

**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AŞIKAR VE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA**  
**EŞLİK EDEN SAFRA KESESİ TAŞI SIKLIK ORANI**

**Dr. Dilan ECE**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Muammer BİLİCİ**

**ZONGULDAK 2020**

**T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AŞIKAR VE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA**  
**EŞLİK EDEN SAFRA KESESİ TAŞI SIKLIK ORANI**

**Dr. Dilan ECE**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Muammer BİLİCİ**

**ZONGULDAK 2020**

## ÖNSÖZ

*Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Şehmus ERTOP' a, tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, anlayışını ve sabrını esirgemeyen tez danışmanım ve sevgili hocam Sayın Doç. Dr. Muammer BİLİCİ' ye, eğitimim süresince verdikleri destek ve eğitimime olan katkılarından dolayı tüm öğretim üyelerimize,*

*Tez çalışmamda verilerin analizlerinin yapılmasında yardımcı olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Çağatay BÜYÜKUYSAL' a*

*Uzmanlık eğitimim boyunca, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma,*

*Beni bugünlere getiren, varlıklarıyla güç kazandığım ve benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, kızları olmaktan gurur duyduğum, sevgili annem Hanaslı AKAR ve babam Kenan AKAR' a, desteğini her zaman yanımda hissettiğim canım kardeşim Burkay AKAR' a,*

*Hayatıma girdiği andan itibaren hiçbir zaman emeğini, sabrını, sevgisini, yardımını esirgemeyen ve her zaman yanımda olan biricik eşim Umut ECE' ye içtenlikle teşekkür ederim.*

Zonguldak, 2020

Dr. Dilan ECE

## ÖZET

**Ece D. Aşık ve Subklinik Hipotiroidili Hastalarda Eşlik Eden Safra Kesesi Taşı Sıklık Oranı, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2020.**

**Giriş ve Amaç:** Tiroid hormon bozuklukları içinde hipotiroidi, sık görülmesi ve artmış mortalite ve morbidite riski nedeniyle güncelliğini koruyan bir hastalıktır. Tiroid hormonları vücudun tüm sistemlerini etkilemekle birlikte, eksikliği durumunda başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere dislipidemi, obezite gibi diğer hastalıkları da beraberinde getirmektedir. Hipotiroidi durumunda özellikle enzimatik düzeyde lipitlerin yıkımının azalması ve reseptör düzeyinde hücre içine LDL kolesterol alımının azalması, serum lipitlerinin artmasına neden olmaktadır. Artan serum lipitleri vücuttan uzaklaştırılırken safraya atılmakta ve safra yoğunluğunun artmasına yol açmaktadır. Aynı zamanda azalan tiroid hormonları oddi sfinkteri relaksasyonunu geciktirerek safra stazına yol açmakta ve tüm bunlar safra kese taşlarının oluşum sıklığının artmasına sebep olmaktadır. Çalışmamızda hipotiroidi ile safra kese taşı oluşumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi' ne Ocak 2013 - Haziran 2019 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş üstü, herhangi bir nedenden dolayı abdomen ultrasonografi yapılan 604 sayıda kadın ve 367 sayıda erkek olmak üzere toplam 971 sayıda hasta dahil edildi. Dışlama kriteri, hipertiroidi ve malignite tanıları ile kolesistektomi yapılmış olması olarak belirlendi. Verilerin demografik özellikleri, tiroid fonksiyon testleri, kan lipit düzeyleri ve biyokimyasal parametreleri incelendi. Ultrasonografi bulgularına göre safra kese taşı olup olmamasına göre hasta ve kontrol grubu olarak sınıflandırıldı. Verilerin daha önceden sahip oldukları hastalıkları, geçirdikleri operasyonlar ve kullanmakta olduğu ilaçlar sorgulandı. İstatistiksel inceleme, SPSS 19.0 programı kullanılarak yapıldı. Hesaplanan analizlerde  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmamızın sonuçlarına göre, safra taşı görülme oranı %14,4 bulundu. Safra kese taşı olanlarda, TSH 4 mIU/L ve üzeri değerlere sahip olanların oranı %11,4 idi. Serum TSH düzeyleri ile safra kese taşı arasında bir ilişki bulunmadı. Safra taşı olan grubun yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca çalışmamızın sonucuna göre kadınlarda taş gelişme oranı erkek cinsiyet ile

karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu. Hasta ve kontrol grubunda serum LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri benzer bulunurken, hasta grubunda HDL kolesterol düzeyleri düşük, kontrol grubunda ise total kolesterol düzeyleri yüksek bulundu. TSH düzeyi 4 mIU/L ve üzeri olanlarda istatistiksel anlamlı olarak serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri daha yüksek saptandı. Ayrıca benzer şekilde safra kese taşı olan hastalarda artmış serum TSH seviyesi ile serum LDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Hipotiroidi ile dislipidemi arasındaki ilişki uzun zamandır araştırılan bir konu olup, literatürde bu konuda yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalara paralel olarak, bizim çalışmamızın sonuçları artmış TSH düzeylerinin eşlik ettiği safra kese taşı gelişmiş olgularda anlamlı olarak serum LDL kolesterol düzeylerinde yükseklik olduğunu göstermektedir. Hiperkolesteroleminin, safra taşı oluşumunda temel rol oynaması ve tiroid fonksiyon bozuklukları ile dislipideminin nedensel ilişkiselliği hipotiroidinin, safra kese taşı için bir risk faktörü olarak değerlendirilmesine yol açmıştır, ancak bizim çalışmamızın sonuçları bu hipotezi desteklememektedir. Bununla birlikte safra kese taşı olanlarda klasik risk faktörlerinden dislipideminin eşlik ettiği hastalarda subklinik veya aşikar hipotiroidi varlığı taramasını önermekteyiz. Sonuç olarak, hipotiroidi hastalarında tedavi hedef değerlerine ulaşılması, dislipidemi üzerine olumlu etkilerinden dolayı muhtemel safra kese taşı oluşum riskinin azaltılmasına katkı sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** *Safra kese taşı, Hipotiroidi, Dislipidemi*

## ABSTRACT

**Ece D. Overt and subclinical hypothyroidism in Patients with Concomitant Gall Bladder Stone Frequency Rate, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis, Zonguldak, 2020.**

**Background and aims:** Hypothyroidism among thyroid hormone disorders is a disease that remains current due to its frequent occurrence and increased risk of mortality and morbidity. Although thyroid hormones affect all systems of the body, in case of deficiency, it also brings with it other diseases such as dyslipidemia, obesity, especially cardiovascular diseases. In the case of hypothyroidism, the destruction of lipids, especially at the enzymatic level, and the reduction of LDL cholesterol uptake into the cell at the receptor level, leads to an increase in serum lipids. As the increased serum lipids are removed from the body, they are thrown into the bile and lead to increased bile density. At the same time, thyroid hormones directly affect the oddi sphincter relaxation, causing bile stasis, and all this leads to increased frequency of formation of bile sac stones. In our study, we aimed to evaluate the relationship between gallstones in patients with hypothyroidism.

**Materials and methods:** The study included a total of 971 people, including 604 women and 367 men over the age of 18 who underwent abdominal ultrasonography for any reason, who applied to Zonguldak Bülent Ecevit University Medical Faculty hospital between January 2013 and June 2019. Acceptance criteria were determined as the diagnosis of hyperthyroidism and malignancy. Demographic features, thyroid function tests, blood lipid levels and biochemical parameters of the data were examined. According to the findings of ultrasound, it was classified as a patient and control group according to the presence of gallstones. The previous chronic diseases of the data, the operations they had undergone, and the medications they used were questioned. Statistical analysis was done using SPSS 19.0 program. The calculated  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** According to the results of our study, the rate of gallstones was found to be 14.4%. In those with gallstones, the rate of those with TSH 4 mIU / L and above was 11.4%. There was no relationship between serum TSH levels and gallstones. The mean age of the gallstone group was significantly higher than the control group. In addition, according to the results of our study, the rate of stone development in women was

higher compared to male gender. While serum LDL cholesterol and triglyceride levels were similar in the patient and control groups, HDL cholesterol levels were low in the patient group and total cholesterol levels in the control group. Serum total cholesterol and LDL cholesterol levels were found to be statistically significant in those with TSH level of 4 mIU / L and above. In addition, a similar relationship between increased serum TSH levels and serum LDL cholesterol levels in patients with gallstones is noteworthy ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The relationship between hypothyroidism and dyslipidemia has been a subject that has been investigated for a long time, and there are many studies on this subject in the literature. In parallel with these studies, the results of our study show that there is a significant elevation in serum LDL cholesterol levels in patients with developed gallstones accompanied by increased TSH levels. The fact that hypercholesterolemia plays a fundamental role in gallstone formation and the causal relationship between thyroid dysfunction and dyslipidemia has led to the evaluation of hypothyroidism as a risk factor for gallstones, but the results of our study do not support this hypothesis. However, we recommend screening for the presence of subclinical or overt hypothyroidism in patients with gall bladder stones, accompanied by dyslipidemia, which is one of the classical risk factors. Consequently, achieving treatment target values in patients with hypothyroidism may contribute to reducing the risk of possible gallbladder stone formation due to its positive effects on dyslipidemia.

**Key Words:** *Gall bladder stone, Hypothyroidism, Dyslipidemia*

## İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa
ÖNSÖZ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	x
TABLO DİZİNİ.....	xii
ŞEKİL DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Tiroid Bezi Genel Tanım.....	2
2.1.1 Tiroid Bezi Embriyolojisi.....	2
2.1.2 Tiroid Bezi Histolojisi.....	3
2.1.3 Tiroid Bezi Anatomisi.....	3
2.1.4 Tiroid Hormonu Sentezi ve Sekresyonu.....	4
2.1.5 Hipotiroidi.....	6
2.1.5.1 Tanım.....	6
2.1.5.2 Epidemiyoloji.....	6
2.1.5.3 Hipotiroidi Nedenleri ve Yönetimi.....	6
2.1.5.3.1 Konjenital Hipotiroidi.....	7
2.1.5.3.2 İyot Metabolizma Bozukluğu.....	8
2.1.5.3.3 Kronik Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Tiroiditi).....	9
2.1.5.3.4 Geçirilmiş Subakut Tiroidit.....	10
2.1.5.3.5 Postpartum Tiroidit.....	10
2.1.5.3.6 Santral Hipotiroidi.....	11
2.1.5.3.7 İatrojenik Hipotiroidi.....	11
2.1.5.4 Hipotiroidi Klinik Belirti ve Bulgular.....	12
2.1.5.5 Subklinik Hipotiroidi.....	14
2.1.5.6 Hipotiroidi İle İlişkili Hastalıklar.....	14
2.1.5.6.1 Dislipidemi.....	14
2.1.5.6.2 Nonalkolik Yağlı Karaciğer.....	14
2.1.5.6.3 Kardiyovasküler Hastalıklar.....	15

2.1.5.6.4 Obezite .....	15
2.1.5.6.5 Diabetes Mellitüs.....	15
2.2 Safra Taşları .....	16
2.2.1 Epidemiyoloji.....	16
2.2.2 Safra Taşlarının Bileşimi.....	16
2.2.3 Safra Taşlarının Klinik Prezantasyonu.....	17
2.2.3.1 Asemptomatik Safra Taşları.....	17
2.2.3.2 Semptomatik Safra Taşları.....	17
2.2.4 Safra Taşı Hastalığı Risk Faktörleri .....	17
2.2.5 Safra Taşı ve Komplikasyonlarının Yönetimi Ve Tedavisi .....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	22
4. BULGULAR .....	24
5. TARTIŞMA .....	33
6. SONUÇLAR .....	39
7. KAYNAKLAR.....	40
8. EKLER .....	49
EK 1: Etik Kurul Onayı.....	49

## KISALTMALAR VE SİMGELER

Simge/ Kısaltmalar	Açıklamalar
ALP	Alkalen Fosfataz
CETP	Kolesterol Ester Transfer Protein
DKB	Diastolik Kan Basıncı
DM	Diabetes Mellitüs
DNA	Deoksiribonükleik Asit
E	Erkek
EPO	Eritropoetin
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	Gama Glutamil Transferaz
HCG	Human Koryonik Gonadotropin
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
K	Kadın
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	Luteinize Hormon
MRCP	Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi
N	Örneklem sayısı
NAFLD	Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NSAİİ	Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
RAAS	Renin Aniyotensin Aldosteron Sistemi
RLS	Rekürren Larengeal Sinir
RNA	Ribonükleik Asit
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SS	Standart sapma
T3	Triiyodotronin
T4	Tiroksin
TG	Tiroglobulin
TGD	Tiroglossal Ductus
TPN	Total Parenteral Nutrisyon

TPO	Tiroid Peroksidaz
TRH	Tirotropin Releasing Hormone
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
UDKA	Ursodeoksikolik Asit
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü



## TABLO DİZİNİ

Tablo Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No:
1	Hipotiroidi Sebepleri	7
2	Safra Taşı Oluşum Risk Faktörleri	18
3	VKİ İlişkili Obezite Sınıflaması	23
4	Hastaların Demografik Verileri ve Laboratuvar Sonuçları	24
5	Safra Kese Taşı Varlığına Göre Hastaların Demografik Özellikleri	25
6	TSH Gruplarına Göre Safra Kese Taşı Oranı	27
7	VKİ Gruplarına Göre Safra Kese Taşı Oluşum Oranları	29
8	DM Tanısına Göre Hastalardaki Safra Kese Taşı Saptanma Durumu	30
9	Tüm Verilerin TSH Grupları İle Lipit Profili Karşılaştırılması	30
10	Tüm Verilerin TSH Gruplarına Göre Lipit Profili İstatistik Oranları	31
11	Safra Kese Taşı Olan Hastaların TSH Gruplarına Göre Lipit Profili Karşılaştırılması	31
12	Safra Kese Taşı Olan Hastaların TSH Gruplarına Göre Lipit Profili İstatistik Oranları	32

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No:
1	Safra Kese Taşı Varlığı Açısından Cinsiyet Dağılımı	25
2	Safra Kese Taşı Olan ve Olmayan Grupların Ortalama Yaş Dağılımı	26
3	VKİ Gruplarına Göre Safra Kese Taşı Oranları	28



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormon bozukluğu tüm dünya genelinde yaygın görülen bir halk sağlığı sorunudur. Metabolizma hızının belirlenmesi ve organ fonksiyonlarının devam etmesi için gerekli olan tiroid hormonları sağlık otoritelerinin gündeminde olmaya devam etmektedir.

Tiroid hormon bozuklukları içinde hipotiroidi, tiroid hormonu yetersizliği veya etkisizliği sonucu ortaya çıkan, özellikle iyot eksikliğinin endemik olduğu bölgelerde daha fazla oranda görülen bir durumdur. Temel olarak organ sistemlerinde yavaşlama olarak tanımlanan semptom ve bulgular ile karşımıza çıkmakla birlikte, kardiyovasküler hastalık artışı, serum kolesterol seviyelerinde bozulma, kilo artışı, glukoz regülasyonunda bozulma ve karaciğer yağlanması gibi hastalıkların oluşumunu da tetiklemektedir.

Tiroid hormonları, hepatik lipaz, lipoprotein lipaz, HMG-CoA redüktaz ve dokulardaki hücre yüzey LDL kolesterol reseptörleri üzerine yaptığı etkilerle serum kolesterol düzeylerini etkilemektedir. Hipotiroidi durumunda enzim reaksiyonların yavaşlaması ve hücre yüzeyinde LDL kolesterol reseptör düzeylerinin azalması sonucunda serum kolesterol seviyeleri yükselir.

Kolesterol, vücuttan safraya salınarak uzaklaştırılmaktadır. Artan serum lipitleri, safra içeriğinin yoğunlaşmasına sebep olmaktadır. Ayrıca tiroid hormonlarının azalması, safra akışını azaltmakta ve oddi sfinkterinin relaksasyonunu inhibe etmektedir. Bu nedenle yoğunlaşan safranin barsağa salınımı azalmakta ve safra kese taşlarının oluşma sıklığı artmaktadır.

Bu araştırma, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvurmuş ve herhangi bir nedenden dolayı abdomen ultrasonografi yapılmış hastalarda aşikar ve subklinik hipotiroidi ile eşlik eden safra kese taşı ilişkisini araştırmak amacı ile planlanmış ve yürütülmüştür.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Tiroid Bezi Genel Tanım

Tiroid bezi, boynun alt kısmında yer alan kelebek şeklinde bir organdır. Ürettiği tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonları ile gelişim sürecinde hücre farklılaşmasında rol oynar, vücudun termojenik ve metabolik hemostazının devam etmesini sağlar. Bu yönüyle vücudun önemli organlarından biridir (1). Ayrıca ürettiği kalsitonin hormonu ile vücudun kalsiyum dengesinin düzenlenmesinde rol oynar (2).

Tiroid bezi ile ilgili hastalıklar, bir takım otoimmün ve inflamatuvar hadiseler sonucunda gelişen, tiroid hormonlarının aşırı üretimi veya hücrelerin yıkımına bağlı yetersiz üretimi ile ilişkilidir. Ek olarak bezde oluşan iyi huylu nodüller veya tiroid kanserleri de bezle ilişkili hastalıklar grubundadır (3).

#### 2.1.1 Tiroid Bezi Embriyolojisi

Tiroid bezi, farenksin ortanca karın duvarında bulunan bir divertikülden gelişir. Gelişimin dördüncü haftasında, ilkel farenksin birinci ve ikinci farengeal poşlarının arasında beliren endodermal kalınlaşmadan ilkel tiroid dokusu oluşmaya başlar. Divertikülün ağzı dil köküne bağlanır, buna foramen caecum adı verilir. Takip eden üç hafta içinde divertikülün distal kısmı mezenkimal dokuya gömülür, hyoid ve larengeal kıkırdakların önüne gelecek şekilde aşağıya doğru yerleşmeye başlar. Tiroid bezinin bu yerleşimi dil kökünün oluşumuna katkı sağlayan, farengeal duvar ile bağlantılı tiroglossal ductus (TGD) aracılığı ile olur. Ventralside doğru göç eden dokular bir yandan da her iki laterale doğru büyümeye devam eder. Hyoid kemik düzeyine inen tiroid dokusu başlangıçta küresel bir yapıdayken, gebeliğin yedinci haftasına doğru loplara ayrılarak son haline ulaşır. TGD' nin proksimal kısmı, çoğu insanda gebeliğin beşinci haftasında foramen caecum düzeyinde kaybolur. Distal kısmı ise piramidal lobu oluşturur (2).

Tiroid folikülleri gebeliğin 10. haftasında oluşmaya başlar. Bu haftadan ortalama 18. haftaya kadar kolloid üretimi ve folikül gelişimi devam eder. Gebeliğin 30. haftasından sonra foliküller normal fonksiyonuna ulaşır (4).

Tiroid bezinin bir kısım hücreleri ise dördüncü ve beşinci farengeal poştan köken alır. Nöral krest hücreleri (ultimobransial cisim) olarak adlandırılan bu hücrelerden tiroid parafoliküler hücreler gelişir. Parafoliküler hücreler kalsitonin üretiminde görev alırlar (2).

### **2.1.2 Tiroid Bezi Histolojisi**

Tiroid bezi dıştan fibröz bir kapsül ile sarılıdır. Fibröz bu yapı, bez içerisine septalar göndererek bezin lobüler bir yapıda olmasını sağlar. Tiroid glandının temel yapısı foliküllerdir. Her bir lobüler yapıda ortalama 2-40 arasında folikül bulunur. Folikül yapıları, tek sıralı küboidal- kolumnar epitel ve etrafında yer alan bazal membran ile sarılıdır. Foliküllerin içinde tiroglobulin (TG) ve hormon prekürsörleri olan proteinlerden zengin kolloid adı verilen yapı bulunur. Bir tiroid folikülünde üç tip hücre yer alır. Bunlar normal folikül hücresi (tirosit), oksifilik hücre (hurtle) ve parafoliküler hücrelerdir. Bunlara sırasıyla A, B ve C hücreleri de denir (5).

Normal folikül hücresi, tiroid stimüle edici hormon (TSH) reseptörü içerir ve tiroid hormon üretiminden sorumludur. Oksifilik hücreler, TSH reseptörü aracılığıyla TG üretimine katılır. Parafoliküler hücre ise kalsitonin üretiminden sorumlu olup, TSH'dan bağımsız olarak görev yapmaktadır (5).

### **2.1.3 Tiroid Bezi Anatomisi**

Tiroid bezi, larenks ve trakeanın önünde, sağlı sollu olarak iki adet lateral lob ve ortada isthmustan oluşan ara loptan oluşur. İsthmus, ikinci ve üçüncü trakeal halka hizasında yer alırken, lateral loblar altıncı trakeal halkaya kadar uzanır. Piramidal lop ise, genellikle isthmusun sol tarafından uzanan, embriyonel gelişim evresindeki tiroglossal kanalın kalıntısıdır. Bez yapısı dıştan paratrakeal fasya ile örtülüdür (6).

Tiroid bezinin beslenmesi süperior ve inferior tiroid arterleri ile sağlanır. Süperior tiroid arter, eksternal karotis arterin ilk dalıdır. İnférieur tiroid arter ise subklavyen arterin truncus servikalis dalından ayrılır. Her iki arter, bez içerisinde yaygın anastomoz hattı yaparak bezin kanlanmasını sağlar. Venöz drenaj, internal juguler ve brakiosefalik venler aracılığı ile yapılır. Tiroid bezinin sinirsel uyarımı, orta

ve alt servikal gangliyonlardan gelen sempatik uyarı ve vagustan gelen parasempatik uyarı ile sağlanır (2).

Anatomik lokalizasyon gereği tiroid bezi, etrafındaki önemli damar ve sinir yapılarına komşudur. Farenks, ösafagus ve karotis kılıfı bezin hemen arka komşuluğunda yer alırken, bez ile yakın ilişkisi olan iki adet sinir yapısı bulunur. Rekürren larengeal sinir (RLS), trakea ve ösafagus arasındaki oluktan geçerken, superior larengeal sinirin eksternal dalı ise bezin üst kısmını çaprazlayarak krikotiroid kasına uzanır (6).

#### **2.1.4 Tiroid Hormonu Sentezi ve Sekresyonu**

Tiroid hormonları folikül hücrelerinden üretilir. Folikül hücrelerinin içte kolloide komşu apikal ve dışta bazal membrana komşu bazolateral olmak üzere iki yüzü vardır. Bazolateral yüz, kan dolaşımının ve TSH reseptörlerinin olduğu, sinirsel uyarının alındığı yüzüdür (3).

TSH, ön hipofizde yer alan tirotropin hücrelerinden salınır. Moleküler olarak alfa ve beta subünitlerinden oluşmaktadır. Alfa subüniti, tüm glikoprotein yapıli hormonlarda [luteinize hormon (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH), human koryonik gonodotropin (HCG)] ortak olup, beta subüniti TSH' a özgüdür. Ön hipofizden TSH salınımı pulsatil ve diürinal bir ritm gösterir. Gece saatlerinde salınımı pik yapar. Yarı ömrü diğer ön hipofiz hormonlarına göre daha uzundur (3).

TSH salınımının kontrolü, hipotalamusun median eminens ve paraventriküler nükleusundan yoğun olarak salınan tirotropin releasing hormon (TRH) tarafından sağlanır. TRH salınımı pulsatildir, yarı ömrü ise ortalama üç dakikadır. TRH uyarısı, fosfolipaz c- fosfoinozimid yolu ile reseptör aktivasyonu yaparak TSH salınımını uyarır (7).

Tiroksin (T4) ve 3,5,3' Triiyodotironin (T3) tiroid bezinde üretilen iki temel hormondur. Her iki hormonda tirozin molekülüne bağlanmış fenil halkasından oluşur. T4'ün fenil halkasında iki adet, T3'ün fenil halkasında bir adet iyot atomu vardır. Bezde üretilen temel hormon T4'dür. T3 hormonu, T4'ün deiyodinasyonu ile tiroid dışındaki dokularda da oluşabilen yan üründür. Tiroid bezi, her iki hormonu sentezleyip, depolayıp ve gerektiğinde hızlıca kana verecek yapıya sahiptir (8).

İyot, tiroid hormon üretiminin temel maddesidir. Yetişkinlerde günlük ortalama 150 mcg iyot alımı önerilmektedir (9). Diyetle alınan iyot, iyodür olarak

emilir ve tiroid folikül hücrelerinin bazal membranında bulunan ATP bağımlı sodyum-iyot kanalı aracılığı ile folikül içine alınır. Burada tiroid peroksidaz (TPO) enzimi aracılığıyla okside olur. Okside olan iyot artık tirozin ile bağlanmaya hazırdır. TG, folikül hücrelerinden üretilen, yapısında tirozin aminoasitleri barındıran bir moleküldür. Tiroglobulin yapısındaki tirozin ile okside olan iyot, iyodinaz enzimi ile birbirine bağlanır. Bu bağlanma ile monoiyodotirozin ve diiyodotirozinler oluşur. Monoiyodotirozin ve diiyodotirozinlerin birleşmesi ile T4 ve az miktarda da T3 oluşur. Oluşan hormonlar tiroglobulin içinden kolloide aktarılır. Kolloid içerisindeki lizozomal enzimler tiroglobulini parçalar ve açığa çıkan T4 ve T3 hormonları kapiller damarlar aracılığı ile dolaşıma aktarılır. Tiroid bezinde günlük ortalama 80-100 mcg T4, 30-40 mcg ise T3 hormonu üretilir. T3 hormonunun %80'i ise dokularda T4 hormonunun 5'deyodinasyonu ile üretilir. Bu reaksiyonu selenyum katalizler (8, 10).

Tiroid bezinde üretilen ve dolaşımına salınan hormonlar kanda serbest hormon dengesini stabil tutmak ve total hormon formlarını depolamak için taşıyıcı proteinler ile taşınırlar. Çoğunluğu T4'ü taşımakla spesifik olan bu taşıyıcı proteinlerin en önemlileri tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) ve transtiretindir. Daha az oranda albumin ve lipoproteinler de hormon transportunda görev alırlar (11).

Dolaşımda taşınan serbest ve proteine bağlı hormonlar, ihtiyaç halinde gerek difüzyonla, gerekse de monokarboksilat taşıyıcılar (MCT8 ve MCT10) ile hücre içine alınırlar. Hücre içine alınan hormonlar spesifik reseptörlerine bağlanarak hücre içi metabolizmayı düzenlerler (12).

Tiroid hormonlarının salınım kontrolü feedback mekanizmalar ile sağlanır. Serum T4 ve T3 konsantrasyonlarındaki artış, TSH ve TRH salınımını inhibe eder. Benzer şekilde T4 ve T3 hormon üretiminin azalması da daha fazla TSH ve TRH salınımına neden olur. Bu şekilde tiroid hormonlarının üretimi dengede tutulmuş olur (13).

Tiroid bezinden salgılanan diğer bir hormonda parafoliküler (C) hücrelerinden salgılanan kalsitonindir. Kalsitonin kan kalsiyum düzeyini düşürerek etkisini gösterir. Kalsitonin hormonu etkisiyle kandaki kalsiyum, kemik dokuya geçer, böylece kemik doku kaybı önlenir (10).

## **2.1.5 Hipotiroidi**

### **2.1.5.1 Tanım**

Hipotiroidi, tiroid bezinin vücudun temel metabolizma hızını ayarlayacak tiroid hormon üretimini yapamamasıdır. Primer bez hasarına, hipofiz veya hipotalamustan gelen uyarılarda meydana gelen bir bozukluktan dolayı gelişebilir (14).

### **2.1.5.2 Epidemiyoloji**

Hipotiroidi tüm dünya genelinde yaygın görülen bir durumdur. Yapılan araştırmalara göre hipotiroidi vakalarının genel prevalansı Avrupa ülkelerinde % 0.2 – 5.3, Amerika’da % 0.3 - 3.7 oranında bulunmuştur. Özellikle iyot eksikliğinin endemik olduğu bölgelerde daha fazla oranda saptanmaktadır. Kadın popülasyonda erkeklere oranla on kat daha fazla görülmektedir (15).

### **2.1.5.3 Hipotiroidi Nedenleri ve Yönetimi**

Hipotiroidi yapan başlıca nedenler iki başlık altında toplanır. Bunlardan ilk grup, primer tiroid bezinden kaynaklanan hastalıklardır. Konjenital bez anomalilikleri, iyot metabolizma bozukluğu, otoimmün harabiyet (Hashimoto hastalığı), tiroidin inflamatuvar ve infiltratif hastalıkları bunlar arasındadır. Sekonder ve tersiyer hipotiroidi de denilen santral hipotiroidi nedenleri ise ikinci grubu oluşturmaktadır. Bu grupta, tiroid hormon sentezini uyaran hipotalamus ve hipofizden kaynaklı hastalıklar ve TSH reseptör bozuklukları yer almaktadır. Bu iki grup dışında iatrojenik nedenler ve ilaçlarda tiroid bez yapısını ve hormon sentez aşamalarını bozarak hipotiroidiye sebep olmaktadır. Tiroid cerrahisi, radyoaktif iyot tedavisi ve lityum, amiodoron, tirozinkinaz inhibitörleri gibi ilaçların kullanımı bunlardan birkaçıdır (14).

**Tablo 1. Hipotiroidi Sebepleri**

<b>Primer Hipotiroidi</b>
Tiroid agenezisi- disgenezisi İyot eksikliği İyot metabolizma bozukluğu Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) Subakut (Granülamatoz) tiroidit Postpartum tiroidit Sessiz (Ağrısız) tiroidit
<b>Santral Hipotiroidi</b>
Hipofiz veya hipotalamustan kaynaklanan tümörler Kafa travmaları Postpartum hipofiz nekrozu (Sheehan sendromu) İnfiltrasyonlar Otoimmün hadiseler Enfeksiyonlar
<b>Diğer Nedenler</b>
Tiroid cerrahisi Radyoaktif iyot ablasyonu Baş boyun bölgesi eksternal radyoterapisi Antitiroid ilaç, tirozinkinaz inhibitörleri, lityum, sitokin kullanımı

### **2.1.5.3.1 Konjenital Hipotiroidi**

Konjenital hipotiroidi, tiroid hücrelerinin migrasyon bozukluğu ve hormon sentez bozukluklarını içeren yenidoğan ve çocukluk döneminin hipotiroidi sebepleri arasında önemli bir yer tutar. Her 3000-5000 doğumda bir görülür. Konjenital hastalık grubunu, % 30 oranında tiroid agenezisi, % 60 oranında ektopik tiroid yerleşimi ve %10 oranında hormon sentez bozukluğu oluşturur. Tanıda fizik muayene, laboratuvar testleri ve sintigrafi kullanılır. Özellikle tiroidin sintigrafik görüntülemesi, bezin lokalizasyonunu, dishormonogenezisi, tiroid fonksiyonlarını ve farmakolojik tedaviyi belirlemede önemli basamağı oluşturmaktadır (16).

Tiroid fonksiyon testlerinin rutin kontrolü doğum sonrası 3-4. günlerde yapılmalıdır. Taramalarda kullanılan iki farklı yöntem vardır. İlk yöntemde öncelikle TSH düzeyi bakılır. TSH düzeyi 20 mU/l ve üzerinde saptanırsa T4 değeri de kontrol edilir. Bu yaklaşım ile TSH yüksekliğinin görülmediği santral hipotiroidi, tiroid

hormon bağlayıcı protein defekti ve hipotiroidi ekarte edilmiş olur. İkinci yaklaşımda ise önce T4 düzeyi kontrol edilir, eğer T4 düzeyinde düşüklük saptanırsa TSH da istenir. Bu yaklaşım ile subklinik konjenital hipotiroidi ekarte edilir. Laboratuvar testlerinin devamında mutlaka tiroid görüntülemesi de yapılması gerekmektedir. Hastalar ayrıca, konjenital hipotiroidi için aile öyküsü ile taranmalı, annenin tiroid hastalığı olup olmadığı ya da annenin anti-tiroid ilaç kullanıp kullanmadığı, beraberinde down sendromu, trizomi 18, nöral tüp defekti gibi konjenital hastalıkların olup olmadığı sorgulanmalıdır (17, 18).

Tanısı konulan hastalarda levotiroksin sodyum ile tedaviye başlanmalıdır. Tedaviye 15 mcg/kg/gün olarak başlanmalı, doz revizyonu, T4 normal seviyeye gelene ve TSH supresyonu sağlanana kadar yapılmalıdır. Hastalar ilk altı ay, altı haftada bir, sonraki üç yaşa kadar üç ayda bir, üç yaştan sonra ise altı ayda bir takibe alınmalıdır (17).

#### **2.1.5.3.2 İyot Metabolizma Bozukluğu**

*Tiroid peroksidaz defekti:* Tiroid hormon bozukluğu mekanizmaları arasında en yaygın görülen tiroid peroksidaz (TPO) defektidir. TPO, iyodun katalizlenmesi ve tirozine bağlı hormon rezidülerinin birleşmesini sağlar. Eksikliği otozomal resesif kalıttır. Enzimin total kaybı, kofaktöre yetersiz bağlanma, tiroglobuline yetersiz bağlanma ya da anormal hücre içi lokalizasyon gibi farklı formlarda görülebilir. Eksikliğinde iyodun organik iyoda dönüşümü bozulur. Buna da organifikasyon defekti denir (19).

*İyot transport defekti:* Sodyum-iyot simportunun tamamlayıcı deoksiribonükleik asit (DNA) segmentlerindeki mutasyon kaybı nedeniyle ortaya çıkan ve plazmadaki iyodun tiroid hücrelerine alımında eksiklik ile kendini gösteren hastalıktır. Benzer defekt, tükürük bezlerinde ve gastrik mukozada da görülür. Tanı, hastalarda guatr ile birlikte hipotiroidi, tiroid bezine radyoaktif iyot alımının azlığı ve tükürük bezlerinde iyot konsantrasyonunun olmaması ile konulur (20).

*Tiroglobulin sentez defekti:* Tiroglobulin gen defekti, tiroglobulin yapımını kodlayan gen kaybı ya da mesajcı ribonükleik asit (mRNA) düzeyinde meydana gelen bir değişiklik nedeniyle oluşan, klinikte guatr ve yüksek TSH seviyeleri ile kendini gösteren bir hastalıktır. Otozomal resesif kalıttır. Kadın ve erkek cinsiyette görülme oranları benzerdir (21).

*İyot eksikliği:* İyot, tiroid hormonlarının üretimi için gerekli temel maddedir. Doğada iyot en fazla okyanuslarda bulunur. Deniz suyu ile buharlaşan ve sonradan yağmur ile toprağa karışan iyodun bu döngüsündeki bozulmalar, toprakta iyodun eksilmesine ve doğal olarak toprakta yetişen mahsüllerin iyottan fakir olmasına neden olur. Sağlıklı insan vücudunda, % 70-80 oranında tiroid bezinde olmak üzere, ortalama 15-20 mg iyot bulunur. Kronik iyot eksikliğinde bu değer 20 µg altına iner (22).

İyot eksikliği endemik guatrın en önemli nedenidir. Dünya sağlık örgütünün (WHO) 2007 yılında yaptığı araştırmada iyot eksikliği prevalansı Amerika'da %11, Avrupa'da ise %52 oranında belirlenmiştir. İyot alımının azalması ile hipofizden TSH salınımı artar. TSH, tiroid bezi üzerinde hipertrofi ve hiperplaziye sebep olur. Tiroid bezi diffüz ya da nodüler büyüme paterni sergiler. Tanıda üriner iyot konsantrasyonu, TSH ve TG düzeyleri ile guatr varlığı bakılır (22).

Tedavinin en önemli basamağı iyot alımının artırılması amacıyla sofra tuzunun iyotlanmasıdır. WHO, yerel tuz alımına bağlı olarak kg tuz başına 20-40 mg iyot eklenmesini önermektedir. Tedavi yanıtının belirlenmesinde erken dönemde üriner iyot konsantrasyonu, ileri dönemde ise TG kullanılır. Guatrın düzelmesi ise aylar-yıllar sonra görülür (22).

### **2.1.5.3.3 Kronik Otoimmün Tiroidit (Hashimoto Tiroiditi)**

Hashimoto tiroiditi, tiroid bezinin lenfositler hücre infiltrasyonu ve kronik inflamasyonu ile karakterize, etiyopatogenezinde T hücre aracılıklı immünitinin rol aldığı kronik otoimmün bir hastalıktır. Toplumda sık görülmesi dolayısıyla hipotiroidi nedenleri arasında önemli bir yer tutar. İlk defa 1912 yılında Japon Doktor Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanmıştır. Son yapılan çalışmalarda insidansı 1000 kişide 46 olarak bulunmuştur. Kadınlarda sekiz kat daha fazla görülmektedir (23).

Hashimoto tiroiditinin, primer ve sekonder olmak üzere iki formu vardır. Primer Hashimoto tiroiditi en sık görülen formdur ve kendi içinde altı alt gruptan oluşur. Klasik form, fibröz form, IGG4 ilişkili form, hashitoksikoz form, ağrısız tiroidit ve juvenil form. Sekonder Hashimoto tiroiditi ise immünmodülatör ilaçların kullanımından sonra oluşan formdur (23, 24).

Tanı, klinik hipotiroidi bulguları ile tiroid antijenlerine (tiroid peroksidaz ve tiroglobulin) karşı oluşan antikör pozitifliği ve ultrasonografik görüntüler ile konulur.

Tiroid peroksidaza karşı oluşan antikorlar Hashimoto tiroiditinde %95 oranında pozitif görülmekle birlikte, titre düzeyi tiroidin lenfosit infiltrasyon şiddeti ile korelasyon gösterir (25). Tiroglobulin antikorları ise TPO antikorlarına göre daha zayıf sensitivite ve spesifite gösterir ve %60-80 oranında Hashimoto tiroiditli hastalarda pozitif bulunurlar. Ultrasonografik görüntülemelerde tiroid ekojenitesi, folikül harabiyeti ve lenfosit infiltrasyonu nedeniyle azalır ve çevre plandaki kas yapılarının sergilediği ekojenite halini alır (23).

Tedavide yaşam boyu günlük oral levotiroksin tedavisi uygulanır. Yüksek TSH değerlerini normalize etmek için gereken başlangıç tedavi dozu 1,6 mcg/kg/gündür. Tedavi dozu, normal TSH değerleri sağlanana kadar dört- altı haftalık aralıklar ile arttırılır. Yaşlı hastalarda iskemik kalp hastalığı riskini azaltmak için doz artırımını daha yavaş yapılmalıdır (26). Hastalar 6-12 aylık periyotlarla kontrol edilmeli ve hashimoto zemininde gelişen tiroid maligniteleri açısından takip edilmelidir (27).

#### **2.1.5.3.4 Geçirilmiş Subakut Tiroidit**

Subakut tiroidit, tiroid bezinin viral enfeksiyonlar sonrasında görülen inflamatuvar hastalığıdır. İnflamasyona sekonder boyunda ağrı, tiroid bezinde hassasiyet ve ateş ile seyreder. Bezdeki akut inflamasyon, tiroid foliküllerinin dağılmasına, kana bol miktarda tiroksin karışmasına ve hipertiroidiye sebep olur. Genellikle ortalama 2-4 ay içinde bezdeki inflamasyon geriler ve hasta ötiroid hale gelir. İnflamasyonun şiddetli olduğu bazı vakalarda bezdeki harabiyet kalıcı hale gelir ve hastalarda hipotiroidi bulguları oluşur (28).

#### **2.1.5.3.5 Postpartum Tiroidit**

Postpartum tiroidit, gebelik nedeniyle oluşan immüsupresyon sonucunda, tiroid bezinde görülen otoimmün inflamasyon durumudur. Hashimoto tiroiditiyle patolojik olarak benzer bulgular gösterir. Doğum sonrası ortalama ikinci aydan sonra hipertiroidi evresi ile başlar, ortalama altı ay- bir yıl içinde hipotiroidi evresi belirginleşir. Bezdeki harabiyetin durumuna göre hipotiroidi, bazı hastalarda kalıcı olur (29).

Sessiz (ağrısız) tiroidit, mekanizması tam olarak açıklanamayan, viral enfeksiyon veya otoimmün hadiseler sonrasında oluştuğu varsayılan, tiroid bezinde inflamasyon durumudur. Klinik olarak hipertiroidi evresini takiben geçici veya kalıcı hasar sonrası hipotiroidi ile kendisini gösterir (30).

#### **2.1.5.3.6 Santral Hipotiroidi**

Santral hipotiroidi, hipofiz veya hipotalamustan kaynaklanan anatomik veya fonksiyonel bir bozukluk nedeniyle TSH uyarısının ortadan kalkması ile görülen tiroid hormon sentezinin bozulmasıdır. Görülme sıklığı 20 ile 80000 arasındadır. Herhangi bir yaş diliminde ortaya çıkabilir. Etiyolojisinde hipofiz bezinde veya hipotalamusta yer kaplayan mikro veya makronodüler oluşumlar, infiltratif hastalıklar, kafa travmaları, postpartum hipofiz nekrozu, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyonlar sayılabilir. Laboratuvarında düşük veya normal TSH düzeyi ile düşük serbest T4 düzeyleri görülür. Tedavisinde levotiroksin replasmanı yapılır. Tedavide hastalarda eş zamanlı adrenal yetmezlik olması halinde tiroid replasman tedavisinden önce glukokortikoid replasman tedavisi verilmelidir (31).

#### **2.1.5.3.7 İatrojenik Hipotiroidi**

*Cerrahi:* Tiroid cerrahisi sonrası hipotiroidi görülme sıklığı, cerrahi işlemin total veya subtotal olarak yapılmasına göre değişmektedir. Malignite ya da diğer nedenlerden ötürü yapılan total tiroidektomi sonrası sıklıkla bir ay içerisinde hipotiroidi tablosu oluşur. Subtotal yapılan tiroidektomilerde, geride kalan rezidü dokunun hormon üretim kapasitesine göre %40 oranında hipotiroidi gelişebilir (32).

*Radyoaktif iyot ve eksternal radyasyon tedavisi:* Radyoaktif iyot tedavisi sonrasında, verilen doza bağımlı olarak hipotiroidi gelişebilmektedir. Graves nedeniyle verilen radyoaktif iyot tedavisinden sonra 10 yıl içinde %70 oranında hipotiroidi görülebilmekteyken, toksik nodüler guatrda bu oran daha düşüktür. Benzer şekilde baş boyun kanserinde ya da lenfomalarda tiroid bölgesine verilen radyoterapi ışınlarında doza bağımlı olarak hipotiroidiye yol açar (32).

*İlaçların indüklediği hipotiroidi:* Antiroid ilaçların kullanımı, sitokinler, lityum ve tirozin kinaz inhibitörleri gibi ilaçlar, tiroid hormon sentezini bozarak hipotiroidiye sebep olur (14).

#### **2.1.5.4 Hipotiroidi Klinik Belirti ve Bulgular**

Klinik belirti ve bulgular, spesifik hastalığa göre lokal veya sistemik olarak ortaya çıkabilir. Tiroid bezinde büyüme ile giden durumlarda lokal semptomlar, larengeal sinirin tutulumuna bağlı disfoni, trakea basısına bağlı dispne ve özafagus tutulumuna bağlı olarak disfaji şeklinde görülebilir. Sistemik semptomlar ise azalan metabolizma hızına organların verdiği yanıtı göre farklılıklar gösterir (23).

*Deri:* Vücudun özellikle ekstansör yüzlerinde kuruluk, solukluk ve soğuklukla karakterize bulgular ile seyreder. Deriyi besleyen damarlardaki vazokonstrüksiyon, santral hipotermi ve deri altındaki sebace bezlerin üretiminin azalması cildin soğuk ve kuru olmasının nedenidir. Cilt, mukopolisakkarit birikimi nedeniyle sarımsı bir renk alır. Hipotiroidili hastalarda saçlarda kuruma ve dökülme, yüzde donukluk, periorbital ödem ve makroglossi tipik bulgulardandır (33).

*Hematopoetik sistem:* Hipotiroidi ile en sık görülen hematopoetik sistem bozukluğu anemidir. Hastaların ortalama %20-60'ında anemi görülürken en fazla oranda normokrom normositer anemi saptanır. Kemik iliğinin azalmış tiroid hormon cevabı ve eritropoetin (EPO) düzeyinde azalma temel sebep olarak görülmektedir. Eritrosit yaşam siklusu korunmuştur ancak hipoproliferatif eritropoez görülür (34). Hastalarda kemik iliğinin azalmış cevabına sekonder platelet sayısı normalden düşük saptanabilir. Hipotiroidi de koagülasyon faktörlerinin üretiminin azalması, kanama eğilimi artırır (35).

*Kardiyovasküler sistem:* Hipotiroidili hastalarda görülen kardiyak bulgular, tipik olarak bradikardi ve nabız basıncında daralmadır. Ventriküler aritmiler, atrial aritmilere göre daha sık görülür. Tiroid hormonlarının azalması, periferik vasküler direnci artırır ve kolesterol metabolizmasını yavaşlatır. Bunun sonucunda hastalarda hipertansiyon ve hiperlipidemi ortaya çıkar. Hipertansiyon ve hiperlipidemi, koroner arter hastalığı gelişiminde iki önemli risk faktörüdür (36).

*Solunum sistemi:* Hipotiroidi de yaygın görülen solunumsal bulgu bradipne, hipoksi ve hiperkapnidir. Respiratuar kaslardaki zayıflık ve akciğer kompliyansında

azalma semptomların oluşmasında temel sebeptir. Pulmoner arter hipertaniyonu, uyku apne sendromu ve plevral effüzyon da görülebilecek diğer durumlardır (23, 37).

*Gastrointestinal sistem:* Hipotiroidili hastalarda, mide boşalma hızı ve intestinal transit zamanı azalır. İntestinal dokularda mukopolisakkarit birikimi ile oluşan ödem gastrointestinal pasajın yavaşlamasından sorumludur (38). Peristaltik hareketlerin azalması, kabızlık ve ileus oluşmasına zemin hazırlar. Safra kesesi motilitesinin azalması ve safra içeriğindeki değişiklikler nedeniyle safra taşı oluşum riski artar (23, 39).

*Üriner ve reproduktif sistem:* Hipotiroidili hastalarda kardiyak outputun azalması, periferik vasküler direncin artması ve bozulan renin- anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) nedeniyle glomerüler filtrasyon hızı (GFH) azalır. Renal tübüllerde geri emilim ve reabsorbsiyon fonksiyonları da hipotiroidili hastalarda yavaşlar (40).

Hipotiroidili hastalarda menstrüel siklus düzensizlikleri sık görülür. Bu hastalarda oligo-amenore veya hipermenore görülebilir. Östrojen prekürsörlerinin artışı ve artan TRH uyarısının prolaktin üretimini arttırması menstrüel siklus düzensizliklerinin sebebidir (41). Erkeklerde libido kaybı, erektil disfonksiyon ve gecikmiş ejakülasyon da hipotiroidinin görülen semptomlarından (42).

*İskelet sistemi:* Kaslarda mukopolisakkarit birikimi sonucunda psödohipertrofi görülür. Kasın kasılma ve gevşeme zamanları uzar, bu da ağrı ve kasılmalara sebep olur (23).

*Nöropskiatrik sistem:* Hipotiroidili hastalarda konsantrasyon kaybı, dikkatsizlik ve depresyona eğilim sık görülür. Polinöropati görülen bir diğer bulgulardandır (23).

*Miksödem:* Hipotiroidinin nadir görülen ancak hayati önemi olan, hastalarda hipotermi ve komaya kadar varan düzeylerde bilinç değişikliği ile kendini gösteren ileri formudur. Hastalarda bradikardi, hipoventilasyon ve elektrolit bozuklukları eşlik edebilir. Tiroid replasman tedavisinin yanında, altta yatan enfeksiyon, ilaç kullanımı veya ek hastalık varlığı da sorgulanmalıdır (14).

### **2.1.5.5 Subklinik Hipotiroidi**

Subklinik hipotiroidi, serum TSH seviyelerinin normal değerinin üzerinde, ancak T4 değerlerinin normal seyrettiği durumları anlatmak için kullanılan bir terimdir. Toplumda yaşı ile birlikte görölme sıklığı artar. Yüksek TSH seviyeleri ile tiroid antikor pozitifliğinin görölmesi, aşikar hipotiroidi gelişme riskinin yüksek olduğunu gösterir. Yetişkin bireylerde nonspesifik semptomlara neden olurken, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalığı riskini arttırması, ayrıca gebelerde fetüsün gelişimini olumsuz etkilemesi nedeniyle tanı ve tedavisinin yönetilmesi önemlidir (43).

### **2.1.5.6 Hipotiroidi İle İlişkili Hastalıklar**

#### **2.1.5.6.1 Dislipidemi**

Hipotiroidili vakaların yaklaşık % 90' ında hiperlipidemi görölür. Tiroid hastalıklarında, total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri, sentez ve metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle farklılıklar gösterir. Tiroid hormonları, karaciğerde kolesterol sentezinde görev alan hidroksimetil glutaril koenzim A redüktazını uyarır. Aynı zamanda hücrelerde LDL kolesterol reseptör ekspresyonunu arttırır. Hipotiroidili vakalarda hücrelerde LDL kolesterol reseptör sayısı azalacağı için kandan hücre içine LDL transportu azalır, bu da serumda LDL kolesterolün artmasına yol açar (44).

Vücutta kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) den LDL' ye ve çok düşük dansiteli lipoproteine (VLDL), kolesterol ester transfer protein (CETP) ile aktarılır. Tiroid hormonlarının kanda azalması ile CETP proteininin sekresyonu azalır ve kan HDL kolesterol düzeyleri değişir. Benzer şekilde lipolitik etki gösteren lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz düzeyleri de hipotiroidi durumunda azaldığı için trigliserid yıkımı azalır ve hipertrigliseridemi görölür (44, 45).

#### **2.1.5.6.2 Nonalkolik Yağlı Karaciğer**

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) basit yağlanmadan başlayarak steatohepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kansere kadar ilerleyen, karaciğerin

sık görülen bir hastalıdır. Sebepleri arasında hiperlipidemi, insülin rezistansı ve metabolik sendrom görülür. Hipotiroidi, patogenezindeki bu hastalıkların sıklığını arttırarak NAFLD gelişim riskini yükseltir (46).

#### **2.1.5.6.3 Kardiyovasküler Hastalıklar**

Kardiyovasküler sistemin düzenli çalışmasında tiroid hormonlarının önemli bir etkisi vardır. Hipotiroidi hastalarında kalp kontraktilesinin bozulması nedeniyle kardiyak output azalır ve periferik vasküler direncin artması ile hipertansiyon görülme sıklığı artar. Her iki durum da kalbin ön yükünü arttırarak, diyastolik fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Endotel disfonksiyonu ve hiperlipidemi etkisi ile kalp damar hastalıklarının görülme sıklığı da hipotiroidi hastalarında yüksektir (47).

#### **2.1.5.6.4 Obezite**

Vücut kilosunun belirlenmesinde en önemli mekanizma vücudun enerji dengesidir. Vücudun enerji dengesinin de temel kontrolü tiroid bezidir. Hipotiroidi hastalarında enerji metabolizması yavaşlar, kilo artışı hızlanır. Yağ dokusundan leptin salgısının artması, hipofizden TRH salgısını ve dolayısıyla TSH salgısını arttırır. Bu nedenle vücut kitle indeksi (VKİ) yüksek olan hastalarda TSH seviyeleri normalin üzerinde saptanır (48, 49).

#### **2.1.5.6.5 Diabetes Mellitüs**

Tiroid hastalıkları ile diabetes mellitüs (DM) arasında göreceli bir ilişki vardır. Tip 1 DM, pankreas beta hücre harabiyetine sebep olan otoimmün bir hastalıktır. Tip1 DM ile otoimmün kökenli tiroid hastalıklarının bir arada görülme insidansı yüksektir. Tiroid hormonları, insülin sekresyonunun aktivitesini ve glukoz uptakeini etkiler. Hipotiroidide pankreas beta hücrelerinden glukozu duyarlı insülin sekresyonu azalır. Dokulara glukoz alımı, glukoneogenez ve glikojen sentezini azaltır. Bu nedenle hipotiroidi hastalarında glikoz intoleransı ve DM görülme sıklığı artış gösterir (50).

## 2.2 Safra Taşları

Safra taşları, hepatobiliyer sistem hastalıkları içinde önemli bir yer tutan ve insan sağlığını olumsuz yönde etkileyebilecek komplikasyonlara yol açabilen bir durumdur. Safra kesesi içinde, kese boynunda ya da safra kanallarının herhangi bir yerinde oluşabilmektedir. Safra taşları çoğu insanda semptom vermezken, bazı kişilerde tutulum yeri ve şekline göre semptomatik olabilmekte ve tedavi gerektirebilmektedir (51).

### 2.2.1 Epidemiyoloji

Safra taşları tüm dünyada sık olmasına karşın, görülme sıklığı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Toplumda genel prevalansı %10-20 arasındadır. Batı toplumlarında görülme sıklığı erkeklerde % 7,9 kadınlarda %16,6 iken, Asya'da bu oran erkeklerde %3, kadınlarda %15' dir. Gelişen sağlık teknolojileri, ultrasonografi kullanımının yaygınlığı asemptomatik safra taşlarının saptanma oranını arttırmaktadır (52).

### 2.2.2 Safra Taşlarının Bileşimi

Safra taşları, genel olarak esterleşmemiş serbest kolesterol, konjuge safra asitleri, kalsiyum tuzları, yağ asitleri, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat ve müsin glikoproteinlerinden oluşur. Taşlar içeriğine göre kolesterol taşları, pigment taşları ve mix yapılı taşlar olmak üzere üç başlık altında sınıflandırılır (52).

Kolesterol taşları en sık görülen taşlardır. Sarımsı veya beyazımsı renkte olup, genellikle oval yapıdadır. Temel maddesi %70 oranında kolesterol monohidratır. Diğer taşlara göre daha hafif yapılı ve hidrofobiktir (52).

Pigment taşları ikinci sıklıkla görülen taşlardır. İçeriğinde % 30 oranında kolesterol monohidrat ve büyük çoğunluğunda kalsiyum tuzları ve diğer bileşenler bulunmaktadır. Siyah veya kahverenginde olabilmektedir. Siyah taşlar, kahverengi taşlardan daha sık olarak görülmekle birlikte safra kanallarında küçük, çok sayıda ve sıkı yapıda olarak izlenmektedir. Kahverengi taşlar ise siyah taşlara göre daha yumuşak yapıdadır. Daha sık olarak Asya bölgesinde görülmekle birlikte, safra stazı,

polimerizasyon bozukluğu, paraziter ve bakteriyal enfeksiyonlar temel etiyolojik sebeplerdendir (52).

### **2.2.3 Safra Taşlarının Klinik Prezantasyonu**

Safra taşları çoğu insanda asemptomatik halde izlenirken, bazı kişilerde çeşitli semptom ve bulgulara yol açabilir. Safra taşlarının sebep olduğu klinik farklılıklar iki başlık altında incelenir (53).

#### **2.2.3.1 Asemptomatik Safra Taşları**

Safra taşları toplumda sık görülen bir hastalık olmasına karşın %80 oranındaki hasta popülasyonunda herhangi bir semptoma yol açmazlar. Birçok vaka, başka bir nedenden ötürü yapılan ultrasonografide insidental olarak saptanır. Asemptomatik saptanan %1-2 hastada, taşa bağlı komplikasyonlar görülebilmektedir. Özellikle boyutu 3 cm ve üzerindeki taşlarda veya taşla dolu keselerde kolesistit, kolanjit veya safra kesesi kanseri görülme riski yüksektir (53).

#### **2.2.3.2 Semptomatik Safra Taşları**

Safra taşlarına ait semptomlar genel olarak karın ağrısı ile ilişkilidir. Kolik ağrı olarak tanımlanan bu ağrı, genellikle karın sağ üst kadrana lokalize, aralıklı vuran ve yarım saatten fazla süren vasıftadır. Karın ağrısı ile birlikte hastalarda bulantı, kusma, gıda intoleransı ve hazımsızlık gibi sistemik semptomlar görülebilir (54).

### **2.2.4 Safra Taşı Hastalığı Risk Faktörleri**

Safra taşları oluşumu, birtakım ailesel, yapısal ve çevresel faktörlerin etkisi altındadır. Yaş, bayan cinsiyet ve aile öyküsü değiştirilemeyen risk faktörleri arasında yer alırken, taş oluşumundan sorumlu birçok hastalık, ilaç veya durum vardır (55).

**Tablo 2. Safra Taşı Oluşum Risk Faktörleri**

<b>Değiştirilemeyen Faktörler</b>
Aile öyküsü
Genetik
Yaş
Bayan cinsiyet
<b>Değiştirilebilir Faktörler</b>
Hiperlipidemi
Obezite – metabolik sendrom
Diabetes mellitüs
Hızlı kilo kaybı
Total parenteral nutrisyon
Kronik hastalıklar
İlaçlar

*Aile öyküsü ve genetik:* Genetik geçiş, safra taşı oluşumundan sorumludur. Aile öyküsü olan bireylerde beş kat daha fazla safra taşı oluşumu görülmüştür. Benzer klinik durum ve çevrelerde yaşayan monozigot ikizlerde %12, dizigot ikizlerde % 6 oranında taş oluşumunda risk bulunmuştur. Benzer şekilde safra üretiminde ve kolesterol metabolizmasında görülen gen mutasyonları da taş üretiminde bir risk faktörüdür (53).

*Yaş ve cinsiyet:* İleri yaş, safra taşlarının oluşumunu arttırmada bir risk faktörüdür. Taş oluşumu yaşlı popülasyonda 10 kat daha fazla görülür. Özellikle ileri yaşlarda safradaki kolesterol içeriğinin artması ve safra asit sentezinin azalması risk artışının sebebidir (55).

*Cinsiyet ve sex hormonları:* Bayan cinsiyet, erkek cinsine göre safra taşı oluşumu için daha fazla risk faktörüdür. Östrojen, safra tuzu sekresyonunu azaltıp, kolesterol sekresyonunu artırır. Benzer şekilde progesteronda safra tuzu üretimini azaltıp, safra kesesi boşalma zamanını uzatır. Bu nedenle premenapozal kadınlar, oral kontraseptif kullanımı ve östrojen replasman tedavisi almak safra taşı riskini artırır (53, 56).

*Obezite:* Obezite safra taşı oluşumunu arttıran bir faktördür. Vücut kitle indeksi normalden yüksek olan hastaların %28-45 inde safra taşı hastalıkları görülür. Obez bireylerde safra kesesi kontraktilitesi azalır, safra yoğunluğu artar. Obezite cerrahisi uygulamaları, hızlı kilo kaybı gibi faktörlerde safra taşı sıklığını artırır (57, 58).

*Diabetes mellitus:* Diabetes mellitus safra taşı oluşumunda, bir risk faktörüdür. Bozulmuş karbonhidrat metabolizması ve insülin direnci, safra yoğunluğunun artmasına, safra asit sentezinde görev alan enzimlerinin sekresyonunda azalmaya ve safra kesesi motilitesinde bozulmaya sebep olacağından taş oluşum riskini artırır (59, 60).

*Hiperlipidemi:* Kolesterol safra taşlarının oluşum mekanizmasında safra kanallarındaki kolesterol yoğunluğunun fazla olması yatar. Taş riskini arttıran temel lipit patolojisi yüksek trigliserid düzeyleri ile düşük HDL düzeyidir. LDL ve total kolesterol düzeyleri taş oluşum mekanizmasında daha az oranda etkindir (61).

*Hızlı kilo kaybı:* Hızlı kilo kaybı, safra taşı oluşumu için bir risk faktörüdür. Özellikle obezite cerrahisi sonrasındaki hızlı kilo kaybının yaşandığı ilk altı haftada safra taşı oluşum riski fazladır (53). Bunun temel patofizyolojisi ise safra içeriğinin değişikliğe uğramasıdır. Hızlı kilo kaybı, safra münin salgısını ve kalsiyum tuz içeriğini artırarak taş oluşum oranını artırır (62).

*Total parenteral nutrisyon (TPN):* TPN kullanımı hepatobiliyer sistem hastalıkları için risk faktörüdür. Özellikle dört- altı haftadan sonra kullanımı safra çamuru riskini artırır. TPN ek olarak safra kanallarında proliferasyon, karaciğer enzim yüksekliği, intrahepatik kolestaz, safra taşı ve akalkuloz kolesistit gelişimi içinde risk oluşturur (63).

*Kronik hastalıklar:* Akut veya kronik karaciğer hastalıkları, safra taşı oluşumu için risk faktörüdür. Özellikle pigment taşı oluşum riskini artırır. Hipersplenizme bağlı hemoliz, hiperöstrojenizm, safra asitlerinin üretiminde azalma ve kalsiyum tuzlarının çökmesi metabolizmayı oluşturan sebeplerdendir. Özellikle ileri evre sirotik hastalarda, kronik hepatit C enfeksiyonunda ve alkol kullanımında risk yüksek bulunmuştur (64, 65). Chron hastalığı gibi barsak mukozasını tutan hastalıklarda da safra asitlerinin geri emilimi bozulacağından, safra içeriğinin kolesterol miktarı artar ve taş oluşumu sık görülür (66). Orak hücreli anemi, hemofililer, herediter sferositoz gibi hemoliz durumlarında açığa çıkan bilirubin fazlalığı da özellikle pigment taşı oluşumunu artırır (67).

*İlaçlar:* Fibratlar, kan lipit düzeyini düşürmek için kullanılan ilaçlardır. Lipoprotein lipaz aktivitesini uyararak VLDL ve trigliserid düzeyini azaltır. Lipit düzeyini düşürürken, safranin kolesterol içeriğini artırır, safra asit üretimini azaltır (68). Enfeksiyonların tedavisinde kullanılan üçüncü kuşak sefalosporin grubundan seftriaksonun uzun süre kullanımı safra çamur riskini artırır ve taş oluşumunu kolaylaştırır (69). Oktreotid, somatostatin analogudur. Akromegali başta olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılır. Somatostatin kullanımı, safranin kolesterol içeriğini arttırarak, kolesterol mikro kristallerini oluşturur. Aynı zamanda kolesistokinin salınımını da inhibe ederek safra kesesi motilitesini azaltır (70).

### **2.2.5 Safra Taşı ve Komplikasyonlarının Yönetimi Ve Tedavisi**

Safra taşları genellikle asemptomatik seyirlidir ve başka nedenlerden ötürü yapılan ultrasonografi ile genellikle saptanır. Ultrasonun yaygın kullanılması, noninvaziv olması ve radyasyonla ilişkisiz olması kullanımını arttıran avantajlarından (71). Asemptomatik taşların tetkikinde kullanılan özellikli bir laboratuvar tetkiki yoktur, ancak safra kanal tıkanıklıklarında, karaciğer fonksiyon testleri (aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz), gama glutamil transferaz (GGT), bilirubin ve alkalin fosfataz (ALP) ve pankreatit durumunda amilaz ve lipaz değerleri yüksek bulunabilir (72).

Semptomatik veya asemptomatik olsun, sebat eden safra taşlarının yol açtığı bazı sağlık sorunları vardır. Safra taşları, kolesistit, koledokolitiazis, kolanjit, akut pankreatit veya safra kesesi kanseri gibi bazı komplikasyonlara yol açabilir (73).

Kolesistit, sistik kanalın taş ile tıkanmasının ardından safra kesesinde görülen inflamasyon ile karakterizedir. Semptomatik safra taşlarından %15-20 oranında gelişebilir (74). Klinikte kendisini yemeklerden sonra başlayan karın ağrısı, ateş, lökositoz ve artmış bilirubin düzeyleri ile gösterir. Derin palpasyonla sağ üst kadranda oluşan ağrı, Murphy bulgusu olarak tanımlanır ve kolesistit için spesifiktir (75). Ultrason ile yapılan görüntüleme perikolesistik sıvı ve safra kesesinde duvar kalınlık artışı görülür (72).

Koledokolitiazis, safra taşı olan olguların %8-20 sinde görülebilir (76). Klinik olarak sağ üst kadranda ağrı, sarılık ve dispeptik yakınmalar ile kendini gösterir. Ultrasonda ana safra kanalının 6 mm den fazla genişlemesi koledokolitiazis için

şüphe uyandırır. MR kolanjiopankreatografi (MRCP), hem safra kanallarını hem de pankreas kanalını görüntülemeye yardımcı bir tanı aracıdır (72). Akut kolanjit tablosu ise taş zemininde oluşan ve sepsise kadar ilerleyebilen bir durumdur. Charcot triadı denilen ateş, karın ağrısı ve sarılık ile kendini gösterir (77).

Safra taşlarının neden olduğu pankreatik kanal tıkanıklıkları sonucunda akut pankreatit görülebilir. Obstrüksiyonun yarattığı inflamasyon ve pankreatik enzimlerin aktivasyonu pankreasın harabiyetine yol açar ve hayatı tehdit edici sonuçlara yol açabilir (78). Safra taşlarının kronik inflamasyonu safra kesesi kanserlerine neden olabilir (53).

Tedavi seçiminde amaç safra taşlarının yarattığı semptomları azaltmak ve olabilecek komplikasyonları önlemektir. Biliyer kolik tedavisinde non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanılabilir (79). Semptomatik ve komplike olmayan kolesterol safra taşlarında, çözülebilir safra asitleri ursodeoksikolik asit (UDCA) kullanılabilir. UDCA, kolanjiosit ve hepatositleri hidrofobik safra asitlerinden korur ve hepatobiliyer safra akışını artırır (80, 81). Taş nedeniyle oluşan biliyer kanal tıkanıklıklarında endoskopik işlemlerle, cerrahiye gerek kalmadan tıkanıklık giderilebilir (72). Taşa bağlı gelişen semptomların medikal tedavi ile kontrol altına alınmadığı veya taşa bağlı komplikasyonların olması halinde kolesistektomi seçeneği uygun tedavi yaklaşımı olarak kullanılabilir (82). Operasyonun kısa ve uzun dönemde meydana gelebilecek komplikasyonları nedeniyle genellikle asemptomatik safra taşlarında tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir (83).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine Ocak 2013-Haziran 2019 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş üstü ve herhangi bir nedenden dolayı abdomen ultrasonografi yapılmış olan hastalar incelenerek yapıldı. Etik kurulu onayı alındıktan sonra hastaların bilgileri, hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ve hasta arşiv dosyalarından retrospektif olarak taratıldı. Çalışmada herhangi bir örneklem oluşturulmamış olup, hastaların tümüne ulaşılmaya çalışılmıştır. Bu bağlamda araştırma kriterlerine uyan 971 sayıda hasta araştırmaya alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriteri, abdomen ultrasonografi yapılmış olması, tiroid fonksiyon testleri ve kan lipit düzeylerine bakılmış olması olarak belirlendi. Dışlama kriterleri olarak, 18 yaş altında olmak, tiroid fonksiyon testlerinin hipertiroidi lehine saptanması, kolesistektomi yapılmış olması ve onkolojik hastalığa sahip olması olarak belirlendi.

Bu doğrultuda taranan hasta verileri ile çalışmaya 604 sayıda kadın ve 367 sayıda erkek olmak üzere toplam 971 sayıda hasta dahil edildi. Retrospektif olarak taranan hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ ve kan basınçları kaydedildi. Ultrason bulguları, safra kese taşı olup olmamasına göre sınıflandırıldı. Tiroid fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, glikolize hemoglobin A1C, kan lipit düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan elektrolit düzeyleri, sedimantasyon, albümin değerleri ile hemogram sonuçları incelendi.

Hastaların daha önceki kronik hastalıkları, geçirdikleri operasyonlar ve kullanmakta olduğu ilaçlar kaydedildi. Diabetes mellitus varlığı, ilaç kullanımı, daha önceden hipotiroidi tanısı varlığı, tiroid hormon replasman tedavisi ve tiroid cerrahisi öyküsü kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastalar safra kese taşı olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı ve tanımlayıcı verileri bu iki grup üzerinden karşılaştırıldı. Safra kese taşı olan grup hasta, taşı olmayan grup kontrol grubu olarak değerlendirildi. Tiroid fonksiyon testleri, lipit panelleri, vücut kitle indeksleri ile safra kese taşı arasındaki ilişkiye bakıldı. Taşı olan ve olmayan hastalar, diabetes mellitus tanısı ve glikolize hemoglobin A1C düzeyleri üzerinden karşılaştırıldı.

Hasta ve kontrol grubu, tiroid fonksiyon testlerine göre ötiroid (TSH 1-4 uIU/ml), subklinik hipotiroidi (TSH 4-10 uIU/ml), aşikar hipotiroidi (TSH 10 uIU/ml ve üzeri), ve TSH < 4 ve  $\geq 4$  uIU/ml olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Bu gruplar ile safra kese taşı arasındaki farklılık incelendi. Aynı şekilde safra taşı oluşumunda büyük rol oynayan lipit değerleri de yine bu dört TSH grubu üzerinden karşılaştırıldı.

Taş oluşumunda etkin rol alan obezite faktörü, VKİ üzerinden değerlendirildi. Bunun için hasta ve kontrol grubu verileri WHO sınıflamasına göre gruplandırıldı. Her grubun safra kese taşı ile ilişkisi karşılaştırıldı. Tablo 3'de VKİ ilişkili obezite sınıflaması özetlenmiştir.

**Tablo 3. VKİ İlişkili Obezite Sınıflaması**

Sınıflama	VKİ(kg/m <sup>2</sup> )
Düşük kilolu	< 18,50
Normal	18,50 -24,99
Fazla kilolu	25,00-29,99
Obez	$\geq 30,00$
Sınıf I (hafif) obezite	30,00-34,99
Sınıf II (Orta derecede) obezite	35,00-39,99
Sınıf III (morbid) obezite	40,00-49,99
Süper obezite	$\geq 50,00$

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan nicel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler medyan, minimum ve maksimum değerleriyle; nitel değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 3 grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Nitel değişkenlerin bağımsız grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Araştırmaya Ocak 2013 ile Haziran 2019 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesi'ne başvurmuş, 18 yaş üstü ve herhangi bir nedenden dolayı abdomen ultrasonografisi yapılmış olan hastalar taranarak başlandı. Bu doğrultuda taranan hasta verileri ile çalışmaya 604 sayıda kadın ve 367 sayıda erkek olmak üzere toplam 971 sayıda hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan veriler safra kese taşı olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. Safra kesesinde taş olan grup hasta, taş olmayan grup kontrol grubu olarak kabul edildi. Grupların yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ ve kan basınçları kaydedildi. Tiroid fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, glikolize hemoglobin A1C, kan lipit düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan elektrolit düzeyleri, sedimantasyon, albümin değerleri ile hemogram bulguları incelendi. Hastalara ait demografik veriler ve laboratuvar sonuçları tablo 4'de özetlenmiştir.

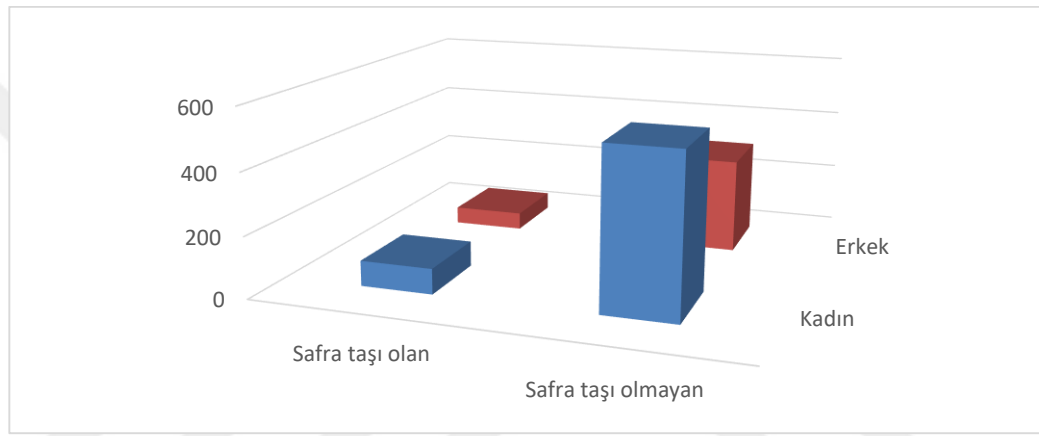
**Tablo 4. Hastaların Demografik Verileri ve Laboratuvar Sonuçları**

	<b>n=971</b> <b>Ortalama ± ss</b>
Yaş (Yıl)	49,52±15,58
Cinsiyet (E/K) (%)	40,7 /59,30
VKI (Kg/m <sup>2</sup> )	31,94±8,46
SKB (mmHg)	126,36±16,44
DKB (mmHg)	76,44±11,93
TSH (uIU/ml)	2,96±7,11
T4 (ng/dl)	0,92±0,22
Açlık kan şekeri (mg/dl)	145,45±87,32
Trigliserid (mg/dl)	179,74±157,58
Total kolesterol (mg/dl)	197,39±53,00
HDL kolesterol (mg/dl)	46,51±13,93
LDL kolesterol (mg/dl)	118,11±41,09
Üre (mg/dl)	33,41±17,14
Kreatin (mg/dl)	0,90±0,48
Sodyum (mmol/l)	139,22±3,02
Potasyum (mmol/l)	4,45±0,43
Sedimantasyon (mm/h)	27,54±21,85
Glikolize HBA1C (%)	6,85±2,29
Albümin (mg/dl)	4,21±0,57
Lökosit (10 <sup>3</sup> /µL)	7,97±2,60
Hemoglobin (g/dl)	12,97±1,86
Platelet (10 <sup>3</sup> /µL)	255,52±81,39

Kısaltmalar: Ss: Standart sapma, n: Örneklem sayısı, E: Erkek, K: Kadın, VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, T4: Tiroksin, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet analizi yapıldı. Buna göre safra kese taşı bulunan 140 (%14,4) hasta bulundu. Bu hastaların 83'ü (%59,3) kadın, 57'si (%40,7) erkek olarak saptandı. Safra kese taşı olmayan 831 (%85,6) kontrol hastası saptandı. Bu kişilerin 521'i (%62,7) kadın, 310'u (%37,3) erkek olarak bulundu. Safra kese taşı bulunan ve bulunmayanların arasında cinsiyet farkı açısından bakılan pearson ki-kare istatistiksel analizinde anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Safra kese taşı olup olmayanlara göre cinsiyet dağılımı şekil 1'de gösterilmiştir.

**Şekil 1. Safra Kese Taşı Varlığı Açısından Cinsiyet Dağılımı**



Çalışma verilerinin safra kese taşı olup olmamasına göre demografik özellikleri tablo 5'de özetlenmiştir.

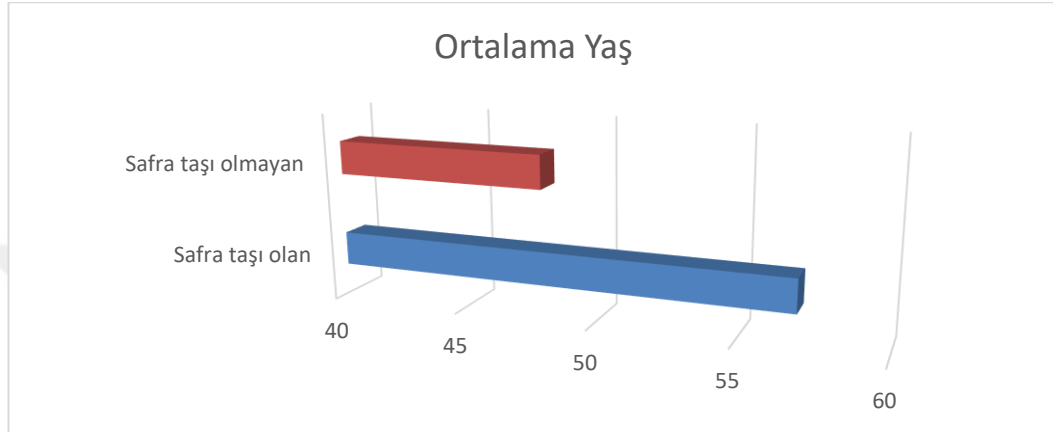
**Tablo 5. Safra Kese Taşı Varlığına Göre Hastaların Demografik Özellikleri**

Demografik özellikler	Safra Kese Taşı olan (n=140)	Safra Kese Taşı olmayan (n=831)	p Değeri
	Ortalama ± ss	Ortalama ± ss	
Yaş	57,89±15,53	48,11±15,15	0,00
VKİ	32,80±8,58	31,79±8,44	0,22
SKB	126,72±17,45	126,30±16,28	0,59
TSH	2,56±4,92	3,02±7,42	0,019
T4	0,98±0,24	0,91±0,21	0,001
Açlık Kan Şekeri	144,32±77,02	145,64±88,98	0,45
G. HBA1C	6,71±2,15	6,87±2,31	0,88
Trigliserid	168,73±114,80	181,59±163,67	0,73
Total Kolesterol	190,86±64,83	198,49±50,70	0,03
HDL	42,78±15,09	47,14±13,63	0,001
LDL	117,16±50,80	118,27±39,26	0,26

Kısaltmalar: Ss: Standart sapma, n: Örneklem sayısı, VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, T4: Tiroksin, G. HBA1C: Glikolize hemoglobin A1C, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Safra kese taşı bulunan hastaların yaş ortalaması  $57,89 \pm 15,53$  saptanırken, safra taşı bulunmayan grupta bu ortalama  $48,11 \pm 15,15$  bulundu. Taş açısından her iki grup arasında yaş faktörü anlamlı farklılık gösterdi ( $p < 0,05$ ). Grupların yaş dağılımı şekil 2’de gösterilmiştir.

**Şekil 2. Safra Kese Taşı Olan ve Olmayan Grupların Ortalama Yaş Dağılımı**



Hasta ve kontrol grubunun vücut kitle indeksleri karşılaştırıldığında taş bulunan grubun VKİ ortalaması  $32,80 \pm 8,58$  saptanırken, taş olmayan grupta bu ortalama  $31,79 \pm 8,44$  olarak bulundu. Her iki grubun VKİ arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

Grupların sistolik kan basınçları arasında yapılan karşılaştırmasında safra kese taşı olan grubun sistolik kan basıncı ortalama değeri  $126,72 \pm 17,45$  iken, taş saptanmayan grupta  $126,30 \pm 16,28$  şekilde saptandı. SKB ölçümleri arasında her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

Safra kese taşı olan ve olmayan grupların, tiroid fonksiyon testlerine yönelik karşılaştırmaları yapıldığında, safra taşı bulunan grubun TSH ortalama değeri  $2,56 \pm 4,92$  bulunurken, taş olmayan grubun  $3,02 \pm 7,42$  olarak bulundu. TSH açısından iki grubun istatistiksel karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0,05$ ). Serbest T4 değerleri her iki grupta karşılaştırıldığında ise safra taşı olan grupta serbest T4 ortalaması  $0,98 \pm 0,24$  iken, taş olmayan grupta  $0,91 \pm 0,21$  olarak saptandı. Serbest T4 düzeyleri her iki grupta anlamlı farklılık gösterdi ( $p < 0,05$ ).

Açlık kan şekeri ve glikolize HBA1C düzeyleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında, AKŞ ortalaması taş olan grupta  $144,32 \pm 77,02$  iken taş olmayan grupta  $145,64 \pm 88,98$  olarak bulundu. Her iki grupta AKŞ oranları açısından anlamlı

farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Aynı şekilde HBA1C oranları safra taşı olan grupta  $6,71\pm 2,15$  saptanırken, taş olmayan grupta  $6,87\pm 2,31$  olarak bulundu ( $p>0,05$ ).

Safra kese taşı olan ve olmayan hastaların kan lipit düzeyleri incelendi. Buna göre safra taşı olan grubun trigliserid düzeyi ortalaması  $168,73\pm 114,80$  bulunurken, safra taşı olmayan grupta  $181,59\pm 163,67$  olarak bulundu, her iki grubun trigliserid düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Total kolesterol düzeyleri safra taşı olan grupta  $190,86\pm 64,83$  olarak bulunurken, taş olmayan grupta  $198,49\pm 50,70$  olarak bulundu. Total kolesterol bakımından her iki grupta anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ). Her iki grubun HDL oranlarının karşılaştırılmasında safra taşı olan grupta  $42,78\pm 15,09$  bulunurken, safra taşı olmayan grupta  $47,14\pm 13,63$  bulundu, her iki grupta HDL oranları arasında anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). Safra taşı olan hastaların LDL ortalaması  $117,16\pm 50,80$  olarak saptanırken, safra taşı olmayan grupta bu oran  $118,27\pm 39,26$  olarak bulundu, her iki grubun LDL düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Hasta ve kontrol grubundaki veriler, TSH değerlerine göre ötiroid (TSH 1-4 uIU/ml), subklinik hipotiroidi (TSH 4-10 uIU/ml), ve aşikar hipotiroidi (TSH 10 uIU/ml ve üzeri), ve TSH  $<4- \geq 4$  uIU/ml olacak şekilde gruplandırıldı ve bu grupların safra kese taşı oluşumu ile ilgili karşılaştırılması yapıldı. Tablo 6'da TSH gruplarına göre safra kese taşı varlığı oranları özetlenmiştir.

**Tablo 6. TSH Gruplarına Göre Safra Kese Taşı Oranı**

TSH (uIU/ml) grupları	Safra Taşı Olan (n=140)		Safra Taşı Olmayan (n=831)	
	Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)
Ötiroid	124	(%88,6)	719	(%86,5)
Subklinik hipotiroidi	11	(%7,9)	89	(%10,7)
Aşikar hipotiroidi	5	(%3,6)	23	(%2,8)
TSH $<4$ ve $\geq 4$				
TSH $<4$	124	(%88,6)	719	(%86,5)
TSH $\geq 4$	16	(%11,4)	112	(%13,5)

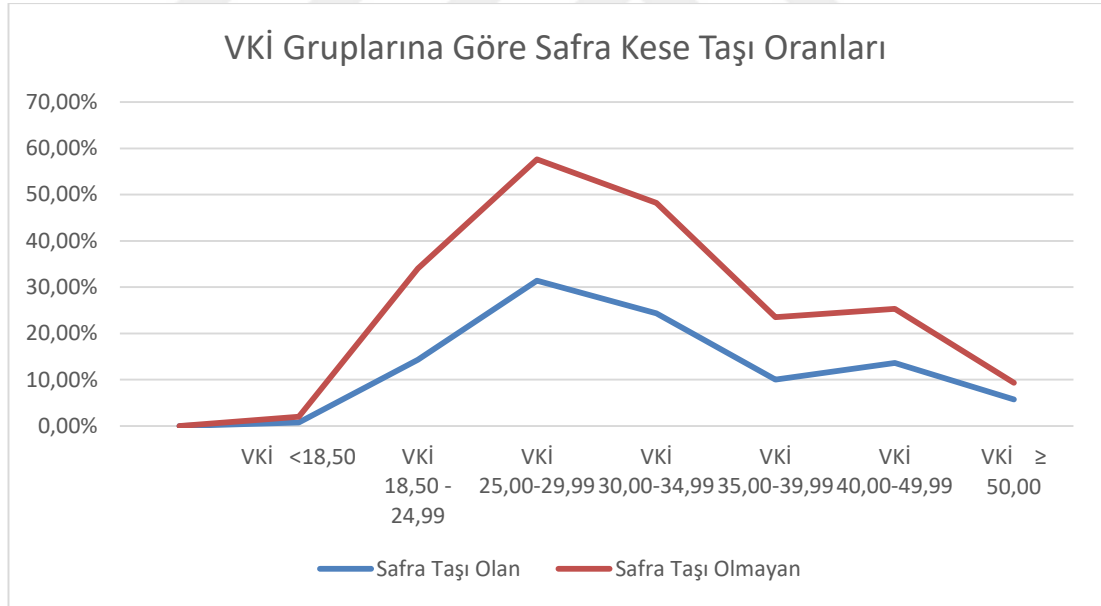
Kısaltmalar: n: Örneklem sayısı, TSH: Tiroid stimüle edici hormon

Belirlenen TSH gruplarına göre safra taşı oranları incelendiğinde safra taşı olan grupta, ötiroidili 124 (%88,6), subklinik hipotiroidili 11 (%7,9) ve aşikar hipotiroidili olan 5 (%3,6) hasta saptanmıştır. Safra taşı olmayan grupta ötiroidili 719

(%86,5) subklinik hipotiroidili 89 (%10,7) ve aşikar hipotiroidili 23 (%2,3) hasta saptanmıştır. Her iki gruptaki oranlar karşılaştırıldığında TSH grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). TSH düzeyi 4 uIU/ml'nin altında ve 4 uIU/ml ve üzerinde olarak ayrılan grupta da safra taşı varlığı incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastaların vücut ağırlıkları ve boylarına göre hesaplanan vücut kitle indekslerinin safra taşı oluşumu ile ilişkisi incelendi. VKİ grupları WHO standartlarına göre düşük kilolu, normal, fazla kilolu ve obez olarak dört gruba ayrıldı. Obez hastaların grubu ise, hafif derecede obez, orta derecede obez, morbid obez ve süper obez olarak dört alt gruba ayrıldı. VKİ düzeyleri ile safra taşı oluşum oranları şekil 3 ve tablo 7'de özetlenmiştir. Hastaların VKİ oranları ile safra taşı oluşumu incelendiğinde her iki gruptaki obez bireylerde obezitenin derecesi ile safra taşı oluşumu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Şekil 3. VKİ Gruplarına Göre Safra Kese Taşı Oranları**



**Tablo 7. VKİ Gruplarına Göre Safra Kese Taşı Oluşum Oranları**

VKİ(Kg/m <sup>2</sup> ) Grupları	Safra Kese Taşı Olan (n=140)		Safra Kese Taşı Olmayan (n=831)	
	Sayı (N)	Yüzde(%)	Sayı(N)	Yüzde(%)
Düşük kilolu <18,50	1	(%0,7)	11	(%1,3)
Normal 18,50-24,99	20	(%14,3)	164	(%19,7)
Fazla kilolu 25,00-29,99	44	(%31,4)	218	(%26,2)
Obez ≥30,00				
Hafif obez 30,00-34,99	34	(%24,3)	199	(%23,9)
Orta obez 35,00-39,99	14	(%10,0)	112	(%13,5)
Morbid obez 40,00-49,99	19	(%13,6)	97	(%11,7)
Süper obez ≥50,00	8	(%5,7)	30	(%3,6)

Kısaltmalar: n: Örneklem sayısı, VKİ: Vücut kitle indeksi, kg: kilogram, m<sup>2</sup>: metre kare

Diabetes mellitüs tanısı olan ve olmayan hastaların safra taşı oluşum riski yönünden karşılaştırılması ile Diabetes mellitüs tanısı olup, tedavi altındaki hastalarda tedavi başarısının safra taşı oluşumuna katkısı ayrı ayrı incelendi. Buna göre DM tanısı olan 66 hastada safra taşı bulunurken, 385 DM hastasının safra taşı yoktu. DM tanısı olmayan grupta 74 hastada safra taşı saptanırken, yine bu gruptaki 446 hastada safra taşı izlenmedi. Her iki grup arasında DM hastalığı ile safra taşı oluşumu arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ). DM tanısı olan ve glikolize HBA1C düzeylerine göre hastalığı kontrol altında olan ve olmayan hastalar gruplandırıldı. Glikolize HBA1C düzeyi %7' nin altında olanlar kontrollü diabet, %7 ve üzeri olanlar kontrolsüz diabet olarak kabul edildi. Her iki grubun safra kese taşı oranı ile yapılan karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Diabetes mellitüs tanı ve takibine göre safra taşı izlenme oranları tablo 8'de özetlenmiştir.

**Tablo 8. DM Tanısına Göre Hastalardaki Safra Kese Taşı Saptanma Durumu**

	Safra Taşı Olan (n=140)		Safra Taşı Olmayan (n=831)	
	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)
DM tanısı yok	74	%52,9	446	%53,7
DM tanısı var	66	%47,1	385	%46,3
G. HBA1C<%7	26	%18,6	114	%13,7
G. HBA1C≥%7	40	%28,6	271	%32,6

Kısaltmalar: n: Örneklem sayısı, DM: Diabetes mellitüs, G.HBA1C: Glikolize hemoglobin A1C

Ötiroid, subklinik ve aşık hipotiroidi gruplarına göre, trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol düzeyleri karşılaştırıldı. Grupların lipit değerleri oran ve standart sapmaları tablo 9’da gösterilmiştir. Buna göre ötiroid ve subklinik hipotiroidi grupları arasında yapılan analizde LDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p<0,05$ ). Ötiroid grubun aşık hipotiroidi grubu ile yapılan istatistiksel analizinde ise total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol grupları arasındaki oran anlamlı olarak farklı bulundu ( $p<0,05$ ). Subklinik hipotiroidi ile aşık hipotiroidi gruplarının karşılaştırılmasında ise total kolesterol düzeyleri her iki grupta anlamlı farklı bulundu ( $p<0,05$ ).

TSH  $<4$  uIU/ml ve TSH  $\geq 4$  uIU/ml olacak şekilde iki gruba ayrılıp, lipit değerleri karşılaştırıldığında ise trigliserid düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmazken, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol değerlerinde anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ). Tablo 10’da TSH grupları ile lipit panelleri arasındaki istatistiksel oranlar karşılaştırılmıştır.

**Tablo 9. Tüm Verilerin TSH Grupları İle Lipit Profili Karşılaştırılması**

TSH (uIU/ml) grupları	Trigliserid	Total Kolesterol	HDL	LDL
	Ort+ss	Ort+ss	Ort+ss	Ort+ss
Ötiroid	175,06±144,15	195,06±50,47	46,20±13,93	116,51±40,05
S.Hipotiroid	193,91±175,34	204,94±54,54	47,63±13,41	124,37±40,79
A.Hipotiroid	270,07±348,47	240,68±90,83	52±14,96	144,07±60,11
TSH $<4$ - $\geq 4$				
TSH $<4$	175,06±144,15	195,06±50,47	46,20±13,93	116,51±40,05
TSH $\geq 4$	210,57±225,35	212,76±65,52	48,59±13,82	128,68±46,17

Kısaltmalar: Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, S: Subklinik, A:Aşık

**Tablo 10. Tüm Verilerin TSH Gruplarına Göre Lipit Profili İstatistik Oranları (p).**

	<b>Ötiroid- Subklinik Hipotiroid</b>	<b>Ötiroid-Aşık Hipotiroid</b>	<b>Subklinik- Aşık Hipotiroid</b>	<b>TSH&lt;4-≥4 uIU/ml</b>
Trigliserid	0,44	0,52	0,76	0,34
Total Kolesterol	0,08	0,003	0,05	0,005
HDL	0,16	0,011	0,11	0,019
LDL	0,04	0,014	0,20	0,004

Kısaltmalar: TSH: Tiroid stimüle edici hormon, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Safra taşı olan hastalar, tiroid fonksiyon testlerine göre ötiroid, subklinik hipotiroid ve aşık hipotiroid olarak gruplandırılarak lipit panelleri aralarındaki farklılık incelendi. Grupların lipit değerleri oran ve standart sapmaları tablo 11’de gösterilmiştir. Safra taşı olan hastalarda, TSH gruplarının birbirleri içinde lipit panelleri ile yapılan istatistiksel analizinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Ancak TSH<4 ve TSH≥4 uIU/ml olarak ayrılan iki grup üzerinden lipit panelleri karşılaştırıldığında, LDL kolesterol düzeyleri her iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Grupların lipit değerlerine göre istatistiksel oranları tablo 12 de özetlenmiştir.

**Tablo 11. Safra Kese Taşı Olan Hastaların TSH Gruplarına Göre Lipit Profili Karşılaştırılması**

<b>TSH(uIU/ml) grupları</b>	<b>Trigliserid</b>	<b>Total Kolesterol</b>	<b>HDL</b>	<b>LDL</b>
	<b>Ort+ss</b>	<b>Ort+ss</b>	<b>Ort+ss</b>	<b>Ort+ss</b>
Ötiroid	163,44±111,32	188,19±61,19	41,97±14,54	114,14±49,16
S.Hipotiroid	220,64±148,02	199,55±54,25	46,91±14,59	128,27±39,45
A.Hipotiroid	185,80±116,39	238,00±142,69	53,80±25,76	167,60±87,59
TSH<4-≥4				
TSH<4	163,44±111,32	188,19±61,19	41,97±14,54	114,14±49,16
TSH≥4	209,75±136,00	211,56±87,92	49,06±18,16	140,56±58,63

Kısaltmalar: Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, n: Örneklem sayısı, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, S: Subklinik, A:Aşık

**Tablo 12. Safra Kese Taşı Olan Hastaların TSH Gruplarına Göre Lipit Profili İstatistik Oranları (p).**

	<b>Ötiroid-Sublinik Hipotiroid</b>	<b>Ötiroid-Aşık Hipotiroid</b>	<b>Sublinik-Aşık Hipotiroid</b>	<b>TSH&lt;4-≥4 uIU/ml</b>
Trigliserid	0,30	0,75	0,49	0,31
Total Kolesterol	0,41	0,22	0,39	0,18
HDL	0,25	0,10	0,33	0,07
LDL	0,17	0,10	0,46	0,04

Kısaltmalar: TSH: Tiroid stimüle edici hormon, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

## 5. TARTIŞMA

Safra kesesi taşı çoğunlukla asemptomatik olmasına rağmen sebep olduğu komplikasyonlar nedeniyle insan hayatını olumsuz yönde etkileyebilen, yaygın bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (51, 73, 84). Safra taşı gelişimi için çok sayıda risk faktörü bildirilmiştir. Bunlar arasında; ileri yaş, kadın cinsiyet, genetik durum ve aile öyküsü gibi değişiklik yapılamayan risk faktörleri olduğu gibi, obezite, hiperlipidemi, diabetes mellitüs, hızlı kilo kaybı, bazı sistemik hastalıklar ve ilaçlar, safra taşı oluşumu için değiştirilebilir risk faktörleri olarak kabul edilir. Farklı bölge, ırk ve cinsiyete göre görülme oranındaki değişkenlikler, safra taşı etiopatogenezinde rol alan risk faktörlerinin çeşitliliğiyle açıklanabilir (55). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, aşikar veya subklinik hipotiroidinin de safra taşı oluşumu için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (85). Tiroid fonksiyon bozuklukları ile safra taşı arasındaki muhtemel ilişkiyi ortaya koymaya yönelik yapılan çalışmalar, tiroid hastalıklarının yol açtığı bozuklukların düzenlenebilir etkilerinden dolayı güncelliğini korumaktadır. Tiroid hormonlarındaki azalmanın safra taşı oluşumuna, dislipidemi, safra salınımında azalma ve Oddi sfinkteri üzerindeki etkilerinden dolayı neden olduğu öne sürülmektedir (86).

Bizim çalışmamızda, toplumda sık görülen bir tiroid hormon bozukluğu olan hipotiroidi ile safra kesesi taşı varlığı ve bilinen majör risk faktörleri arasındaki muhtemel ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Ocak 2013-Haziran 2019 tarihleri arasında başvurmuş ve ultrasonografik safra kesesi görüntülemesi yapılmış 604 kadın ve 367 erkek olmak üzere toplam 971 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, safra taşı görülme oranı % 14,4 bulundu. Benzer olarak Khuroo ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, erişkin popülasyonda safra kesesi taşı görülme sıklığını % 6-12 olarak bildirmişler (87). Ancak tüm dünyada erişkin bireyler arasında safra kesesi taşı görülme gerçek prevalansı tam olarak bilinmemekle beraber %10-12 civarında olduğu tahmin edilmektedir (51, 73, 84). Bununla birlikte, çalışmamızda safra kesesi taşı olanlarda TSH 4 mIU/L üzeri değerlere sahip olanların oranı %11,4 idi. Benzer olarak Johanna L ve arkadaşları da subklinik hipotiroidi oranını kese taşı hastalarda %11,4 olarak rapor etmişler (84). Ayrıca, Zwain ve arkadaşları tarafından yapılmış 24-65 yaş

aralığında, toplamda 225 safra kesesi taşı olan hasta içeren çalışmalarının neticesinde, klinik ve subklinik hipotiroidi görülme oranını bizim çalışmamıza benzer olarak %10,6 olarak bildirmişlerdir. Bununla birlikte serum TSH düzeyleri ile kese taşı arasında bir ilişki bulunmamıştır (88). Bizim çalışmamızda da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum TSH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki görülmedi.

Yapılan çalışmalar ileri yaş ile artmış safra taşı görülme sıklığının belirgin olarak ilişkili olduğunu ve 40 yaş üstünde riskin 4-10 kat artış gösterdiğini ortaya koymaktadır (85, 89). Bizim çalışmamıza alınan bireylerin yaş ortalaması  $49,52 \pm 15,58$  yıl olarak bulundu. Safra taşı olan ve olmayan grubun yaş ortalaması sırasıyla  $57,89 \pm 15,53$  ve  $48,11 \pm 15,15$  yıl idi. Safra taşı olan grubun yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum ileri yaşlarda safranin, kolesterol metabolizmasındaki bozukluklar nedeniyle değişikliği ile açıklanabilir (55).

Literatürde yapılan çalışmalara göre kadınlar doğurganlık çağında, safra kese taşı oluşumu için erkeklere göre 3 kata kadar daha fazla risk artışına sahip bulunmaktadır (53, 87). Kadınlardaki bu risk artışı kadın seks hormonlarına ikincil safra kolesterol oranı artışı, safra asit sekresyonunda azalma ve safra kanallarında staz gelişmesi ile izah edilmektedir (53). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamıza göre de kadınlarda taş gelişme oranı erkek cinsiyet ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu.

Safra kese taşı için bilinen risk faktörlerinin yanı sıra tiroid fonksiyon bozuklukları ile safra taşı risk artışı arasındaki muhtemel ilişki uzun zamandır araştırma konusu olmaktadır. Özellikle hipotiroidi ile safra taşı arasında yüksek korelasyon bulguları varlığı bildirilmektedir (89-91). Arora ve arkadaşlarının 200 safra taşı hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada hasta grubunun TSH ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda subklinik hipotiroidi %10,5, klinik hipotiroidi %3,5, hipertiroidi %1,5 ve ötiroidi %84,5 oranında bulunmuş; bu oranlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır (92).

Laukkarinen ve arkadaşlarının Finlandiya'da hipotiroidi ve glokom tanıları olan hastalar üzerinde yaptığı yaş ve cinsiyete göre ayarlanmış bir çalışmada, gruplar karşılaştırıldığında safra taşı oluşum riski hipotiroidili hastaların grubunda 1,79 kat daha fazla bulunmuş (93). Ayrıca, başka bir çalışmada, subklinik hipotiroidi olguları için de benzer bir artış olduğu gösterilmiştir (84). Zıt olarak, Zwain ve arkadaşlarının 225 safra taşı olan hasta üzerine yaptığı hipotiroidi ile safra taşı arasındaki ilişkiyi

gösteren çalışmada, klinik ve subklinik hipotiroidi ile safra taşı arasında ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (88).

Bizim çalışmamızda, safra taşı olan grubun %88,6'sı ötiroidi, %7,9'u subklinik hipotiroidi ve %3,6'sı aşikar hipotiroidi idi. Kontrol grubunda ise %86,5'i ötiroidi, %10,7'si subklinik hipotiroidi ve %2,8'i aşikar hipotiroidi olarak bulundu. Her iki gruptaki oranlar karşılaştırıldığında hipotiroidi ile safra taşı oluşumu arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışma grubumuzdaki katılımcılarımızın ortalama 40 yaş ve üzerinde olması ve hipotiroidinin toplumda yaygın ve ileri yaşlarda sık görülüyor olması gruplar arasındaki benzerliği açıklayabilir.

Bununla birlikte kan lipit düzeyleri değerlendirildiğinde; hasta ve kontrol grubunda serum LDL, trigliserid düzeyleri benzer ve hasta grubunda HDL düzeyi düşük bulunurken kontrol grubunda total kolesterol düzeyleri yüksek bulundu. Andreotti ve arkadaşları, 981 safra taşı hastası ve 858 sağlıklı kontrol grubundan oluşan çalışmalarında yüksek trigliserid ve düşük HDL düzeylerinin bizim çalışmamızın verilerine benzer olarak safra taşı ile ilişkili olduğunu göstermişler (61).

Scragg ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada 50 yaş altındaki bireylerde artmış trigliserid konsantrasyonunun, safra taşı görülme sıklığını arttırdığı gösterilmiştir. Safra taşı olan hasta grubunda, kontrol grubuna göre yapılan analizde total kolesterol düzeylerindeki artış ile safra taşı görülme sıklığı arasında ters orantı bulunmuştur (94). Bu durumun bizim çalışmamızdaki sonuca benzerliği dikkat çekmiştir. Scragg ve arkadaşlarının yaptığı tek değişkenli analizde plazma HDL düzeyi ile safra taşı oluşumu arasında negatif bir ilişki bulunurken, insülin ve trigliseridin de bulunduğu çok değişkenli analizde HDL kolesterol düzeyinin safra taşı ile ilişkisi bulunmamıştır (94).

Başka bir çalışmada, Diehl ve arkadaşları, safra taşı olan hastalarda artmış kolesterol düzeylerinin yanı sıra, safra taşı görülme sıklığı ile HDL düzeyleri arasında ters ilişki rapor etmişlerdir. Safra taşı insidansının, trigliserid düzeyleri yüksek olan hastalarda, normal olan hastalara göre iki kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (95). Ayrıca literatürde, safra taşı prevalansının, LDL kolesterol, VLDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile pozitif ilişkili, HDL düzeyleri ile negatif ilişkili olduğunu bildirir çalışmalar bulunmaktadır (96). Ancak literatürde aksi yönde bazı çalışmalar, lipit profilindeki anormallikler ile safra taşı arasında, ilişki olmadığını öne sürmektedir (97).

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, tiroid fonksiyon bozukluğunun iyi bir göstergesi ve hassas bir takip belirteci olan serum TSH düzeyi  $\geq 4$  mIU/L olanlarda istatistiksel anlamlı olarak serum total kolesterol ve LDL düzeyleri yüksek bulundu. Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumlu olarak tiroid fonksiyon bozukluğu ile dislipidemi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Lipit profilindeki bu değişiklikler, tiroid hormonlarının metabolik fonksiyonları arasında yer alan hepatik lipaz, lipoprotein lipaz, HMG-CoA redüktaz ve dokulardaki hücre yüzey LDL kolesterol reseptörlerine, SREBP (sterol düzenleyici element bağlayıcı protein) üzerinden yaptığı etkilerdeki regülasyon rolünün belirleyici olduğunu düşündürmektedir (44). Benzer olarak, Field ve arkadaşları tarafından yapılmış bir hayvan çalışmasında, hipotiroidili ratlarda, hepatik membran Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz aktivitesinde azalma sonucu, safra sekresyonunda azalma ve safra içeriğindeki kolesterol miktarında artış olduğu gösterilmiştir (98). Sonuçta hipotiroidinin safra kese taşı oluşumuna etkisi, temel olarak safranın kolesterol içeriğinde yapmış olduğu değişiklik ve safra akımı azalmasının neden olduğu staz ile ilişkilendirilmektedir (90, 99).

Artan serum TSH düzeyleri ile birlikte hipotiroidili hastalarda, serum total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerinde artış ve HDL kolesterol düzeylerinde azalma görülmektedir (100). Kolesterolün vücuttan uzaklaştırılması temel olarak, safra asitlerine dönüştürülerek dışkıya atılımı yoluyla olmaktadır. Tiroid hormonunun bu mekanizma üzerinde oynadığı regülasyon rolündeki değişiklikler safra taşı oluşumunu tetikleyebilir.

Raghuwanshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 40 yaş üzerindeki hastalarda kolesterol safra taşlarının oluşumu ile hipotiroidi arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir (101). Hipotiroidide görülen serum kolesterol yüksekliğinin safrada kolesterol doygunluğuna direk neden olması; safra kesesi kontraktilesi ile safra akışı üzerine olumsuz etkisi ile ilişkilendirilmiştir (86). Dureja ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 180 safra taşı olan hastanın %20,56'sında kolesterol seviyeleri yüksek bulunmuş. Hiperkolesterolemisi olan 37 hastanın 22 tanesinde subklinik hipotiroidi, altı tanesinde ise aşikar hipotiroidi saptanmıştır (85). Literatürde birçok çalışma, klinik ve subklinik hipotiroidi ile safra kese taşı arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmektedir (86, 90, 102, 103).

Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda; aşikar hipotiroid hasta grubunda total kolesterol düzeyi ötiroid hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Benzer şekilde aşikar hipotiroid grupta HDL düzeyi ötiroid gruba göre daha yüksekti. LDL düzeyleri ise ötiroid hasta grubunda diğer gruplara göre daha düşük saptandı. Çalışmamızın sonuçlarında özellikle safra taşı olan hastalarda artmış serum TSH seviyesi ile serum LDL düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki dikkati çekmektedir. Hipotiroidinin lipit metabolizmasında neden olduğu bozukluklar neticesinde gelişen dislipideminin, safra kolesterol satürasyonu ve kolesterol kristalleri oluşmasını kolaylaştıracağı beklenebilir.

Teixeira ve arkadaşları subklinik hipotiroidili hastalarda levotiroksin tedavisinin özellikle total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde olmak üzere lipit profilinde iyileştirici rolü olacağını bildirmişlerdir (104).

Ayrıca Laukkarinen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipotiroidi tanısından safra taşı tanısı konulmasına kadar geçen süre ortalama olarak 9 yıl bulunmuş (93). Bizim çalışmamızda safra taşı olan bireylerin tiroid fonksiyon testlerini incelerken tiroksin tedavisi alan hastalar çalışmadan dışlanmadı. Dolayısı ile yetersiz tiroksin tedavisinin safra taşı oluşumu üzerine etkisi değerlendirilmemiştir.

Ayrıca bizim çalışmamızda, safra kese taşı olanların %85'inde VKİ 25 ( $\text{Kg/m}^2$ ) üzerinde bulundu. Bu sonuçlar, obez bireylerin safra taşı gelişimi için artmış risk ile beraber olmaları ile uyumlu bulunmuştur. Literatürde obez bireylerde cinsiyet ile safra taşı gelişimi arasında çelişkili veriler bulunmaktadır (105, 106). Bu çalışmada erkek ve kadın cinsiyet arasında fark bulunmamıştır.

Bununla birlikte safra kese taşı için bilinen bir risk faktörü olan DM, bizim çalışmamızda %47,1 oranında bulundu. Ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DM ile safra taşı oluşumu arasında anlamlı bir fark görülmedi. Ek olarak diyabet regülasyonu açısından gruplar karşılaştırıldığında kese taşı ile anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ayrıca bizim çalışmamızın sonuçlarına göre tiroid fonksiyon bozukluğu ile safra taşı için bilinen risk faktörlerinden obezite ve DM açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki görülmedi.

Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olması kısıtlamalarındandır. Ayrıca diğer bir kısıtlama, güçlü istatistiksel sonuçlara ulaşabilmek için hasta alt grup popülasyonumuzun az kapsamlı ve genişliğinin darlığıdır. Ayrıca yetersiz tiroksin tedavisi ile hipertroidinin, safra taşı oluşumundaki

rolü çalışmamızda değerlendirilmemiştir. Hipotiroidi hastalarında tiroid fonksiyonları için tedavi hedef değerlerine ulaşılmasının, safra kese taşı riskinin azaltılmasına katkısını değerlendirecek daha kapsamlı ve uzun takip sürelerini içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



## 6. SONUÇLAR

Safra kese taşının yol açtığı komplikasyonlardan korunmada ve izlenecek tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde toplumda yaygın görülen tiroid fonksiyon bozukluğu durumunun araştırılmasının halk sağlığı açısından önemli olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda elde edilen veriler, kese taşı olanlarda, lipit profil bozukluğunun normal bireylere göre daha fazla eşlik ettiğini göstermektedir. Hipotiroidi ile dislipidemi arasındaki ilişki uzun zamandır araştırılan bir konu olup kuvvetli ilişkinin varlığını bildiren çok sayıda çalışma literatürde bulunmaktadır. Önceki çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızın sonuçları artmış TSH düzeylerinin eşlik ettiği safra kese taşı gelişmiş olgularda, anlamlı olarak serum LDL düzeylerinde yükseklik olduğunu göstermektedir. Hiperkolesteroleminin safra taşı oluşumunda temel rol oynaması ve tiroid fonksiyon bozuklukları ile dislipideminin nedensel ilişkiselliği hipotiroidinin, safra kese taşı için bir risk faktörü olarak değerlendirilmesine yol açmıştır, ancak bizim çalışmamızın sonuçları bu hipotezi desteklememektedir. Bununla birlikte safra kese taşı ve klasik risk faktörlerinden dislipideminin eşlik ettiği hastalarda, subklinik veya aşikar hipotiroidi varlığının taranmasını önermekteyiz. Sonuç olarak, hipotiroidi hastalarında tedavi hedef değerlerine ulaşılması, dislipidemi üzerine olumlu etkilerinden dolayı muhtemel safra kese taşı oluşum riskinin azaltılmasına katkı sağlayabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Keleş A, Keleş A.: Expert system for thyroid diseases diagnosis. *Expert Systems with Applications*. 2008;34(1):242-6.
2. Policeni BA, Smoker WR, Reede DL, editors. *Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands*. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*; 2012: Elsevier.
3. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. *Harrisons principles of internal medicine*. 2001;2:2060-83.
4. Sedgwick C, Cady BJMpics. *Embryology and developmental abnormalities*. 1980;15:6.
5. Henry JF. *Surgical Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands and Recurrent and External Laryngeal Nerves*. 2005. p. 9-15.
6. Ellis H. Anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surgery*. 2007;25(11):467-8.
7. Magner JA. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. *Endocrine reviews*. 1990;11(2):354-85.
8. Ross DS. Thyroid hormone synthesis and physiology. UpToDate available at: <http://www.uptodate.com>. 2015.
9. Leung AM, Braverman LE. Iodine-induced thyroid dysfunction. *Current opinion in endocrinology, diabetes, obesity*. 2012;19(5):414.
10. Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*: Elsevier Health Sciences; 2015.
11. Benvenga S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. *The Thyroid: Fundamental Clinical Text*. 2005:97.
12. Hennemann G, Docter R, Friesema EC, de Jong M, Krenning EP, Visser TJ. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocrine reviews*. 2001;22(4):451-76.
13. Shupnik MA, Ridgway EC, Chin WW. Molecular biology of thyrotropin. *Endocrine reviews*. 1989;10(4):459-75.

14. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. *South African Family Practice*. 2012;54(5):384-90.
15. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. 2018;14(5):301.
16. Gordon B, Yaakob W, Willi S, Buse M, Gordon L. Congenital thyroid disease revisited: migrational anomalies and dysmorphogenesis. *Journal of nuclear medicine technology*. 1999;27(4):282-6.
17. Jain V, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Congenital hypothyroidism. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2008;75(4):363.
18. Mikelsaar RV, Zordania R, Viikmaa M, Kudrjajtseva G. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Estonia. *Journal of medical screening*. 1998;5(1):20-1.
19. Abramowicz MJ, Targovnik H, Varela V, Cochaux P, Krawiec L, Pisarev MA, et al. Identification of a mutation in the coding sequence of the human thyroid peroxidase gene causing congenital goiter. 1992;90(4):1200-4.
20. Kosugi S, Sato Y, Matsuda A, Ohyama Y, Fujieda K, Inomata H, et al. High prevalence of T354P sodium/iodide symporter gene mutation in Japanese patients with iodide transport defect who have heterogeneous clinical pictures. 1998;83(11):4123-9.
21. Acebrón A, Aza-Blanc P, Rossi DL, Lamas L, Santisteban P. Congenital human thyroglobulin defect due to low expression of the thyroid-specific transcription factor TTF-1. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(2):781-5.
22. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *The Lancet*. 2008;372(9645):1251-62.
23. Caturegli P, De Remigis A, Rose N. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):391-7.
24. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012;42(2):252-65.
25. Pandit AA, Vijay Warde M, Menon PS. Correlation of number of intrathyroid lymphocytes with antimicrosomal antibody titer in Hashimoto's thyroiditis. *Diagnostic cytopathology*. 2003;28(2):63-5.

26. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. *Hormone Research in Paediatrics*. 2001;56(Suppl. 1):74-81.
27. Hyjek E, Isaacson PG. Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Human pathology*. 1988;19(11):1315-26.
28. Hamburger JI. Subacute thyroiditis: diagnostic difficulties and simple treatment. *Journal of Nuclear Medicine*. 1974;15(2):81-9.
29. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2002;87(9):4042-7.
30. Miyakawa M, Tsushima T, Onoda N, Etoh M, Isozaki O, Arai M, et al. Thyroid ultrasonography related to clinical and laboratory findings in patients with silent thyroiditis. 1992;15(4):289-95.
31. Persani L. Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2012;97(9):3068-78.
32. WIERSINGA WM. Hypothyroidism and myxedema coma. 2006.
33. Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992;26(6):885-902.
34. Mehmet E, Aybike K, Ganidagli S, Mustafa K. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. *Endocrine journal*. 2012;59(3):213-20.
35. Hofbauer LC, Heufelder AE. Coagulation disorders in thyroid diseases. *European journal of endocrinology*. 1997;136(1):1-7.
36. Coceani M. Heart disease in patients with thyroid dysfunction: hyperthyroidism, hypothyroidism and beyond. *Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2013;13(1).
37. Ladenson PW, Goldenheim PD, Ridgway EC. Prediction and reversal of blunted ventilatory responsiveness in patients with hypothyroidism. *The American journal of medicine*. 1988;84(5):877-83.
38. Yaylali O, Kirac S, Yilmaz M, Akin F, Yuksel D, Demirkan N, et al. Does hypothyroidism affect gastrointestinal motility? 2009;2009.

39. Duret R, Bastenie PA. Intestinal disorders in hypothyroidism. *The American journal of digestive diseases*. 1971;16(8):723-7.
40. Basu G, Mohapatra AJJoe, metabolism. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. 2012;16(2):204.
41. Krassas G, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. 1999;50(5):655-9.
42. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo-and hyperthyroid patients. 2005;90(12):6472-9.
43. Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(3).
44. Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. *Current cardiology reports*. 2004;6(6):451-6.
45. Tan K, Shiu S, Kung A. Plasma cholesteryl ester transfer protein activity in hyper- and hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 1998;83(1):140-3.
46. Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. 2012;57(1):150-6.
47. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine*. 2004;24(1):1-13.
48. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Molecular cellular endocrinology*. 2010;316(2):165-71.
49. Verma A, Jayaraman M, Kumar HK, Modi KD. Hypothyroidism and obesity. *Saudi Med J*. 2008;29(8):1135-8.
50. Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clinical endocrinology*. 2011;75(1):1-9.
51. Sethi H, Johnson C. Gallstones. *Medicine*. 2011;39(10):624-9.
52. Reshetnyak VI. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. *World Journal of Hepatology*. 2012;4(2):18.

53. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut liver*. 2012;6(2):172.
54. Diehl AK, Sugarek NJ, Todd KH. Clinical evaluation for gallstone disease: usefulness of symptoms and signs in diagnosis. *The American journal of medicine*. 1990;89(1):29-33.
55. Acalovschi M. Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention. *Postgraduate medical journal*. 2001;77(906):221-9.
56. Thijs C, Leffers P, Knipschild P. Oral Contraceptive Use and the Occurrence of Gallstone Disease-A Case-Control Study. *Preventive medicine*. 1993;22(1):122-31.
57. Seinige UL, Sataloff DM, Lieber CP, DellaCroce JM, Sorouri ES. Gallbladder disease in the morbidly obese patient. *Obesity surgery*. 1991;1(1):51-6.
58. Dittrick GW, Thompson JS, Campos D, Bremers D, Sudan D. Gallbladder pathology in morbid obesity. *Obesity surgery*. 2005;15(2):238-42.
59. Biddinger SB, Haas JT, Bian BY, Bezy O, Jing E, Zhang W, et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. 2008;14(7):778.
60. De Santis A, Attili AF, Corradini SG, Scafato E, Cantagalli A, De Luca C, et al. Gallstones and diabetes: a case-control study in a free-living population sample. 1997;25(4):787-90.
61. Andreotti G, Chen J, Gao YT, Rashid A, Chang SC, Shen MC, et al. Serum lipid levels and the risk of biliary tract cancers and biliary stones: A population-based study in China. 2008;122(10):2322-9.
62. Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM, Moore EW. Changes in gallbladder bile composition following gallstone formation and weight reduction. *Gastroenterology*. 1992;103(1):214-21.
63. Guglielmi F, Boggio-Bertinet D, Federico A, Forte G, Guglielmi A, Loguercio C, et al. Total parenteral nutrition-related gastroenterological complications. *Digestive Liver Disease*. 2006;38(9):623-42.
64. Conte D, Fraquelli M, Giunta M, Conti CB. Gallstones and liver disease: an overview. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2011;20(1):9-11.

65. Benvegnù L, Noventa F, Chemello L, Fattovich G, Alberti A. Prevalence and incidence of cholecystolithiasis in cirrhosis and relation to the etiology of liver disease. *Digestion*. 1997;58(3):293-8.
66. Fraquelli M, Losco A, Visentin S, Cesana BM, Pometta R, Colli A, et al. Gallstone disease and related risk factors in patients with Crohn disease: analysis of 330 consecutive cases. 2001;161(18):2201-4.
67. Stender S, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A. Extreme bilirubin levels as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease. *JAMA internal medicine*. 2013;173(13):1222-8.
68. Ståhlberg D, Reihner E, Rudling M, Berglund L, Einarsson K, Angelin B. Influence of bezafibrate on hepatic cholesterol metabolism in gallstone patients: Reduced activity of cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase. *Hepatology*. 1995;21(4):1025-30.
69. Shiffman ML, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge: in vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology*. 1990;99(6):1772-8.
70. Hussaini SH, Murphy GM, Kennedy C, Besser GM, Wass JA, Dowling RH. The role of bile composition and physical chemistry in the pathogenesis of octreotide-associated gallbladder stones. *Gastroenterology*. 1994;107(5):1503-13.
71. Behari A, Kapoor V. Asymptomatic Gallstones (AsGS)–To Treat or Not to? *Indian Journal of Surgery*. 2012;74(1):4-12.
72. Freitas ML, Bell RL, Duffy AJ. Choledocholithiasis: evolving standards for diagnosis and management. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2006;12(20):3162.
73. Patino JF, Quintero G. Asymptomatic cholelithiasis revisited. *World journal of surgery*. 1998;22(11):1119-24.
74. Vogt DP. Gallbladder disease: an update on diagnosis and treatment. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2002;69(12):977-84.
75. Abraham S, Rivero HG, Erlikh IV, Griffith LF, Kondamudi VK. Surgical and nonsurgical management of gallstones. *American family physician*. 2014;89(10).

76. Tozatti J, Mello ALP, Frazon O. Predictor factors for choledocholithiasis. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 2015;28(2):109-12.
77. Wada K, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Yoshida M, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. 2007;14(1):52-8.
78. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. 2005;5(2-3):132-44.
79. Colli A, Conte D, Valle SD, Sciola V, Fraquelli M. Meta-analysis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs in biliary colic. *Alimentary pharmacology therapeutics*. 2012;35(12):1370-8.
80. Bachrach WH, Hofmann AF. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholesterol cholelithiasis. *Digestive diseases sciences*. 1982;27(8):737-61.
81. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology*. 2002;36(3):525-31.
82. Sakorafas GH, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Digestive diseases sciences*. 2007;52(5):1313-25.
83. Halldestam I, Enell EL, Kullman E, Borch K. Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones. *British journal of surgery*. 2004;91(6):734-8.
84. Laukkarinen J, Kiudelis G, Lempinen M, Rätty S, Pelli H, Sand J, et al. Increased prevalence of subclinical hypothyroidism in common bile duct stone patients. 2007;92(11):4260-4.
85. Dureja N, Singh SP. Study of prevalence of hypothyroidism in biliary stone patients. 2019.
86. Laukkarinen J, Sand J, Nordback I. The Underlying Mechanisms: How Hypothyroidism Affects the Formation of Common Bile Duct Stones A Review. *HPB Surgery*. 2012;2012.

87. Khuroo M, Mahajan R, Zargar S, Javid G, Sapru S. Prevalence of biliary tract disease in India: a sonographic study in adult population in Kashmir. *Gut*. 1989;30(2):201-5.
88. Zwain KM, Zaini HH. Prevalence of hypothyroidism in patients with gallstone disease. *Al-Qadisiyah Medical Journal*. 2010;6(10):108-17.
89. Völzke H, Robinson DM, John U. Association between thyroid function and gallstone disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2005;11(35):5530.
90. Ghadhban BR, Abid FN. The prevalence and correlation between subclinical hypothyroidism and gall stone disease in Baghdad teaching hospital. *Annals of Medicine Surgery*. 2019;37:7-10.
91. Wang Y, Yu X, Zhao Q-z, Zheng S, Qing W-j, Sanjay J. Thyroid dysfunction, either hyper or hypothyroidism, promotes gallstone formation by different mechanisms. *Journal of Zhejiang University-Science B*. 2016;17(7):515-25.
92. Arora B, Rohtak P, Vivek Deswal. Evaluation Of Thyroid Profile In Patients With Gallstone Disease. *Global Journal For Research Analysis*, 2017, 6(2):723-726
93. Laukkarinen J, Sand J, Autio V, Nordback I. Bile duct stone procedures are more frequent in patients with hypothyroidism. A large, registry-based, cohort study in Finland. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2010;45(1):70-4.
94. Scragg R, Calvert GD, Oliver JR. Plasma lipids and insulin in gall stone disease: a case-control study. *Br Med J*. 1984;289(6444):521-5.
95. Diehl AK, Haffner SM, Hazuda HP, Stern MP. Coronary risk factors and clinical gallbladder disease: an approach to the prevention of gallstones? *American journal of public health*. 1987;77(7):841-5.
96. Petitti DB, Friedman GD, Klatsky AL. Association of a history of gallbladder disease with a reduced concentration of high-density-lipoprotein cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 1981;304(23):1396-8.
97. Weerakoon HTW, Ranasinghe S, Navaratne A, Sivakanesan R, Galketiya KB, Rosairo S. Serum lipid concentrations in patients with cholesterol and pigment gallstones. *BMC research notes*. 2014;7(1):548.

98. Field FJ, Albright E, Mathur SN. Effect of dietary cholesterol on biliary cholesterol content and bile flow in the hypothyroid rat. *Gastroenterology*. 1986;91(2):297-304.
99. Laukkanen J, Sand J, Saaristo R, Salmi J, Turjanmaa V, Vehkalahti P, et al. Is bile flow reduced in patients with hypothyroidism? *Surgery*. 2003;133(3):288-93.
100. Rizos C, Elisaf M, Liberopoulos E. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *The open cardiovascular medicine journal*. 2011;5:76.
101. Raghuwanshi BS, Jain S, Damor M, Patbamniya NK. Prevalence of subclinical hypothyroidism in cases of cholelithiasis. *International Surgery Journal*. 2017;5(1):34-8.
102. Sanniyasi S, Edwin RRS, Pothuri N. Does Hypothyroidism Promote Gallstone Formation?
103. Watali YZ, Jain R, Bali RS, Mittal A. Is hypothyroidism a risk for gall stone disease? a study to assess the association. *International Surgery Journal*. 2017;4(8):2665-9.
104. 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 metabolic research*. 2008;40(01):50-5.
105. Jørgensen T. Gall stones in a Danish population. Relation to weight, physical activity, smoking, coffee consumption, and diabetes mellitus. *Gut*. 1989;30(4):528-34.
106. Sun H, Tang H, Jiang S, Zeng L, Chen E-Q, Zhou T-Y, et al. Gender and metabolic differences of gallstone diseases. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2009;15(15):1886.

## 8. EKLER

### EK 1: Etik Kurul Onayı



T.C.  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

**TOPLANTI TARİHİ** : 19/12/2018  
**TOPLANTI NO** : 2018/24

#### KARARLAR :

- 17- Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-252-19/12 Protokol no'lu "Aşkar ve Subklinik Hipotiroidili Hastalarda Eşlik Eden Safra Kesesi Taşı Sıklık Oranı" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

**A S L I G İ B İ D İ R**

**Prof. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ**  
Zonguldak B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı