70 birey ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Her iki grup sosyodemografik özellikleri, biyokimyasal parametreleri ve TyG indeksleri açısından karşılaştırılmıştır. Veriler retrospektif olarak hastane bilgi sistemi ve hasta kayıtlarından elde edilmiştir.

Bulgular: Olgu ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından benzer bulunmuştur. ROC analizinde, TyG indeksi için kesim noktası değeri 8,5 değerinin üzeri olarak hesaplanmıştır. Olgu ve kontrol gruplarında TyG değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farka rastlanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda hipotiroidisi olan bireylerde TyG indeksinin insülin direnci belirteci olarak kullanılamayacağı ortaya çıkmıştır. Fakat bunu söyleyebilmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidi, TyG İndeksi, İnsülin Direnci.

ABSTRACT

Objective: The aim of our study is to investigate whether the TyG index can be used as a marker of insulin resistance in people with hypothyroidism.

Materials and Method: This study was selected among patients who applied to the Istanbul Training and Research Hospital endocrinology, metabolic diseases and family medicine outpatient clinic during a 6-month period between 29.09.2022 and 29.03.2023. 69 individuals with hypothyroidism and no other chronic diseases constituted the case group, and 70 individuals without any chronic disease, including thyroid dysfunction, constituted the control group. Both groups were compared in terms of sociodemographic characteristics, biochemical parameters and TyG indices. Data were obtained retrospectively from the hospital information system and patient records.

Results: The case and control groups were found to be similar in terms of age and gender. In the ROC analysis, the cut-off value for the TyG index was calculated to be above 8,5. No statistically significant difference was found in terms of TyG values in the case and control groups.

Conclusion: Our study revealed that the TyG index cannot be used as a marker of insulin resistance in individuals with hypothyroidism. But more comprehensive studies are needed to say this.

Keywords: Hypothyroidism, TyG Index, Insulin Resistance.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aşkar ve subklinik hipotiroidi olmak üzere hipotiroidi, insanlarda yaygın görülen bir hastalıktır. Aşkar hipotiroidi, serum tiroid stimulan hormon (TSH) yüksekliği ve düşük serbest tiroid hormon konsantrasyonları olarak tanımlanır. Subklinik hipotiroidi ise normal serbest tiroid hormon konsantrasyonları ile karakterizedir. Tiroid disfonksiyonu ile dislipidemi arasındaki ilişki ilk olarak 1930'da bildirildi. O tarihten bu yana, hipotiroidinin lipid metabolizma bozukluğuna neden olabileceği fikri giderek daha fazla kabul görmüştür.(1) Özellikle kanda yüksek total kolesterol (TK) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyeleri ile birliktedir.(2) Yüksek LDL kolesterol, ilerleyici lipid birikimine, arterlerde plak oluşumuna yol açabilir ve dünya çapında önde gelen ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini artırabilir. Serum TSH ve TK konsantrasyonundan bağımsız olarak, tiroksin (T4) replasman tedavisinden sonra kolesterol seviyeleri normale döner ve kardiyak fonksiyon düzelir.(3–5) Ayrıca aşkar hipotiroidide subklinik hipotiroidiye göre, T4 replasman tedavisinin kan lipid profilleri üzerinde daha belirgin bir etkisi vardır. Bu nedenle hipotiroidi ile lipid metabolizması arasındaki ilişkiye dikkat etmek son derece önemlidir.(6) Önceki gözlemler, hiperkolesterolemik hastalarda aşkar hipotiroidi prevalansının yaklaşık %4,3 ve subklinik hipotiroidi prevalansının yaklaşık %11,1 olduğunu bulmuştur ve her ikisi de genel insan popülasyonundan daha yüksektir.(7,8) Serum TSH >10 mLU/L olan aşkar ve subklinik hipotiroidi hastalarında artmış KVH ve mortalite riski vardır.(9)

Hipotiroidi ile kan lipid profili arasındaki derin mekanizma, TSH'nin sinyal yolu ile lipid metabolizma bozukluğuna neden olan diğer düzenleyici faktörler ve hipotiroidisi olan bireylerde insülin direnci (İR) gibi pek çok konu hala tam olarak anlaşılamamıştır. Son dönemde, İR'yi tespit etmek için kullanılan basit, güvenilir, kolay erişilebilir ve maliyet-etkin bir tarama yöntemi olarak trigliserid/glikoz (TyG) indeksi öne çıkmaktadır. Çalışmamızın amacı TyG indeksinin, tiroid hastalığı olan kişilerde İR belirteci olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi Anatomi, Embriyoloji ve Histolojisi

Tiroid bezi, endokrin sistemin bir parçası olarak, boynun ön tarafında derin servikal fasyanın orta tabakasında konumlanan bir bezdir. Sağ ve sol olmak üzere iki lobdan oluşur ve trakeanın ön tarafında isthmus adı verilen bir bölge ile birleşir. Pretrakeal fasya, tiroid bezini ikinci ve üçüncü trakeal halkalar arasına yerleştirir.(10) Tiroid bezi anatomik konumu nedeniyle, önemli damarlar ve sinirlerle çevrilidir. Arka komşuluğunda farenks, özofagus ve karotis kılıfı yer alır. Bezin üst kısmını çaprazlayarak krikotiroid kasına uzanan süperior larengeal sinirin dış dalı ve trakea ile özofagus arasındaki oluktan geçen rekürren larengeal sinir, bu bölgede yer alır.(11)

Tiroid bezi, embriyolojik gelişimine insan embriyosunun erken dönemlerinde, birinci ayda başlar. Bu gelişim, dil kökünden doğan ve "Foramen Cecum" olarak adlandırılan bir oluşumla ilişkilendirilen tiroglossal kanalın rolü ile başlar. Tiroglossal kanal, tiroid bezi oluşturulurken önemli bir role sahip olan bir yapıdır. Tiroid bezi, bu kanalın aşağı doğru ilerlemesi ve gelişmesi sonucunda oluşur.(12)

Tiroid bezi, lobüler bir yapıya sahiptir ve bu yapının dışını saran fibröz bir kapsülle desteklenir. Her lobüler yapı, tiroid bezinin temel işlevsel birimlerini oluşturan, 2-40 arasında değişebilen sayıda keseye benzeyen yapılar olan foliküllerin birleşmesiyle meydana gelir. Bu foliküller, tiroid bezi tarafından üretilen hormonların temel yapı taşı olan tiroglobulin (TG) adlı glikoprotein-tirozin kompleksiyle birlikte, hormonların üretildiği ortam olan kolloidi içerirler. (13,14)

Normal Folikül Hücresi (Tiroisit veya A Hücresi): TSH reseptörleri aracılığıyla TG üretir. Oksifilik Hücre (Hurtle veya B Hücresi): TSH'ya yanıt vererek tiroid hormonlarının üretimine katkı sağlar.(13)

Parafoliküler Hücre (C Hücresi): TSH'dan bağımsız olarak kalsitonin üretir. Bu hücre tipleri, tiroid bezinin çeşitli görevlerini yerine getirir ve vücudun metabolizma ve mineral dengesi üzerinde önemli bir rol oynarlar.(13)

2.2.Tiroid Hormon Biyosentezi

Tiroid bezi, TSH tarafından uyarılan bir organdır ve tiroid hormonlarının, özellikle T4 ve daha biyolojik olarak aktif olan triiyodotironin (T3) üretimini gerçekleştirir. T4, ana ürün olarak üretilir ve genellikle biyolojik olarak daha az etkilidir. T3, büyük ölçüde periferde, yani dokular düzeyinde T4'ten dönüştürülerek üretilir. Dolaşımdaki T4'ün tamamı tiroid bezinde üretilirken, dolaşımdaki T3'ün %15-20'si tiroid bezinde üretilir ve geri kalan kısmı periferde dönüşüm yoluyla oluşur.(15) İyot, tiroid bezinin düzgün çalışması için kritik bir öneme sahiptir. Yetişkinler için günlük 150 mcg iyot alımı önerilir. İyot eksikliği, idrar yoluyla atılan iyot miktarına bağlı olarak sınıflandırılır:

- 1) Hafif iyot eksikliği: İdrar iyot atılımı 50 ile 99 mcg/L arasındadır.
- 2) Orta derecede iyot eksikliği: İdrar iyot atılımı 20 ile 49 mcg/L arasındadır.
- 3) Şiddetli iyot eksikliği: İdrar iyot atılımı <20 mcg/L'dir.(15)

Tiroid bezi, iyodun yakalanması ve tiroid hormonlarının üretimi için özel bir taşıma mekanizmasını kullanır. Bu mekanizma, bazolateral membranda bulunan ve sodyum iyot taşıyıcısı (NIS) olarak adlandırılan bir proteini içerir. Tiroid bezindeki folliküler hücreler, iyodu yakalar. Bu işlem, apikal hücre membranı ile birleşmiş ekzositoz keseciklerinde bulunan pendrin adlı bir taşıyıcı ile başlar. Bu keseciklerdeki iyodür, hızla oksitlenir ve ardından tiroglobulin adlı bir proteine bağlanır. İyodürün oksitlenmesi, tiroid peroksidaz adı verilen bir enzim tarafından hızlandırılır. Bu enzim, tiroglobulin içindeki tirozin kalıntılarının yaklaşık %10'unun iyot ile kimyasal olarak bağlanmasını katalize eder. İyodun tiroid hormonlarına entegre edilmesi, T3 ve T4 adı verilen hormonların üretilmesini sağlar.(16) T3 ve T4, tiroid hormonlarının temel bileşenleri olan iki farklı kimyasal bileşiğin bir araya getirilmesiyle meydana gelir. T4, iki adet diiodotirozin molekülünün birleştirilmesi sonucu meydana gelirken, T3 ise bir adet monoiyodotirozin ve bir adet diiodotirozin molekülünün birleştirilmesiyle oluşur. Bu birleştirme reaksiyonları, tiroit peroksidaz adlı bir enzim tarafından katalize edilir.(17)

2.2.1.Tiroid Hormon Metabolizması

T4, günde 80-100 mcg arasında üretilir ve bu üretim tamamen tiroid bezinde gerçekleşir. Oluşturulan T4 hormonunun büyük bir bölümü ekstratiroidal havuzda, depolanır ve bu depo genellikle 800-1000 mcg arasında değişir. T4'ün günde yaklaşık olarak %10'luk bir miktarı azalır. T4 hormonunun metabolizması oldukça karmaşıktır. Yaklaşık olarak üretilen T4'ün %80'i deiyodinaz enzimleri tarafından dönüştürülerek T3 ve rT3 gibi farklı hormonlara dönüşür. Geriye kalan %20'si ise glukuronid ve sülfat ile konjuge edilir, deamine edilir ve tetraiyodotiroasetik asit gibi başka bileşenlere dönüşebilir. T4 hormonunun T3'e dönüşümü, biyolojik aktiviteyi artırırken, T4'ün diğer metabolitleri biyolojik olarak etkisizdir. Bu dönüşüm, ekstratiroidal dokularda düzenlenir, bu da T3 üretiminin hipofiz-tiroid fonksiyonundaki değişikliklerden bağımsız olarak değişebildiği anlamına gelir. T3 hormonunun çoğu (%80'i), T4'ün ekstratiroidal deiyodinasyonu yoluyla üretilirken geri kalan kısmı tiroid bezi tarafından üretilir. Günlük toplam T3 üretimi yaklaşık olarak 30-40 mcg arasındadır. Ekstratiroidal dokularda bulunan T3 havuzu ise yaklaşık 50 mcg'dir ve bu çoğunlukla hücre içinde bulunur. T3, genellikle deiyodinasyon ile hızla parçalanır ve bu dönüşüm, T4'e göre çok daha hızlı gerçekleşir (günde yaklaşık %75 oranında). Ters triiyodotironin (RT3) üretimi günlük olarak 30-40 mcg arasında değişir ve neredeyse tamamı T4'ün ekstratiroidal deiyodinasyonu ile oluşur.(18)

T4 hormonunun yaklaşık %75'i tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) adlı proteine, %10'u transtiretine (TTR), %12'si albümine ve %3'ü lipoproteinlere bağlanır. Bu nedenle serumda serbest T4 miktarı çok düşüktür, yaklaşık olarak %0,02 veya 2 ng/dL düzeyindedir. T3 hormonunun ise yaklaşık %80'i TBG'ye, %5'i TTR'ye ve %15'i albümin ile lipoproteinlere bağlıdır. Serbest T3 miktarı da düşüktür, yaklaşık olarak %0,5 veya 0,4 ng/dL seviyesindedir. TBG, T4 hormonu için özel bir bağlanma bölgesine sahiptir. Özellikle T4'e karşı gösterdiği ilgi, T3'e göre daha yüksektir. Serumdaki TBG'nin üçte biri T4 içerir.(19,20) Serumdaki T4 hormonunun yaklaşık %12'si albüminle bağlanır, bu nedenle serum albümin seviyelerindeki değişikliklerin, serum T4 konsantrasyonları üzerindeki etkisi çok azdır. Lipoproteinler, özellikle yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL), apoprotein A1

bileşeni aracılığıyla serumdaki T4 ve T3 hormonlarının sınırlı bir miktarını bağlarlar. T4 ve T3 hormonları, büyük ölçüde hücrelere taşınır ve bu taşıma süreci taşıyıcılar aracılığıyla ve difüzyon yoluyla gerçekleşir.(21) Monokarboksilat taşıyıcıları (MCT); özellikle MCT8 ve MCT10 olarak bilinenleri, T4 ve T3 hormonlarının ayrıca rT3 ve diiyodotironin (T2) gibi diğer tiroid hormonlarının taşınmasında kritik bir rol oynarlar. MCT8 üzerindeki genetik mutasyonlar, ciddi bir nörolojik sendroma yol açabilir ve bu sendrom, Allan-Herndon-Dudley sendromu olarak adlandırılır.(22)

2.2.2.Tiroid Hormon Üretiminin Düzenlenmesi

TSH, T3 salgılanmasını ve T4 sentezlenmesini düzenler. TRH tarafından uyarılır, T3 ve T4 tarafından inhibe edilir. Beslenme, hastalık ve hormonal faktörler T4'ün T3'e ekstrasitroidal dönüşümünü etkiler. TSH, hipofiz bezinden salgılanan bir glikoprotein hormonudur. Bu hormon, alfa ve beta adlı alt birimlerin birleşiminden oluşur ve yapısal benzersizlik taşıyan beta alt birimi, TSH'nin biyolojik işlevini belirler. Normal sağlıklı bireylerde, günde salgılanan TSH miktarı kişiden kişiye değişebilir ve genellikle 75-150 µIU arasında bulunur.(23)

Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), TSH salınımını uyarırken, bu etkileşim fosfolipaz C-fosfoinositid yolunu kullanarak gerçekleşir. Bu yol, TSH'nin üretimini başlatırken, aynı zamanda hücre içindeki kalsiyumun serbest bırakılmasını teşvik eder. TRH'nin sürekli olarak uyarılması, TSH'nin üretimini artırabilir ve hormonun kimyasal yapısını daha karmaşık hale getirebilir. Aynı zamanda TSH'nin biyolojik etkisini artırabilir. TRH pulsatil olarak salgılanır.(24)

TSH salınımını etkileyen diğer faktörler arasında somatostatin, dopamin ve glukokortikoidler bulunur. Somatostatin ve uzun süre etkili oktreotid infüzyonları, serum TSH seviyelerini azaltabilir. Oktreotid ile uzun süreli tedavi alan hastalar, hipotiroidiye dönüşme riski olmadan bu tedaviyi sürdürebilirler.(25) Dopamin infüzyonları, belirli bir dozun üzerinde kullanıldığında serum TSH seviyelerinde hızlı bir düşüşe yol açar. Bu nedenle, yoğun bakım ünitelerinde dopamin tedavisi alan hastalarda genellikle düşük TSH seviyeleri görülür. Bunun tam tersi, dopamin antagonisti olan metoklopramid gibi ilaçların kullanılmasıyla serum TSH seviyeleri

artabilir. Dopamin gibi somatostatin de TSH sekresyonunu fizyolojik olarak önemli bir şekilde baskılayabilir. Ayrıca, glukokortikoidler olarak bilinen steroid hormonları da TSH üretimini inhibe edebilir. Bu hormonlar genellikle pulsatil salındığı için, TRH üretimini engellemeye meyillidirler. Ancak kortizol üretimindeki düşüşler, serum TSH seviyelerinde geçici bir artışa neden olabilir.(26,27)

2.3.Tiroid Hormonlarının Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları, karbonhidrat metabolizmasını uyarır ve gastrointestinal sistemden glikozun emilimini artırır. Glikoliz ve glikojenolizi artırır. Ayrıca, insülin seviyelerini artırır ve glikozun hücreler tarafından kullanılmasını teşvik eder. Hipertiroidizm durumunda, karbonhidrat alımının ardından kan glikozu hızla yükselir ve ardından insülin etkisiyle hızla düşer. Hipotiroidizm durumunda ise tiroid hormonlarının eksikliği, karbonhidrat metabolizmasını yavaşlatır, karbonhidrat depolanması artar. İnsülin salgısının azalmasına yol açar.(28–30)

2.4.Tiroid Hormonlarının Lipid Metabolizması Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları, yağ dokusundaki enerji depolarını serbest bırakarak kanda serbest yağ asitlerinin (SYA) artmasına neden olur. Bu serbest yağ asitleri, vücut hücreleri tarafından kullanılır. Aynı zamanda, tiroid hormonları karaciğerde LDL kolesterol seviyelerini düşürerek kolesterol metabolizmasını etkiler ve kolesterolü düşürür. Ayrıca trigliserid ve fosfolipid düzeyini de azaltır. Bununla birlikte, tiroid hormonlarının eksikliği, kolesterol ve yağ seviyelerinde artışa ve karaciğer yağlanmasına yol açabilir. Hipotiroidi uzun vadede yüksek lipid seviyeleri ve ateroskleroz riskini artırır.(28–30)

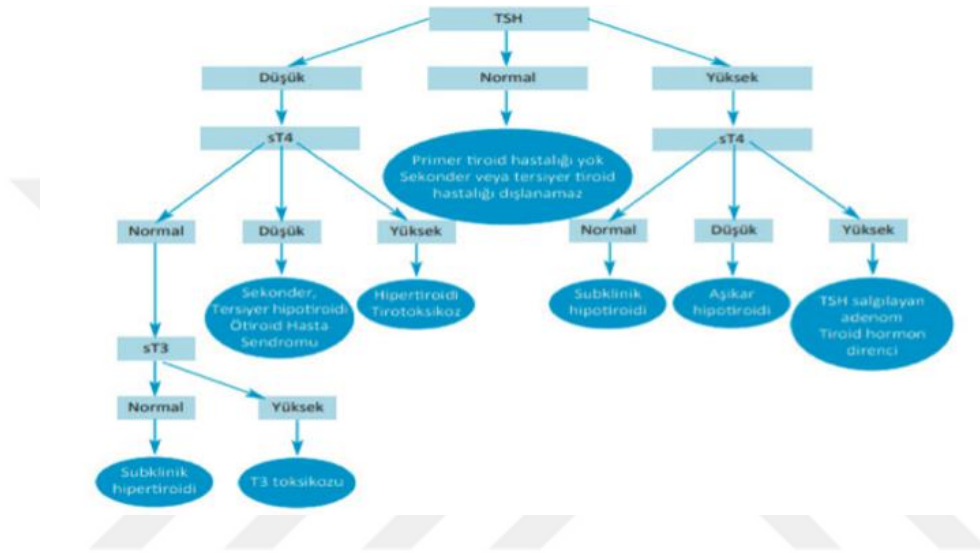
2.5.Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid hastalıklarının tanısında T4, T3, TSH, TG ve tiroid otoantikörleri sıklıkla kullanılan biyokimyasal parametrelerdir.(31) 3. jenerasyon immünoradyometrik yöntem (İRMA) veya immunokemiluminometrik yöntem (İCMA) yöntemleri TSH seviyelerini değerlendirmek için sıklıkla kullanılır. TSH, vücutta gün içinde sirkadyen bir ritme bağlı olarak değişen bir hormondur ve bu nedenle TSH seviyeleri gün içinde dalgalanabilir. Bu dalgalanma, 0,95 mU/mL ile 2 mU/mL arasında değişir.(32,33)

Açlık durumu, bazı ilaçların (heparin, furosemid vb.) kullanımı, yoğun bakım hastaları veya ileri dönem gebeler gibi özel durumlar T4 ölçümlerini etkileyebilir. Özellikle yüksek dozda biyotin takviyesi alan kişilerde, T4 seviyeleri yanıltıcı olabilir ve TSH seviyeleri düşük gözükabilir. Bu nedenle, biyotin takviyesi kullanıyorsanız, TSH ve sT4 ölçümlerinden önce biyotin kullanımını bırakmanız gerekebilir.(32,33) Buna ek olarak karbamazepin, frusemid, mefenamik asit ve salisilat gibi bazı ilaçların yüksek terapötik konsantrasyonlarında, T4 düzeyi düşük olarak ölçülebilir. İRMA ve 2. jenerasyon İCMA yöntemleriyle TG ölçümleri, opere diferansiye tiroid kansinomu (DTK) hastalarında ve radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi sonrası hastalığın tekrar ettiğinin araştırılmasında faydalıdır. TG seviyeleri, tirotoksikoz faktisya vakalarında sıklıkla tespit edilemezken, subakut tiroidit ve amiodaron kaynaklı tirotoksikoz gibi durumlarda genellikle çok yüksek olarak ölçülür.(34) Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı ve doğum sonrası tiroidit gibi otoimmün tiroid hastalıklarının ve postpartum tiroidit vakalarının teşhisinde, genellikle serum anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) seviyeleri ölçülür. Ancak, anti-tiroglobulin (anti-TG) ölçümü, otoimmün tiroid hastalığı olan kişilerin birçoğunda zaten anti-TPO pozitifliği olduğu için teşhis koymak için yaygın olarak kullanılmaz. Yalnızca hastaların yaklaşık %5'inde anti-TPO seviyeleri düşükken anti-TG seviyeleri yüksek olabilir, bu nedenle otoimmün tiroid hastalıklarının teşhisinde rutin olarak anti-TG ölçümü yapmak tavsiye edilmez. Ancak, anti-TG seviyelerinin yüksek olması, tiroid kanseri takibinde TG ölçümlerini etkileyebilir. Bu nedenle, tiroid kanseri izlemesi gereken kişilerde TG ölçümlerine ek olarak anti-TG ölçümü yapılması önemlidir.(32,33)

2.6.Tiroid Bezi Hastalıkları

Tiroid bezi, normalden az veya fazla hormon ürettiğinde, bu durum tiroid bezi hastalığı olarak adlandırılır. Primer tiroid işlev bozukluğunu araştırmak için kullanılan ilk test, Serum TSH seviyelerinin ölçülmesidir. Bu ölçümün referans aralığı, 0,4-4,0 mIU/L olarak tanımlanır.(35)



Şekil 1: Serum TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı.(36)

2.6.1. Subklinik Hipotiroidi

TSH seviyelerinin yüksek olduğu ancak T3 ve T4 düzeylerinin normal sınırlarda olduğu ve belirgin hipotiroidi belirtilerinin olmadığı durum, subklinik hipotiroidi olarak adlandırılır. Subklinik hipotiroidi, tiroid bezi hastalıklarının en yaygın görülenidir. Yapılan çalışmalar, subklinik hipotiroidinin toplumda yaygınlığının %4-%15 arasında değiştiğini göstermektedir. Bu prevalans, yaşla birlikte artma eğilimindedir ve kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü bulunmuştur.(37,38)

TSH seviyelerinin yüksek (TSH>4-5 mIU/L) olduğu ve T4 düzeylerinin normal olduğu durumda, bu subklinik hipotiroidi olarak adlandırılır. Ancak, subklinik hipotiroidi tanısı konulan hastalarda, TSH seviyelerinin bazı durumlarda zaman içinde düzelebileceği göz önünde bulundurularak, teşhisi doğrulamak için TSH seviyelerinin 1-3 ay içinde yeniden ölçülmesi tavsiye edilir. Gebelik durumunda veya gebe kalmayı düşünen kişilerde ise tanıyı kesinleştirmek için bu bekleme süresini atlayarak tedaviye başlamak uygun olabilir. Tedavi kararı verilirken, tiroid otoantikör düzeylerini ölçmek ve tiroid ultrasonografisi gibi ileri incelemeleri yapmak önerilir.(39)

2.6.2.Aşık Hipotiroidi

Hipotiroidi, tiroid hormonlarının eksikliği veya yetersizliği nedeniyle ortaya çıkan bir sağlık sorunudur.(39) Toplumda en sık karşılaşılan endokrinolojik bozukluklardan biridir. Bu rahatsızlık yaşamın her döneminde ortaya çıkabilir ve istatistiklere göre kadınlar, erkeklere kıyasla daha fazla risk altındadır. İngiltere'de gerçekleştirilen bir çalışmada, kadınlarda TSH seviyelerinin yüksek olduğu oran %7,5 iken, erkeklerde bu oran %2,8 olarak belirlenmiştir.(40) Hipotiroidi, temel olarak üç ana alt grupta sınıflandırılır ve bunlar primer, sekonder ve tersiyer hipotiroididir. Sekonder ve tersiyer hipotiroidi, santral hipotiroidi olarak adlandırılır. Primer hipotiroidi, tiroid bezinin yetersiz işlev göstermesi sonucu meydana gelir. Bu tür hastalarda, T4 ve T3 hormonlarının üretimi azaldığı için vücut, TSH salınımını artırarak bu eksikliği telafi etmeye çalışır. Bu nedenle, laboratuvar testlerinde yüksek TSH seviyeleri ve düşük T4 düzeyleri gözlenir.(41)

2.6.3.Subklinik Hipertiroidi

Serum TSH düzeyinin düşük (<0.5 mIU/L) olmasına rağmen T4 ve T3 düzeylerinin normal aralıkta olduğu bir durum olan subklinik hipertiroidi, genellikle

belirtisiz seyreder. Yapılan araştırmalara göre, subklinik hipertiroidinin yaygınlığı %2-%16 arasında değişmektedir ve bu durum kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görülür.(42) Subklinik hipertiroidinin nedenleri, aşıkar hipertiroidiyle benzerdir. Ekzojen etkenlerden özellikle levotiroksin (LT4) preparatlarının kullanımı, sık rastlanan bir ekzojen neden olarak öne çıkar. Subklinik hipertiroidi teşhisi konulan hastaların yaklaşık %40-60'ında TSH seviyeleri normale döndüğünden, tiroid hormonlarının düzenli olarak izlenmesi önerilir.(43) Fakat yaşlı hastalarda atriyal fibrilasyon (AF) riskinin artması ve postmenapozal kadınlarda osteoporoz riskinin yüksek olması nedeniyle, subklinik hipertiroidi durumunda tedavinin geciktirilmemesi gerekir.(44)

2.6.4.Aşıkar Hipertiroidi

Hipertiroidi, tiroid bezinin fazla hormon üretmesi sonucu ortaya çıkan bir tıbbi durumdur. Bu durum, metabolizmanın hızlanması ve sempatik sinir sisteminin artmış aktivitesiyle birlikte klinik belirtilere yol açar. Hipertiroidi, TSH düzeylerinin düşük (<0.5 mIU/L) olmasıyla ve T4 ile T3 seviyelerinin yüksek olmasıyla karakterizedir.(45)

Toplum bazlı çalışmalara göre, hipertiroidi kadınlarda daha yaygın olup yaklaşık olarak %2 oranında görülürken, erkeklerde daha düşük bir oran olan %0,2 olarak belirtilmiştir. Ayrıca, hipertiroidi vakalarının %15'i 60 yaşın üzerindeki hastalarda gözlemlenmiştir.(46)

Hipertiroidinin en sık görülen nedenleri arasında Graves hastalığı, toksik adenomlar ve toksik multinodüler guatr bulunur. Ayrıca, gebelik, tiroidit hastalıkları ve ilaçla ilişkili tiroid fonksiyon bozuklukları da hipertiroidinin sebeplerindendir.(47)

Klinik bulgular arasında yorgunluk, sinirlilik, aşırı terleme, kalp çarpıntısı, kilo kaybı, iştah artışı, sıcak hava intoleransı, nefes darlığı, oligomenore ve ishal gibi belirtiler yer alabilir.(48) Laboratuvar testleri yapılırken, öncelikle TSH ve T4 düzeylerine bakılması önerilir. Graves hastalığı düşünülüyorsa, TSH reseptör

antikorları seviyeleri kontrol edilmelidir. Ayrıca, ekzojen tiroid hormonlarına bağlı gelişen hipertiroidiyi dışlamak için TG seviyelerine bakılabilir. Hipertiroidi etiyolojisini belirlemek için en önemli testlerden biri tiroid sintigrafisidir. Tiroid sintigrafisi sonuçlarında, Graves hastalığında diffüz tutulum görülebilir. Toksik adenom durumunda ise tek bir nodülde artmış iyot alımı vardır ve toksik multinodüler guatrda birden fazla nodülde artmış iyot alımı görülür.(49)

2.7.Hipotiroidi

2.7.1. Hipotiroidi Tanımı ve Epidemiyolojisi

Hipotiroidi yetersiz tiroid hormon üretimi ya da tiroid hormonlarının hedef dokularda etkisizliği sonucu oluşur. Hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ile miksödem koması arasında geniş çeşitlilik sunan bir hastalıktır. Hipotiroidi toplum içinde oldukça sık rastlanan bir sağlık sorunudur ve özellikle yaşlı bireylerde ve kadınlarda daha yaygın görülür.(50) Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen NHANES III adlı çalışma, 1988 ile 1994 yılları arasında 12 yaş ve üzeri bireyleri inceledi. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, aşikar hipotiroidi görülme sıklığı %4,3 iken subklinik hipotiroidi görülme sıklığı %0,3 olarak tespit edilmiştir.(51)

2.7.2.Hipotiroidi Etiyolojisi

Hipotiroidi, birçok sınıflandırma sistemi altında incelenen bir sağlık sorunudur. Genellikle konjenital (kalıcı veya geçici) ve sonradan edinilen hipotiroidi olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Kalıcı konjenital hipotiroidi, daha fazla alt kategoriye ayrılır ve bu alt kategoriler arasında primer hipotiroidi, santral hipotiroidi (sekonder ve tersiyer) ve periferik hipotiroidi bulunur. Ayrıca, iyatrojenik hipotiroidi olarak bilinen başka bir sınıflandırma da mevcuttur. Bu tür hipotiroidi, tiroid

ameliyatları, RAI tedavisi, boyun radyasyonu sonucu gelişen hipotiroidi ve belirli ilaçların kullanımı nedeniyle ortaya çıkabilir.(50,52)

Dünya genelinde iyot eksikliğinin yaygın olduğu bölgelerde, hipotiroidinin en sık nedeni iyot eksikliğidir. Bununla birlikte, iyodun yeterli olduğu bölgelerde hipotiroidinin yaygın nedenleri daha çok Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklar ve iyatrojenik hipotiroididir.(53–56) Tüm etiyolojik nedenler Tablo 1’de verilmiştir.(57)

1) Kronik otoimmün tiroidit: Hashimoto tiroiditi, en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır ve bu hastalık ilk olarak 1992 yılında Japon Doktor Hakaru Hashimoto tarafından tiroid dokusunun histopatolojik incelemesi sırasında tanımlandı.(58,59) Histopatolojik incelemeler sırasında, tiroid dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu, tiroid bezinde hasar ve fibrozis bulgularının gözlemlendiği tespit edilmiştir. Bu nedenle, tiroid bezindeki lenfositik infiltrasyon sebebiyle bu durum "kronik lenfositik tiroidit" olarak isimlendirilir.(60,61)

2) İyot Eksikliği: Dünya genelinde konjenital hipotiroidinin sık görülen nedenlerinden biri, endemik iyot eksikliğidir. İyot eksikliği guatr, hipotiroidi ve tiroid nodüllerinin oluşumuna sebep olur.(62)

3) İyatrojen Sebepler: Malignite, hipertiroidi, nodüler guatr ve diffüz guatr gibi nedenler sonucunda yapılan tiroidektomi, RAI tedavisi veya baş ve boyun bölgesine uygulanan radyoterapi gibi prosedürler sonucunda, hastalarda hipotiroidi riski artabilir. Bu müdahaleler, tiroid bezinin işlevini olumsuz etkileyerek veya tiroid dokusuna zarar vererek hipotiroidiye yol açabilir.(63,64)

Tablo 1: Hipotiroidi nedenleri.(57)

Primer Hipotiroidi
Kronik otoimmün tiroidit
İyot eksikliği
RAİ veya boyuna radyasyon
Tiroid cerrahisi
İlaçlar (Lityum, amiodaron, IF-Alfa, anti tiroid ilaç)
Sekonder Hipotiroidi
Hipofiz veya hipotalamus tümörleri (kraniofaringeoma vb.)
Hipofiz ya da hipotalamus cerrahisi veya ışınlaması
İnfiltratif hastalıklar
İnflamatuvar hastalıkları
Hemorajik nekroz (Sheehan sendromu)
Tiroid Hormon Direnci

2.7.3.Hipotiroidi Semptom ve Bulguları

Hipotiroidi hastalarının semptomları ve bulguları, hastalığın süresi, şiddeti ve nedenine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bu hastalığın ayırt edici özelliği, genellikle fiziksel, zihinsel ve birçok organın işlevlerinde yavaşlama olmasıdır. Hipotiroidinin belirtileri genellikle sağlıklı popülasyonda da gözlemlenen halsizlik, yorgunluk ve kilo artışı gibi şikayetlerdir. Semptomlar ve bulgular Tablo-2 de verilmiştir.(53–55)

Tablo 2: Hipotiroidi semptom ve bulguları.(53–55)

Semptomlar	Bulgular
Yorgunluk, halsizlik	Kuru, kaba cilt
Kuru cilt	Miksödem
Soğuk intoleransı	Alopesi
Unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü	Bradikardi
Kabızlık	Periferik ödem
Kilo alma, iştahsızlık	Tendon refleksinin gevşeme süresinde uzama
Dispne	Karpal tünel sendromu
Boğuk ses	Seröz kavitelerde efüzyon
Menoraji (oligoamenore, amenore)	Periferik ekstremitelerde soğukluk
Parestezi	
İşitme kaybı	

2.7.4.Hipotiroidi Laboratuvar Bulguları

Hipotiroidi semptomlarına sahip her hasta için ilk adım, TSH düzeylerinin ölçülmesidir.(65) Bu yaklaşımın temel nedenlerinden biri, T4 hormonunda bile minimal bir değişikliğin, TSH seviyelerinde yaklaşık olarak 25 kat daha fazla bir değişikliğe neden olabilmesidir.(66) TSH seviyeleri yüksek olduğunda, tiroid fonksiyon bozukluğunu netleştirmek için TSH ve T4 testleri istenmelidir. TSH yüksekliği ve T4 düşüklüğü bir arada bulunuyorsa, bu durum aşikar primer hipotiroidiyi gösterir. Ancak T4 seviyeleri normal aralıkta ise, bu durum subklinik hipotiroidi olarak adlandırılır. T4 seviyeleri düşükken ve TSH değeri düşük veya uygun olmayan normal aralıkta bulunuyorsa, bu durum santral hipotiroidiyi düşündürülebilir.(63,65) Hipotiroidi tanısı koyulduktan sonra, hastanın hipotiroidinin

nedenini belirlemek için etiyolojik faktörler incelenmelidir. Bu bağlamda, Anti-TPO ve Anti-TG gibi otoimmün tiroidit belirteçlerinin değerlendirilmesi önerilir. Otoimmün tiroidit hastalarının yaklaşık %75'i yüksek antikor seviyelerine sahiptir. Hipotiroidi teşhisi konduğunda, bazen hastalığın belirgin semptomları hemen görünmeyebilir. Bu nedenle yüksek antikor seviyelerine sahip hastalar, aşık ar hipotiroidi riskini değerlendirmek için yılda 1-2 kez tiroid fonksiyon testleri ile düzenli olarak takip edilmelidirler.(63) Diğer laboratuvar bulguları ise anemi, hiponatremi ve hiperlipidemidir.(67)

2.7.5.Hipotiroidi Tedavisi

Hipotiroidi, çoğunlukla kalıcı bir durumdur ve tanı konulduktan sonra tedavi gereklidir. Genellikle tedavi ömür boyu devam eder. TSH seviyesi 10 mIU/L'den yüksekse, tedaviye başlanması önerilir. TSH seviyesi referans aralığının üstünde olan, ancak T4 değeri normal aralıkta ve hipotiroidi semptomları olmayan hastalar subklinik hipotiroidi olarak adlandırılır.(56) Bu durumda, LT4 tedavi planı, hastaya özel uygulanır. Özellikle hastanın anti-TPO seviyeleri yüksekse, hiperlipidemi gibi ek komplikasyonlar varsa veya belirgin hipotiroidi semptomları mevcutsa, tedavi düşünülmelidir.(68)

Hipotiroidi tedavisinde tercih edilen ilaç genellikle LT4 adlı ilaçtır. Bu tercihin arkasındaki ana nedenler, LT4'ün kolayca emilmesi ve uzun bir etki süresine sahip olmasıdır.(63) LT4'ün uzun yarılanma süresi, günde sadece bir kez alındığında istenen T3 ve T4 hormon seviyelerini sürdürmek için yeterlidir. Bu, hastaların günlük yaşamlarını daha kolay hale getirir ve dozajı düzenlemeyi daha basit hale getirir.(62) Diğer bir hipotiroidi tedavisi seçeneği T3 ise daha kısa bir etki süresine sahiptir (12-19 saat). Bu nedenle, T3'ün etkili bir şekilde kullanılabilmesi için günde iki kez alınması gerekebilir. Ancak, yapılan çalışmalar, yalnızca T3 ile tedavi edilen hastaların hipotiroidi semptomlarına yeterli yanıt alamadığını ve hatta normal TSH değerlerine sahip deneklerde bile bazı önemli dokularda yetersiz T3 düzeyleri olabileceğini göstermektedir.(69–71) Hipotiroidi tedavisi, izole LT4 preparatının

kullanılması, diğer seçeneklerin yetersiz kanıtları ve uzun etki süreli preparatların sınırlı bulunmasından dolayı önerilen bir yaklaşımdır. Kombine T3-T4 preparatları da seçenekler arasında yer alsın da LT4 ile tedavi tavsiye edilir.(63,69) Levotiroksin sodyum preparatları, yaygın olarak kullanılan oral formların yanı sıra intravenöz ve intramüsküler formlarda da mevcuttur.(72)

LT4 Emilimi genellikle ince bağırsak, özellikle ileum ve jejunum bölgelerinde meydana gelir. Ancak, bazı bağırsak hastalıkları veya durumlar, bu emilimi olumsuz etkileyebilir. Örneğin, çölyak hastalığı, Helicobacter pylori gastriti, kısa bağırsak sendromu ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi bağırsakla ilgili sorunlar, LT4'ün emilimini azaltabilir. Bu emilim azalması, vücudun yeterli tiroid hormonunu almasını engelleyebilir, bu da LT4 ilacının ihtiyaç duyulan dozunun artırılmasını gerektirebilir.(62,73) LT4 emilimi mide asidinden etkilenebilir, özellikle mide asidinin azalması ilaç emilimini azaltabilir. Bu yüzden, genellikle LT4 tedavisi için sabahları aç karnına alınması tavsiye edilir ve bu alım ile yemek yeme arasında en az 0,5-1 saatlik bir süre bırakılmalıdır. Birden fazla ilaç kullanımı veya hastanın uyumsuzluğu durumunda, LT4 akşam uyumadan önce de alınabilir, ancak bu durumda son öğünden en az 2-3 saat sonra alınması önerilir.(73,74) Bazı ilaçlarla birlikte alınmaması ve diğer ilaçlarla aralarında en az 4 saatlik bir süre bırakılması genellikle önerilir.(62)

Kanda ilaçların maksimum konsantrasyona ulaşma süresi ötiroid hastalarda 2 saat, hipotiroidisi olan hastalarda ise 3 saattir. Ayrıca, bu süre ilaçların yemekle birlikte alındığında daha da uzun olabilir.(75,76)

Hipotiroidi tedavisinin temel hedeflerinden biri, her hastayı ötiroid durumuna getirmektir. Ancak, her hastanın hedef TSH değeri, yaşlarına, gebelik planlarına ve özel sağlık koşullarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Özellikle genç, orta yaş hastalar ve gebelik planları olanlar için daha düşük TSH hedef değerleri belirlenir. Yaş ilerledikçe ve özellikle kardiyak yan etkileri önlemek amacıyla hedef TSH değeri daha yüksek bir seviyede tercih edilebilir.(69) Hastanın cinsiyetine, yaşına ve kilosuna bağlı olarak LT4 ihtiyacı farklılık gösterebilir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), genellikle LT4 tedavisine 1,2-1,6 mcg/kg/gün dozuyla başlanmasını önermektedir.(57) Ancak, bazı durumlarda, tiroid dokusunun

rezidüel olduğu veya Graves hastalığı tedavisi sonrası hipotiroidizm gelişen hastalarda daha düşük dozlar yeterli olabilir.(77,78) Tiroid dokusunun tamamen eksik olduğu ve hiç işlev göstermediği durumlarda, tedavi dozu daha yüksektir.(79) Levotiroksin sodyumun, terapötik indeksi dardır, bu da demek oluyor ki T4 hormon düzeyinde görülen 2 kat değişiklik, TSH seviyesinde yaklaşık 100 katlık bir değişimle sonuçlanır.(80,81) Bu nedenle, hipotiroidi tedavisinde doğru dozlama son derece kritik bir öneme sahiptir çünkü hem yüksek hem de düşük doz tedaviler potansiyel zararlı etkilere yol açabilir. Yüksek dozda LT4 tedavisinin en sık neden olduğu yan etkiler arasında kalça ile vertebra kırıkları, taşikardi ve AF bulunmaktadır.(82) Bu nedenle, özellikle yaşlılarda tedaviye düşük dozlarla başlanarak tedavi dozu haftalık olarak yavaşça artırılarak ayarlanır.(83) Özellikle obez hastalarda, kilo artışı ile vücutta bulunan metabolik olarak aktif olmayan yağsız doku miktarındaki artış aynı oranda olmayabilir, bu da yüksek doza duyarlılığı artırabilir.(84) Yaşlanma süreci, yağsız vücut kütlelerinde azalmaya neden olur. Bu nedenle, yaş ilerledikçe LT4 doz ihtiyacında yaklaşık %20-25 oranında bir azalma gözlemlenebilir.(85) Özellikle yaşlı ve obez hastalar için, dozaj belirlerken yağsız vücut kütlelerinin dikkate alınması, birçok bilimsel çalışma tarafından doğrulanmıştır.(81,84-86)

2.8.İnsülin Direnci

2.8.1.İnsülin Direnci Tanımı

İR, vücudun insülin hormonuna biyolojik yanıtının azalması durumunu ifade eder. Reaven 1988 yılında, insülin direnci sendromu (İRS) olarak adlandırılan bu durumu yüksek insülin seviyeleri, glikoz tolerans bozukluğu, düşük HDL, yüksek trigliserid seviyeleri ve obeziteyle açıklamıştır.(87) İRS, sadece metabolizma ile sınırlı değildir. Aynı zamanda artan adezyon molekülleri, fibrinojen, c-reaktif protein (CRP) ve yüksek lökosit seviyeleri gibi inflamatuvar belirteçlerin artışı içerir. Bunun yanı sıra, İRS, renal sodyum tutulumunun artmasını, sempatik sinir sistemi

aktivitesinde artışı, böbreklerden ürik asit atılımının azalmasını, testosteron üretiminde artışı ve uyku sırasında solunumsal problemlerle de ilişkilendirilir.(88) Kompansatuar olarak artan insülin üretimiyle birlikte açlığa karşı tahammülsüzlük gelişir. Sonuç olarak, kişiler daha sık yeme atakları yaşayabilir ve obezite riski artar. Ayrıca, artan insülin seviyeleri, düz kas hücrelerinin çoğalmasını teşvik eder. Damarların içinde lipid plaklarının birikmesine yol açar.(87,88)

2.8.2.İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

2.8.2.1.Dolaylı Ölçen Yöntemler

1) Açlık insülin düzeyi: Sabah açlıkta ölçülür. İR ölçümünün primer hedef olmadığı olgularda kullanılır.(89)

2) Açlık glikoz/insülin oranı: Sabah açlıkta ölçülür. Genellikle, büyük popülasyonlar üzerinde yapılan araştırmalarda kullanılan bir yöntemdir.(89)

3) Açlık insülin/C-peptid oranı: C-peptidin yarı ömrü 10-11 dakikadır. İnsülinin dolaşımdaki yarı ömrü ise 4-8 dakikadır. İnsülin ile dolaşımda bulunan C-peptidin radyoimmunoassay yöntemi ile ölçülmesiyle değerlendirilir.(89)

4) Oral Glikoz Tolerans Testinde (OGTT) birinci saat insülin düzeyi: Sağlıklı kişilerde glikoz verildikten 1 saat sonra insülin düzeyi 150 mU/ml altındadır. Eğer insülin düzeyi 150 mU/ml üzerinde ise insülin direncini gösterir.(89)

5) OGTT’de birinci saat insülin/glisemi oranı bakılabilir.

2.8.2.2.Doğrudan Ölçen Yöntemler

2.8.2.2.1.İnsülin Sekresyonunu ve Direncini Birlikte Ölçen Yöntemler

1) Homeostatik Model Değerlendirmesi (HOMA): Bireylerde İR değerlendirmek için kandaki açlık insülin ve açlık glikoz seviyelerinin birlikte incelenmesi oldukça etkili bir yöntemdir. Bu yöntem, geniş bir hasta kitlesini hızlı ve pratik bir şekilde değerlendirmeye olanak tanır. Matthews ve arkadaşları tarafından bildirilen formüle dayanarak hesaplanmaktadır: İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi (HOMA-İR)=[Açlık insülin (mU/l) x açlık glikoz (mg/dl)]/405. Varyasyon katsayısı yüksektir ve bu testin en önemli dezavantajı budur. Dolayısıyla, HOMA-İR değeri ne kadar yüksekse, İR olasılığı o kadar yüksektir. Genel olarak, HOMA-İR değerinin 2,7'nin üzerinde olması durumunda, İR olduğu düşünülür.(90)

2) Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi (QUICKİ): QUICKİ, Katz ve arkadaşları tarafından bildirilen formüle dayanarak Açlık İmmünoreaktif İnsülin Ölçümleri AİRİ ve Açlık Plazma Glikozu (APG) üzerinden hesaplanır: QUICKİ =1/[log AİRİ (mU/l) +log APG (mg/dl)]. Birçok araştırmacı QUICKİ'nin İR'yi tanımlamada HOMA'dan daha üstün olduğunu düşünmesine rağmen her iki ölçüm metodu birbirleriyle koreledir.(91)

Rakam küçüldükçe İR artar. Sağlıklı insanlarda 0,382 +/- 0,007, İR olan insanlarda ise 0,33'ten daha düşüktür.(92)

3) Sürekli Glikoz İnfüzyonu Modeli Değerlendirmesi (CİGMA): Beta hücre fonksiyonları, glikoz intoleransı ve İR hakkında bilgi veren bir testtir. CİGMA ile Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT) arasında güçlü bir korelasyon vardır.(92)

4) Minimal model: Damar İçi Glikoz Tolerans Testi (İVGTT) yapılarak elde edilen insülin ve glikoz değerlerinden glikoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. Minimal model testi daha az invaziv oluşu, özel eğitim görmüş kişi gerektirmemesi

ve test sonuçlarının duyarlı olması nedeniyle özellikle bilimsel araştırmalarda yaygın kullanılır.(92)

5) Hiperglisemik klemp: Rutin kullanımda yeri yoktur.

2.8.2.2.2.Yalnızca İnsülin Direncini Ölçen Yöntemler

1) HECT: Periferik insülin direncini ölçmek ve araştırma amaçları için kullanılan değerli bir test, genellikle insülin direncini değerlendirmede altın standart olarak kabul edilir. Bu test, yüksek insülin seviyeleri yaratılarak gerçekleştirilir ve bu artmış insülin düzeyi altında kan şekeri normal seviyede tutulmaya çalışılır. Bu sırada, glikozun kullanım hızı hesaplanır. Normal bireylerde glikoz kullanım hızı genellikle 4,7-8,8 mg/kg/dakika arasında bulunurken, periferik İR olan bireylerde bu oran düşüş gösterir.(93,94)

2) İnsülin tolerans testi: İnsülin duyarlılığını ölçmek için insülinin damar içi olarak uygulanmasının ardından glikoz seviyelerinin nasıl azaldığını gözlemlemektir. Bu test, 10-12 saat açlık döneminden sonra yapılır ve kişiye belirli bir dozda (genellikle 0,05-0,1 IU/kg) insülin damar içi verilir. Ardından 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda glikoz ölçümleri yapılır. Bu ölçümler, Least Square Analysis yöntemi kullanılarak glikoz yarılanma zamanı (T1/2) hesaplanarak incelenir. Ayrıca, insülin tolerans testi için hız sabiti (KITT)= $0,693 / t (1/2)$ olarak hesaplanır.(89,95) İnsülin direncini belirlemek için birçok farklı yöntem mevcuttur. Ancak altın standart olarak kabul edilen HECT, pahalı, invazif ve zaman alıcı bir test olduğu için günlük tıbbi uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaz. Açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık insülin/glikoz oranı, kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi gibi yöntemler, İR'yi değerlendirmek için kullanılan diğer seçeneklerdir. Ancak araştırmalar, HOMA indeksi gibi hesaplama modellerinin, İR'yi tespit etme konusunda daha iyi performans gösterdiğini göstermiştir. Bu nedenle, klinik uygulamalarda ve araştırmalarda, HOMA gibi hesaplama modelleri sıklıkla tercih edilen yöntemlerdir ve daha kolay uygulanabilirler.(96)

2.8.3.İnsülin Direnci Kliniği

İR'nin en sık neden olduğu klinik tablolar tip 2 diabetes mellitus (DM) ve metabolik sendromdur. Bununla birlikte uzun vadeli İR durumunda KVH, malignite, hipertansiyon (HT) ve tip 2 DM meydana gelir. Fibrinojen seviyelerinde artma, trombosit agregasyonunda artma, inflamatuvar sitokinlerde artma, sol ventrikül hipertrofisi, mikroalbuminüri, endotel disfonksiyonu, esansiyel HT, HDL düzeyinde azalma, LDL partiküllerinde artma, apolipoprotein-B de artma, trigliserid düzeyinde artma, prematür ateroskleroz, ürik asitte artma İR'ye eşlik eden risk faktörleridir.(97)

2.8.4.İnsülin Direnci ve Dislipidemi

İR geliştikçe, özellikle visseral yağ dokusundaki lipolizin artması, SYA'ların dolaşıma salınmasına yol açar. Bu SYA'lar, karaciğerde trigliserid ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sentezini artırır. Ayrıca, HDL ve LDL içindeki kolesterol esterlerinin taşınması sürecini etkiler. Bu etkileşim sonucunda, VLDL'deki, trigliseridler, HDL ve LDL'den alınırken, HDL'deki trigliserid miktarı azalır, bu da HDL kolesterol düzeylerinin azalmasına yol açar. LDL molekülleri de bu süreçte değişiklik geçirir, daha aterojenik bir yapı halini alır. LDL kolesterol hem karaciğerde hem de periferik dokularda lipoprotein lipaz enzimi tarafından parçalanır, daha küçük ve yoğun bir yapıya dönüşür. Bu dönüşüm sonucunda oluşan LDL molekülleri oksidasyona daha duyarlı hale gelir, endotel tabakasını daha kolay geçebilir ve ateroskleroz gibi inflamatuvar ve damar tıkanıklığına yol açan olayların başlamasına katkıda bulunur. Tüm bu süreçler sonucunda, aterojenik dislipidemi olarak adlandırılan bir durum meydana gelir; bu, yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol ve değişmiş LDL'nin bir sonucudur.(98)

2.8.5.İnsülin Direnci Tedavisi

İR'nin etkili bir şekilde tedavi edilmesi için yaşam tarzı değişiklikleri, düzenli egzersiz, sağlıklı beslenme ve kilo kaybı sağlayan yaşam şekli değişikliklerinin en uygun yaklaşım olduğu kabul edilmektedir.(99) İlaç tedavisi gerektiğinde, İR'nin ilaçla tedavisi için tiyazolidindion grubu ilaçlar ve metformin gibi seçenekler mevcuttur. Metformin, İR'yi azaltma ve glukoz toleransını iyileştirme konusunda etkili bir ilaçtır. Tip 2 DM riski taşıyan ancak hala diyabet gelişmemiş olan bireylerde, tip 2 DM'nin başlangıcını geciktirme potansiyeline sahiptir. Günümüzde tedavi kılavuzları, diyabet gelişimini önlemek için önerilen farmakolojik ajan olarak genellikle metformini tavsiye etmektedir.(100)

2.9.Trigliserid/Glikoz İndeksi

Açlık glikoz ve trigliserid seviyeleri ile hesaplanan TyG indeksi, 2008 yılında İR'yi güvenilir bir şekilde değerlendirmek amacıyla tanıtıldı. Bu indeks, İR'yi belirleme konusunda yaygın olarak kullanılan HOMA-İR ile karşılaştırıldığında daha etkili bir performans sergiliyor. Ayrıca TyG indeksi, tip 2 DM riskini tahmin etme ve tip 2 DM gelişimini öngörme konularında kullanışlı bir araç olarak kabul ediliyor. İlave bir plazma insülin ölçümü gibi ek testlere gerek duymadan, rutin açlık glikozu ve trigliserid düzeyleri üzerinden hesaplanabilmesi, TyG indeksini ekonomik bir seçenek haline getiriyor. Bu indeks ayrıca bir dizi çalışmada, koroner arter hastalığı, karotis ateroskleroza, HT, metabolik sendrom, arteriyel stiffnes ve koroner arter kalsifikasyonu gibi sağlık sorunları ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir.(101,102)

TyG indeksinin formülü ilk olarak Simental-Mendia et al. tarafından $\text{Ln}[\text{açlık trigliseridi (mg/dl)} \times \text{açlık glukozu (mg/dl)/2}]$ olarak tasarlanmıştır. Guerrero-Romero ve arkadaşları denklemin son kısmını köşeli parantez dışına alarak $\text{Ln}[\text{açlık trigliseridi (mg/dl)} \times \text{açlık glukozu (mg/dl)}]/2$ olarak düzenlenmişlerdir ve bu formül literatürde daha sık kullanılmaktadır.(103)

TyG indeksi, tip 2 DM riskini öngörmek için metabolik mekanizmaların etkili bir göstergesi olarak kabul edilir. Bu indeksin etkililiği, yüksek açlık plazma glikoz seviyeleri, insülin direnci ve kronik hastalıkların gelişimi ile ilişkilendirilen metabolik sendrom bileşenleri arasındaki yakın bağlantılarla desteklenmektedir. Ayrıca, yüksek trigliserid seviyeleri, hücre içi yağ birikiminin artması nedeniyle glikoz taşıyıcı tip 4 (GLUT-4) taşıma proteini translokasyonunu engelleyebilir ve sonucunda iskelet kaslarının glikoz alımını azaltarak İR gelişimine katkıda bulunabilir. Bu nedenle, TyG indeksi, tip 2 DM riskini değerlendirmek için metabolik faktörlerle yakından ilişkilendirilen bir gösterge olarak ön plana çıkar.(101)

2.10.Hipotiroidi ve Trigliserid/Glikoz İndeksinin İlişkisi

İR, ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan hiperglisemi, dislipidemi ve HT için bir risk faktörü olarak bilinmektedir. İR, dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni olan KVVH'ye önemli katkıda bulunan bir faktör olarak kabul edilmektedir.(104–106) Tiroid hormonları vücut metabolizmasının araçlarıdır ve enerji homeostazisinde önemli bir rol oynar. Tiroid fonksiyon bozuklukları ile metabolik sendrom, diyabet ve obezite arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar artmaya devam etmektedir.(107,108) Hipertiroidinin hiperglisemiye teşvik ettiği uzun zamandır bilinmektedir. Hipertiroidili diyabetik hastaların glisemik kontrolünün zayıf olduğu ve tirotoksikozun diyabetik hastalarda diyabetik ketoasidozu teşvik ettiği gösterilmiştir. Hem aşikar hipotiroidi hem de subklinik hipotiroidi metabolik sendrom için risk faktörleri olarak kabul edilmiştir.(109,110)

Çeşitli çalışmalar tiroid hormon düzeyleri ile İR arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Genel olarak tiroid fonksiyon bozukluğunun İR ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.(111–114) HECT, İR ölçümü için altın standart test olmasına rağmen, pratik klinik uygulaması etik ve ekonomik nedenlerden dolayı sınırlıdır. Bu nedenle, insülin direncinin HOMA-İR, Matsuda İndeksi ve QUICKİ gibi dolaylı ölçüm yöntemleri, İR'yi ölçmede kullanılan diğer yöntemlerdir.(115)

Son zamanlarda, trigliserid ve açlık glikozundan hesaplanan TyG indeksi, birçok çalışmada İR'nin güvenilir ve basit bir belirteci olarak önerilmiştir. Ayrıca, bu indeks birçok çalışmada İR'yi öngörme açısından HECT veya HOMA-İR'den daha aşağı değildir.(116–118) Önceki çalışmalar, yaygın olarak kullanılan bir İR indeksi olan HOMA-İR'ye dayanarak tiroid fonksiyonu ile İR arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir.(119,120)



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Şekli, Yeri ve Zamanı

Bu araştırma İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Aile Hekimliği polikliniğine 29.09.2022-29.03.2023 tarihleri arasında 6 aylık süreçte başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Hipotiroidisi olan ve başka kronik hastalıkları olmayan 69 birey olgu, tiroid fonksiyon bozukluğu dahil herhangi bir kronik hastalığı olmayan 70 birey ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Veriler retrospektif olarak hastane bilgi sistemi ve hasta kayıtlarından elde edilmiştir.

3.2.Araştırmanın Örneklem ve Evreni

Bu kesitsel retrospektif tez çalışmasında örneklem büyüklüğü, literatürden elde edilen etki büyüklüğü dikkate alınarak hesaplandı.(121)

Hipotiroidi olan olgu grubu ile sağlıklı kontrol grubunun TyG indeks değerleri farkından hesaplanan etki büyüklüğü (Cohen d) 0,51 olarak hesaplanmıştır. Olgu ve kontrol gruplarında iki yönlü hipoteze dayalı, iki bağımsız grupta yapılacak t testinde, %80 güç ve 0,05 anlamlılık düzeyi ile hesaplanan güç analizinde her iki grupta en az 62 birey olmak üzere toplam 124 birey ile çalışılması gerekli olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada örneklem büyüklüğü hesaplamaları G Power programı 3.1 versiyonu ile yapılmıştır.

Çalışmaya 29.09.2022-29.03.2023 tarihleri arasında endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları ve aile hekimliği polikliniklerine başvurmuş olan, E07 ve E03 ICD-10 tanı kodu almış, 18 yaş ve üzeri 1444 kadın ve 391 erkek olmak üzere toplam 1835 hasta ile başlandı. Kronik hastalığı olan, gebe olan ve tiroid karsinom ve cerrahi öyküsü olan 1754 birey çalışmadan çıkarıldı. Olgu grubunun tarama kriterlerine uygun 49'i kadın, 32'ü erkek toplam 81 hasta kaydedildi. Kadın

hastalardan 3 kişinin bilgileri sistemde eksik ve hatalı olduğu için çalışmadan çıkarıldı. 8 hasta ise tetkikleri eksik olduğu için çalışmadan çıkarıldı. Erkek hastalardan bir kişinin bilgileri sistemde eksik ve hatalı olduğu için çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak 38 kadın, 31 erkek hasta olmak üzere toplamda 69 birey olgu grubunu oluşturdu. Kontrol grubunda, çalışmayla aynı zaman dilimindeki 25 hafta süresince haftanın üç günü aile hekimliği polikliniğimize başvuran ve çalışma kriterlerine uygun ilk hasta olmak üzere, 18 ve yaş üzeri bireylerden herhangi bir kronik hastalığı olmayan, gebe olmayan, tiroid karsinom ve cerrahi öyküsü olmayan, çalışmaya gönüllü bireyler dahil edilerek 37 kadın, 33 erkek olmak üzere toplamda 70 birey kontrol grubunu oluşturdu.

3.3.Araştırmanın Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Olgu Grubunda;

Dahil Etme Kriterleri

- Hipotiroidisi olan
- Kronik hastalığı olmayan
- 18 yaş ve üzeri olan
- Gebe olmayan
- Tiroid karsinom ve cerrahi öyküsü olmayan bireyler.

Dışlama Kriterleri

- Hipotiroidisi olmayan
- Kronik hastalığı olan
- 18 yaşından küçük olan
- Gebe olan
- Tiroid karsinom ve cerrahi öyküsü olan bireyler.

Kontrol Grubunda;

Dahil Etme Kriterleri

- Tiroid fonksiyon bozukluğu dahil herhangi bir kronik hastalığı olmayan
- 18 yaş ve üzeri olan
- Gebe olmayan
- Tiroid karsinom ve cerrahi öyküsü olmayan bireyler.

Dışlama Kriterleri

- Tiroid fonksiyon bozukluğu dahil herhangi bir kronik hastalığı olan
- 18 yaşından küçük olan
- Gebe olan
- Tiroid karsinom ve cerrahi öyküsü olan bireyler.

3.4.Araştırma Verilerinin Analizi

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (ss), minimum ve maksimum değerlerle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler için Ki-kare veya Fisher kesin testleri kullanıldı. TyG indeksinin, hastalığı öngörülebilirliğini ve kesim noktalarını belirleyebilmek için Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) analizi kullanılmıştır. Optimum kesme noktası, ROC eğrisinde %0 yanlış pozitif ve %100 gerçek pozitif işareti en yakın nokta olarak tanımlanmıştır. Normal dağılıma sahip parametrelerin olgu ve kontrol gruplarında karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin olgu ve kontrol gruplarında karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Araştırmada öncelikle yaş, cinsiyet, bazı klinik özellikler ve laboratuvar sonuçları katılımcıların hasta olma durumu bağımlı değişken olmak üzere tek değişkenli Lojistik Regresyon (LR) yöntemi ile analiz edildi. Lojistik regresyona nicel değişkenlerden yaş, VKİ ve bel çevresi için medyan değerleri kesim noktası olarak belirlenerek TyG için ise ROC analizinden elde edilen kesim noktası kullanılarak modele eklenmiştir. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul

edilmiştir. Klinik veriler IBM SPSS (IBM Corporation, Armonk, New York, Amerika Birleşik Devletleri) sürüm 25 kullanılarak analiz edilmiştir.

3.5.Etik Onay

Bu kesitsel retrospektif tez çalışması 2013 yılında Brezilya’da güncellenmiş Helsinki Deklarasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve İyi Klinik Uygulamalar Kurallarına uygun olarak planlanmış ve S.B.Ü.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 186 karar numarası ile 21.07.2023 tarihinde onaylanmıştır. (Ek-1)



4.BULGULAR

Bu retrospektif kesitsel tez çalışmasında bireyler, hipotiroidi tanılı hasta olup olmamasına göre olgu ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmada tüm bireylerin %49,6'sı (n=69) olgu ve %50,4'ü (n=70) kontrol grubundan olmak üzere toplam 139 birey dahil edilmiştir. Çalışmanın bu bölümünde 139 bireyin sosyodemografik özellikleri, biyokimyasal parametreleri ve TyG indeksleri arasındaki ilişkiler olgu ve kontrol gruplarında değerlendirilmiştir.

Tablo 3. Bireylerin sosyodemografik ve biyokimyasal özellikleri

(n=139)	Ort±SS	M [min-maks]
Yaş (yıl)	43,18±13,31	43 [19 - 72]
Kadın	75 (%54)	
Erkek	64 (%46)	
Olgu	69 (%49,6)	
Kontrol	70 (%50,4)	
Boy (cm)	167,6±9,5	167,3 [146,3 - 187]
Kilo (kg)	77,82±16,13	76,7 [41,2 - 155]
VKİ (kg/m ²)	27,6±5,10	27,2 [16,3 - 45,8]
Bel Çevresi (cm)	93,15±15,68	93 [62 - 142]
TSH (mIU/L)	3,33±3,16	2,43 [0,4 - 29,8]
T3 (pg/mL)	3,05±0,49	3,08 [1,78 - 4,45]
T4 (ng/dL)	11,78±1,97	11,60 [5,49 - 16,6]
Anti-TPO (İU/mL)	178,23±175,50	136 [9,01- 600]
TK (mg/dl)	194,45±43,45	187 [111 - 322]
HDL (mg/dl)	52,96±13,59	52 [26 - 97]
LDL (mg/dl)	118,56±38,45	108 [44 - 248]
Trigliserid (mg/dl)	118,15±75,45	103 [28 - 616]
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	93,68±9,75	93 [60 - 118]

SS:Standart sapma, M:medyan, N=139, Nitel değişkenler n(%) ile, nicel değişkenler ortalama±Standart sapma Medyan (min-maks).

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin sosyodemografik ve biyokimyasal tetkik özellikleri incelenmiştir. Bireylerin %54'ü (n=75) kadın, %46'sının (n=64) erkek olduğu gözlenmiştir. Bireylerin yaşları 19 ile 72 arasında değişmektedir. Katılımcıların boy ortalaması 167,6±9,5, kilo ortalaması 77,82±16,13, VKİ ortalaması 27,6±5,10, bel çevresi ortalaması 93,15±15,68, TSH değerleri 3,33±3,16, T3 ortalamaları 3,05±0,49 ve T4 ortalamaları 11,78±1,97, anti-TPO ortalamaları 178,23±175,50, TK ortalamaları 194,45±43,45, HDL ortalamaları 52,96±13,59, LDL ortalamaları 118,56±38,45, trigliserid ortalamaları 118,15±75,45, açlık kan şekeri ortalamaları 93,68±9,75 olarak hesaplanmıştır.(Tablo 3)

Tablo 4. Olgu ve kontrol gruplarındaki bireylerin sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Olgu (n=69)		Kontrol (n=70)		p
	Ort±SS /n(%)	M [min-maks]	Ort±SS/ n(%)	M [min-maks]	
Yaş (yıl)	46,42±13,50	49 (19-68)	44,99±12,4	40,5 (19-72)	0,056*
Kadın	38 (%55,1)		37 (%52,9)		0,793 [†]
Erkek	31 (%44,9)		33 (%47,1)		
Boy (cm)	168,05±9,96	168 [146,3-187]	167,07±9,10	167 [147-187]	0,548*
Kilo (kg)	80,29±16,98	78 [45,6-155]	75,38±14,9	75 [41,2-112]	0,072*
VKİ (kg/m ²)	28,32±5,49	27,60 [18,1-45,8]	26,96±4,73	26,7 [16,3-37,9]	0,121*
Bel Çevresi (cm)	97,20±15,12	99 [63-142]	89,21±13,64	90,5 [62-117]	0,001*

Nitel değişkenler n(%) ile, nicel değişkenler ortalama±Standart sapma (min-maks)tanıtıcı istatistikleri ile sunuldu.

[†]p değeri ki kare testinden,

*p değeri Student t testinden elde edildi.

Olgu ve kontrol gruplarındaki bireyler sosyodemografik özellikleri bakımından karşılaştırılmıştır. Olgu grubundaki bireylerin bel çevresi ortalamasının, kontrol grubundaki bireylerin bel çevresi ortalamasına kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,001$). (Tablo 4)

Tablo 5. Olgu ve kontrol gruplarındaki bireylerin biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması

	Olgu (n=69)		Kontrol (n=70)		p
	Ort±SS	M [min-maks]	Ort±SS	M [min-maks]	
TSH (mIU/L)	4,59±4,02	3,64 [0,4-29,8]	2,08±0,96	2,01 [0,45-5,05]	<0,001*
T3 (pg/mL)	2,92±0,53	2,8 [1,78-4,45]	3,19±0,41	3,18 [2,12-4,35]	<0,001*
T4 (ng/dL)	11,85±2,31	11,8 [5,49-16,6]	11,72±1,57	11,6 [7,84-14,8]	0,687*
Anti-TPO (IU/mL)	205,45±175,86	191 [9,01-600]	18,32±13,65	12 [9,76-48]	<0,001**
TK (mg/dl)	196,86±42,58	189 [111-319]	192±43,58	183 [122-320]	0,508*
HDL (mg/dl)	52,98±14,42	52 [26-97]	54,94±12,83	53,5 [28-92]	0,988*
LDL (mg/dl)	122,84±37,03	108 [57-248]	115,36±38,53	105,5 [44-218]	0,385**
Trigliserid (mg/dl)	117,71±78,34	96 [28-616]	118,83±72,83	106 [32-562]	0,781**
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	94,12±10,1	93 [75-118]	93,37±9,55	92 [60-114]	0,655*

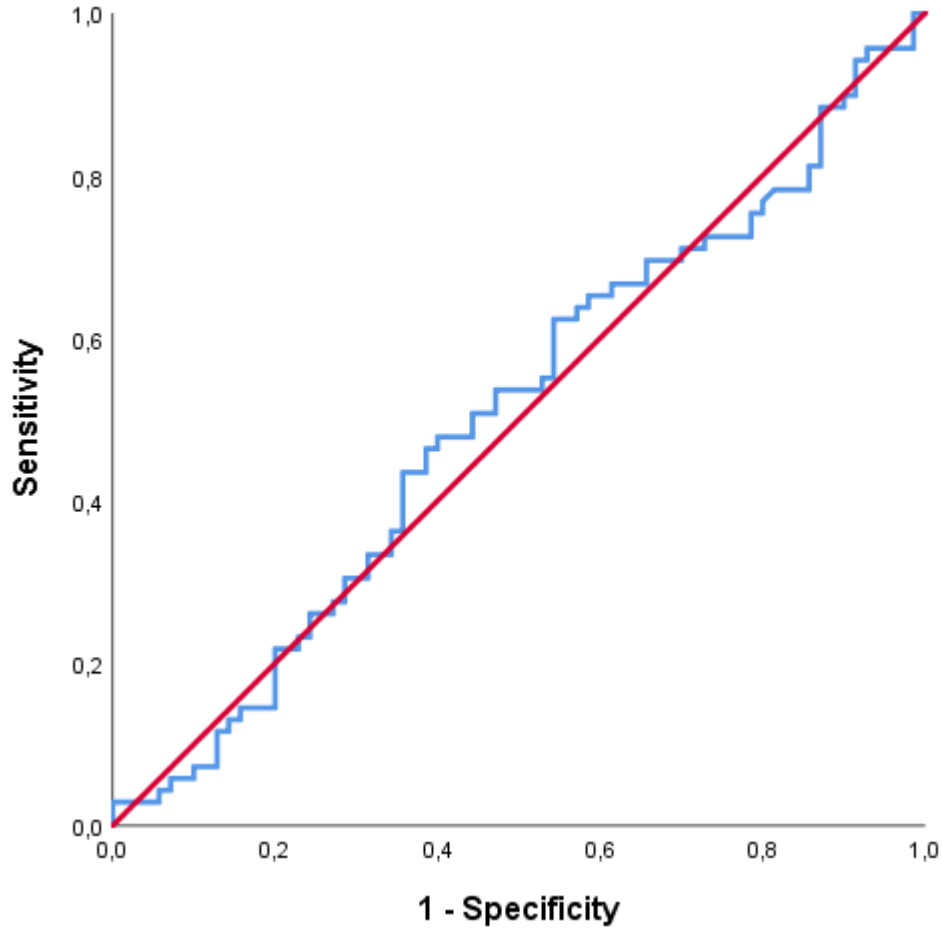
Nicel değişkenler ortalama±Standart sapma Medyan (min-maks)tanıtıcı istatistikleri ile sunuldu

*p değeri Student t testinden,

**p değeri Mann Whitney U testinden elde edildi.

Olgu ve kontrol gruplarındaki bireyler biyokimya parametreleri bakımından karşılaştırılmıştır. Olgu grubundaki bireylerin TSH, Anti-TPO ortalamalarının, kontrol grubundaki bireylere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Ayrıca kontrol grubundaki bireylerin T3 ortalamasının, olgu grubundaki bireylerin T3 ortalamasına kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). (Tablo 5)



Şekil-2. Hipotiroidi hastalığı üzerinden TyG indeksine ait ROC eğrisi.

Tablo 6. İnsülin direncini öngören TyG indeksine ait ROC analizi

Parametre	Kesim noktası	EAA	%95 GA	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	p
TyG indeksi	>8,50	0,513	0,416-0,609	44,9	55,7	0,799

EAA: ROC eğrisi altında kalan alan, GA: Güven aralığı.

Bu retrospektif kesitsel tez çalışmasında ROC eğrisi, hipotiroidi tanımlı hasta olma durumu üzerine TyG parametresi kullanılarak çizilmiştir.(Şekil 2)

TyG indeksinin, insülin direncini öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,799$). ROC analizinde, TyG indeksi için kesim noktası değeri 8,5 değerinin üzeri olarak hesaplanmıştır. Bu kesim noktasına

göre ROC eğrisi altında kalan alanın EAA = 0,513, Duyarlılık %44,9, özgüllük %55,7 olarak hesaplanmıştır.(Tablo 6)

Tablo 7. Olgu ve kontrol gruplarındaki bireylerin TyG indeks değerlerinin karşılaştırılması

	Olgu (n=69)	Kontrol (n=70)	Toplam (n=139)	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	p
TyG İndeksi	8,47±0,53	8,48±0,54	8,48±0,53	0,893*

TyG: Trigliserit/glikoz indeksi,

*p değeri Student t testinden elde edildi.

Olgu ve kontrol gruplarındaki bireyler TyG indeksi değerleri bakımından karşılaştırılmıştır. Olgu ve kontrol gruplarında TyG değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farka rastlanmamıştır (p=0,893).(Tablo 7)

Tablo 8. TyG indeksine göre bireylerin sosyodemografik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması

	Düşük TyG ≤8,5 (n=73)	Yüksek TyG >8,5 (n=66)	
Değişkenler	Ort±SS	Ort±SS	p
Yaş (yıl)	40,55 ± 14,08	46,09 ± 11,82	0,014*
Olgu	37 (%50,7)	32 (%48,5)	0,796†
Kontrol	36 (%49,3)	34 (%51,5)	
Kadın	46 (%63)	29 (%43,9)	0,024†
Erkek	27 (%37)	37 (%56,1)	
Boy (cm)	167,38 ± 9,35	167,75 ± 9,77	0,816*
Kilo (kg)	74,55 ± 18,52	81,43 ± 12,15	0,012*
VKİ (kg/m ²)	26,33 ± 5,21	29,07 ± 4,71	0,001*
Bel Çevresi (cm)	90,18 ± 16,59	96,5 ± 12,02	0,012*
TSH (mIU/L)	3,09 ± 2,08	3,59 ± 4,04	0,352*
T3 (pg/mL)	3,07 ± 0,45	3,03 ± 0,54	0,625*
T4 (ng/dL)	12 ± 1,73	11,54 ± 2,19	0,165*

Anti-TPO (İU/mL)	174,76±169,31	182,40 ± 186,10	0,953**
TK (mg/dl)	182,51 ± 40,92	207,58 ± 41,65	<0,001*
HDL (mg/dl)	57,2 ± 13,41	48,27 ± 12,28	0,010*
LDL (mg/dl)	110,27 ± 36,51	126,71 ± 37,48	<0,001**

TyG: Trigliserid/glikoz indeksi Nitel değişkenler n(%) ile, nicel değişkenler ortalama±Standart sapma ile sunuldu.

†p değeri ki kare testinden,

*p değeri Student t testinden,

**p değeri Mann Whitney U testinden elde edildi.

TyG indeksi yüksek ve düşük olan gruplardaki bireyler sosyodemografik ve biyokimyasal özellikleri bakımından karşılaştırılmıştır. Yüksek TyG indeksine sahip bireylerin yaş, kilo, VKİ, bel çevresi, TK, LDL ortalamalarının düşük TyG indeksine sahip bireylere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca düşük TyG grubunda kadın bireylerin gözlemlenme (%63) oranlarının yüksek TyG indeksine sahip bireylere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0,05).

Ayrıca düşük TyG indeksine sahip bireylerin HDL ortalamasının yüksek TyG indeksine sahip bireylere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek değerlere sahip olduğu gözlemlenmiştir (p=0,010).(Tablo 8)

Tablo 9. Yüksek TyG indekslerine sahip bireylerin sosyodemografik ve biyokimyasal özelliklerinin olgu ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

YüksekTyG(>8,5) (n=66)	Olgu (n=32) Ort±SS	Kontrol (n=34) Ort±SS	p
Yaş (yıl)	46,78±11,74	45,44±12,04	0,649*
Kadın	15 (%46,9)	14 (%41,2)	0,641 [†]
Erkek	17 (%53,1)	20 (%58,8)	
Boy (cm)	168,49 ± 9,63	167,06 ± 10	0,555*
Kilo (kg)	83,65 ± 12,32	79,33 ± 11,78	0,150*
VKİ (kg/m ²)	29,63 ± 5,13	28,54 ± 4,28	0,351*
Bel Çevresi (cm)	99,41 ± 11,9	93,76 ± 11,65	0,056*
TSH (mIU/L)	5,11 ± 5,38	2,16 ± 0,76	0,002*
T3 (pg/mL)	2,89 ± 0,6	3,17 ± 0,43	0,030*
T4 (ng/dL)	11,59 ± 2,72	11,49 ± 1,58	0,299*
Anti-TPO (IU/mL)	204,86 ± 187,52	17,63 ± 10,57	<0,001**
TK (mg/dl)	211,41 ± 41,77	203,97 ± 41,83	0,473*
HDL (mg/dl)	47,13 ± 10,62	49,35 ± 13,72	0,465*
LDL (mg/dl)	131,75 ± 39,23	121,97 ± 35,7	0,344**
Trigliserid (mg/dl)	168,47 ± 89,78	165,26 ± 79,58	0,532**
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	96,57 ± 9,69	97,24 ± 8,22	0,764*
TyG İndeksi	8,89±0,35	8,92±0,34	0,985*

TyG: Trigliserid/glikoz indeksi Nitel değişkenler n(%) ile, nicel değişkenler ortalama±Standart sapma ile sunuldu.

[†]p değeri ki kare testinden,

*p değeri Student t testinden,

**p değeri Mann Whitney U testinden elde edildi.

Yüksek TyG indeksine sahip bireyler sosyodemografik ve biyokimyasal özellikleri olgu ve kontrol gruplarında karşılaştırılmıştır. Yüksek Tyg (>8,5) indeksli sahip bireylerde; olgu grubundakilerin TSH, anti-TPO ortalamalarının, kontrol

grubundaki bireylerin ortalamalarına kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,002$; $p<0,001$).

Ayrıca yüksek Tyg ($>8,5$) indeksli kontrol grubundaki bireylerin T3 ortalamasının, olgu grubundaki bireylerin T3 ortalamasına kıyasla anlamlı düzeyde yüksek değerde olduğu tespit edilmiştir ($p=0,030$). (Tablo 9)

Tablo 10. Düşük TyG indekslerine sahip bireylerin sosyodemografik ve biyokimyasal özelliklerinin olgu ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Düşük TyG ($\leq 8,5$) (n=73)	Olgu (n=37) Ort$\pm$SS	Kontrol (n=36) Ort$\pm$SS	p
Yaş (yıl)	46,11 $\pm$ 15	34,83 $\pm$ 10,49	0,001*
Kadın	23 (%62,2)	23 (%63,9)	0,879 [†]
Erkek	14 (%37,8)	13 (%36,1)	
Boy (cm)	167,66 $\pm$ 10,36	167,08 $\pm$ 8,32	0,794*
Kilo (kg)	77,38 $\pm$ 19,89	71,64 $\pm$ 16,77	0,187*
VKİ (kg/m ²)	27,18 $\pm$ 5,6	25,47 $\pm$ 4,7	0,162*
Bel Çevresi (cm)	95,3 $\pm$ 17,37	84,92 $\pm$ 14,13	0,007*
TSH (mIU/L)	4,14 $\pm$ 2,27	2,01 $\pm$ 1,11	<0,001*
T3 (pg/mL)	2,95 $\pm$ 0,46	3,2 $\pm$ 0,4	0,013*
T4 (ng/dL)	12,08 $\pm$ 1,9	11,93 $\pm$ 1,55	0,711*
Anti-TPO (İU/mL)	205,96 $\pm$ 168,84	18,73 $\pm$ 16,42	0,002**
TK (mg/dl)	184,27 $\pm$ 39,63	180,69 $\pm$ 42,69	0,712*
HDL (mg/dl)	58,04 $\pm$ 15,46	56,33 $\pm$ 11,06	0,590*
LDL (mg/dl)	111,41 $\pm$ 32,67	109,11 $\pm$ 40,52	0,790*
Trigliserid (mg/dl)	73,81 $\pm$ 19,49	74,97 $\pm$ 20,32	0,804**
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	92 $\pm$ 10,09	89,72 $\pm$ 9,38	0,321**
TyG İndeksi	8,09 $\pm$ 0,3	8,08 $\pm$ 0,31	0,882*

TyG: Trigliserid/glikoz indeksi Nitel değişkenler n(%) ile, nicel değişkenler ortalama±Standart sapma ile sunuldu.

†p değeri ki kare testinden,

*p değeri Student t testinden,

**p değeri Mann Whitney U testinden elde edildi.

Düşük TyG indeksine sahip olgu ve kontrol gruplarındaki bireyler sosyodemografik ve biyokimyasal özelliklerine göre karşılaştırılmıştır. Düşük TyG ($\leq 8,5$) indeksli grupta, olgu grubundaki bireylerin yaş, bel çevresi, TSH, anti-TPO ortalamalarının, kontrol grubundaki bireylere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Düşük Tyg ($\leq 8,5$) indeksli kontrol grubundaki bireylerin T3 ortalamasının, olgu grubundaki bireylerin T3 ortalamasına kıyasla anlamlı düzeyde yüksek değerde olduğu tespit edilmiştir ($p = 0,013$). (Tablo 10)

Tablo 11. Yüksek TyG indeksine sahip bireylerin sosyodemografik ve biyokimyasal özelliklerinin kadın ve erkek gruplarında karşılaştırılması.

YüksekTyG(>8,5) (n=66)	Kadın (n=29)	Erkek (n=37)	
	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş (yıl)	46,79 ± 9,44	45,54 ± 13,51	0,697*
Boy (cm)	159,7 ± 6,36	174,06 ± 6,92	<0,001*
Kilo (kg)	78,89 ± 11,54	83,42 ± 12,39	0,133*
VKİ (kg/m ²)	31,09 ± 5,34	27,49 ± 3,46	0,002*
Bel Çevresi (cm)	96,1 ± 12,92	96,81 ± 11,44	0,815*
TSH (mIU/L)	3,38 ± 1,96	3,76 ± 5,14	0,711*
T3 (pg/mL)	2,86 ± 0,33	3,17 ± 0,63	0,020*
T4 (ng/dL)	11,39 ± 2,38	11,66 ± 2,05	0,629*
Anti-TPO (IU/mL)	153,71 ± 153,71	213,48 ± 214,47	0,537**
TK (mg/dl)	215,28 ± 41,7	201,54 ± 41,16	0,168*
HDL (mg/dl)	53,45 ± 12,54	44,22 ± 10,55	0,002*
LDL (mg/dl)	130,55 ± 36,16	123,7 ± 38,71	0,242**
Trigliserid (mg/dl)	161 ± 91,97	171,38 ± 78,24	0,235**
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	97,55 ± 9,68	96,41 ± 8,34	0,609*
TyG İndeksi	8,88±0,33	8,95±0,36	0,469*

TyG: Trigliserid/glikoz indeksi Nitel değişkenler n(%) ile, nicel değişkenler ortalama±Standart sapma ile sunuldu.

†p değeri ki kare testinden,

*p değeri Student t testinden,

**p değeri Mann Whitney U testinden elde edildi.

Yüksek TyG indeksine sahip bireyler özelliklerinin erkek ve kadınlara arasında karşılaştırılmıştır. Yüksek TyG (>8,5) indeksli grupta, erkek bireylerin boy ve T3 ortalamalarının kadın bireylere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek değerde olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla p<0,001;p=0,020).

Ayrıca yüksek TyG (>8,5) indeksli grupta, kadın bireylerin VKI ve HDL ortalamalarının erkek bireylere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek değerde olduğu tespit edilmiştir (p=0,002).(Tablo 11)

Tablo 12. Düşük TyG indeksine sahip bireylerin sosyodemografik ve biyokimyasal özelliklerinin kadın ve erkek gruplarında karşılaştırılması.

DüşükTyG(≤8,5) (n=73)	Kadın (n=46)	Erkek (n=27)	p
	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş (yıl)	38,52 ± 14,22	44 ± 13,41	0,109*
Boy (cm)	162,13 ± 5,99	176,3 ± 6,96	<0,001*
Kilo (kg)	66,55 ± 13,24	88,19 ± 18,42	<0,001*
VKI (kg/m ²)	25,29 ± 5,17	28,12 ± 4,86	0,024*
Bel Çevresi (cm)	84,24 ± 15,42	100,3 ± 13,5	<0,001*
TSH (mIU/L)	2,93 ± 2,08	3,36 ± 2,11	0,404*
T3 (pg/mL)	2,97 ± 0,44	3,25 ± 0,42	0,009*
T4 (ng/dL)	11,9 ± 1,53	12,18 ± 2,03	0,506*
Anti-TPO (IU/mL)	138,23 ± 125,8	237,86 ± 218,47	0,230**
TK (mg/dl)	185,17 ± 44,35	177,96 ± 34,64	0,219*
HDL (mg/dl)	62,24 ± 12,51	48,61 ± 10,26	<0,001*
LDL (mg/dl)	108,7 ± 39,13	112,96 ± 32,09	0,633*
Trigliserid (mg/dl)	70 ± 19,37	81,85 ± 18,47	0,020**
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	90,67 ± 10,14	91,22 ± 9,2	0,250**
TyG İndeksi	8,01 ± 0,33	8,19 ± 0,19	0,005*

TyG: Trigliserid/glikoz indeksi Nitel değişkenler n(%) ile, nicel değişkenler ortalama±Standart sapma ile sunuldu.

†p değeri ki kare testinden,

*p değeri Student t testinden,

**p değeri Mann Whitney U testinden elde edildi.

Düşük TyG indeksine bireylerin özelliklerinin erkek ve kadınlar arasında karşılaştırılmıştır. Düşük TyG ($\leq 8,5$) indeksli grupta, erkek bireylerin boy, kilo, bel çevresi, VKİ, Trigliserid, T3 ve TyG ortalamalarının kadın bireylere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek değerde olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Ayrıca düşük TyG ($\leq 8,5$) indeksli grupta kadın bireylerin HDL ortalamasının, erkek bireylere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek değerde olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$). (Tablo 12)

5.TARTIŞMA

Son dönemde, tiroid hormonlarının lipid düzeyleri üzerindeki etkisi giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Aşık hipotiroidi, İR'nin bir belirtisi olarak değerlendirilmektedir ve dislipidemi riskini artırdığı belirlenmiştir.(122,123) İR ve dislipidemi, metabolik sendromun altında yatan önemli kardiyovasküler risk faktörleridir.(124) Tiroid disfonksiyonu, popülasyonun %3 ila %21'ini etkileyen yaygın bir durumdur. Kadınlarda ve yaşlı bireylerde daha fazladır.(125) Aşık hipotiroidiyle ilgili olan çalışmalar literatürde yetersizdir, subklinik hipotiroidiyle ilgili olan çalışmalar ağırlıktadır. 2000 yılında Vierhapper ve ark. ötiroidi, subklinik hipotiroidi ve aşık hipotiroidi hastaları üzerinde bir çalışma yapmıştır. Ötiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarında benzer LDL düzeyleri gözlemlenmiş, yalnızca aşık hipotiroidide seviyelerin arttığı gözlemlenmiştir.(126) 2004 yılında Hueston ve ark. ise subklinik hipotiroidinin serum TK veya trigliserid seviyelerindeki anormallikler ile ilişkili olmadığını belirtmiştir.(127) Hindistan'da 2012 yılında yapılan bir araştırmada LDL, trigliserid ve TK'deki artışın TSH düzeyindeki artışa bağlı olduğu ortaya koyulmuştur. Bu nedenle subklinik hipotiroidili hastalarda hiperlipidemi daha sık görülmektedir.(128) Colorado'da 2000 yılında 25.862 kişi üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada, TSH seviyelerindeki değişikliklerin doğrudan lipid seviyelerindeki değişikliklerle ilişkili olduğu bildirilmiştir.(125) 1990'dan 2014'e kadar olan veriler üzerinden yapılan bir meta-analizde, serum TK, LDL ve trigliseridinin subklinik hipotiroidi hastalarında daha yüksek bulunduğu saptanmıştır. Önceki çalışmalardaki tutarsızlıkların kafa karıştırıcı faktörlerin bir sonucu olabileceği belirtilmiştir.(129) Ejaz ve arkadaşlarının Eylül 2019 ve Mart 2021 tarihleri arasında 900 katılımcıyla Pakistan'da yaptıkları çalışmaya göre, subklinik hipotiroidili olgu grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla kadın cinsiyet, VKİ, TK, LDL, TSH ortalamaları anlamlı bir şekilde yüksek saptanmıştır. Yaş, T3, T4, HDL ve trigliserid düzeyleri açısından her iki grubun benzer olduğu saptanmıştır.(130)

Çalışmamızda da yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde daha yüksek oranda kadın bireyler yer almasına rağmen olgu ve kontrol grupları arasında cinsiyet ve yaş

ortalamları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, çalışmanın sonuçlarını cinsiyet ve yaş değişkenlerinin etkilemediğini desteklemektedir. Çalışmamızda ayrıca her iki grubun boy, kilo, VKİ ortalamalarının benzer olduğu, fakat olgu grubundaki bireylerin bel çevresi ortalamasının, kontrol grubundaki bireylere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bel çevresi geniş olanlarda İR'nin ve KVH riskinin daha fazla görülmesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda, hipotiroidili olgu grubundaki bireyler ve sağlıklı kontrol grubundaki bireyler arasındaki lipid profillerini de karşılaştırdık. Bizim çalışmamızdaki sonuçlara göre, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında TK, HDL, LDL ve trigliserid düzeylerinde anlamlı bir fark görülmemiştir.

İR'yi değerlendirmek için lipid parametrelerinin oranlanmasıyla elde edilen bazı indeksler geliştirilmiştir. Bu indeksler arasında LDL/HDL, TG/HDL, apolipoprotein B/apolipoprotein A1 oranı, visseral adipozite indeksi (VAİ), lipid birikim indeksi (LAP) ve TyG indeksi bulunmaktadır. Yapılan bir araştırmada, bu indekslerden TyG indeksinin HOMA-İR ile kuvvetli bir ilişki gösterdiği tespit edilmiştir.(131) 2010 yılında hastalardaki İR'yi belirlemek amacıyla HECT testi kullanılarak yapılan bir çalışmada, TyG indeksinin İR'yi öngörmedeki etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada, TyG indeksi için saptanan 4,68 kesim noktası, İR'yi belirlemede %96,5 duyarlılık ve %85 özgüllük göstermiştir.(132) 2008 yılında yapılan başka bir çalışmada, TyG indeksi için saptanan 4,65 kesim noktasıyla İR'yi belirlemede TyG indeksinin %84 duyarlılık ve %45 özgüllük sağladığı görülmüştür.(133)

Çalışmamızda, TyG indeksinin, İR olan hastaları öngörülebilir kılan kesim noktası değeri 8,5 olarak saptanmıştır. Bu değer alındığında, TyG indeksinin %44,9 duyarlılık, %55,7 özgüllük sağladığı görülmüştür. Araştırmamıza dahil edilen hastaların çoğunluğunun fazla kilolu veya obez olması, kesim noktası değerinin yüksek bulunmasına yol açmış olabilir.

Facchini ve ark. 1992 yılında yaptıkları, TyG indeksinin, tip 2 DM riski olan kişileri erken saptadığını gösteren kohort çalışmasında yaş ve VKİ arttıkça TyG indeksinin arttığı gösterilmiştir.(134)

Çalışmamızla da uyumlu olan bu sonuçların yaşı ileri, VKİ yüksek ve bel çevresi geniş olanlarda İR'nin daha fazla görülmesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Yine aynı çalışmada erkeklerin TyG indeksinin daha yüksek olduğu görülmüştür.(134)

Çalışmamızda ise kadın bireylerin TyG indeksinin erkek bireylere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görülmüştür.

Son zamanlarda TyG indeksi erişilebilir ve kullanışlı bir ölçüm olarak kabul edilmekte ve İR'yi göstermek için kullanılmaktadır. Klinik uygulamada KVH'yi tahmin etmede yararlı olabilir.(135–137) 2022 yılında Kim ve ark. tiroid fonksiyonuna göre TyG indeksi ile karotis plakları arasındaki ilişkiyi incelemiş, yüksek TyG indeksinin karotis plakları ve obezite, HT, yüksek trigliserid, yüksek açlık kan şekeri, düşük HDL gibi metabolik komponentlerle pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir.(138)

Bizim çalışmamızda ise yüksek TyG indeksine sahip bireylerin yaş, kilo, VKİ, bel çevresi, TK, LDL ortalamalarının düşük TyG indeksine sahip bireylere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek, HDL ortalamasının ise düşük olduğu tespit edilmiştir. Buna ek olarak kadın bireylerde TyG indeksinin anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür.

2021 yılında Choi ve ark. tiroid hormonu ve İR arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Aşkar hipotiroidi yüksek TyG indeksi ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuş ve TSH TyG indeksi ile korele saptanmıştır.(139) 2021 yılında aynı kohortu kullanan başka bir çalışmada Choi ve ark. tiroid fonksiyonları ve TyG indeksi arasındaki ilişkiyi araştırmış ve yetişkin ötiroid Kore'li bireylerde TyG indeksinin düşük-normal tiroid fonksiyonuyla anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir.(140)

Çalışmamızda da benzer şekilde yüksek TyG indeksli olgu grubundaki bireylerin anlamlı şekilde TSH değeri yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ayrıca yüksek TyG indeksli olgu grubunda anti-TPO değerinin yüksek, T3 değerinin düşük saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda olgu ve kontrol gruplarındaki bireylerin bel çevresi ölçümlerini de değerlendirdik. Buna

göre yüksek TyG indeksli olgu ve kontrol grubundaki bireylerin bel çevresi ortalamaları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

2022 yılında Kim ve ark. tiroid fonksiyonuna göre TyG indeksi ile karotis plakları arasındaki ilişkiyi incelemiş, düşük TyG indeksli grupta, subklinik hipotiroidililer ötiroid bireylere kıyasla yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur.(138)

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, düşük TyG indeksli grupta, olgu grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ek olarak olgu grubunun bel çevresi, TSH ve anti-TPO ortalamaları kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek, T3 ortalaması anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

2021 yılında Genez ve ark., tiroid fonksiyon bozukluğunun prevalansını ve lipid profiliyle ilişkisini incelemiş ve kadın bireylerde HDL değeri erkek bireylere kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur.(141)

Çalışmamızda da benzer şekilde yüksek TyG indeksli grupta, kadın bireylerde erkek bireylere kıyasla, HDL değeri anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Ek olarak, yüksek TyG indeksli grupta kadın bireylerde VKİ değeri anlamlı şekilde yüksek, T3 değeri ise düşük bulunmuştur.

Düşük TyG indeksli grupta kadın bireylerin TyG indeksinin erkek bireylere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durumun kadın bireylerin bel çevresi, VKİ ve HDL ortalamalarının erkek bireylere kıyasla anlamlı şekilde düşük olmasının bir sonucu olduğu düşünülmüştür. Bu sonuç, insülin direnci ve metabolik sendrom gibi durumları değerlendirmede önemli bir bulgu olarak görülmüştür.

6.ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup hastane veri tabanı kullanılarak veri taraması yapılmıştır. Günümüz şartlarında, hasta başına düşen poliklinik muayene süresi 5-10 dakika ile sınırlı olduğu için, endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniğine başvuran bireylere tiroid bezi hastalıkları ile alakalı genel İCD-10 tanı kodları atılmıştır. Çok zor şartlarda ve çok yoğun çalışan hekimlerimizin sisteme kaydedebildiği kadarıyla anamnez bilgilerinden faydalanabildik. Bu durum hasta grubunun içinden dışlama kriterlerimize uygun hastaları olgu grubumuza dahil etme sürecimizde aksamaya ve az örneklem sayısına yol açmıştır.

7.SONUÇLAR

TyG indeksinin ulaşılması kolay, maliyeti düşük ve HOMA-İR ile benzer şekilde tanı koyduruculuğu olan bir İR tarama yöntemi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Buna karşın çalışmamızda hipotiroidisi olan bireylerde TyG indeksinin İR belirteci olarak kullanılamayacağı görülmüştür. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aile hekimliği, bireylerin genel sağlığını korumada kilit bir role sahiptir. Bu kapsamda, insülin direnci ve metabolik sendrom gibi önemli sağlık sorunları, aile hekimlerinin odaklandığı ana konulardan biridir. TyG indeksi ve bel çevresi ölçümleri, aile hekimlerine metabolik sendromun erken belirtilerini değerlendirme ve tanılamada yardımcı olan önemli göstergeler sunar. Aile hekimleri, bu bilgileri kullanarak hastalarının genel durumlarını değerlendirir ve gerekirse primer koruma stratejileri geliştirir. Bu stratejiler, hastaların yaşam tarzlarını iyileştirme, sağlıklı alışkanlıklar edinme ve potansiyel sağlık risklerini en aza indirmeye konusunda rehberlik etmeyi içerir. Bu sayede, aile hekimliği, bireylerin sağlıklı bir yaşam sürmelerini teşvik ederek toplum sağlığına önemli katkılarda bulunur.

8.KAYNAKLAR

1. Chen Y, Wu X, Wu R, Sun X, Yang B, Wang Y, et al. Changes in profile of lipids and adipokines in patients with newly diagnosed hypothyroidism and hyperthyroidism. *Sci Rep*. 2016 May 19;6(1):26174.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4).
3. Abdel-Gayoum AA. Dyslipidemia and serum mineral profiles in patients with thyroid disorders. *Saudi Med J*. 2014 Dec;35(12):1469–76.
4. Zhao M, Liu L, Wang F, Yuan Z, Zhang X, Xu C, et al. A Worthy Finding: Decrease in Total Cholesterol and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Treated Mild Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*. 2016 Aug;26(8):1019–29.
5. Scherer T, Wolf P, Winhofer Y, Duan H, Einwallner E, Gessl A, et al. Levothyroxine Replacement in Hypothyroid Humans Reduces Myocardial Lipid Load and Improves Cardiac Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):E2341–6.
6. Arinzon Z, Zuta A, Peisakh A, Feldman J, Berner Y. Evaluation response and effectiveness of thyroid hormone replacement treatment on lipid profile and function in elderly patients with subclinical hypothyroidism. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007 Jan;44(1):13–9.
7. Tagami T, Kimura H, Ohtani S, Tanaka T, Tanaka T, Hata S, et al. Multi-center study on the prevalence of hypothyroidism in patients with hypercholesterolemia. *Endocr J*. 2011;58(6):449–57.
8. Willard DL, Leung AM, Pearce EN. Thyroid Function Testing in Patients With Newly Diagnosed Hyperlipidemia. *JAMA Intern Med*. 2014 Feb 1;174(2):287.
9. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen AF, Feller M, Moutzouri E, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2019 May 14;l2006.
10. Miller FR. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am*. 2003 Feb;36(1):1–7.
11. Ellis H. Anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surgery (Oxford)*. 2007 Nov;25(11):467–8.
12. Policeni BA, Smoker WRK, Reede DL. Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2012 Apr;33(2):104–14.
13. Henry J. Surgical Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands and Recurrent and External Laryngeal Nerves. In: *Textbook of Endocrine Surgery*. Elsevier; 2005. p. 9–15.
14. Lee K, Anastasopoulou C, Chandran C, Cassaro S. *Thyroid Cancer*. 2023.

15. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation*. 2012 Sep 4;122(9):3035–43.
16. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid Iodine Transport. *Thyroid*. 2000 Apr;10(4):321–30.
17. Di Jeso B, Arvan P. Thyroglobulin From Molecular and Cellular Biology to Clinical Endocrinology. *Endocr Rev*. 2016 Feb 1;37(1):2–36.
18. Engler D, Burger AG. The Deiodination of the Iodothyronines and of Their Derivatives in Man. *Endocr Rev*. 1984 Apr;5(2):151–84.
19. Pappa T, Refetoff S. Thyroid Hormone Transport Proteins: Thyroxine-Binding Globulin, Transthyretin, and Albumin ☆. In: *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*. Elsevier; 2017.
20. Bartalena L, Robbins J. Thyroid hormone transport proteins. *Clin Lab Med*. 1993 Sep;13(3):583–98.
21. Hennemann G, Docter R, Friesema ECH, de Jong M, Krenning EP, Visser TJ. Plasma Membrane Transport of Thyroid Hormones and Its Role in Thyroid Hormone Metabolism and Bioavailability. *Endocr Rev*. 2001 Aug 1;22(4):451–76.
22. Armour CM, Kersseboom S, Yoon G, Visser TJ. Further Insights into the Allan-Herndon-Dudley Syndrome: Clinical and Functional Characterization of a Novel MCT8 Mutation. *PLoS One*. 2015 Oct 1;10(10):e0139343.
23. Ikegami K, Liao XH, Hoshino Y, Ono H, Ota W, Ito Y, et al. Tissue-Specific Posttranslational Modification Allows Functional Targeting of Thyrotropin. *Cell Rep*. 2014 Nov;9(3):801–9.
24. Magner JA. Thyroid-Stimulating Hormone: Biosynthesis, Cell Biology, and Bioactivity. *Endocr Rev*. 1990 May;11(2):354–85.
25. Williams TC, Kelijman M, Crelin WC, Downs TR, Frohman LA. Differential Effects of Somatostatin (SRIH) and a SRIH Analog, SMS 201-995, on the Secretion of Growth Hormone and Thyroid-Stimulating Hormone in Man*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Jan;66(1):39–45.
26. Sugrue ML, Vella KR, Morales C, Lopez ME, Hollenberg AN. The thyrotropin-releasing hormone gene is regulated by thyroid hormone at the level of transcription in vivo. *Endocrinology*. 2010 Feb;151(2):793–801.
27. Moura EG de, Moura CCP de. Regulação da síntese e secreção de tireotrofina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2004 Feb;48(1):40–52.
28. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev*. 2014 Apr;94(2):355–82.

29. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May 23;14(5):259–69.
30. Sinha RA, Bruinstroop E, Singh BK, Yen PM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypercholesterolemia: Roles of Thyroid Hormones, Metabolites, and Agonists. *Thyroid*. 2019 Sep 1;29(9):1173–91.
31. Salvatore D, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID, Larsen PR. Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. Elsevier; 2011. p. 327–61.
32. Koulouri O, Gurnell M. How to interpret thyroid function tests. *Clinical Medicine*. 2013 Jun 11;13(3):282–6.
33. Notas G, Kampa M, Malliaraki N, Petrodaskalaki M, Papavasileiou S, Castanas E. Implementation of thyroid function tests algorithms by clinical laboratories: A four-year experience of good clinical and diagnostic practice in a tertiary hospital in Greece. *Eur J Intern Med*. 2018 Aug;54:81–6.
34. Stockigt J. Assessment of thyroid function: towards an integrated laboratory--clinical approach. *Clin Biochem Rev*. 2003 Nov;24(4):109–22.
35. Centanni M, Benvenga S, Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J Endocrinol Invest*. 2017 Dec 10;40(12):1289–301.
36. Alagöl Faruk, Yalçın Mehmet Muhittin. Tiroid Fonksiyon Testleri. In: Alagöl Faruk, Yalçın Mehmet Muhittin, editors. *Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu* [Internet]. 7th ed. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2023 [cited 2023 Oct 29]. p. 1–15. Available from: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/202305120904-2023tbl_kilavuz.pdf
37. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):215–28.
38. Fatourechi V. Subclinical Hypothyroidism. *Treat Endocrinol*. 2002;1(4):211–6.
39. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey J V., Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Practice*. 2012 Nov;18(6):988–1028.
40. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Jul;43(1):55–68.

41. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. *Am Fam Physician*. 2012 Aug 1;86(3):244–51.
42. İşgör Adnan. Tiroid Fizyolojisi. In: İşgör Adnan, editor. *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1st ed. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000. p. 69–122.
43. Fade J V., Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991 Jan;34(1):77–84.
44. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low Serum Thyrotropin Concentrations as a Risk Factor for Atrial Fibrillation in Older Persons. *New England Journal of Medicine*. 1994 Nov 10;331(19):1249–52.
45. Gurgul E, Sowinski J. Primary hyperthyroidism--diagnosis and treatment. Indications and contraindications for radioiodine therapy. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2011;14(1):29–32.
46. Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2005 Aug 15;72(4):623–30.
47. Vitti P, Rago T, Tonacchera M, Pinchera A. Toxic multinodular goiter in the elderly. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(10 Suppl):16–8.
48. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011 Jun;21(6):593–646.
49. Kocabaş Gökçen Ünal, Erdoğan Mehmet. Hipertiroidi ve Tirotoksikoz. In: Kocabaş Gökçen Ünal Erdoğan Mehmet, editor. *Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu* [Internet]. 7th ed. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım; 2023 [cited 2023 Oct 9]. p. 95–111. Available from: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/202305120904-2023tbl_kilavuz.pdf
50. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: Etiology, Diagnosis, and Management. *Medical Clinics of North America*. 2012 Mar;96(2):203–21.
51. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T₄, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):489–99.
52. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007 Sep;36(3):595–615.
53. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev*. 2015 Feb;14(2):174–80.

54. Kelley S. Endocrinology Update: Thyroid Disorders. *FP Essent.* 2016 Dec;451:11–6.
55. Gessl A, Lemmens-Gruber R, Kautzky-Willer A. Thyroid Disorders. In 2013. p. 361–86.
56. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. Epidemiology and Prevention of Clinical and Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid.* 2002 Oct;12(10):839–47.
57. Yavuz Dilek Gogas. Hipotiroidi: Tanı ve Tedavisi. In: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu [Internet]. 7th ed. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım; 2023 [cited 2023 Sep 12]. p. 85–95. Available from: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/202305120904-2023tbl_kilavuz.pdf
58. Amino N, Tada H, Hidaka Y, Hashimoto K. History of Hashimoto's Disease. *Endocr J.* 2002;49(4):393–7.
59. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's Thyroiditis: History and Future Outlook. *Hormones.* 2013 Jan 1;12(1):12–8.
60. Ben-Skowronek I, Szewczyk L, Ciechanek R, Korobowicz E. Interactions of Lymphocytes, Thyrocytes and Fibroblasts in Hashimoto's Thyroiditis: An Immunohistochemical and Ultrastructural Study. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(5):335–42.
61. Li Y, Nishihara E, Kakudo K. Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights. *Curr Opin Rheumatol.* 2011 Jan;23(1):102–7.
62. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *The Lancet.* 2004 Mar;363(9411):793–803.
63. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey J V., Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Practice.* 2012 Nov;18(6):988–1028.
64. Wiersinga WM. Adult Hypothyroidism. 2000.
65. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. *Am Fam Physician.* 2012 Aug 1;86(3):244–51.
66. Spencer CA. Clinical Utility and Cost-Effectiveness of Sensitive Thyrotropin Assays in Ambulatory and Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc.* 1988 Dec;63(12):1214–22.
67. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2022 May 19;8(1):30.
68. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical Thyroid Disease. *JAMA.* 2004 Jan 14;291(2):228.

69. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014 Dec;24(12):1670–751.
70. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, del Rey FE, de Escobar GM. Treatment of Hypothyroidism with Combinations of Levothyroxine plus Liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Aug;90(8):4946–54.
71. Bauer AJ, Wassner AJ. Thyroid hormone therapy in congenital hypothyroidism and pediatric hypothyroidism. *Endocrine*. 2019 Oct 26;66(1):51–62.
72. Caron P, Grunenwald S, Persani L, Borson-Chazot F, Leroy R, Duntas L. Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022 Jun 20;23(3):463–83.
73. Colucci P, Yue CS, Ducharme M, Benvenga S. A Review of the Pharmacokinetics of Levothyroxine for the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Endocrinol*. 2013 Mar;9(1):40–7.
74. Bolk N. Effects of Evening vs Morning Levothyroxine Intake. *Arch Intern Med*. 2010 Dec 13;170(22):1996.
75. Wenzel KW, Kirschsieper HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism*. 1977 Jan;26(1):1–8.
76. Benvenga S, Bartolone L, Squadrito S, Giudice F LO, Trimarchi F. Delayed Intestinal Absorption of Levothyroxine. *Thyroid*. 1995 Aug;5(4):249–53.
77. Teixeira P, Reuters V, Ferreira M, Almeida C, Reis F, Melo B, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism Reduces Atherogenic Lipid Levels in a Placebo-controlled Double-blind Clinical Trial. *Hormone and Metabolic Research*. 2008 Jan;40(1):50–5.
78. Bearcroft CP, Toms GC, Williams SJ, Noonan K, Monson JP. Thyroxine replacement in post-radioiodine hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991 Feb;34(2):115–8.
79. Kabadi UM, Jackson T. Serum thyrotropin in primary hypothyroidism. A possible predictor of optimal daily levothyroxine dose in primary hypothyroidism. *Arch Intern Med*. 1995 May 22;155(10):1046–8.
80. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003 Jan;13(1):3–126.
81. Morgan DJ, Bray KM. Lean Body Mass as a Predictor of Drug Dosage. *Clin Pharmacokinet*. 1994 Apr;26(4):292–307.

82. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The Starting Dose of Levothyroxine in Primary Hypothyroidism Treatment. *Arch Intern Med*. 2005 Aug 8;165(15):1714.
83. Bensenor I, Lotufo P, Diaz-Olmos. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging*. 2012 Apr;97.
84. Ratanapornsompong G, Sriphrapadang C. Appropriate dose of levothyroxine replacement therapy for hypothyroid obese patients. *J Clin Transl Endocrinol*. 2021 Sep;25:100264.
85. CUNNINGHAM JJ, BARZEL US. Lean Body Mass is a Predictor of the Daily Requirement for Thyroid Hormone in Older Men and Women. *J Am Geriatr Soc*. 1984 Mar;32(3):204–7.
86. Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, Valeriano R, et al. Lean Body Mass Is a Major Determinant of Levothyroxine Dosage in the Treatment of Thyroid Diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jan;90(1):124–7.
87. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*. 1988 Dec 1;37(12):1595–607.
88. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med*. 2003 Jul;254(1):32–44.
89. Hosker JP, Matthews DR, Rudenski AS, Burnett MA, Darling P, Bown EG, et al. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and β -cell function in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):401–11.
90. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1979 Jun 1;236(6):E667.
91. Kauffman RP, Castracane VD, Peghee D, Baker TE, Van Hook JW. Detection of gestational diabetes mellitus by homeostatic indices of insulin sensitivity: A preliminary study. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Jun;194(6):1576–82.
92. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(1):160–4.
93. Rebrin K, Steil GM, Mittelman SD, Bergman RN. Causal linkage between insulin suppression of lipolysis and suppression of liver glucose output in dogs. *J Clin Invest*. 1996 Aug 1;98(3):741–9.
94. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000 Jan 1;23(1):57–63.
95. Caro JF. Clinical Review 26 Insulin Resistance in Obese and Nonobese Man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Oct;73(4):691–5.

96. Mlinar B, Marc J, Janež A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2007 Jan;375(1–2):20–35.
97. Altunoglu EG. Insulin resistance. *Istanbul Medical Journal*. 2012;13(3):0–0.
98. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet*. 2005 Apr;365(9468):1415–28.
99. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735–52.
100. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*. 2006 Aug 1;29(8):1963–72.
101. da Silva A, Caldas APS, Rocha DMUP, Bressan J. Triglyceride-glucose index predicts independently type 2 diabetes mellitus risk: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Prim Care Diabetes*. 2020 Dec;14(6):584–93.
102. Wang L, Cong H liang, Zhang J xia, Hu Y cheng, Wei A, Zhang Y yi, et al. Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Dec 13;19(1):80.
103. Simões CF, Locatelli JC, de Oliveira GH, Lopes WA. It is time to standardize the TyG index. *Endocrine*. 2021 Feb 7;71(2):522–3.
104. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, et al. Insulin Resistance as Estimated by Homeostasis Model Assessment Predicts Incident Symptomatic Cardiovascular Disease in Caucasian Subjects From the General Population. *Diabetes Care*. 2007 Feb 1;30(2):318–24.
105. Hanley AJG, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance in Relation to the Incidence of Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*. 2002 Jul 1;25(7):1177–84.
106. Bressler P, Bailey SR, Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin resistance and coronary artery disease. *Diabetologia*. 1996 Oct 23;39(11):1345–50.
107. Bos MM, Smit RAJ, Trompet S, van Heemst D, Noordam R. Thyroid Signaling, Insulin Resistance, and 2 Diabetes Mellitus: A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jun 1;102(6):1960–70.
108. Iwen KA, Schröder E, Brabant G. Thyroid Hormones and the Metabolic Syndrome. *Eur Thyroid J*. 2013;2(2):83–92.
109. Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid disorders and diabetes mellitus. *J Thyroid Res*. 2011;2011:439463.

110. Kalra S, Aggarwal S, Khandelwal D. Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management. *Diabetes Therapy*. 2019 Dec 3;10(6):2035–44.
111. Heemstra KA, Smit JWA, Eustatia-Rutten CFA, Heijboer AC, Frölich M, Romijn JA, et al. Glucose tolerance and lipid profile in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomised controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Dec;65(6):737–44.
112. Yavuz DG, Yuksel M, Deyneli O, Ozen Y, Aydin H, Akalin S. Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goitre patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Oct;61(4):515–21.
113. Yavuz DG, Yazıcı D, Toprak A, Deyneli O, Aydın H, Yüksel M, et al. Exogenous Subclinical Hyperthyroidism Impairs Endothelial Function in Nodular Goiter Patients. *Thyroid*. 2008 Apr;18(4):395–400.
114. Roos A, Bakker SJL, Links TP, Gans ROB, Wolffenbuttel BHR. Thyroid Function Is Associated with Components of the Metabolic Syndrome in Euthyroid Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb 1;92(2):491–6.
115. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes*. 2010 May 15;1(2):36–47.
116. Vasques ACJ, Novaes FS, de Oliveira M da S, Matos Souza JR, Yamanaka A, Pareja JC, et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: A hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Sep;93(3):e98–100.
117. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The Product of Triglycerides and Glucose, a Simple Measure of Insulin Sensitivity. Comparison with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jul 1;95(7):3347–51.
118. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The Product of Fasting Glucose and Triglycerides As Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008 Dec;6(4):299–304.
119. Singh BM, Goswami B, Mallika V. Association between insulin resistance and hypothyroidism in females attending a tertiary care hospital. *Indian J Clin Biochem*. 2010 Apr;25(2):141–5.
120. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2009 May;160(5):785–90.
121. Akyüzlü ZN, Mutlu HH. Tiroit hastalığı olanlarda trigliserit/glikoz indeksi insülin direnci belirtici olarak kullanılabilir mi? *Ege Tıp Dergisi*. 2020 Sep 30;59(3):165–73.

122. Chubb SAP, Davis WA, Davis TME. Interactions among Thyroid Function, Insulin Sensitivity, and Serum Lipid Concentrations: The Fremantle Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Sep;90(9):5317–20.
123. Peppas M, Betsi G, Dimitriadis G. Lipid abnormalities and cardiometabolic risk in patients with overt and subclinical thyroid disease. *J Lipids.* 2011;2011:575840.
124. Alshehri A. Metabolic syndrome and cardiovascular risk. *J Family Community Med.* 2010;17(2):73.
125. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med.* 2000 Feb 28;160(4):526.
126. Vierhapper H, Nardi A, Grösser P, Raber W, Gessl A. Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid.* 2000 Nov;10(11):981–4.
127. Hueston WJ. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Hypercholesterolemia. *The Annals of Family Medicine.* 2004 Jul 1;2(4):351–5.
128. Asranna A, Taneja RS, Kulshreshtha B. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine on lipid profile. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Dec;16(Suppl 2):S347-9.
129. Xu J. Alteration of Lipid Profile in Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. *Medical Science Monitor.* 2014;20:1432–41.
130. Ejaz M, Kumar P, Thakur M, Bachani P, Naz S, Lal K, et al. Comparison of Lipid Profile in Patients With and Without Subclinical Hypothyroidism. *Cureus.* 2021 Aug 19;
131. Du T, Yuan G, Zhang M, Zhou X, Sun X, Yu X. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Oct 20;13:146.
132. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The Product of Triglycerides and Glucose, a Simple Measure of Insulin Sensitivity. Comparison with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jul 1;95(7):3347–51.
133. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The Product of Fasting Glucose and Triglycerides As Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008 Dec;6(4):299–304.
134. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Ida Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *The Lancet.* 1992 May;339(8802):1128–30.
135. Jin JL, Cao YX, Wu LG, You XD, Guo YL, Wu NQ, et al. Triglyceride glucose index for predicting cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *J Thorac Dis.* 2018 Nov;10(11):6137–46.

136. Li S, Guo B, Chen H, Shi Z, Li Y, Tian Q, et al. The role of the triglyceride (triacylglycerol) glucose index in the development of cardiovascular events: a retrospective cohort analysis. *Sci Rep*. 2019 May 13;9(1):7320.
137. Sánchez-García A, Rodríguez-Gutiérrez R, Mancillas-Adame L, González-Nava V, Díaz González-Colmenero A, Solís RC, et al. Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: A Systematic Review. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:4678526.
138. Kim HJ, Kwon SS, Park SJ, Byun DW, Suh K, Yoo MH, et al. Risk of carotid plaques according to triglyceride-glucose index stratified by thyroid function: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2022 Dec 30;17(12):e0279494.
139. Choi YM, Kim MK, Kwak MK, Kim D, Hong EG. Association between thyroid hormones and insulin resistance indices based on the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Sci Rep*. 2021 Nov 5;11(1):21738.
140. Choi W, Park JY, Hong AR, Yoon JH, Kim HK, Kang HC. Association between triglyceride-glucose index and thyroid function in euthyroid adults: The Korea National Health and Nutritional Examination Survey 2015. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254630.
141. Genéz Yeza EN, Mir CN, Ares RM, Pedrozo WR, Bonneau GA. Prevalence of thyroid dysfunction and its relationship with the lipid profile in patients in hospital from Encarnación. *Revista de Ciencia y Tecnología*. 2021 Dec 1;(36):99–111.