

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. H. Nezih DAĞDEVİREN

**TİROİT FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN
HASTALARDA ATEROJENİTE İNDEKSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Özge KAYA

EDİRNE-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi ve tez çalışması sürecimde gösterdiği destek ve yardımlarından dolayı Trakya Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. H. Nezih DAĞDEVİREN'e, yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Ayşe ÇAYLAN'a, Prof. Dr. Serdar ÖZTORA'ya, Dr. Öğr. Gör. Önder SEZER'e ve Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ'a, eğitimimde emeği geçen tüm hocalarıma ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca sevgi ve desteğini hiç eksiltmeyen her zaman yanımda olan canım aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
TİROİT BEZİ ANATOMİ VE GELİŞİMİ	3
TİROİT FİZYOLOJİSİ.....	4
TİROİT FONKSİYON TESTLERİ.....	6
TİROİT FONKSİYON BOZUKLUKLARI.....	10
TİROİT VE DİSLİPİDEMİ.....	15
PLAZMA ATEROJENİTE İNDEKSİ	15
GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
BULGULAR	20
TARTIŞMA	37
SONUÇLAR.....	43
ÖZET.....	44
SUMMARY	46
KAYNAKLAR.....	48
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

Anti-TG: Anti tiroglobulin

Anti-TPO: Anti tiroit peroksidaz

DM: Diyabetes mellitus

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HT: Hipertansiyon

KAH: Koroner arter hastalığı

KV: Kardiyovasküler

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

N: Nervus

PAİ: Plazma aterojenite indexi

TBG: Tiroit bağlayıcı globulin

TFB: Tiroit fonksiyon bozukluğu

TG: Tiroglobulin

TSH: Tiroit stimüle edici hormon

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroit hastalıkları toplumda en sık görülen kronik hastalıklardandır. Tiroit bezinin salgıladığı hormonlar büyüme ve enerji metabolizması üzerinde etkilidir (1). Bütün kronik hastalıklarda olduğu gibi tiroit hastalıklarında da birinci basamağın rolü büyüktür. Hastalığın belirtileri genel anlamda çok çeşitli olup, hastalığa özgü değildir. Hastaların başvuru şikayetleri kilo artışı, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, kabızlık, duygudurum değişikliği gibi nonspesifik semptomlar olup aile hekimliği pratiğinde önemli yer tutmaktadır. Hastalık ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve biyokimyasal testlerle 1.basamakta da kolayca tespit edilebilir. Tiroit disfonksiyonu laboratuvar olarak kesin kanı konabilen bir durumdur (2). Ancak tedavi edilmezse ciddi yan etkileri olabilir (3). Tiroit fonksiyon testleri, tiroidin işlevini ölçmek ve değerlendirmek için kullanılan kantitatif testlerdir. Tiroit hastalıklarını tarama amaçlı kullanılan en temel test tiroit stimüle edici hormon (TSH)'dur. Aile Hekimliği Uygulamasında Önerilen Periyodik Sağlık Muayeneleri ve Tarama Testleri kılavuzunda tiroit disfonksiyonunu erken saptamak için ailesinde tiroit hastalığı öyküsü olan tüm erişkinlere ilk başvuruda ve 35 yaşın üzerinde yılda 5 kere TSH bakılması önerilmiştir (4). Amerika Tiroit Derneği (ATA)' ne göre ise 35 yaş üzeri tüm hastalar asemptomatik bile olsa beş yılda bir TSH bakılarak değerlendirilmelidir (5).

Dünyadaki morbiditeler ve mortalitelerin, kronik hastalıkların en önemli nedenlerinden biri kardiyovasküler hastalıklardır. Kronik hastalıklar, geri dönüşü olmayan değişiklikler yaratan, normal fizyolojik fonksiyonları saptıran, sürekli tıbbi bakım ve tedavi gerektiren hastalıklardır (6, 7). Koroner kalp hastalığı ve hipotiroidizm arasında da güçlü bir bağlantı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (8). Tanı konmamış bir hipotiroidizm, dislipidemi, insülin direnci, vasküler endotelial disfonksiyonu ve obeziteyi ağırlaştırarak kardiyovasküler

hastalık riskini artırabilir (9, 10). Plazma aterojenite indeksi (PAİ) bu iki hastalık arasındaki temel gösterge olarak kabul edilmektedir (11). Çalışmamızda genel dahiliye polikliniğine başvurmuş, tiroit fonksiyonunda herhangi bir bozukluk olup klinik tanı almış hastalarda plazma aterojenite indeksinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Plazma aterojenite indeksi; plazma trigliserit düzeyinin, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyine oranının 10 tabanında logaritmasının alınmasıyla hesaplanır. Çeşitli çalışmalar hipotiroidinin kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserit gibi lipidler üzerinde değişiklik yaratarak kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık yarattığını ortaya koymuştur (12). Hipotiroidi hastalarında metabolizmanın yavaşlamasına bağlı olarak aterojenite indeksinin yüksek olduğu öngörülmektedir.

Amaç tiroit fonksiyon bozukluğu olan özellikle de hipotiroidi hastalarında ateroskleroz ve damar hastalıkları yatkınlığı açısından dikkatli olunmasını sağlamaktır. Bu çalışma ile farklı merkezlerdeki hastalara kaynak oluşturmak ve hastalığın daha iyi yönetilmesini sağlayarak toplumsal fayda sağlanması planlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

TİROİT BEZİ ANATOMİSİ VE GELİŞİMİ

Anatomi

Tiroit bezi trakeanın anteriorunda, C5-T1 vertebraları arasında, yaklaşık 15-20 gram ağırlığında, iki lobdan oluşan ve istmus ile birleşen H şekilli bir endokrin organdır (13, 14). Tiroit bezi farenks, larenks, özefagus ve trakea ile yakın komşuluk içinde olup endokrin bezlerin ne büyüğüdür. Posteriorunda paratiroit bezler bulunur. Genellikle 4 adet olan bez sayısı 2 ile 9 arasında da görülebilir (15).

Tiroit bezi kahverengi-kırmızı renkte olup kanlanması çok iyi olan bir organdır. Beslenmesinin çoğunluğunu süperior tiroit arter ve inferior tiroit arter sağlar. Bunlara ek olarak tiroit ima arteri de bazı kişilerde tiroidin kanlanmasına katkıda bulunur (16). Bu arter arkus aortadan ya da innominate arterden köken alır. Tüm vasküler yapıları tiroide ait gerçek ve yalancı kapsül arasında yer alır ve tiroidin parankimi içerisinde birbiri ile anastomoz yapar (16). Tiroit bezinin gerçek kapsülü beze yapışık, septaların arasına giren, tiroidin stromasını oluşturan bir dokudur. Yalancı kapsülü ise anatomik kapsülün dışındaki derin servikal fasyanın uzantısı olan daha gevşek bir bağ dokusudur (16, 17). Tiroit bezinin venöz dolaşımı iki tarafta da üstte süperior tiroit venleri, lateralde median tiroit venleri ile internal juguler venlere olur. Inferior tiroit venler de lobları terk ettikten sonra venöz bi plexus oluşturup brakiosefalik vene dökülür (17). Tiroit bezinin lenfatik dolaşımı da venlerine paralel seyreder. Tiroit bezinin uyarımı sempatik ve parasempatik sinirlerle olur. Parasempatik sinirler nervus (N) Vagusun uzantısı olan N.laringeus süperior ve N.laringeus inferior'dan ayrılan sinir dallarıyla gelir (18).

Embriyoloji

Tiroit bezi gestasyonel dönemin 24.gününde gelişmeye başlamasıyla en erken gelişen endokrin organdır (19). Gelişen farenks tabanının median yüzündeki endodermal epitel hücrelerinin proliferasyonu ile oluşmaya başlayan tiroid bezinin gelişen ilk bölgesi foramen çekum olarak adlandırılır. Bu yapı tüberkulum impar ve kopula isimli iki adet yapının arasındadır (20-23). Tiroit bezi orta hatta basit bir epitel kalınlaşması şeklinde oluşmaya başlar, sonrasında gelişmeye devam ederek tiroit divertikülüne dönüşür. Bu divertikül başlangıçta miyokardiyal hücrelere bitişiktir. Gelişimi esnasında miyokard hücrelerini takip eder ve kaudal olarak yer değiştirir (20, 22, 24) . Bu primordial hücreleri dil kökü-farengial tabandaki yerine bağlayan primitif sap uzayarak tiroglossal duktusu oluşturur. Kaudal yer değiştirme sırasında bu primordial yapı önce içi boş şekildedir, daha sonra içi dolar ve iki loblu bir şekil alır ve 50. gün civarında boyundaki son pozisyonuna ulaşır. Tiroit bezi son aşamasında median istmus ile birbirine bağlanan iki lob şeklindeki matür formunu alır. Yedinci gestasyonel haftada tiroit inişini tamamlamış olur ve trakeanın önündeki son yerine ulaşır (20, 22, 24). Bir süre sonra bezde folliküler yapılar oluşmaya başlar ve bu folliküler yapıların içine 12-13. haftalarda kolloid birikimi olur. Gestasyonel dönemin 29. gününden itibaren foliküler hücreler tiroglobulinin oluşma kapasitesini tamamlar ancak tiroksin sentezlemeye başlamaları ile iyodid konsantre etmeleri 11. Haftayı bulur (25).

TİROİT FİZYOLOJİSİ

Tiroit bezinde hormon sentezi birbirini izleyen biyokimyasal reaksiyonlar sonucu olur. Tiroit bezinde bulunan foliküller, içerisinde tiroglobulin içeren kolloid denilen bir salgı beziyle doludur (26). Tiroit bezi foliküler hücrelerinin temel görevi tiroit hormonları olan tri-iyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) sekresyonu sağlamaktır. T3 aktif form olup, periferik dokularda t4'ün deiyodinasyonu sonucu oluşmaktadır. Bu oluşum %80'i böbrek ve karaciğerde olur (27). Neredeyse tüm dokuların normal fonksiyonu için tiroit hormonları gereklidir (28).

Tiroit hormonunun vücuttaki etkileri şu şekilde sıralayabiliriz (29):

- 1) Tiroit hormonları glikojenolizis, intestinal glukoz emilimini ve hepatik glukoneogenezi arttırarak kolesterol sentezini ve lipolizi arttırır.
- 2) Fetal dönemde oluşan hipotiroidi, nörolojik sistemin gelişimi engellendiği için mental retardasyona yol açabilir.
- 3) Tiroit hormonları kemik rezorpsiyonu arttırdığı için hipertiroidi olduğunda hiperkalsiüri, hiperkalsemi ve osteopeni görülebilir.

- 4) Tiroit hormon düzeyinin artışı gastrointestinal sistemde motilite hızını artırırken, azalmış hormon düzeyleri de motilite hızını azaltır.
- 5) Yüksek hormon konsantrasyonlarında oksijen ihtiyacını arttığı için eritropoez artar. Bununla birlikte eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarı da artarak dokuya oksijen verilmesi kolaylaşır.
- 6) Tiroit hormonları hipoksi ve hiperkapniye karşı olan fizyolojik yanıtın solunum merkezindeki devamlılığından sorumludur.
- 7) Tiroit hormonunun ısı üretimini ve oksijen tüketimini Na-K ATPaz üzerinden arttırdığı düşünülmektedir.
- 8) Hipertiroidi hastalarında hiperadrenerjik duruma benzer bir klinik görülürken, hipotirioidi hastalarında azalmış sempatik tonusu semptomları görülür. Yapılan çalışmaların çoğunda, katekolaminlere karşı duyarlılığın hipertiroidide artmış, hipotirioidide azalmış olduğu bulunmuştur (30). Katekolamin düzeyleri hipertiroidide normal ya da azalmışken, hipotirioidide artmış görülür. Tiroit hormonu beta adrenerjik reseptör ekspresyonunda artış sağlar, böylece beta adrenerjik duyarlılık da artar. Ayrıca guanozin trifosfat (GTP) bağlayıcı proteinin uyarıcı olan alt grubunun yapımını da artırır (31). Tiroit hormonunun tüm kalp preparatlarında ve izole miyositlerde (32) beta adrenerjik reseptör uyarıya sebep olduğu bazı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.
- 9) Tiroit hormonunun en önemli etkilerinden biri periferik vasküler dirençte düşmedir (33). Aynı zamanda miyokardiyal kontraktileti ve kalp hızını düzenler.

Bu saydığımız özellikler dışında tiroit hormonu büyüme ve gelişmeyi sağlar, renal su klirensini düzenler, kadın fertilesini düzenler ve parafoliküler (C hücreler) hücrelerinden kalsitonin salgılayarak kemik rezorpsiyonunu inhibe eder (34).

Tiroit hormonlarının sentezi

İnorganik iyot tiroit hormon sentezinde gerekli olan bir moleküldür. İyot besinlerle alındıktan sonra ince bağırsağa geçer ve buradan emilerek dolaşıma katılır. Plazma proteinlerine bağlanan iyodun yaklaşık 1/3'ü tiroit bezine taşınmaktadır. Vücutta toplam 50 mg kadar bulunan iyodun 10-15 mg kadarı tiroit bezinde bulunur (35).

Tiroit hormonlarının sentezinden 4 aşamada bahsedebiliriz. Bunlar; İyotun (I-) aktif transportla bazal membranı geçerek tiroit foliküler hücrelere geçişi, iyodun oksidasyonu ve depolanması, tiroglobulin (TG) yapısındaki tirozinin iyotlanması ve iyodotirozinlerin birleşmesi şeklindedir (35). Bu birleşme reaksiyonu için mutlaka bir diiyodotirozin (DİT) kullanılması gerekir. İki DİT molekülünün bir araya gelmesiyle T4, bir monoiyodotirozin

(MİT) ve bir DİT molekülünün birleşmesiyle T3 meydana gelir (36). Bunun yanında tiroit bezinde de bulunan 5'deiyodinasyon enzimi periferik dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü sağlar. İyot eksikliğinde ve hipertiroidi durumlarında enzim aktivitesi artarak tiroit bezinden T3 sekresyonunu artırmaktadır (37).

TİROİT FONKSİYON TESTLERİ

Tiroit fonksiyon testleri günlük pratiğimizde oldukça sık kullandığımız kolay erişilebilir, güvenilir ve maliyet etkin bir tarama yapıp, hızlı tanı koyabildiğimiz testlerdir. Hastaların çoğunda spesifik semptomlar olmadığı için tanı koymada bu testlere gereksinim duyulmaktadır (26).

Laboratuvar testlerini 5 kategoride inceleyebiliriz (27):

1. TSH: Hipotalamo-hipofizer-tiroit aksın durumunu belirleyen test
2. Serum t3 ve t4 konsantrasyonu
3. Tiroit otoantikör testleri
4. Tiroit iyot metabolizmasını yansıtan testler
5. Tiroit hormonlarının dokudaki etkisini yansıtan testler

Tiroit Stimüle Edici Hormon (TSH)

TSH değerlendirmesi, hipofizer veya hipotalamik bir hastalığın bulunmadığı durumlarda, tiroit disfonksiyonunun teşhisinde kullanılan en hassas tarama testidir (38). TSH sekresyonunda iki önemli mekanizma vardır. Bunlardan ilki; hipotalamik peptid olan tirotropin salgılatıcı hormonun (TRH) ön hipofizden TSH sentez ve salınımını uyarmasıdır. İkincisi ise hipofizden olan TSH sekresyonunu t4 ve t3 hormonlarının direkt olarak inhibe etmesidir (34). Özellikle ayaktan tedavi alan hastalarda primer hipotiroidizm ve hipertiroidizmin teşhisi için en güvenilir testtir (39). Ayrıca, tiroit kanserli hastalarda supresyon tedavisinin değerlendirilmesinde ve primer hipotiroidili hastalarda tiroit hormonu replasman tedavisinin takibinde kullanılır (40). Ancak TSH düşüklüğünde hipertiroidi dışı hastalıklar olabileceği de akılda tutulmalıdır. Hipotalamik ve hipofizer yetersizlikler, ötiroid hasta sendromu, açlık ve kilo kaybı, akut psikiyatrik hastalıklar, yaşlılık, TSH' ın düşmesine neden olabilir. Bunları hariç bırakırsak, normal bir TSH konsantrasyonu, primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi dışlamada negatif prediktif değeri %99'dur (41).

Yetişkinler için serum TSH' ın normal referans aralığı ile ilgili farklı görüşler olsa da ortalama referans aralığı 0.35-4.5 mIU/L'dir (42). Bu değer laboratuvarlar arası farklılık gösterebilmektedir. 2012 The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) ve

Amerikan Tiroit Birliği (ATA) kılavuzlarına göre TSH testi için normal değer aralığı 0,45-4,12 mIU/L kabul edilmiştir. Serum TSH konsantrasyonları yaşla birlikte fizyolojik olarak artar (29). NHANES-III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre TSH üst sınırı 20-29 yaş arasında 3,5 mU/mL, 50-70 yaş arası 4,5 mU/mL, 80 yaş üzeri 7,5 mU/mL'dir (43). TSH'ın yaşla birlikte artışı, adaptif bir mekanizma gibi görünmektedir; ileri yaşta TSH normal aralıkta olduğu halde değeri düştükçe mortalitenin arttığını gösteren çalışmalar vardır (44). TSH salgılanmasının, sabahın erken saatlerinde en yüksek, akşam saatlerinde en düşük olacak şekilde, sirkadiyen bir ritmi vardır. Ayrıca görünürde bir neden olmamasına rağmen TSH' da bireysel varyasyonlar da görülebilir (45). TSH salgılayan adenom, santral hipotiroidizm, tiroit hormon direnci gibi durumlar ve ağır hastalıklarda görülen tiroit hormon değişikliklerinde hasta sadece TSH düzeyi ile değerlendirilememekte, st4 gibi diğer testlere ihtiyaç duyulmaktadır (46).

Tiroit hormonları (T3 ve T4)

T4 tiroit bezi tarafından salgılanan birincil hormondur. Hipofizden salgılanan TSH' ın direk olarak inhibe edilmesi tiroit hormonları ile olur. T4' ün inhibisyonu T3'e göre daha güçlüdür. Tiroit hormonlarının hipotalamus üzerinde kısmi negatif feedback etkisi vardır. Hipotalamo-hipofizer-tiroit aksı üzerine somatostatin ve dopaminin de kısmi etkileri vardır. Hipotalamustan somatostatin sentezini uyaran büyüme hormonu inhibitör etki göstermektedir (47). Serum T3'ün yaklaşık %80'i başlıca karaciğer, böbrek ve iskelet kası olmak üzere periferik dokularda 5'-mono-deiyodinasyon yoluyla T4'ün periferik dönüşümünden kaynaklanır. T3'ün üretiminin sadece %20'si tiroitte gerçekleşir. Tiroit bezinde ortalama günlük sentez miktarı 80-90 µg T4, 20-30 µg T3 şeklindedir. Alternatif deiyodinasyon yol, T4'ün T3'e dönüşümü bozulduğunda reverse T3 (RT3) oluşturur. Anoreksi, malnütrisyon, yaşlanma cerrahi, glukokortikoidler, propranolol, amiodaron, propiltiourasil kullanımı, yenidoğan, sistemik hastalıklar T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe eden faktörlerdir (32). Neredeyse bütün tiroit hormonları kan dolaşımında plazma proteinlerine bağlı olarak taşınır ve T3'ün %0,2'si ve T4'ün %0,02'si serbest formda dolaşır (48). Hormonların serbest formları biyolojik olarak aktif olan halidir ve toplam hormon seviyesinden daha önemli ve yol göstericidir.

Serbest T4 ölçümü tiroit disfonksiyonu olan hastaların tanı ve takibinde, sekonder hipotiroidili hastalarda tiroit hormonu replasman tedavisi takibinde kullanılmaktadır (40). Tek başına T3 seviyeleri hipotiroidi teşhisi için yeterli değildir, çünkü T4'ün T3'e dönüşümü, hipotiroidizm şiddetli hale gelene kadar T3 serum seviyelerini normal aralıkta tutar ve gizlenmesini sağlar (49). Değerlendirmede sT4 en sık kullanılan test olsa da sT3 toksikozu,

hipertiroidi- tirotoksikoz ayırımı gibi durumlarda sT3 ölçümü tanıda yardımcı olur. Hipertiroidi durumunda genellikle T3/T4 oranı >20 ng/dl olarak ölçülür(50). Tiroit bezinden günlük yaklaşık 20-30 µg T3, 80-90 µg T4 sentezi olmaktadır. T4'ün %70'i tiroit bağlayıcı globulin (TBG), %10'u tiroit bağlayıcı prealbümin (TBPA), %20'si albüminle taşınır. T3'ün %77'si TBG, %8'i TBPA, %15'i albümine bağlı olarak taşınır (34). Bu taşıyıcı proteinlerdeki kalıtsal ya da edinilmiş değişiklikler, bağımsız olarak total T4 ve T3 serum seviyelerini değiştirir. TBG başta olmak üzere bağlayıcı proteinlerin konsantrasyonundaki değişiklikler T4 ve T3 konsantrasyonunda değişikliklere neden olur. TBG konsantrasyon artışı tiroit hormonlarında artışa, TBG eksikliği ise total T4 ve T3'te düşmeye sebep olmaktadır. Bu durumdan serbest tiroit hormonları etkilenmez. Bağlanma afiniteleri düşük olan albümin ve TBPA konsantrasyonlarındaki değişiklikler serum T4 düzeylerini daha az etkiler (32). Serbest hormon düzeylerinin yol gösterici değilse total hormon düzeyleri ölçülmelidir.

TEMED (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) tiroit testleri (51):

- TFT hakkında değerlendirme yapılırken, hastanın ilaç öyküsü ve içinde bulunduğu durum (kronik hastalık, stres, yoğun bakım şartları vs) mutlaka değerlendirilmelidir.
- TFT'nin değerlendirilmesinde TSH, sT3 ve sT4 kullanılmasını önermektedir.
- Laboratuvar materyallerine bağlı olarak sT4 ölçümleri farklılıklar gösterebilmektedir. Özellikle doğrudan sT4 ölçümünün yanıltıcı olabileceğini durumlar mevcuttur.
- Rutin ölçümlerle karar verilemeyen durumlarda sT4 ölçümünün altın standardı kabul edilen "sıvı kromatografi-kütle spektrometri" ve/veya "equilibrium dializi" yöntemi tavsiye edilir.
- Total fraksiyonlar bazı durumlarda fikir verseler de günlük rutin pratikte kullanımları maliyet/etkin değildir.
- Çoğu ilacın ve durumun TFT'ye etkisi, serbest tiroit hormon ve TSH düzeylerinin rutin ölçüm kalitesinin artması ile azalmıştır.

Tiroit Otoantikör Testleri (Anti-TPO ve Anti-TG Antikorlar)

Otoimmün tiroit hastalarında serumda genellikle yüksek tiroit otoantikör konsantrasyonları bulunur. Aile öyküsü olan hastalarda, primer hipotiroidizm ve/veya yaygın guatr nedeniyle otoimmün tiroiditten şüphelenildiğinde, lityum, amiodaron veya interferon kullanan hastalarda, infertilite ve başarısız tüp bebek öyküsü olanlarda antikör testleri yapılabilir (52). Graves hastalığı ve hashimoto hastalığı otoimmün tiroit hastalıklarının en sık görülenleridir. Bu antikörler ile hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların %95'i, Graves hastalığı

olan hastaların %50-85'inde pozitiflik saptanır. Bu pozitiflik genelde yaşam boyu sürer. Postpartum yada sessiz tiroiditlerde ise bu durum geçicidir (53). Nadir de görülse anti-TG ve anti-TPO, sağlıklı bireylerde de yüksek (%9-25) bulunabilir (54). Bu nedenle, otoimmün tiroiditin kesin tanısını koymak için tiroit ultrasonu gibi başka testler de gerekir (55). Genel olarak tetkik edilen hastalarda tiroit antikoru ölçülmesi gereken durumlar TSH>4mU/L olarak kabul edilir (41).

Anti- TPO ve anti -TG dışında kullanılan bir diğer antikor TSH reseptör antikorudur. TSH reseptör antikoru doğrudan tiroit fonksiyonunu uyarır ve TSH' nin biyolojik aktivitesini inhibe eder (56). TSH antikorları; pretibial miksödem, egzoftalmi (unilateral ekzoftalmi, ötiroid Graves hastalığı), non-otoimmün tirotoksikoz ayırıcı tanılarında kullanılır.

Tiroit İyot Metabolizmasını Yansıtan Testler

İyot-uptake (RAIU)

Tirotoksikoz nedenlerinin ayırıcı tanısında kullanılan İyod uptake'i için iyod 123 (I-123) en ideal izotoptur. Bazı farklar olsa da benzer davranışlar gösterdiği için I-131 ve teknesyum da uptake için kullanılır (37). Oral alındıktan sonraki 4- 6. Saatte ve 24.saatte iyod uptake oranları ölçülür (57). Yüksek RAIU görülen hastalıklar Graves hastalığı, toksik adenom, toksik multinodüler guatr, koryokarsinoma, TSH üreten tümördür. Düşük RAIU olan durumlar ise tiroditler, hipotiroidiler, iyod içeren madde kullanımı ve lityum, yüksek doz glukokortikoid, salisilatlar, amiodaron ve t3, t4 gibi ilaçların kullanımıdır (32).

Radyonüklid Görüntüleme (Sintigrafi)

Sintigrafi tiroit bezinin bölgesel ve total fonksiyonları hakkında bilgi verir. Ultrasona oranla nodül varlığını belirlemede daha az duyarlıdır. TSH değeri baskılı olan hastalarda nodül fonksiyonu hakkında değerlendirme yapılmasını sağlar. 1 cm'den büyük nodülleri olan kişilerde hipoaktif, normoaktif ve hiperaktif olarak sintigrafide görülür. Radyonüklid görüntülemenin benign-malign nodülleri ayırmada rolü sınırlıdır. Nodülleri çoğu hipopaktif (soğuk) olduğu için ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi gibi ek tetkikler gereklidir (34).

Tiroit Hormonların Metabolik Etkisini Değerlendiren Testler

Metabolik Hız

Tiroit hormonları ısı üretimini, enerji harcamasını arttırırlar, kalori alımı ve iştahın artmasına rağmen kilo kaybına neden olurlar. Isı üretimi direk ölçülemediği için oksijen tüketimi bazal metabolik hızdan hesaplanır. Ciddi hipotiroidide metabolik hız %40 civarında azalabilir, tirotoksik hastalarda %25-50 artabilir (34).

Biyokimyasal belirteçler

Biyokimyasal belirteçler başka bir hastalığın tanısı konurken tesadüfi tiroit disfonksiyonunu tespit etmede işe yarar. Tirotoksikozda osteokalsin, alkalen fosfataz, atrial natriüretik hormon, ferritin, von willebrand faktör artarken; LDL, kolesterol, lipoprotein a azalır. Hipotiroidide ise kreatin kinaz, LDL, kolesterol, lipoprotein a, plazma norepinefrin artarken, vazopressin azalır (32).

TİROİT FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Subklinik Hipotiroidi

Plazma fT4, fT3 seviyelerinin normal, TSH düzeyinin yüksek olduğu ve hipotiroidi klinik bulgularının olmadığı durumdur (58). Genel popülasyonda prevalansın %3,1-8,5 olduğu bildirilmiştir. Yaşla sıklığı artmakla birlikte kadın cinsiyette daha yaygın görülür (80). Subklinik hipotiroidizm, aşikâr hipotiroidi gelişmese de ateroskleroz, dislipidemi, kalp yetmezliği de dahil kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturabilmektedir (59). Ayrıca bu durum kalp debisini düşürdüğü için, böbrek yetmezliği olan hastalarda renal fonksiyonları kötüleştirebilir (60). TSH > 10 mIU/L ve T3 –T4 normal olan tüm hastalar tedavi edilmelidir. TSH: 4–10 mIU/L ve fT3, fT4 normal kişilerde; gebelik durumu var veya planlanıyorsa, ovulatuvar disfonksiyon ve infertilite varsa, tiroit antikorları pozitifse tedaviye başlanmalıdır (61).

Tedavi levotiroksin ile yapılır, 25–75 µg/gün gibi dozlar başlangıç için yeterlidir. İatrojenik hipertiroididen kaçınmak gerekir. Risksiz gençlerde TSH hedef değeri 0,5–2,5 mIU/L olarak belirlenebilir (62). Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, AF varlığında, ileri osteoporozu olanlarda TSH 1–4 mIU/L arasında tutulmaya çalışılmalıdır.

Tablo 1. Subklinik hipotiroidi nedenleri

Subklinik Hipotiroidi Nedenleri
• Kronik tiroidit (Hashimoto Tiroiditi)
• Geçirilmiş yada geçirilmekte olan diğer tiroiditler (subakut, sessiz, postpartum)
• Tiroit bezi hasarı (cerrahi, postablatif, radyoterapi)
• İlaçlar (Sülfonilüreler, amiodaron, radyokontrast ajanlar, lityum, IFN-a,)
• Aşıkâr hipotiroidinin yetersiz replasmanı
• İlfiltratif hastalıklar
• Santral hipotiroidi
• Toksik ajanlar (çevresel)

Hipotiroidi

Hipotiroidi, hormon üretiminin azalması ve bezin fonksiyonlarını yerine getirmemesi olarak tanımlanır (63). Kadınların %5-20'si, erkeklerin %3-8 civarı hipotiroididen etkilenmektedir (64). Vakaların %95'ini primer ve guatröz hipotiroidizm oluşturur (65).

Hastalar yorgunluk, hâlsizlik, kolay üşüme, kilo alma, efor dispnesi, algılama güçlüğü, kabızlık, cilt kuruluğu, unutkanlık, el- ayak içlerinin portakal rengi görünmesi, İşitmede azalma, ses kısıklığı, uyuşmalar, kramplar, kas ağrıları, eklem ağrısı, depresyon, puberte gecikmesi, menoraji ödem gibi şikayetlerle başvurabilir (51). Fizik muayenede soluk bir cilt, konstipasyon, derin tendon reflekslerinde azalma, kuru cilt, guatr, kuru ve kolay kırılabilen saçlar, kolay kırılan tırnaklar, bradikardi, ödem, hipotansiyon veya hipertansiyon, hareketlerde ve konuşmada yavaşlama görülebilir (66). Tedavi edilmeyen hipotiroidizm bilişsel bozukluklar, dislipidemi, hipertansiyon, infertilite ve nöromüsküler disfonksiyona neden olabilir (67).

Primer hipotiroidizm tiroit bezinin fonksiyonel yetersizliğine bağlı, sekonder hipotiroidizm TSH yetersizliğine bağlı ve tersiyer hipotiroidizm TRH yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Tersiyer ve sekonder hipotiroidizm, merkezi sinir sistemi kaynaklı olduğundan santral hipotiroidizm olarak da adlandırılır. Primer aşıkâr hipotiroidi ise serum sT4 düzeyi düşük, TSH yüksek görülür. Santral hipotiroidide ise serum sT4 düzeyi düşüktür ama TSH düzeyi buna uygun olarak yükselmemiştir (68).

Yenidoğan döneminde topuktan kan alarak plazma TSH düzeyini tespit edip hipotiroidiyi taramak çok önemlidir. Çünkü tedavi edilmeyen konjenital hipotiroidi, beyin hasarına yol açabilir (69).

Hipotiroidi tedavisinde tiroit hormon replasman preparatları kullanılır. Sentetik ürünler T3, T4 ve kombinasyonu şeklindedir. Mevcut tedavide sentetik T4 kullanılır. TSH normal

değerlere ulaşana kadar hastalar sıkı takip edilmelidir. İlk zamanlarda 4-6 haftada 1, sonrasında 6-12 aylık periyotlarla hastalar izlenmelidir (66).

Tablo 2. Hipotiroidizm nedenleri (65)

Santral (hipotalamik/hipofizer) hipotiroidi	
Fonksiyonel doku kaybı	Tümörler (kraniofarenjiom, hipofiz adenomu, disgerminom, gliom,, meningiom, metastazlar)
	Travma (kafa travması, radyoterapi, cerrahi)
	Vasküler (hemoraji, iskemik nekroz, hipofiz sapı etkilenmesi, internal carotid arter anevrizması)
	İnfeksiyonlar (tüberküloz, sifiliz, abse, toksoplazmoz)
	İnfiltratif (hemokromatozis, sarkoidoz, histiositozis,)
	Lenfositik hipofizit
	Konjenital (bazal ensefalosel, septooptik displazi, hipofiz hipoplazisi)
TSH sentez/salınım fonksiyonel bozuklukları	TRH reseptör geni, Pit-1, TSH beta mutasyonu
	İlaçlar (dopamine, glukokortikoidler, L-tiroksin kesilmesi)
Primer (tiroidal) hipotiroidizm	
Tiroit dokusunun kaybı	Kronik otoimmün tiroidit
	Geçici otoimmün tiroitit (sitokin bağımlı hipotiroidi, sessiz ve postpartum hipotiroidi)
	Cerrahi ve radyasyon (I-131 veya external ışınlanma)
	Subakut tiroidit, infiltratif ve infeksiyöz hastalıklar
	Tiroit disgenезisi
Tiroit hormon sentez/salınım fonksiyonel eksiklikleri	Tiroit hormon biyosentezinde konjenital defektler
	İyot eksikliği/fazlalığı
	İlaçlar; antitiroit ajanlar, guatrojenik kimyasallar, lityum
Tiroit dışı hipotiroidi	Tiroit hormon direnci

Subklinik hipertiroidizm

Subklinik hipertiroidizm, TSH düzeyi düşük iken, normal serbest T4 ve serbest T3 düzeyine karşın TSH düzeyinin düşük olmasıdır. Graves Hastalığı, toksik multinodüler guatr, toksik adenom gibi aşikar hipertiroidi ile aynı endojen sebepler neden olur (70).

Hastalık yaşlılarda, kadınlarda, sigara içenlerde, iyot eksikliği bölgelerinde yaşayanlarda, daha sık rastlanmaktadır (71). Özellikle yaşlı hastalarda subklinik hipertiroidinin mutlaka tedavi edilmesi gerekir. Çünkü kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı (KAH), atriyal fibrilasyon, sol ventrikül hipertrofisi ile kardiyovasküler mortalite riskini artırdığı, menopoz sonrası kadınlarda kemik mineral dansitesinde düşme ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda riski zaten artmış olan bu yaş grubunda disritmiler sebebiyle, atriyal fibrilasyon, serebrovasküler olay gibi durumların tetiklenmemesi adına subklinik hipertiroidi tedavi edilmelidir. Subklinik hipertiroidi saptanan hastalarda herhangi bir neden bulunamadıysa geçici durumlardan ayrımı için 1-3 ay sonra TFT tekrar bakılmalıdır. Eğer komplikasyon riski yüksekse, TSH 2-6 hafta içinde tekrar bakılmalıdır (72). Ayırıcı tanıda LT4 doz aşımı, santral hipotiroidi, ilaç etkileri, ötiroid hasta sendromu, gibi nedenler unutulmamalıdır (73).

Subklinik hipertiroidinin yıllık takiplerinde hastaların bir kısmının TSH seviyeleri normale dönerken (%5-12), bir kısmında aşikâr hipertiroidi gelişir (%0,5-7). Aşikar hipertiroidizm, TSH seviyeleri <0.01 mU/L olan olgularda daha sık görülür (74). Bu yüzden TSH <0,1 mU/L olan hastaların genellikle altta yatan tiroit hastalığı söz konusu olduğundan tedavi edilmesi önerilir. TSH 0,1-0,5 mU/L olan olgularda, mevcut kardiyovasküler hastalık, tiroit sintigrafisinde fokal artmış tutulum alanları, osteoporoz öyküsü yoksa düşük risk grubu olarak düşünülüp tedavisiz takip ve 6 aylık aralarla sT3, sT4 ve TSH ölçümleri yapılabilir. Gebeler haricindeki kalıcı subklinik hipertiroidi vakalarında iyot kısıtlaması yapılması önerilir. Tedavi aşikâr hipertiroidi ile aynıdır (75).

Hipertiroidi

Hipertiroidizm, tiroit bezinin fazla hormon üretmesi ile seyreden, tiroit bezi hastalığıdır. En sık nedeni Graves hastalığıdır (76). İyot eksikliği bölgelerinde ise en sık sebep toksik adenom ve toksik multinodüler guatr hipertiroidizmin önemli nedenleridir (77). Tirotoksikoz ise kaynağı fark etmeksizin tiroit hormon fazlalığını ifade eden genel bir terimdir (41).

Tirotoksikoz'da; tremor, sinirlilik, anksiyete, yorgunluk, halsizlik, uyku bozukluğu, konsantrasyon güçlüğü, çarpıntı, nefes darlığı, hiperdefekasyon, bulantı kusma, terlemede artış, adet düzensizliği, diplopi, retroorbital ağrı, göz kapaklarında şişme, iştah artışı olmasına rağmen kilo kaybı gibi semptomlar görülebilir (78).

Tablo 3. Tirotoksikoz nedenleri (65)

Baskılı serum TSH	
Normal veya artmış radyoaktif iyot alımı	Graves Hastalığı, toksik multinodüler guatr, toksik adenoma, hidatiform mol/koryokarsinom
Azalmış radyoaktif iyot alımı	Subakut tiroidit, sessiz tiroidit, postpartum tiroidit, tirotoksikoz factisia, struma ovarii, metastatik folikler karsinom
Normal veya artmış TSH	
TSH salgılayan hipofiz adenoma	
Tiroit hormon direnci	

Hipertiroidizm’de ilk istenecek tetkikler TSH ve sT4’tür. ST4’ün normal olması durumunda sT3 de bakılmalıdır. Tiroit bezinde üretimde artış söz konusu olduğunda T3 artışı Belirgin olup, tiroiditlerde T4 artışı ön planda olur. Otoimmün tiroidit düşünülen hastalarda tiroit otoantikörlerine bakılmalıdır. TRAb pozitifliği Graves hastalığı tanısını destekler. Faktisiyöz tirotoksikoz şüphesinde TG ölçümü yararlı olabilir (76).

Hipertiroidi tanısının laboratuvar olarak doğrulanmasının ardından ayırıcı tanı için tiroit sintigrafisi çekilmelidir. Sintigrafi, düşük tutulumlu tirotoksikoz (tiroiditler, eksojen tiroit hormon kullanımı) ile normal-yüksek tutulumlu hipertiroidizm (Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr, toksik adenoma) ayırıcı tanısında kullanılır. Tiroit ultrasonografisi, Graves hastalığı tanısında RAI uptake testi ile benzer hassasiyete sahiptir (78). Gebelik, emzirme gibi RAI uptake testinin kontrendike olduğu durumlarda tanıda ultrason ön plana çıkar (79).

Hipertiroidi tedavisinde amaç uygun bir şekilde ötiroidiyi sağlamaktır. Bunun için Graves hastalığına bağlı hipertiroidinin tedavisinde antitiroit ilaçlar, RAI tedavisi ve cerrahi kullanılmaktadır (80). Tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar başlıca metimazol, karbimazol ve propiltiourasil gibi tionamid grubu antitiroit ilaçlardır. Bu ilaçlar tiroit bezinde tiroit hormonu sentezini bloke ederler. PTU aynı zamanda T4’ün T3’e periferik dönüşümünü de inhibe eder (81). Gebelikte görülen hipertiroidi kalp yetersizliği, preeklamps, düşük, erken doğum, ölü doğum ve neonatal mortalite gibi komplikasyonlara sebep olabilmektedir (82). En iyi tedavi seçeneği yan etki azlığından dolayı tercihen PTU’dur (83). Bunun yanında semptomatik tirotoksikozu olan tüm hastalara beta adrenerjik blokaj önerilmektedir. Bu amaçla kullanılan propranolol kas güçsüzlüğü, kalp hızı, sistolik kan basıncı, tremor ve egzersiz intoleransında azalma sağlamaktadır (76).

TİROİT VE DİSLİPİDEMİ

Tiroit hormonu tüm sistemleri ve metabolik süreçleri etkilemektedir. Metabolik bozukluklar ve klinik belirtiler bu süreçler sonucunda oluşmaktadır. Protein, karbonhidrat ve lipid metabolizmaları üzerinde enerji kullanımını arttırarak etki etmektedir. Hipertiroidi de belirti ve bulgular genellikle geçici olmakla beraber klinik hipotiroidi de hiperlipidemi görülmekte ve kardiyovasküler sistem hastalıklarında risk artışları olabilmektedir (84). Ayrıca literatürde klinik hipotiroidinin sekonder hiperlipidemi nedenleri arasında yer aldığı da geçmektedir (85). Tiroit fonksiyon bozukluklarının lipid metabolizmasına olan etkileri olumsuz olup kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi de literatürde çok kez değerlendirilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden birisi olup KVH' ın etkisini en aza indirme, önleme ve bunlar etkisini ortadan kaldırmak için kişiye özgü ve toplum düzeyinde koruyucu hekimlik yapılması çok önemlidir (86). Korunma, hastalık etkisini azaltmada oldukça etkilidir. Yaşam tarzı değişikliği KVH' lerin en az %80' ini, bunun yanında kanserlerin %40' ını önleyerek diğer kronik hastalıklar için ek fayda sağlayabilir (87, 88).

PLAZMA ATEROJENİTE İNDEKSİ

Ateroskleroz gelişmesinde plazma lipitinin subintimal tabakaya göç etmesi önemli bir etkindir. Lipoprotein konsantrasyonu ile kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişki birçok kez incelenmiş olup toplam kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri iyi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri arasına alınmıştır. Düşük HDL seviyesi ve yüksek TG, kardiyovasküler hastalıkların güçlü belirteçlerindendir. TG seviyelerindeki artış, küçük yoğunluklu LDL (sdLDL) seviyesinde bir artışa neden olur ve sonunda kardiyovasküler riskte bir artış oluşur (89).

KVH tahminini kolaylaştırmak ve iyileştirmek için 'aterojenik indeksler' ön plana çıkmıştır. Bu oranlar, rutin analizlerle ölçülmesi zor olan risk faktörleri hakkında bilgi sağlayabilir ve lipit fraksiyonları arasındaki klinik ve metabolik etkileşimlerin tahmini daha iyi tespit edilebilir (90). Yapılan çalışmalarla plazma TG değerini HDL değerine bölerek bulunan sayının logaritmik dönüşümü ile elde edilen plazma aterojenite indeksi değerinin, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riski için iyi bir belirteç olabileceği belirlendi (91).

Plazma aterojenite indeksi (PAİ) desilitrede miligram şeklinde ölçülen plazma trigliserid (TG) düzeyinin yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyine oranının 10 tabanındaki logaritması $[\log (TG/HDL-K) \text{ oranı}]$ ile hesaplanır. PAİ, HDL-K ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-K partiküllerinin büyüklüğü ve kolesterolün fraksiyonel

esterifikasyonu ilişkilidir. Bu oran, aterojenik LDL-K ve HDL-K partiküllerinin varlığını, koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler riski yansıtır ve kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirirken ek yarar sağlar (91).

Tiroit hormonlarının majör olarak etkilediği sistemlerden biri de kardiyovasküler sistemdir. Bu nedenle subklinik ve aşikâr hipotiroidinin birçok kardiyovasküler etkileri vardır. Hipotiroidizm, dislipidemi, insülin direnci, vasküler endotelyal disfonksiyonu ve obeziteyi ağırlaştırarak kardiyovasküler hastalık riskini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (9, 10). Ancak subklinik hipotiroidinin klinik ve preklinik ateroskleroz üzerine etkilerini değerlendiren çalışma sayısı oldukça azdır. Plazma aterojenite indeksi (PAİ) kardiyovasküler hastalık ve subklinik hipotiroidizm arasındaki temel gösterge olarak kabul edilmektedir (11).



GEREÇ VE YÖNTEM

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi genel dahiliye polikliniğine, 01/06/2020-31/12/2020 tarihleri arasında başvuran 635 hasta çalışmaya uygunluk açısından retrospektif olarak taranmıştır (Tablo 5). James S. ve arkadaşlarının 2016 yılında subklinik hipotiroidi hastalarında plazma aterojenite indeksi' nin kardiyovasküler hastalık riski üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmaya göre yapılan power analizde etki büyüklüğü d: 0,588 alınarak %95 güç ve %5 anlamlılık düzeyi ile %10 hata payı da göz önünde bulundurulduğunda örneklem büyüklüğü 140 (70-70) hasta olarak hesaplandı. Hastaların dahil edilme kriterleri 18 yaş üstü olmak ve belirlenen tarihler arasından genel dahiliye polikliniğe başvurmak şeklinde belirlenmiştir. Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri ise gebelik ve herhangi bir maligniteye sahip olmak şeklindedir.

Çalışmaya alınma özelliklerini taşıyan ve dışlanma kriteri taşımayan 635 hastanın bilgileri retrospektif olarak tarandı ve veri eksikliği olmayan 372 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların değerlendirme sürecindeki akış şeması Tablo 5'te verilmiştir.

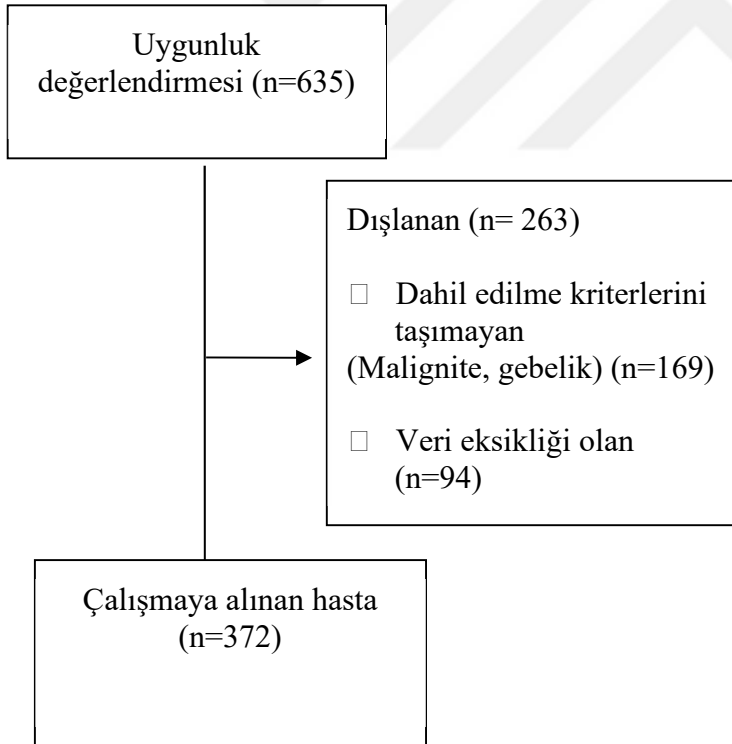
Bu çalışmanın yapılabilmesi için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan çalışma öncesi Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (TÜTF-BAEK 2021/198, 14/06) gerekli izin ve onay alınmıştır (Ek-1).

Hastalar temel olarak iki sınıflama ile değerlendirildi. İlkinde hastalar hipotiroidisi olanlar, hipertirodisi olanlar ve ötiroid olan hasta grubu şeklinde 3'e ayrılmıştır. Burada ötiroid hasta grubunu herhangi bir tiroit fonksiyon bozukluğu (TFB) olmayıp belirlenen tarihler arasında polikliniğe başvuran hastalardan oluşmaktadır. İkinci sınıflamada ise hastalar ötiroid hasta grubu ve herhangi bir TFB'ye sahip olma şeklinde sınıflandırılmıştır. Ardından son olarak PAİ'ne göre yüksek riskli ve düşük riskli olarak tüm hastalar iki grupta incelenmiştir. Bu

gruplamalarda yapılan ROC analizi sonuçlarındaki kestirim noktası olan $PAI > 0,45$ değeri baz alınmıştır.

Hastaların sosyodemografik özellikleri, tanıları, kronik hastalıkları ve TSH, T4, T3, Anti-TPO, Anti-TG, HDL, LDL, kolesterol, trigliserit, PAİ, üre, kreatinin, GFR olmak üzere laboratuvar değerleri retrospektif olarak taranıp ayrıntılı kaydedilmiştir. Hastaların boy ve kiloları taranıp vücut kitle indeksleri hesaplandı. Hesaplanan vücut kitle indeksleri < 18 ise zayıf, 18,5-24,9 arası normal, 25-29,9 arası kilolu, 30-39,9 arası obez, > 40 ise morbid obez olarak sınıflandırıldı. HDL ve trigliserit değerleri ile plazma aterojenite indeksleri hesaplandı. Hesaplama, TG'in HDL'ye oranı bulunup logaritmik transformasyon uygulanarak yapıldı. Bizim laboratuvarımızda TSH normal aralığı 0,3-5,33 mIU/L olarak kabul edilmiştir. Herhangi bir tiroit fonksiyon bozukluğu tanısı olmayan ve TFT' leri normal olan hastalar ötiroid olarak kabul edildi ve kontrol grubuna dahil edildi.

Tablo 5. Değerlendirme sürecindeki akış şeması



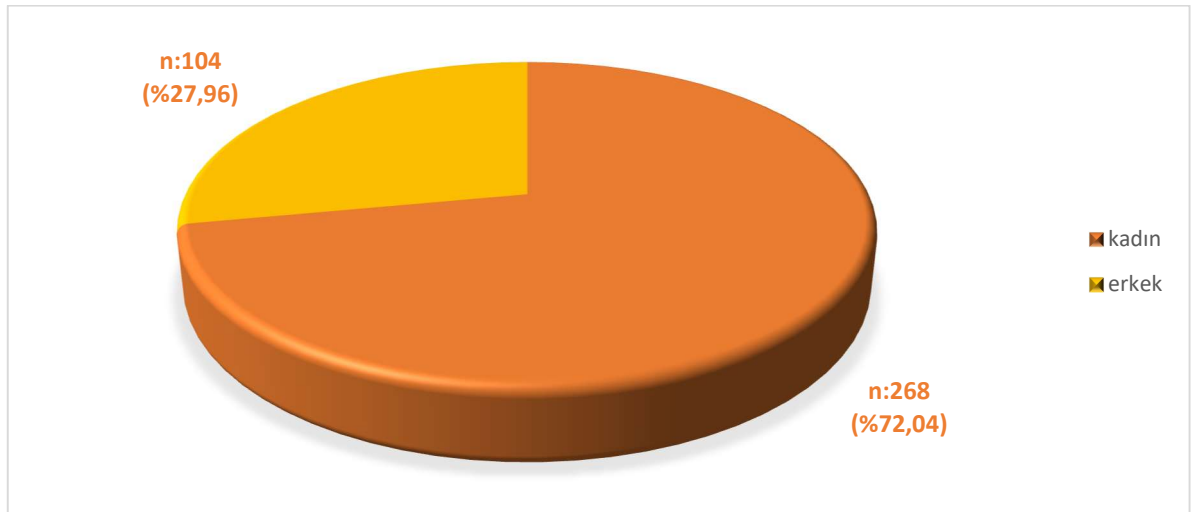
İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Normal dağılım varsayımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan değişkenler için Student-t testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla grup karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan değişkenler için tek yönlü varyans analizi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Nicel değişkenler arasındaki ilişkiler araştırılırken normal dağılıma uyan değişkenler için Pearson korelasyon katsayısı, normal dağılıma uymayan değişkenler için Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Nitel değişkenler arasındaki ilişkiler ise Pearson ki-kare testi ile araştırılmıştır. Nicel değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak normal dağılıma uyan değişkenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ortanca ve çeyrekler kullanılmıştır. Nitel değişkenler için ise sıklık ve yüzde verilmiştir. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. Tüm istatistiksel analizler TURCOSA (Turcosa Analytics Ltd Co, Turkey, www.turcosa.com.tr) istatistik yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

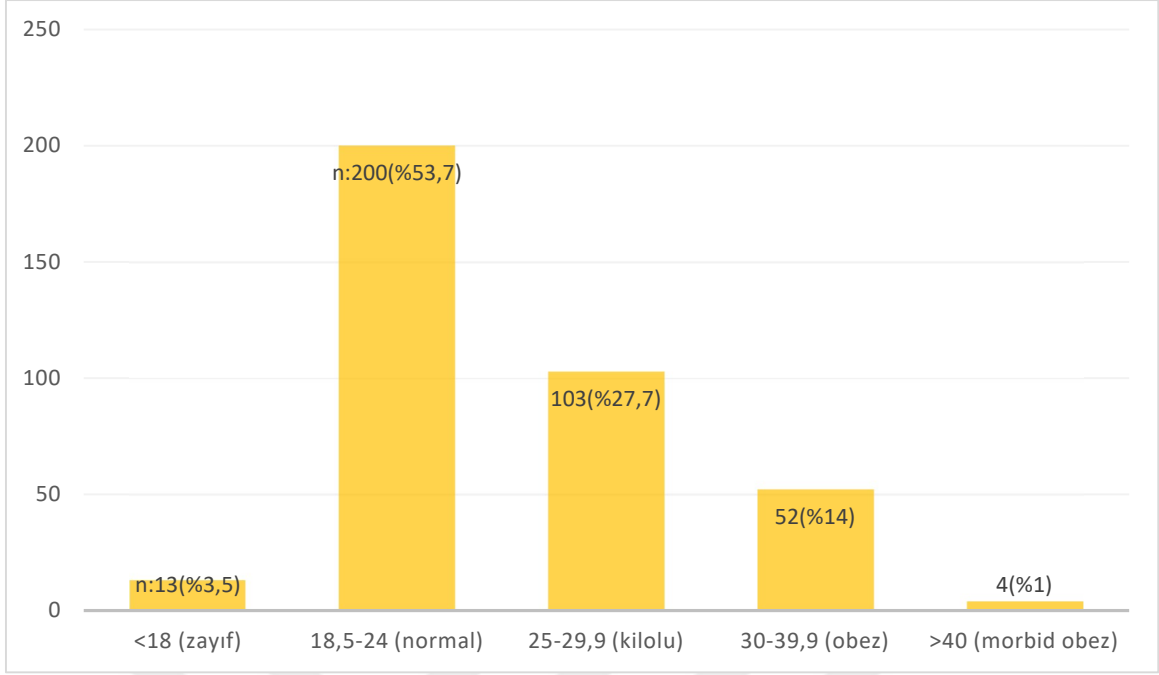
BULGULAR

TANIMLAYICI BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 372 hastanın sosyodemografik özellikleri incelendiğinde hastaların 268'i kadın (%72,04), 104'u (%27,96) erkekti (Şekil 1). Yaşlarının ortalaması $48,73 \pm 14,9$ idi. Boy uzunlukları ortalaması $167,91 \pm 6,8$ cm iken ortalama kiloları $69,08 \pm 14,5$ kg bulundu. Bu iki parametreden hesaplanan beden kitle indeksi (BKİ)'lerine bakıldığında ortalaması $24,44 \pm 4,7$ olup (Tablo 7); kişilerin %3,5'i zayıf, %53,7'si normal, %27,7'si kilolu, %14'ü obez, %1'i de morbid obez kategorisinde bulunmuştur (Şekil 2).



Şekil 1. Hastaların cinsiyetlerinin dağılımı



Şekil 2. Hastaların vücut kitle indeksi yüzdelerinin dağılımı

Tablo 7. Hastaların sosyodemografik özellikleri

	Ortalama±ss
Yaş	48,73±14,9
VKİ (kg/m²)	24,44±4,7
Kilo (kg)	69,08±14,5
Boy (cm)	167,91±6,8

VKİ: Vücut kitle indeksi

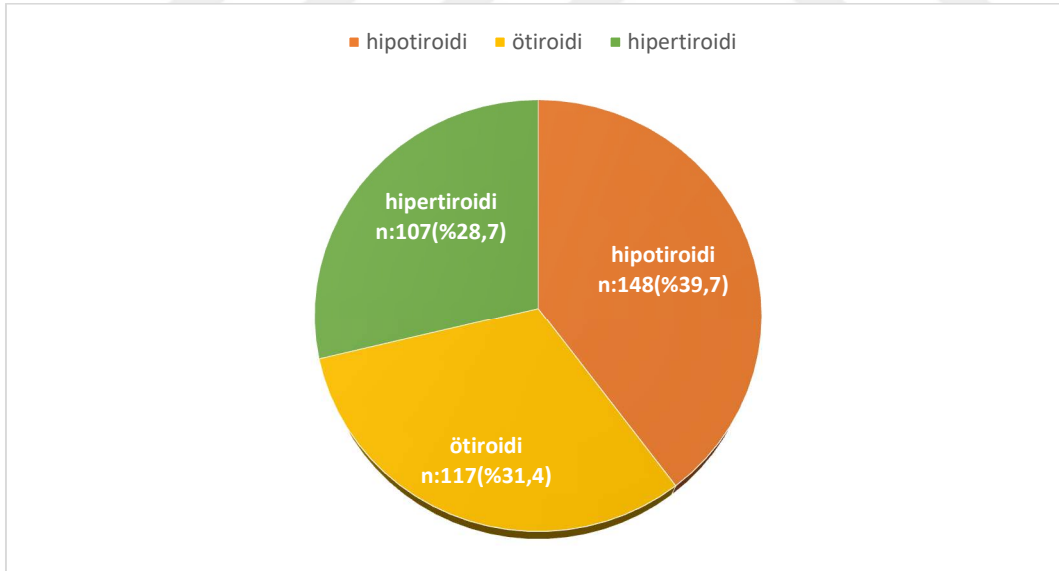
Klinik özellikler değerlendirildiğinde hastaların 112'sinde (%30,1) hipertansiyon (HT), 77'sinde (%20,6) diyabetes mellitus (DM), 38'inde (%10,) hiperlipidemi, 80'inde (%21,5) KAH, 5'inde (%1,3) kronik böbrek yetmezliği, 30'unda (%8) diğer başlığı altında topladığımız hastalıklar mevcuttu. Ayrıca hastaların 152'sinde (%40,8) sigara maruziyeti, 157'sinde (%42,2) alkol kullanımı vardı (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların kronik hastalıklarının ve sigara, alkol kullanımlarının dağılımı

	N (%)
Alkol	157 (42,2)
Sigara	152 (40,8)
Hipertansiyon	112 (30,1)
Koroner arter hastalığı	80 (21,5)
Diyabetes mellitus	77 (20,6)
Hiperlipidemi	38 (10,2)
Kronik böbrek yetmezliği	5 (1,3)
Diğer	30 (8)
Bir kişide birden fazla semptom olabileceği için yüzdelerin toplamı yüzde 100'ü geçmektedir.	

n: Hasta sayısı

Hastalar tiroit fonksiyon bozukluklarına göre sınıflandırıldığında 148 kişi (%39,7) hipotiroidi, 117 kişi (%31,4) ötiroidi, 107 kişi (%28,7) hipertiroidi olarak sınıflandırıldı (şekil 3).



Şekil 3. Hastaların tiroit fonksiyon bozukluklarına göre dağılımı

Hastaların laboratuvar değerleri istatistiksel olarak değerlendirildi. Tüm hastaların PAİ değerlerine bakıldığında ortalama olarak 0,4 olduğu görüldü. Diğer laboratuvar değerleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların laboratuvar değerleri

	Ortanca (min-max)
TSH (uIU/ml)	2,1 (0,9-3,6)
T4 (ng/dL)	0,86 (0,6-1,4)
T3 (pg/ml)	3,11 (2,6-3,8)
Anti- TPO (IU/mL)	1,4 (0,3-9,3)
Anti- TG (IU/MD)	0 (0-20)
HDL (mg/dL)	54 (46-61)
LDL (mg/dL)	125 (97-163,5)
Kolesterol (mg/dL)	152 (123-185)
Trigliserit (mg/dL)	133 (109,2-184,2)
PAİ	0,4 (0,3-0,5)
Üre (mg/dL)	18 (15-25)
Kreatinin (mg/dL)	0,76 (0,6-1)
GFR	100 (95-105)

TSH: Tiroid Stimulan Hormon, **Anti-TPO:** Tiroit peroksidaz antikor, **Anti- TG:** Tiroglobulin antikor, **HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein, **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein, **PAİ:** Plazma aterojenite indeksi

KARŞILAŞTIRMALI BULGULAR

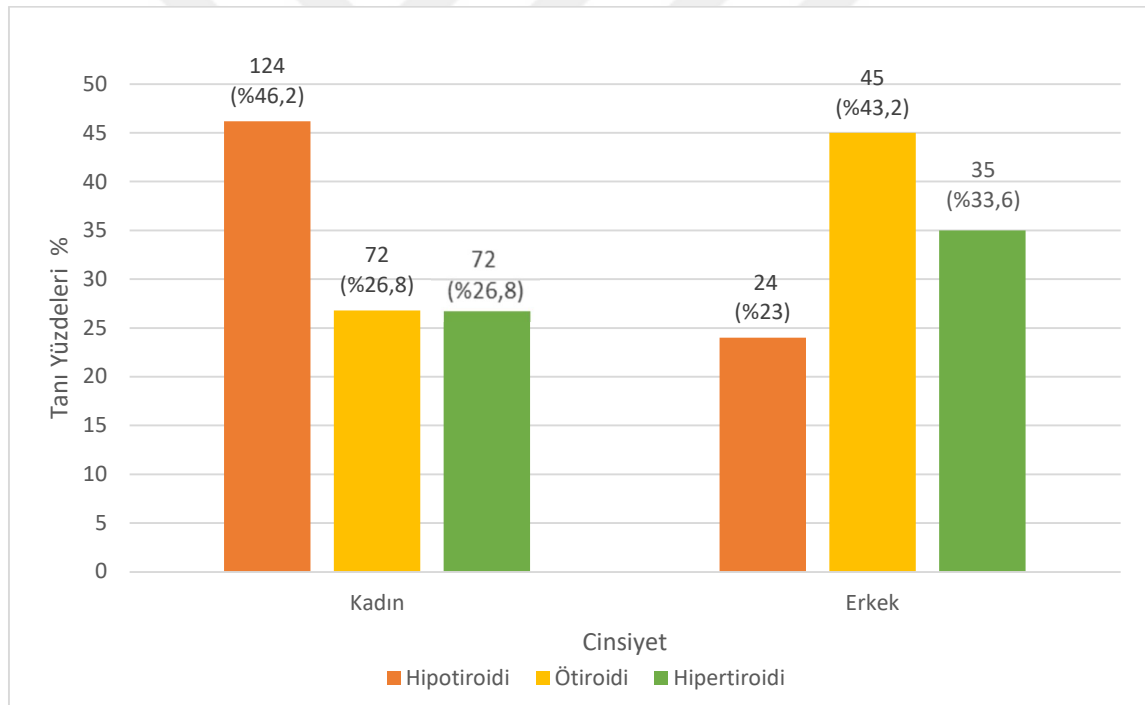
Çalışmada hastalar tiroit fonksiyon bozukluğuna göre 3 grupta incelenmiştir. Buna göre bakıldığında hipotiroidisi olan kişilerin yaş ortancası 50 (37,2-60), ötiroidisi olanların 51 (37,5-58), hipertiroidisi olanların 48 (40-61) bulunmuştur. Boylarına bakıldığında hipotiroidisi olanlarda ortalama 167 (162-172) cm, ötiroidisi olanlarda 165 (163,5-174) cm, hipertiroidisi olanlarda 168 (165-175) cm bulunmuştur. Kilolarına bakıldığında ortancaları sırasıyla 75 (67,2-84,2) kg, 65 (55,5-79,5) kg ve 60 (55-66) kg iken, VKİ'leri sırasıyla 27,15(23,6-30) kg/ m², 21,91 (20,2-26,3) kg/ m², 21,05 (20-22,8) kg/ m² bulunmuş olup, gruplar arasında VKİ açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 10). Bu farklılık çoklu karşılaştırma testlerinde hipotiroidi- ötiroidi (p<0,001), hipotiroidi- hipertiroidi (p<0,001), ötiroidi- hipertiroidi (p<0,022) olarak her üç grup arasında da anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 10. Tiroit fonksiyon bozukluğuna göre yaş, boy, kilo, VKİ karşılaştırmaları

	HİPOTİROİDİ (ortanca) (min-max)	ÖTİROİDİ (ortanca) (min-max)	HİPERTİROİDİ (ortanca) (min-max)	P değeri
Yaş	50 (37,2-60)	51 (37,5-58)	48 (40-61)	0,662
Boy (cm)	167 (162-172)	165(163,5-174)	168(165-175)	0,457
Kilo (kg)	75 (67,2-84,2)	65 (55,5-79,5)	60 (55-66)	<0,001
VKİ (kg/m²)	27,1 (23,6-30)	21,9 (20,2-26,3)	21 (20-22,8)	<0,001

VKİ: Vücut kitle indeksi

Hastaların tiroid fonksiyon bozukluklarına göre cinsiyetleri karşılaştırıldığında kadın hastaların büyük çoğunluğunun hipotiroidi tanılı (%46,2) olduğu, erkek hastaların ise en çok kontrol grubunda (%43,2) olduğu görülmüştür (Şekil 4).



Şekil 4. Tiroid fonksiyon bozukluğuna göre cinsiyet karşılaştırması

Hastaların cinsiyete göre sosyodemografik özellikleri, komorbiditeleri ve PAİ değeri karşılaştırıldığında erkek hastaların yaşı ve vücut kitle indeksi anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Cinsiyete göre PAİ değerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diğer kan değerlerinden TSH, LDL ve kolesterol değerleri kadın hastalarda, T3 değeri erkek hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Hastaların sigara ve alkol kullanımı değerlendirildiğinde kadınlarda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.

Komorbiditeler değerlendirildiğinde ise her iki cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Bağımsız değişkenlerle cinsiyetin karşılaştırılması

	Kadın (n:268)	Erkek(n:104)	
	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	P
Yaş	48,5 (39-58)	58 (36-62)	0,004
VKİ (kg/m²)	22,76 (20,2-27,5)	26,17 (21,4-28,7)	<0,001
PAİ (mg/dl)	0,4 (0,3-0,53)	0,4 (0,31-0,48)	0,739
TSH (U_{1u}/ml)	2,27 (1,1-2,6)	1,06 (0,5-2,6)	<0,001
T3 (pg/ml)	3,1 (2,5-3,9)	3,34 (2,9-3,8)	0,008
T4 (ng/dL)	0,9 (0,6-1,2)	0,8 (0,6-1,2)	0,406
HDL (mg/dL)	55 (47-61)	52 (42-60,7)	0,178
LDL (mg/dL)	131 (104-176,7)	107,5 (87-137,7)	<0,001
Kolesterol (mg/dL)	153,5 (121-188)	150 (124-184)	0,863
Trigliserit (mg/dL)	138,5 (110-189,7)	122,5 (105,5-160)	0,061
	n (%)	n (%)	P
Sigara	93 (%34,7)	59 (56,7)	<0,001
Alkol	102 (%38)	55 (%52,8)	0,009
KAH	54 (%20,1)	26 (%25)	0,307
Diyabetes mellitus	53 (%19,7)	24 (%23)	0,481
Hipertansiyon	73 (%27,2)	39 (%37,5)	0,053
Hiperlipidemi	20 (%7,4)	18 (%17,3)	0,005
KBY	4 (%1,4)	1 (%0,9)	0,690
Diğer	18 (%21,6)	12 (%11,5)	0,125

VKİ: Vücut kitle indeksi, **PAİ:** Plazma aterojenite indeksi, **TSH:** Tiroid Stimulan Hormon, **HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein, **LDL:** düşük yoğunluklu lipoprotein, **HT:**Hipertansiyon, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **n:** Hasta sayısı, **KBY:** Kronik böbrek yetmezliği

Tiroid fonksiyon bozuklukları ile vücut kitle indeksleri gruplandırılarak karşılaştırıldığında, zayıf kategorisindeki hastalardan 1 kişi (%7,6) hipotiroidi, 2 kişi (%15,3) ötiroidi, 10 kişi (%76,9) hipertiroidi, normal kategorisindeki 47 kişi (%23,5) hipotiroidi, 76 kişi (%38) ötiroidi, 77 kişi (%38,5) hipertiroidi, kilolu kategorisinde 61 kişi (%59,2) hipotiroidi, 25 kişi (%32,3) ötiroidi, 17 kişi (%16,5) hipertiroidi, obez kategorisinde 39 kişi (%75)

hipotiroidi, 10 kişi (%19,2) ötiroidi, 3 kişi (%5,7) hipertiroidi, morbid obez kategorisinde sadece 4 kişi ötiroidi grubunda bulunmuştır. Hipotiroidi hastaları hipertiroidi ve ötiroidi hastaları ile karşılaştırıldığında BKİ anlamlı oranda ($p<0,001$) yüksek bulunmuştır (Tablo 13).

Tablo 13. Vücut kitle indeksi gruplarına göre tiroit fonksiyon bozukluklarının karşılaştırması

VKİ	HİPOTİROİDİ n :148 n(%)	ÖTİROİDİ n :117 n(%)	HİPERTİROİDİ n :107 n(%)	p değeri
<18	1(7,6)	2 (15,3)	10 (76,9)	<0,001
18,5-24	47 (23,5)	76 (38)	77 (38,5)	
25-29,9	61 (59,2)	25 (32,3)	17 (16,5)	
30-39,9	39 (75)	10 (19,2)	3 (5,7)	
>40	0 (0)	4 (100)	0 (0)	

VKİ: Vücut kitle indeksi, **n:** Hasta sayısı

Hastaların sigara ve alkol kullanımı değerlendirildiğinde, hipotiroidi hastalarından 60 kişinin (%39,4), ötiroidi hastalarından 45 kişinin (%29,6), hipertiroidi hastalarından 47 kişinin (%30,9) sigara içtiği görülmüştür. Aynı şekilde hipotiroidi hastalarından 61 kişinin (%38,8), ötiroidi hastalarından 50 kişinin (%31,8), hipertiroidi hastalarından 46 kişinin (%29,2) alkol kullandığı tespit edilmiştir.

Hastaların kronik hastalıkları ayrıntılı incelendiğinde hipotiroidi hastalarının 33'ünde (%22,29) HT, 26'sinde (%17,56) DM, 32'sinde (%21,62) KAH, 10'unda (%6,75) hiperlipidemi görülmüştür. Ötiroidi hastalarına baktığımızda 47 kişide (%40,17) HT, 20 kişide (%17,09) DM, 23 kişide (%19,65) KAH, 19 kişide (%16,23) hiperlipidemi görülmüştür. Aynı şekilde hipertiroidi hastalarını incelediğimizde 32'sinde (%29,9) HT, 31'ünde (%28,97) DM, 25'sinde (%23,36) KAH, 9'unda (%8,41) hiperlipidemi görülmüştür. Grupların komorbiditeleri arasında istatistiksel değerlendirmesi tabloda gösterilmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. Hastalık grupları ile komorbidite ve alışkanlıkların karşılaştırılması

	HİPOTİROİDİ n :148 n(%)	ÖTİROİDİ n :117 n(%)	HİPERTİROİDİ n :107 n(%)	P değeri
Sigara	60 (40,54)	45 (38,46)	47 (43,92)	0,704
Alkol	61 (41,21)	50 (42,73)	46 (42,99)	0,951
Hipertansiyon	33 (22,29)	47 (40,17)	32 (29,90)	0,007
DM	26 (17,56)	20 (17,09)	31 (28,97)	0,043
KAH	32 (21,62)	23 (19,65)	25 (23,36)	0,796
Hiperlipidemi	10 (6,75)	19 (16,23)	9 (8,41)	0,031
KBY	2 (1,35)	0 (0)	3 (2,80)	0,191
Diğer	14 (9,45)	13 (11,11)	3 (2,80)	0,054

n: Hasta sayısı, **DM:** Diyabetes Mellitus, **KBY:** Kronik böbrek yetmezliği, **KAH:** Koroner arter hastalığı

Hastaların komorbiditeleri tiroit fonksiyon bozukluğu olup olmamasına göre karşılaştırıldığında hasta grupta kadın cinsiyetin, hiperlipideminin, hipertansiyonun istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta -kontrol gruplarının komorbiditelerinin karşılaştırılması

	Kontrol n :255 n(%)	Hasta (TFB) n :117 n(%)	p değeri
Kadın	72 (26,9)	196 (73,1)	0,002
Sigara	45 (%29,6)	107 (%70,4)	0,524
Alkol	50 (%32)	107 (%68)	0,888
KAH	23 (%28,8)	57 (%71,2)	0,557
Hiperlipidemi	19 (%50)	19 (%50)	0,009
DM	20 (%26)	57 (%74)	0,245
HT	47 (%42)	65 (%58)	0,004
KBY	0 (%0)	5 (%100)	0,127
Diğer	13 (%43,3)	17 (%56,7)	0,144

n: Hasta sayısı, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **DM:** Diyabetes Mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **KBY:** Kronik böbrek yetmezliği

Hastaların gruplara göre laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında, TSH, T4, T3, LDL, TG, kolesterol, PAİ değerlerinde anlamlı farklılıklar görülmüştür (Tablo 14). Bu anlamlı farklılıklar çoklu karşılaştırma testlerine göre bakıldığında hipotiroidi grubunda

TSH değerinin ötiroidi ve hipertiroidiye göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğunu görmekteyiz. T4 ve T3 değerlerinin de hipotiroidi grubunda ötiroidi ve hipertiroidi grubuna göre aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görölmüştür. Hastaların LDL, trigliserit ve kolesterol değerleri de hipotiroidide diğer iki gruba göre anlamlı oranda artış olduğu saptanmıştır.

Plazma aterojenite indeksi değerlendirildiğinde hipotiroidi hastalarının ötiroid ve hipertiroidi hastalarına göre PAİ değerinin anlamlı oranda ($p<0,001$) yüksek olduğu görölmüştür (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırması

	Hipotiroidi (ortanca) (min-max)	Ötiroidi (ortanca) (min-max)	Hipertroidi (ortanca) (min-max)	p değeri
TSH (uIU/ml)	3,6 (1,7-4,7)	1,4 (0,8-3,1)	1,4 (0,4-2,2)	<0,001
T4 (ng/dL)	0,7 (0,5-1,1)	0,8 (0,6-1,3)	1,1 (0,8-1,7)	<0,001
T3 (pg/ml)	2,7 (2,3-3)	3,2 (2,8-3,8)	4,1 (3,4-5,2)	<0,001
Anti-TPO (IU/mL)	1,9 (0,1-12,8)	2,9 (1,2-6,6)	0,5 (0-110,5)	<0,001
Anti- TG (IU/md)	0 (0-20)	0 (0-20)	0 (0-20)	0,310
HDL (mg/dL)	54 (45 -60)	54 (47,5-60)	53 (45-65)	0,603
LDL (mg/dL)	160 (122,5-190)	91 (63-132)	119 (105-138)	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	180 (148,2-204)	112 (105-124)	135 (109-174)	<0,001
Kolesterol (mg/dL)	180 (144,7-210)	124 (120-150)	150 (130-180)	<0,001
PAİ (mg/dL)	0,5 (0,4-0,6)	0,3 (0,2-0,3)	0,3 (0,2-0,5)	<0,001
Üre (mg/dL)	17 (15-21)	21 (17-31)	16 (12-24)	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,6 (0,6-0,9)	0,6 (0,5-0,9)	0,8 (0,6-1,1)	0,041
GFR	100 (95-110)	98 (92,5-100)	100 (95-107)	0,012

TSH: Tiroid Stimulan Hormon, **Anti-TPO:** Tiroit peroksidaz antikoru, **Anti- TG:** Tiroglobulin antikoru, **HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein, **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein, **PAİ:** Plazma aterojenite indeksi

Hastaları iki grupta incelediğimizde herhangi bir tiroit fonksiyon bozukluğu olmayan kontrol grubuna göre, hasta olan grubun PAİ değeri, VKİ, TSH değeri, LDL, kolesterol ve trigliserit istatistiksel olarak anlamlı oranda ($p<0,001$) yüksek bulunmuştur. Bunun tam tersi T4 ve T3 değeri de kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (Tablo 17).

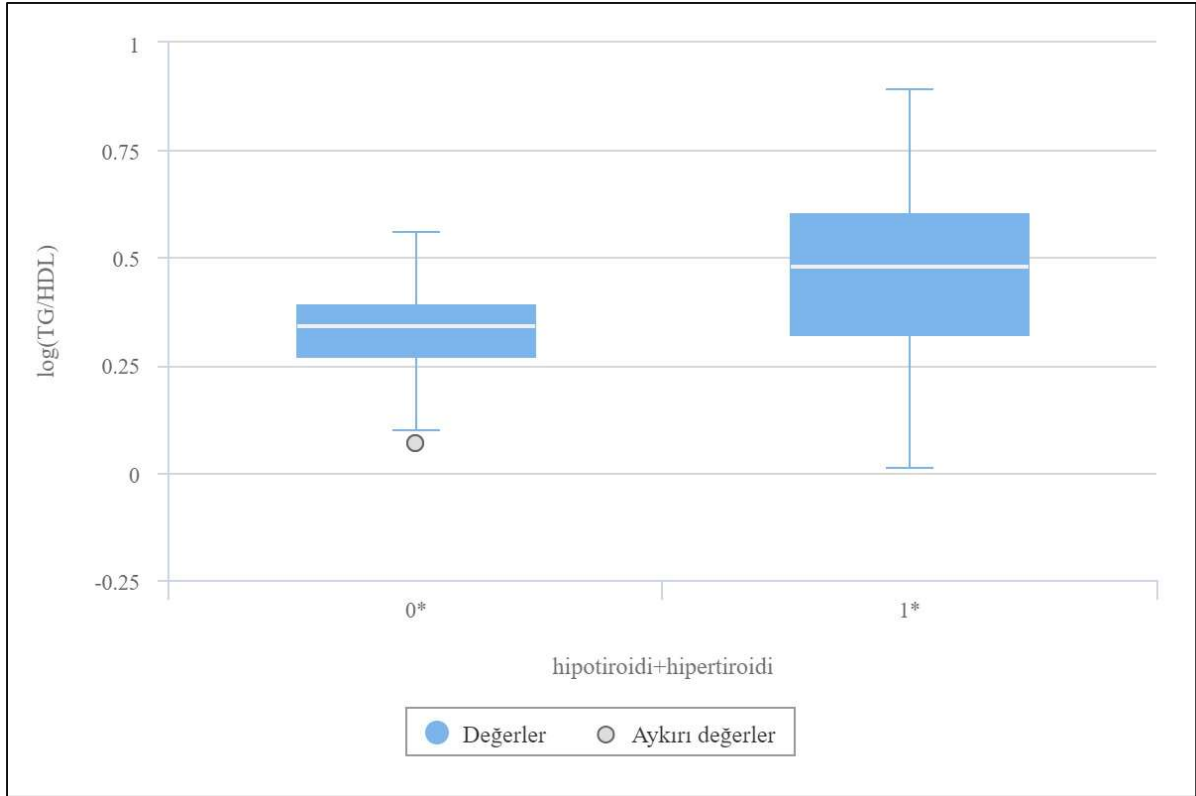
Tablo 17. Hasta-kontrol gruplarına göre karşılaştırma

	Kontrol n: 255 ortanca (min-max)	Hasta n:117 ortanca (min-max)	P değeri
Yaş	51 (37,5-58)	49 (38-60)	0,512
Boy	165 (163,5-174)	167 (164-174)	0,497
Kilo	65 (55,5-79,5)	68 (58-80)	0,053
VKİ (kg/m²)	21,9 (20,2-26,3)	23,7 (20,8-28,4)	0,012
TSH (uIU/ml)	1,4 (0,8-3,1)	2,2 (0,9-3,9)	0,014
T4 (ng/dL)	0,8 (0,6-1,3)	0,9 (0,6-1,4)	0,490
T3 (pg/ml)	3,2 (2,8-3,8)	3 (2,5-3,9)	0,041
Anti- TPO (IU/mL)	2,9 (1,2-6,6)	1 (0-15,5)	<0,001
Anti- TG (IU/MD)	0 (0-20)	0 (0-20)	0,344
HDL (mg/dL)	54 (47,5-60)	54 (45-61)	0,505
LDL (mg/dL)	91 (63-132)	134 (110-178)	<0,001
Kolesterol (mg/dL)	124 (120-150)	169 (135-190)	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	112 (105-124)	160 (119-199)	<0,001
PAİ	0,34 (0,27-0,39)	0,48 (0,32-0,6)	<0,001
Üre (mg/dL)	21 (17-31)	17 (14-21)	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,7 (0,6-0,9)	0,8 (0,6-1,1)	0,062
GFR	98 (92,5-100)	100 (95-108)	0,003

VKİ: vücut kitle indeksi, **TSH:** Tiroid Stimulan Hormon, **Anti-TPO:** Tiroit peroksidaz antikoru, **Anti- TG:**

Tiroglobulin antikoru, **HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein, **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein, **PAİ:** Plazma aterositenite indeksi, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı

Hipertiroidi tanısı olan hastaların PAİ değerleri incelendiğinde, hipertiroidisi olan grup ile olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p: 0,605$) saptanmamıştır (Sağlam grup: ortanca 0,4(0,32-0,52)) (Hasta grup: 0,35(0,29-0,53)) (Şekil 5).



Şekil 7: PAİ (log (TG/HDL)) ile Hipotiroidi+Hipertiroidi (Tiroid fonksiyon bozukluğu olan grup) Durumu Arasındaki Box-Plot Grafiği

Hastaları tiroit fonksiyon bozukluğu olanlar şeklinde sınıflandırdığımızda, herhangi bir tiroid fonksiyon bozukluğu olmayan gruba göre aterojenite indeksleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı oranda ($p<0,001$) yüksek bulunmuştur (Sağlam grup: ortanca: 0,34 (0,27-0,39)) (Hasta grup: 0,48(0,32-0,6)) (Şekil 6).

Hastaların plazma aterojenite indeksleri ile VKİ'leri karşılaştırıldığında, VKİ normal aralıkta olan hastaların PAİ değerinin kilolu ve obez olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olduğu görülmüştür (Tablo 18).

Tablo 18. Plazma aterojenite indeksi ve vücut kitle indeksi karşılaştırması

VKİ	PAİ (Ortanca) (min-max)	p değeri
<18	0,53 (0,22-0,78)	p<0,001
18,5-24,9	0,32 (0,25-0,46)	
25-29,9	0,48 (0,29-0,64)	
30-39,9	0,49 (0,4-0,56)	
>40	0,44 (0,44-0,44)	

VKİ: Vücut kitle indeksi, **PAİ:** Plazma aterojenite indeksi

Korelasyon analizi yapıp parametreler karşılaştırıldığında PAİ (log (TG/HDL)) ölçümü ile LDL (r: 0,332), kolesterol (r: 0,3455), trigliserit (r: 0,798), kilo (r: 0,2784), VKİ (r: 0,3143) ölçümleri arasında pozitif yönlü ilişki(p<0,001); T3 (r: -0,291), HDL' de (r:-0,5803) ölçümü ile arasında negatif yönlü ilişki bulundu (p<0,001). Buna ek olarak TSH (r:0,1472) ve anti-TG' nin (r:0,1511) pozitif yönlü; T4 (r: -0,1037)'ün negatif yönlü ilişkisi çok zayıf olarak değerlendirilmiştir. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 19).

Tablo 19. Aterojenite İndeksi ile Diğer Laboratuvar Parametrelerinin Korelasyon Analizi

		PAİ
TSH (uIU/ml)	p r	0,004 0,1472
T4 (ng/dL)	p r	0,046 -0,1037
T3 (pg/ml)	p r	<0,001 -0,291
Anti-TPO (IU/mL)	p r	0,106 0,0925
Anti-TG (IU/MD)	p r	0,008 0,1511
HDL (mg/dL)	p r	<0,001 -0,5803
LDL (mg/dL)	P r	<0,001 0,332
Kolesterol (mg/dL)	p r	<0,001 0,3455
Trigliserit (mg/dL)	p r	<0,001 0,798
Üre (mg/dL)	p r	0,038 0,1076

Tablo 19 (Devam). Aterojenite İndeksi ile Diğer Laboratuvar Parametrelerinin Korelasyon analizi

		PAİ
Kreatinin (mg/dL)	p r	0,634 0,0247
GFR	p r	0,123 0,0801
Yaş	p r	0,643 0,0241
Boy	p r	0,876 0,0081
Kilo	p r	<0,001 0,2784
VKİ	p r	<0,001 0,3143

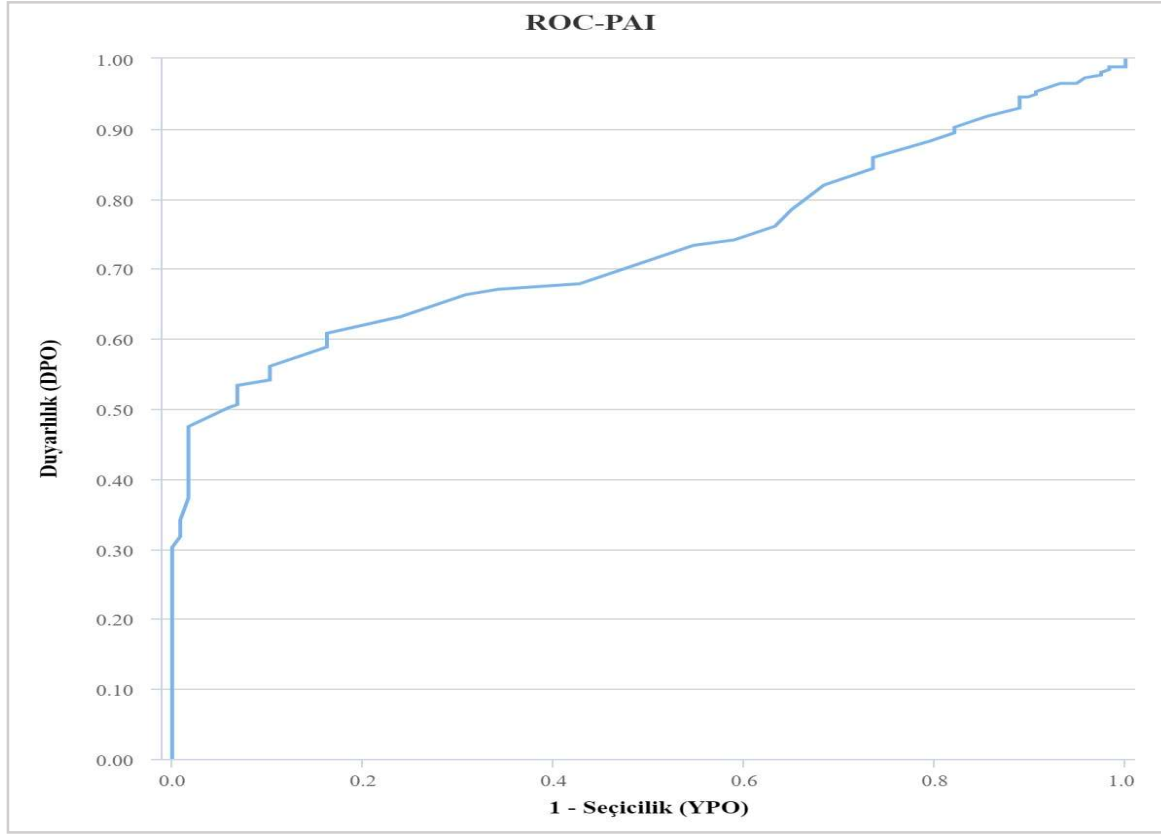
TSH: Tiroid Stimulan Hormon, **Anti-TPO:** Tiroit peroksidaz antikor, **Anti-TG:** Tiroglobulin antikor, **HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein, **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein, **PAİ:** Plazma aterojenite indeksi, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı, **VKİ:** Vücut kitle indeksi

Tanısal performansı değerlendirmek amacıyla tüm hastalarda ROC analizleri yapıldı ve çalışmamızdaki kesim noktası, duyarlılık ve özgüllük değerlendirildi (Şekil 8). PAİ için kesim noktası > 0,45 olarak sensitivite % 53, spesifite % 93 olarak hesaplandı (Tablo 20).

Tablo 20. ROC curve ve PAİ için cut-off değerleri

	EAA (%95) GA	Cut-off (kesim) Değeri	Sensitivite	Spesifite	P değeri
PAİ	0,73(0,68-0,77)	>0,45	% 53	% 93	<0,001

PAİ: Plazma aterojenite indeksi, **EAA:** Eğri altında kalan alan, **GA:** Güven aralığı



Şekil 8. Plazma aterojenite indeksi (PAI) için ROC eğrileri

Yapılan bazı çalışmalarda 0,11-0,24 değerleri baz alınarak düşük-orta-yüksek risk sınırlaması yapılmış ancak hasta gruplarımız farklı olması nedeniyle o sınır değerler kullanılmadı. Yapılan ROC analizi sonucunda elde edilen 0,45 indeks değeri çalışmamızda sınır değer olarak kabul ettik. 0,45 değerinin üzerinde olanlara yüksek riskli hasta, altında olanları düşük riskli hasta grubu olarak kabul ettik. Bu iki grup arasında tekrar analizler yapıldı (Şekil 8).

Tablo 21: PAİ risk sınıflamasına göre hastaların karşılaştırılması

	Düşük riskli (pai≤0,45) N=232 (%)	Yüksek riskli (pai>0,45) N= 140 (%)	P değeri n(%)
Yaş	49,5(38,25-60)	50 (38,25-58)	0,825
Kadın	156 (%67,24)	112 (%80)	0,008
VKİ	21,91 (20,2-26,45)	26,33 (22,63-28,73)	<0,001
Sigara	93 (%40,08)	59 (%42,14)	0,696
Alkol	98 (%42,24)	59 (%42,14)	0,989

Tablo 21 (Devam). PAİ risk sınıflamasına göre hastaların karşılaştırılması

	Düşük riskli (pai≤0,45) N=232 (%)	Yüksek riskli (pai>0,45) N= 140 (%)	P değeri n(%)
KAH	38 (%16,37)	42 (%30,00)	0,002
TFB	123 (%53,01)	132 (%94,28)	<0,001
DM	33 (%14,22)	44 (%31,42)	<0,001
HT	66 (%28,44)	46 (%32,85)	0,369
TSH	2,07 (0,88-3,1)	2,27 (1,17-4,1)	0,019
T4	0,86 (0,6-1,4)	0,87 (0,6-1,4)	0,753
T3	3,2 (2,7 – 4,5)	2,9 (2,5-3,49)	<0,001
KOLESTEROL	139 (120-173,75)	180 (149,25-199)	<0,001
LDL	110 (90-133)	159 (128-190)	<0,001

VKİ: Vücut kitle indeksi, **HT:**Hipertansiyon, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **n:** Hasta sayısı, **TFB:** Tiroid fonksiyon bozukluğu, **DM:** Diyabetes Mellitüs, **TSH:** Tiroid Stimulan Hormon, **LDL:** düşük yoğunluklu lipoprotein,

Yapılan analizlerde yüksek riskli hasta grupta anlamlı olarak TFB olan hastalar daha fazla olarak görüldü ($p<0,001$). Ayrıca yüksek riskli grupta KAH, kadın cinsiyet, DM oranları da anlamlı olarak daha fazla saptandı. Laboratuvar değerlerinde ise TSH, T3, total kolesterol ve LDL değerleri de anlamlı olarak yüksek riskli hasta grubunda fazla çıkmıştır.

Yüksek riskli grupta TFB olan hastalar daha fazla çıkmasından dolayı tanısız değerlendirmede bağımsız prediktörler değerlendirildi (Tablo 22). 3 farklı model üzerinden çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizleri yapıldı. Birinci modelde tüm değişkenlerin tek değişkenli model olarak regresyon analizi yapıldı. İkinci modellemede tüm değişkenler çok değişkenli model olarak aynı anda regresyon yapılarak değerlendirildi. Son olarak üçüncü modellemede ise sadece ilk iki modellemedeki anlamlı çıkan prediktör durumlar dahil edilerek analizler yapıldı. Sonuç olarak TFB, DM, VKİ, kolesterol ve LDL yüksek riskli hastaları ($PAİ>0,45$) ön gördürmede bağımsız değişkenler olarak karşımıza çıkmıştır.

Tablo 22. Yüksek riskli grup açısından değerlendirilen lojistik regresyon analizi

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Adımsal Model-1			Çok Değişkenli Adımsal Model-2		
Değişken	OR	95% CI	P	OR	95% CI	p	OR	95% CI	P
Cinsiyet (kadın)	0,51	0,31-0,34	0,008	0,71	0,34-1,46	0,360	-	-	-
Yaş	1,00	0,98-1,01	0,825	0,99	0,97-1,01	0,337	-	-	-
HT	1,23	0,78-1,93	0,369	0,98	0,41-1,86	0,740	-	-	-
Sigara	1,08	0,71-1,66	0,696	0,97	0,54-1,74	0,920	-	-	-
DM	2,76	1,65-4,61	<0,001	6,09	2,62-14,11	<0,001	5,06	2,48-1,34	<0,001
Alkol	0,99	0,65-1,52	0,985	0,95	0,53-1,70	0,865	-	-	-
TFB	14,6	6,84-31,22	<0,001	12,59	4,84-32,74	<0,001	10,64	4,55-25,03	<0,001
VKİ	1,10	1,05-1,15	<0,001	1,11	1,03-1,19	0,002	1,11	1,04-1,17	<0,001
TSH	1,04	0,97-1,11	0,19	0,96	0,89-1,05	0,435	-	-	-
T4	0,98	0,74-1,29	0,905	1,52	0,92-2,53	0,100	-	-	-
T3	0,76	0,63-0,93	0,008	0,82	0,63-1,08	0,164	-	-	-
Kolesterol	1,01	1,01-1,02	<0,001	1,01	1,00-1,01	0,006	1,00	1,00-1,01	0,014
LDL	1,02	1,01-1,02	<0,001	1,01	1,01-1,02	<0,001	1,02	1,01-1,02	<0,001

VKİ: Vücut kitle indeksi, **HT:**Hipertansiyon, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **n:** Hasta sayısı, **TFB:** Tiroid fonksiyon bozukluğu, **DM:** Diyabetes Mellitüs, **TSH:** Tiroid Stimulan Hormon, **LDL:** düşük yoğunluklu lipoprotein

TARTIŞMA

Kronik hastalıklar, birinci basamakta sık karşılaştığımız hastalıklardır. Düzenli takip ve yüksek farkındalık düzeyine sahip olmamız hastaların yaşam standartlarını ve hastalığın seyrini etkilemektedir. Tiroit fonksiyonlarını ve lipid değerlerini laboratuvar parametreleri ile değerlendirmek oldukça kolay ve ulaşılabilir bir yöntemdir. TFB' nin lipid metabolizmasını etkilediği, sonucunda da ateroskleroz gelişimini etkileyebildiği bulunmuştur (86).

Literatürde aterojenite indeksinin değerlendirilmesi ateroskleroza yatkınlığı göstererek hesaplandığı hastalık grubundaki KVH riskini gösterebileceği çalışmalarca belirtilmiştir (91). Pratik olarak hesaplanabilen bu oranın gerçek yaşamda da kullanılabileceği ve hastaların risk değerlendirmelerine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda 372 kişi üzerinden tiroit fonksiyon bozukluğu olan hastaların olmayanlara göre sosyodemografik özellikleri ve geriye yönelik kan değerleri incelenerek aterojenite indeksleri hesaplanmış ve bu hasta grubundaki farklılıklar açısından birinci basamak sağlık hizmetlerinde uygulanabilirliğine yönelik değerlendirme yapılmıştır.

Tiroid hastalıkları doğumdan itibaren her yaşta görülebilen ve takip etmemiz gereken bir hastalık grubudur. Hipotiroidi görülme sıklığı 1.000'de 0,3-1,5 olup en sık 30-50 yaş arası kadınlarda görülür. Hipertiroidi de benzer şekilde 20-40 yaş arasında daha sık görülür (51). Bizim çalışmamızda da hastaların yaş ortalaması $48,73 \pm 14,9$ yıl idi. Çelik ve ark.'nın tiroit fonksiyon bozukluğu ile ilgili yaptığı çalışmada katılımcıların yaş ortalaması $45,6 \pm 17,6$ [18-78] olarak hesaplanmıştır (92). Gruplara ayırdığımızda hipotiroidi ve hipertiroidi grubunun kontrol grubuna göre yaşları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Batman ve ark.'nın yaptığı ağır hipotiroidizmli hastalarda aterojenite indeksi değerlendiren çalışmasında da

hipotiroidi grubunun yaş ortalaması 47.1 ± 16.6 yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması 49.4 ± 6.4 yıl olarak saptanmış olup anlamlı fark saptanmamıştır (93). Bizim çalışmamız da dahil tiroit fonksiyon bozukluğu veya tiroit hastalıklarını değerlendirmek için yapılan birçok çalışmada hastaların yaş ortalamalarının benzer olduğu ve hasta grubun yüksek oranla kadın olduğu görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen grubun boy ve kilolarından hesaplanan VKİ'lerine bakıldığında %53,7'si normal kategorisinde, takiben %27,7'si kilolu kategorisinde bulunmuştur. Gruplandırıdığımızda ise çoklu karşılaştırma testlerinde hipotiroidi grubunun çoğunluğunun kilolu kategorisinde (%59,2) olduğu ve bu grubun VKİ'si, hipertiroidi ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Türker ve ark.'nın tiroit hastalıkları ile ilgili çalışmasında da hipotiroidisi olan kadın hastaların çoğunluğu kilolu ve obez hasta grubunda olup %40'ında metabolik sendrom bulunmuştur (94). Çelik ve ark.'nın ve Batman ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamızın aksine kontrol grubu ve hipotiroidi grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır (92, 93). Hipotiroidi gibi metabolizma üzerinde etkili olan endokrin sistem bozukluklarında kilo artışı beklediğimiz bir durumdur. Bunun sebebinin tiroit hormonlarının termogenez üzerindeki etkisi, hipotalamo-hipofizer sisteme olan etkisi ve istirahatte enerji tüketiminde azalma gibi etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (95). Yapılan çalışmalarda VKİ ile TSH arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir, ancak morbid obezlerde TSH'ın normal bireylere göre hafif yüksek olduğu saptanmıştır (96). Bizim çalışmamızda da hipotiroidi hastaları kilolu grupta yüksek saptanmış ancak morbid obez grubunda anlamlı bir yükseklik gözlenmemiştir.

Toplam hasta popülasyonunu değerlendirdiğimizde, hastaların kronik hastalıkları HT, KAH ve DM şeklindedir. Hastaları hipotiroidi, hipertiroidi ve ötiroid (kontrol) olarak üç grupta değerlendirdiğimizde HT ve hiperlipidemi ötiroid grupta; DM, hipertiroidide yüksek saptanmıştır. Çelik ve ark.'nın yaptığı çalışmada da hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (92).

Çalışmamızda hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde LDL, trigliserit ve kolesterol değerlerinin hipotiroidi grubunda anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde de bizim çalışmamıza benzer olarak Batman ve ark.'ın çalışmasında da PAİ değeri, LDL, kolesterol ve trigliserit düzeyleri ağır hipotiroidi grubunda anlamlı olarak ($p < 0.001$) yüksek gözlemlendi (93). Hastaları herhangi bir tiroit fonksiyon bozukluğu olanlar ve olmayanlar şeklinde iki grupta incelediğimizde de hasta olan grubun PAİ değeri, VKİ, TSH değeri, LDL, kolesterol ve trigliserit istatistiksel olarak anlamlı oranda ($p < 0,001$) yüksek bulunmuştur. Bunun tam tersi T4 ve T3 değeri de kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek

bulunmuştur. Madhura ve ark.'nın yaptığı çalışmada hipotiroidisi olan grupta trigliserit anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (97). Ayrıca Lu ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde hipotiroidili hastalarda trigliserit yüksekliği gözlenmiştir (98). Hipotiroidizm ile dislipidemi arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmada da hipotiroidisi olan hastaların %30'unda artmış LDL ve kolesterol seviyeleri gözlenmiştir (99). Bizim çalışmamızda da bulduğumuz trigliserit, LDL ve kolesterol yüksekliği literatürdeki bu çalışmalar ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Hastaların PAİ değerleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yaman ve ark'ın ülseratif kolitli hastalarda PAİ değerlendiren çalışmasında, cinsiyete göre PAİ değerlendirmesinde erkek cinsiyette PAİ istatistiksel olarak ($p<0,005$) daha yüksek bulunmuştur (100). Sigaranın metabolik sendrom ve PAİ üzerine etkisini inceleyen başka bir araştırmada da PAİ bizim çalışmamızın aksine erkeklerde istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (101). Bu farklılığın çalışmamızdaki cinsiyet eşitsizliğinden ve çalışmalardaki ilgili hastalıkların cinsiyet sıklıklarındaki farklılıklardan kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Hipotiroidinin dislipidemi yoluyla ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylarda artışa neden olduğu daha önce yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (102). Çalışmamızda plazma aterojenite indeksine üç grupta bakıldığında hipotiroidi hastalarında, literatür ve teorik bilgilere benzer olarak ötiroid ve hipertiroidi hastalarına göre anlamlı oranda ($p<0,001$) yüksek olduğu görülmüştür. Sigal ve ark.'nın yaptığı çalışmada tiroidektomi yapılan hipotiroidili hastalarda, ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olarak PAİ'nin yüksek olması nedeniyle, hastaların KAH düşünülerek ele alınması ve hatta gerektiğinde koagülasyon tedavilerinin de düşünülmesi önerilmiştir (103). Bu nedenle hastaların risk durumları için değerlendirme yapılırken PAİ'ninde göz önünde bulundurularak belki de antiagregan tedavilerin bu hastalık gruplarında da ihtiyaç olabileceği düşünülebilir.

Hipotiroidi tanımlı hastalar diğerleri ile karşılaştırıldığında PAİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p<0,001$) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi James ve ark.'nın yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidizm ve ötiroid hasta grubunun ortalama PAİ değerleri incelendiğinde, hipotiroidi grubunda PAİ istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (12). Aynı şekilde Madhura ve ark.'nın yaptığı çalışmada da subklinik hipotiroidizme sahip hasta grubunun ötiroid hasta grubuna göre PAİ değeri anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (97). Hipertiroidisi olan hastalar değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p: 0,605$) bulunamamasına rağmen hastaları tiroit fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan şeklinde sınıflandırdığımızda ise hastalık olan grupta yine istatistiksel olarak

anlamli oranda yu'ksek saptanmiştır. Bu anlamli farklılığın b'uy'uk oranda hipotiroidizm nedenli olduğu d'uř'ın'lm'uř'tur.

S'og'ut ve ark.'nın çalışmasında da PAİ'nin anjiyografik olarak tespit edilen koroner kalp hastalığının en g'u'lu biyokimyasal g'o'stergesi olduğu kabul edilmiştir (104). Yıldız ve ark.'nın yaptığı bir vaka-kontrol çalışmasında da PAİ 'nin iyi bir subklinik ateroskleroz biyobelirteci olduğu g'o'zlenmiştir (105). Bu çalışmalardaki anlamli sonuçlardan yola çıkararak PAİ'nin d'unya genelinde yu'ksek mortaliteye neden olan ateroskleroz ve kardiyovask'uler risk değerlendirmesinde 'onemli bir belirteç olduğunu d'uř'ın'lm'uř'tur.

Yapılan çalışmalarda yu'ksek TG ve d'uř'uk HDL-K kombinasyonunun bir oran şeklinde ve tek bir marker olarak kullanımının, tek başına bir belirtece g'o're ateroskleroz ve kardiyovask'uler hastalık riskini saptamak için daha b'uy'uk 'ong'o'ruye sahip olduğu bulunmuştur. Bu y'u'zden TG/HDL-K oranı (PAİ) ateroskleroz ve lipit ile ilişkili izole parametrelerden daha çok 'onem kazanmaya başlamıştır (106, 107). Bu konuyla ilgili Naito ve ark.'nın çalışmasında, ateroskleroz riskini belirlemede yalnız başına lipit d'uzeylerini 'olmek yerine, lipoproteinlerin ve bunların bazı kombine edilmiş oranlarının kullanılması daha kuvvetli bir istatistiksel bağlantısı olduğu bildirilmiştir. Bunlardan en 'on planda olanlardan biri de PAİ' dir (108).

Çalışmamızda yaptığımız korelasyon analizinde parametreler karşılaştırıldığında PAİ değerı ile LDL, total kolesterol, trigliserit, kilo, VKİ 'ol'umleri arasında pozitif y'ol'lu ilişki($p<0,001$); T3 ve HDL 'ol'ümü ile arasında negatif y'ol'lu ilişki bulundu ($p<0,001$). Buna ek olarak TSH ve anti-TG' nin pozitif y'ol'lu; T4'ün negatif y'ol'lu ilişkisi çok zayıf olarak değerlendirilmiştir. Madhura ve ark.'nın yaptığı çalışmada hipotiroidi hastalarında PAİ ile TSH arasında anlamli pozitif korelasyon saptanmiştır (97). Shen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PAİ ile en g'u'lu ilişki VKİ ile, takiben total kolesterol arasında bulunmuştur. En yu'ksek ilişkinin VKİ ile bulunmasını kilolu ve obez hasta grubunun trigliserit değerlerinin yu'ksek olmasına bağlamışlardır (109). S'og'ut ve ark.' ın yaptığı çalışmada korelasyon analizinde PAİ ile en yu'ksek ilişki, koroner kalp hastalıkları arasında bulunmuştur. Aydoğ ve ark.'ın yaptığı çalışmada da korelasyon analizi yapılıp parametreler karşılaştırıldığında bizim çalışmamızla ortak olarak PAİ 'ol'ümü ile LDL ($r=0,154$) ve total kolesterol ($r=0,240$), 'ol'umleri arasında pozitif y'ol'lu ilişki saptanmiştır (110). G'on'ulalan ve ark'ın yaptığı çalışmada da PAI değerı ile LDL ($p=0,001$) değerkenleri arasında istatistiksel olarak anlamli pozitif y'ol'lu ve zayıf korelasyon vardır (111). Bu sonuçlardan yola çıkararak klinik pratiğimizde lipid profilini değerlendirdiğimiz hastalarda, LDL ve total kolesterol ile PAİ oranı kullanılmaya başlanıp herhangi birinin yu'ksek olmasının koruyucu hekimlik açısından 'onemli olabileceğini d'uř'ın'mekteyiz. PAİ oranının

günlük pratiğimizde kullanılması için ve tiroit hastaları üzerinde daha fazla fikir sahibi olmak için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Tanısal performansı değerlendirmek amacıyla tüm hastalarda ROC analizleri yapıldığında, çalışmamızda PAİ için kesim noktası (cut-off) $> 0,450$, sensitivite %53, spesifite %93 olarak hesaplandı. Literatürde Aydoğ ve arkadaşlarının KAH ile yapmış olduğu çalışmada ise ROC Curve analizi sonucu plazma aterojenite indeksi için cut-off değeri $>0,606$, sensitivite %68 ve spesifite %57 olarak saptanmıştır. Kesim noktası değerleri açısından bu değişiklik, farklı hasta gruplarının çalışılmasından kaynaklandığı, her hastalık grubu için farklı bir kesim noktası oluşturulabileceği düşünülebilir. Dolayısıyla daha kapsamlı çalışmalar ile tüm hastalık gruplarını içerebilecek bir kesim noktası da oluşturulabilir. Çalışmamızda elde edilen 0,45 indeks değerine göre yapılan risk gruplamasında, yüksek riskli (PAİ $>0,45$) hasta grubunda anlamlı olarak TFB olan hastalar daha fazla olarak görüldü ($p<0,001$). Ayrıca yüksek riskli grupta KAH, kadın cinsiyet, DM oranları da anlamlı olarak daha fazla saptandı. Laboratuvar değerlerinde ise TSH, T3, total kolesterol ve LDL değerleri anlamlı olarak yüksek riskli hasta grubunda fazla çıkmıştır. Yüksek riskli grupta TFB olanların daha fazla çıkmasından dolayı tanısal değerlendirmede bağımsız prediktörler değerlendirilip 3 farklı model üzerinden çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizleri yapıldı. Sonucunda TFB, DM, VKİ, kolesterol ve LDL yüksek riskli hastaları (PAİ $>0,45$) ön gördürmede bağımsız değişkenler olarak karşımıza çıkmıştır. Bu değişkenlerden en yüksek etkileyen faktörün TFB olduğunu görmekteyiz (OR:10,6). Khalil ve ark.'nın AKS hastalarından oluşan bir kohortta tiroid fonksiyon bozukluğu prevalansı %23 idi. Akut koroner sendromda tiroit disfonksiyonu ötiroid hastalarına göre ölüm riskini 5.49 kat artırdığı görülmüştür (112). James ve ark.'nın subklinik hipotiroidizm ve dislipidemi arasında yapılan çalışmasında PAİ bağımsız bir değişken olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak TFB olan hastalarda PAİ' nin bağımsız bir faktör olduğu saptanmıştır (12).

Aydoğ ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada KAH'ın bağımsız prediktörlerini tespit etmek için yapılan multivariate logistik regresyon analizinde DM ($p=0,015$), HT ($p=0,015$), log (TG/HDL) ($p<0,01$), albümin düzeyi ($p<0,01$) ve CRP ($p<0,01$) düzeyinin stenotik KAH'ın bağımsız prediktörleri olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da DM' nin, PAİ artışında bağımsız değişkenler arasında olduğunu görmekteyiz (110). Yapılan bazı çalışmalarda da DM' li hastalarda, KAH ve ateroskleroz gelişme olasılığı iki - dört kat aralığında arttığı görülmüştür (113). Chu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise DM' si olan hastaların olmayanlara kıyasla daha fazla obstruktif plaklarının olduğu gösterilmiştir (114). Bizim çalışmamızda da TFB sonrasında en çok PAİ' yi etkileyen

faktör DM olarak bulunmuştur. Literatürdeki değerlendirdiğimiz bu çalışmalar ve bizim çalışmamızdaki benzerlikler değerlendirildiğinde PAİ' nin kolay hesaplanabilir ve sıklıkla kullanılabilir bir parametre olduğunu görmekteyiz. TFB olan ve özellikle hipotiroidi hastalarında PAİ değerlendirmesi daha sık yapılmasının risk değerlendirmesinde DM, HT ve sigara kadar değerli olabileceği düşünülmüştür.



SONUÇLAR

1. Tiroit fonksiyon bozukluğu olan hastalarda plazma aterojenite indeksi yüksek bulunmuştur.
2. Hipotiroidi hastalarında bu oran belirgin olarak daha yüksektir.
3. PAİ açısından yüksek riskli gruptaki hastalarda TFB, DM, VKİ, kolesterol ve LDL bağımsız değişkenler olarak karşımıza çıkmıştır. Bunlardan en etkili olan TFB olarak bulunmuştur.
4. Plazma aterojenite indeksi; basit, spesifik, hızlı sonuç alabildiğimiz, ekonomik bir parametre olarak günlük pratikte kullanılması uygun olduğu düşünüldü.
5. Çalışmamızda TFB hastalarında yüksek riski saptamada PAİ için cut-off değeri $>0,45$ olarak bulunmuştur. Plazma aterojenite indeksinin kapsamlı bir cut-off değerinin belirlenmesi ve standardize edilmesi, günlük pratiğimizde kullanılmasına olanak sağlayacaktır.
6. PAİ hesaplamaları sonucunda gerekli görülen hastalar sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarına teşvik edilmeli ve hastalığa yakalanma riski azaltılmaya çalışılmalıdır.
7. Literatürde tiroit fonksiyon bozukluğu ile lipid profili değişikliklerini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur ve bu çalışmaların birçoğu küçük örneklem grubu ile yapılmıştır. Daha geniş hasta popülasyonu ile yapılacak olan çalışmalarda TFB ile PAİ arasındaki anlamlı ilişki desteklenmelidir.

ÖZET

Tiroit hastalıkları metabolizma üzerinde büyük etkileri olan, toplumda en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Dislipidemi ve tiroit hastalıkları arasında da belirgin bir ilişki vardır. Plazma aterojenite indeksi bu değerlendirmede kullanılabilen göstergelerden biri olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Çalışmamız, tiroit fonksiyon bozukluğu olan hastaların plazma aterojenite indekslerini hesaplayarak, bu hastalık grubundaki farklılıkları ortaya koymayı hedeflemektedir.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi genel dahiliye polikliniğine, 01/06/2020-31/12/2020 tarihleri arasında başvuran dahil edilme özelliklerini taşıyan 372 hasta değerlendirilmiş ve hastaların plazma aterojenite indeksi hesaplanmıştır.

Çalışmamızda tiroit fonksiyon bozukluğu olan hastalarda olmayanlara göre plazma aterojenite indeksi istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) bulunmuştur. Alt gruplara bakıldığında özellikle hipotiroidisi olan hastaların plazma aterojenite indeksi değerlerinin anlamlı ($p<0,001$) oranda yüksek olduğu görülmüştür. ROC analizinde plazma aterojenite indeksi için cut-off değeri $>0,45$ (yüksek risk) olarak saptanmış, %53 sensitivite ve %93 spesifite olarak değerlendirilmiştir. Bu iki grup arasında yapılan analizlerde yüksek riskli hasta grupta anlamlı olarak tiroit fonksiyon bozukluğu olan hastalar daha fazla olarak görüldü ($p<0,001$). Üç farklı model üzerinden çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizleri yapıp sonucunda tiroid fonksiyon bozukluğu, diyabetes mellitus, vücut kitle indeksi, kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek riskli hastaları ön gördürmede bağımsız değişkenler olarak karşımıza çıkmıştır.

Sonuç olarak tiroit fonksiyon bozukluğu olan hastalarda plazma aterojenite indeksinin yol gösterici bir parametre olduğunu saptadık. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde kolaylıkla uygulanabilecek bu parametrenin aterosklerotik riski ön görmede ve hastaların tedavilerine yol göstermede kullanılabileceğini; ayrıca daha geniş ve kapsamlı çalışmalarla tiroit fonksiyon

bozukluğu ile plazma aterojenite indeksi arasındaki anlamlı ilişkinin daha net kanıtlarla desteklenebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Plazmanın aterojenik indeksi, lipid profili, dislipidemi, hipotiroidizm, tiroit fonksiyon bozukluğu



VALUATION OF THE ATHEROGENICITY INDEX IN PATIENTS WITH THYROID DYSFUNCTION

SUMMARY

Thyroid diseases are one of the most common chronic diseases in the population with a major impact on metabolism. There is also a meaningful relationship between dyslipidemia and thyroid diseases. The plasma atherogenicity index has started to be accepted as one of the indicators that can be used in this evaluation. Our study aims to calculate the plasma atherogenicity index of patients with thyroid dysfunction and to reveal the differences in this disease group.

372 patients with inclusion criteria who applied to the general internal medicine outpatient clinic of Trakya University Faculty of Medicine Hospital between 01/06/2020 and 31/12/2020 were evaluated and plasma atherogenicity index was calculated.

In our study, plasma atherogenicity index was found to be statistically significant ($p<0.001$) in patients with thyroid dysfunction compared to those without it. When subgroups were analyzed, it was observed that plasma atherogenicity index values were significantly ($p<0.001$) higher in patients with hypothyroidism. In the ROC analysis, the cut-off value for the plasma atherogenicity index was determined as >0.45 (high risk) with 53% sensitivity and 93% specificity. In the analysis between these two groups, patients with thyroid dysfunction were significantly higher in the high-risk patient group ($p<0.001$). Multivariate binary logistic regression analyses were performed on three different models and as a result, thyroid dysfunction, diabetes mellitus, body mass index, cholesterol, and low-density lipoprotein were detected as independent variables in predicting high-risk patients.

In conclusion, we found that plasma atherogenicity index is a guiding parameter in patients with thyroid dysfunction. We think that this parameter, which can be easily applied in primary health care services, can be used to predict atherosclerotic risk, and guide the treatment of patients; we also think that the significant relationship between thyroid dysfunction and plasma atherogenicity index can be supported with more apparent evidence with more extensive and comprehensive studies.

Keywords: Atherogenic index of plasma, lipid profile, dyslipidemia, hypothyroidism, thyroid dysfunction



KAYNAKLAR

1. Dumont J, Opitz R, Christophe D, Vassart G, Roger PP, Maenhaut C. Ontogeny, anatomy, metabolism and physiology of the thyroid. *Thyroid Dis Manag*. 2011;1-102.
2. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Archives of internal medicine* 2000;160(11):1573-5.
3. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology* 2018;14(5):301-16.
4. Ersoy E, Saatçı E. Periodic health examinations: An overview. *Turkish Journal of Family Practice* 2017;21(2):82-9.
5. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JJ, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;22(12):1200-35.
6. Organization WH. Noncommunicable diseases. Fact sheet. World Health Organisation, Geneva. 2017;1-23.
7. Ward BW, Black LI. State and regional prevalence of diagnosed multiple chronic conditions among adults aged ≥ 18 years. United States:2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2016;65(29):735-8.
8. Minarikova Z, Gaspar L, Kruzliak P, Celecova Z, Oravec S. The effects of treatment on lipoprotein subfractions evaluated by polyacrylamide gel electrophoresis in patients with

autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism. *Lipids in health and disease* 2014;13(1):1-10.

9. Brenta G. Diabetes and thyroid disorders. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2010;10(4):172-7.
10. Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clinical endocrinology* 2011;75(1):1-9.
11. Wong FC, Au EY, Ip RW, Yau HC, Lit LC. False-positive TSH receptor antibody results in an infant with activating TSHR mutation. *Endocrine Journal* 2018;65(7):793-4.
12. James SR, Ray L, Ravichandran K, Nanda SK. High atherogenic index of plasma in subclinical hypothyroidism: Implications in assessment of cardiovascular disease risk. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2016;20(5):1-656.
13. Özata M. Tiroiditler. *Tiroid Hastalıklarına Güncel Yaklaşım İçinde: Özata M, ed Epsilon Yayıncılık Hizmetleri, İstanbul. 2005;213:239.*
14. Benvenga S, Tuccari G, Ieni A, Vita R. Thyroid gland: anatomy and physiology. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. 2018;4:382-90.
15. Toprak M, Akkın SM, Yener M, Edizer T. Tiroid ve paratiroid embriyolojisi. Toprak M (Editör). *Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi. İstanbul: Deomed yayıncılık; 2011:1-12.*
16. İşgör A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi 1. Baskı. İşgör A, Uludağ M(Editörler). *Anatomi. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000:1-1050.*
17. Skandalakis J. Anatomy of the thyroid gland. Skandalakis JE (Ed). *Surgical Anatomy and Technique*. New York: Springer-Verlag; 1995:1-37.
18. Ergin K, Acar H. Tiroid cerrahisi. Ergin K(Editör). *Tiroid*. Ankara: Yargıçoğlu Matbaası;1985:1-208.
19. Takanashi Y, Honkura Y, Rodriguez-Vazquez JF, Murakami G, Kawase T, Katori Y. Pyramidal lobe of the thyroid gland and the thyroglossal duct remnant: a study using human fetal sections. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 2015;197:29-37.
20. Kay D, Goldsmith A. Embryology of the thyroid and parathyroids. *e-Medicine Specialities. Otolaryngology and Facial Plastic Surgery, Embryology*. 2010.
21. Gray H. *Anatomy of the human body*. Lea & Febiger.1918;1878:1-1396.

22. Pansky B. Review of medical embryology. pansky B(Editör). Macmillan. Toledo: Medical Collage of Ohio at Toledo;1982:1-1301.
23. Standring S, Ellis H, Healy J, Johnson D, Williams A, Collins P, et al. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. American journal of neuroradiology 2005;26(10):1-2703.
24. Collins P. Embryology and development. Gray's anatomy The anatomical basis of medicine and surgery. 1995;1-327.
25. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams textbook of endocrinology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2015.
26. Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. Molecular and cellular endocrinology. 2017;458:6-15.
27. Larsen PR, Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. Williams textbook of endocrinology. 2003.
28. Gardner DG, Shoback DM. Greenspan's basic and clinical endocrinology: McGraw-Hill Education; 2017:1-941.
29. Dyke CM, Yeh Jr T, Lehman JD, Abd-Elfattah A, Ding M, Wechsler AS, et al. Triiodothyronine-enhanced left ventricular function after ischemic injury. The Annals of thoracic surgery 1991;52(1):14-9.
30. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. Circulation 2000;102(9):1000-6.
31. Arem R, Escalante D. Subclinical hypothyroidism: Epidemiology, diagnosis, and signifiante. Advances in internal medicine 1996;41:213-50.
32. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: a clinician's perspective. Annals of internal medicine 1998;129(2):135-8.
33. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. The American journal of medicine 1990;88(6):631-7.
34. Boğaz TKB, Vakfı BBC. Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi. Boğaz TKB(Editör). TKBBV Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi.İstanbul: Deomed yayınları;2011(7):1-215.
35. Onat T, Emerk K, Sözman E. İnsan biyokimyası II. Baskı. Onat T, Emerk K, Sözman EY(Editörler). Ankara: Palme Yayıncılık;2006:1-814.

36. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *New England Journal of Medicine* 1994;331(13):847-53.
37. Weiss R. Refetoff S: Thyroid function testing. *Endocrinology*, Saunders Elsevier, Philadelphia 2010:1444-1492.
38. Biondi B. The normal TSH reference range: what has changed in the last decade? : Oxford University Press; 2013:3584-7.
39. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry J-F, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2003;13(1):3-126.
40. Esfandiari NH, Papaleontiou M. Biochemical testing in thyroid disorders. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2017;46(3):631-48.
41. Akarsu E, Alagöl F, Altay M, Altun BU, Altunbaş H, Anıl C, ve ark. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2020:1-4.
42. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, Beilby JP, Lim EM, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology* 2012;97(5):1554-62.
43. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87(2):489-99.
44. Franklyn JA. The thyroid—too much and too little across the ages. The consequences of subclinical thyroid dysfunction. *Clinical Endocrinology* 2013;78(1):1-8.
45. Sheehan MT. Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed—a review for primary care. *Clinical medicine & research* 2016;14(2):83-92.
46. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2013;27(6):745-62.
47. Lavin N. Manual of endocrinology and metabolism. Larvin N(Editör). Lippincott Williams & Wilkins; 2018:1-986.
48. Bartalena L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocrine reviews* 1990;11(1):47-64.

49. Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement: a critical appraisal. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2001;30(2):265-89.
50. Wang R, Nelson JC, Weiss RM, Wilcox RB. Accuracy of free thyroxine measurements across natural ranges of thyroxine binding to serum proteins. *Thyroid* 2000;10(1):31-9.
51. Akarsu E, Alagöl F, Altay M, Altun BU, Altunbaş H, Anıl C, ve ark. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2020:1-12.
52. Carvalho GAd, Perez CLS, Ward LS. The clinical use of thyroid function tests. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2013;57:193-204.
53. Kabalak T. Tiroid hastalıklarında laboratuvar. Kabalak T(Editör). *Tiroid El Kitabı*. İzmir: Güven Kitabevi;2009: 69-88.
54. Vanderpump M, Tunbridge W, French J, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical endocrinology*. 1995;43(1):55-68.
55. Marcocci C, Vitti P, Cetani F, Catalano F, Concetti R, Pinchera A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1991;72(1):209-13.
56. Takasu N, Yamashiro K, Ochi Y, Sato Y, Nagata A, Komiya I, et al. TSBAb (TSH-stimulation blocking antibody) and TSAb (thyroid stimulating antibody) in TSBAb-positive patients with hypothyroidism and Graves' patients with hyperthyroidism. *Hormone and Metabolic Research* 2001;33(04):232-7.
57. Pittman Jr JA, Dailey III GE, Beschi RJ. Changing normal values for thyroidal radioiodine uptake. *New England Journal of Medicine* 1969;280(26):1431-4.
58. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87(3):1068-72.
59. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Annals of internal medicine* 2000;132(4):270-8.
60. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism: a review. *Jama* 2019;322(2):153-60.

61. Razvi S, Ingoe LE, McMillan CV, Weaver JU. Health status in patients with sub-clinical hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2005;152(5):713-7.
62. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clinic Proceedings; Elsevier* 2009:1-16.
63. Pinto A, Glick M. Management of patients with thyroid disease: oral health considerations. *The Journal of the American Dental Association* 2002;133(7):849-58.
64. Laurberg P, Andersen S, Pedersen IB, Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs & aging* 2005;22(1):23-38.
65. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç hastalıkları, 2. baskı. İliçin G, Biberoğlu K (Editörler). Ankara: Güneş Kitabevi; 2003:1791-95.
66. Rodondi N, Den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Jama* 2010;304(12):1365-74.
67. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. *South African Family Practice* 2012;54(5):384-90.
68. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism. *Drugs* 2012;72(1):17-33.
69. Hennessey JV, Espaillet R. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in elderly adults: a review of the literature. *Journal of the American Geriatrics Society* 2015;63(8):1663-73.
70. Keskin M, Ademoğlu E, Arzu O, Ertugrul DT. Subklinik Hipertiroidili Hastalarda Vitamin D Düzeyinin ve Metabolik Parametrelerin İncelenmesi. *Ankara Medical Journal* 2019;19(2):261-9.
71. Schouten BJ, Brownlie BE, Frampton CM, Turner JG. Subclinical thyrotoxicosis in an outpatient population—predictors of outcome. *Clinical Endocrinology* 2011;74(2):257-61.
72. Rosario PW. Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0·1 and 0·4 mIU/l: a prospective study. *Clinical endocrinology* 2010;72(5):685-8.
73. Akarsu E, Alagöl F, Altay M, Altun BU, Altunbaş H, Anıl C, ve ark. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2020:40-54.

74. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96(1):1-8.
75. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Carol G, Luiza M, Rivkees SA, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;1343-421.
76. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists Taskforce on Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21(6):593-646.
77. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB, Perrild H, Andersen S, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;24(1):13-27.
78. De Leo S, Lee SY, Lewis E Braverman Published in final edited form as. *Lancet* 2016;388(10047):906-18.
79. Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. *Emergency Medicine Clinics* 2014;32(2):277-92.
80. Jukić T, STANIŠIĆ J, Petric V, Kusić Z. Radioiodine versus surgery in the treatment of graves' hyperthyroidism. *Liječnički vjesnik* 2010;132(11-12):355-60.
81. Abraham P, Acharya S. Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism. *Therapeutics and clinical risk management* 2010:6-29.
82. Stagnaro-Green A. Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology* 2011;54(3):478-87.
83. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Clementi M. Pharmacologic treatment of hyperthyroidism during pregnancy. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2012;94(8):612-9.
84. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *International Journal of Obesity* 2000;24(2):109-12.
85. Şen H, Dönderici Ö, Cengiz O, Cansaran S, Türker İ. Dislipidemili hastalarda subklinik hipotiroidi sıklığı. *T Klin J Med Sci* 2007;27(3):344-9.
86. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European heart journal* 2013;34(39):3028-34.

87. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers AA, Murray CJ. Comparative quantification of health risks. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers AA, Murray CJ(Eds). Global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors vol.1. Geneva: World Health Organization; 2004:1-2258.
88. Liu K, Daviglius ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, et al. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (Cardia) study. *Circulation*. 2012;125(8):996-1004.
89. Wu T-T, Gao Y, Zheng Y-Y, Ma Y-T, Xie X. Atherogenic index of plasma (AIP): a novel predictive indicator for the coronary artery disease in postmenopausal women. *Lipids in health and disease*. 2018;17(1):1-7.
90. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vascular health and risk management*. 2009;5:757.
91. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apob-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). *Clinical biochemistry*. 2001;34(7):583-8.
92. Çelik C. Tiroid fonksiyon testlerinin açlık ve tokluk durumlarına göre değişimi (tez). Çanakkale: 18 Mart Üniversitesi; 2019.
93. Batman A. Ağır hipotiroidizmlı hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesinde plazma aterojenik indeks, castelli risk indeksi ve aterojenik katsayı. 2021;23(3):505-513.
94. Türker T. Tiroid Hastalıkları ve Metabolik Sendrom (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi; 2005.
95. Altunoğlu E, Ülgen E, Müderrisoğlu C, Erdenen F, Boz M. Obezite ve tiroid fonksiyonları. *İstanbul Tıp Dergisi*. 2009;1:24-5.
96. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;316(2):165-71.
97. Madhura N, Shankar M, Narasimhappa S. Subclinical Hypothyroidism (SH) and Atherogenic Index of Plasma (AIP) in Women: A Case-Control Study From a Tertiary Care Hospital in South India. *Cureus*. 2020;12(9).

98. Lu L, Wang B, Shan Z, Jiang F, Teng X, Chen Y, et al. The correlation between thyrotropin and dyslipidemia in a population-based study. *Journal of Korean medical science*. 2011;26(2):243-9.
99. Kuusi T, Taskinen MR, Nikkilä EA. Lipoproteins, lipolytic enzymes, and hormonal status in hypothyroid women at different levels of substitution. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1988;66(1):51-6.
100. Yaman HE. Ülseratif Kolit Hastalarında Plazma Aterojenite İndeksinin log(tg/hdl) Değerlendirilmesi (tez). Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi; 2020.
101. Kutlu R, Öksüz A. Sigaranın Metabolik Sendrom ve Plazma Aterojenite İndeksi Üzerine Etkisi: Bir Olgu Kontrol Çalışması. 2018.
102. Arambam P, Kaul U, Ranjan P, Janardhanan R. Prognostic implications of thyroid hormone alterations in acute coronary syndrome: A systematic review. *Indian Heart Journal*. 2021;73(2):143-8.
103. Sigal GA, Tavoni TM, Silva BM, Kalil FR, Brandão LG, Maranhão RC. Effects of short-term hypothyroidism on the lipid transfer to high-density lipoprotein and other parameters related to lipoprotein metabolism in patients submitted to thyroidectomy for thyroid cancer. *Thyroid*. 2019;29(1):53-8.
104. Söğüt E, Avcı E, Üstüner F, Arıkan E. Serum aterojenite indeksi olarak (TG/HDL-K) oranının değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2006;4:1-8.
105. Yıldız G, Duman A, Aydın H, Yılmaz A, Hür E, Mağden K, et al. Evaluation of association between atherogenic index of plasma and intima-media thickness of the carotid artery for subclinic atherosclerosis in patients on maintenance hemodialysis. *Hemodialysis International*. 2013;17(3):397-405.
106. Salazar M, Carbajal H, Espeche W, Aizpurúa M, Leiva Sisniegues C, March C, et al. Identifying cardiovascular disease risk and outcome: use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio versus metabolic syndrome criteria. *Journal of internal medicine*. 2013;273(6):595-601.
107. Chang TI, Streja E, Soohoo M, Kim TW, Rhee CM, Kovesdy CP, et al. Association of serum triglyceride to HDL cholesterol ratio with all-cause and cardiovascular mortality in incident hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(4):591-602.
108. Naito HK. The association of serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins with coronary artery disease assessed by coronary arteriography. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1985;454(1):230-8.

109. Shen S, Lu Y, Qi H, Li F, Shen Z, Wu L, et al. Association between ideal cardiovascular health and the atherogenic index of plasma. *Medicine*. 2016;95(24).
110. Aydoğ F. Koroner Arter Hastalığını Öngörmede Aterojenite İndeksinin Değerlendirilmesi (tez). Şanlıurfa: Harran Üniversitesi; 2020.
111. Gönülalan A. Sağlıklı Adölesanların Akdeniz Diyet Uyumuna Göre Dislipidemi Tarama Sonuçları ve Plazma Aterojenite İndeksi ile Değerlendirilmesi (tez). İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi; 2022.
112. Khalil O, Abdelaziz A, Ghoniem M, Elagrody A, Elgendy S, Fawzy M. Thyroid dysfunction in acute coronary syndrome and its relation to morbidity and mortality. *Int J Sci Res*. 2015;4(7):1564-70.
113. Rana JS, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, et al. Differences in prevalence, extent, severity, and prognosis of coronary artery disease among patients with and without diabetes undergoing coronary computed tomography angiography: results from 10,110 individuals from the CONFIRM (COronary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes): an InteRnational Multicenter Registry. *Diabetes care*. 2012;35(8):1787-94.
114. Chu Z-g, Yang Z-g, Dong Z-h, Zhu Z-y, Deng W, Peng L-q, et al. Comparative analysis of coronary artery disease assessed by coronary CT angiography between patients with type 2 diabetes mellitus and non-diabetic patients. *International journal of cardiology*. 2011;147(1):178-81.

EKLER



EK-1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARASTIRMA BAŞVURUSU ONAYBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUTF-BAEK, 2021/198	
	PROTOKOL ADI	Tiroid Fonksiyon Bozukluğunda Olan Hastalarda Anestezik İndeksinin Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Prof. Dr. Hamdi Neziç DAĞDEVİREN	
	ARASTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARASTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:13/04	Tarih:14.04.2021	
	Fakültemiz Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hamdi Neziç DAĞDEVİREN'in sunumunda yapılan planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gbr. Dr. Özgü KAYA'ın bu planlanan araştırma başvurusu deneyim ve ilgili belgeler araştırılması gerekçe, amaç, yöntem ve yöntemleri dikkate alınarak incelendi; araştırmaya ilişkin giderilme gerekliliği ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna bildirilmesi kısıtları ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevzuat ay herliği ile karar verildiği.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI			
Hekimlik Bridgisi, İki Klinik Uygulamalar Kurulması, TUTF-BAEK Yürürlüğü			

ÜYELER

Ünvan/Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Classiyeti	Bilgi(**)	Kararlar (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsen ONAL, Başkan	Top Tarih ve Etik	T.U.T.F. Top Tarih ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.U.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.U.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Ensal VARDAR Üye	Bak Sağlığı ve Hastalıkları	T.U.T.F. Bak Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÖMİR Üye	İç Hastalıkları	T.U.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Özgü KAYA Üye	Fizyoloji	T.U.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Gahp EKİMLİ Üye	Halk Sağlığı	T.U.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Fikri TUTUNCUKÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.U.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gbr. Dr. Simen ATES Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.U.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestesi ve Reanimasyon	T.U.T.F. Anestesi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SÖZER Üye	Genel Cerrahi	T.U.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Serhat GÖZÜ Üye	Genel Cerrahi	T.U.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. İbrahim Can ÇANAKÇI Üye		T.U. Diş Hekimliği Fakültesi	E	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KOKLUÇEK Üye		T.U. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.U. Reklamcılık	K	E H	E H	
Emekli Öğretimci Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	