

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI



**TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN AÇLIK VE TOKLUK
DURUMLARINA GÖRE DEĞİŞİMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cihan ÇELİK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Erkan Melih ŞAHİN

Çanakkale/2019

**T.C .
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**



**TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN AÇLIK VE TOKLUK
DURUMLARINA GÖRE DEĞİŞİMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cihan ÇELİK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Erkan Melih ŞAHİN

Çanakkale/2019

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Aile Hekimliği Anabilim Dalı uzmanlık eğitimi
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Dr. Cihan ÇELİK'in Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 22 / 02 / 2019

TEZ KONU BAŞLIĞI

**“Tiroid fonksiyon testlerinin açlık ve tokluk durumlarına göre
değişimi”**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Erkan Melih ŞAHİN

Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

Prof. Dr. Erkan Melih ŞAHİN

Prof. Dr. Alis ÖZÇAKIR

Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Haydar ERTEKİN

İmzası

ONAY:

Bu tez Anabilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmuş ve Fakülte Yönetim Kurulunun

22.02/2019 tarih ve **2019/027** sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer DEMİR
Dekan
Dekan

**“Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimince Desteklenmiştir. Proje Numarası: TTU 2017-1298”**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecim boyunca desteğini, bilgi ve becerilerini hiç esirgmeden her konuda yol gösteren sayın hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Erkan Melih ŞAHİN'e, Uzmanlık eğitimim süresince bünyesinde bulunmaktan gurur ve mutluluk duyduğum Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı öğretim üyeleri Dr. Öğr. Üyesi Murat TEKİN ve Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Haydar ERTEKİN'e, Tez sınavımın saygıdeğer misafir jüri üyesi Prof. Dr. Alis ÖZÇAKIR'a, Uzmanlık eğitimim boyunca yapmış olduğum rotasyonlarda birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve eğitimime katkısı olan tüm hocalarım ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Uzmanlık eğitim sürecimi samimiyet ve sevgileriyle güzelleştiren, asistanlık hayatımın her aşamasında destek ve katkılarını eksik etmeyen, çalışma arkadaşlarımdan öte "ikinci aileme", Bugünlere gelmem için büyük emek ve fedakarlık veren, hayatım boyunca maddi ve manevi destek ve sevgilerini asla esirgemeyen aileme ;

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Cihan ÇELİK

Çanakkale-2019

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada yaygın olarak kullanılan tiroid fonksiyon testleri olan serum TSH ve tiroksin'in (T4); kişinin açlık ve tokluk durumlarındaki değerleri karşılaştırılarak, bu durumdan etkilenme özelliğinin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmamıza Ağustos 2017-Kasım 2017 tarihleri arasında ÇOMÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne başvuran; tanı 30 hipotiroidi, tanı 30 subklinik hipotiroidi ve herhangi bir tiroid hastalığı olmayan 60 sağlıklı birey olmak üzere toplam 120 birey dahil edildi. Çalışmaya katılan bireylerden aç karnına sabah 08.00'da ve kahvaltı ettikten sonra saat 10.00'da olmak üzere iki kan örneği alınarak TSH ve fT4 değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Katılımcıların ortalama bazal açlık TSH değeri $2,6 \pm 1,8$ mIU/L, ortalama tokluk TSH değeri $2,0 \pm 1,5$ mIU/L ölçüldü, tokluk TSH değerleri açlık değerlerinden anlamlı düşüktü. Katılımcıların ortalama bazal açlık fT4 değeri $1,3 \pm 0,4$ mg/dl, ortalama tokluk fT4 değeri $1,4 \pm 0,3$ mg/dl ölçüldü, tokluk fT4 değerleri açlık değerlerinden anlamlı yüksekti. Gruplar arasında açlık ve tokluk TSH ve fT4 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Açlık ve tokluk TSH değerlerini karşılaştırdığımızda; 120 katılımcının 114'ünde (%95) açlık TSH değeri, tokluk TSH değerinden yüksek olarak bulunmuştur. Katılımcıların 40'ında (%33,3) açlık fT4 değeri, tokluk fT4 değerinden yüksek, 79'unda (%65,9) tokluk fT4 değeri, açlık fT4 değerinden yüksek, 1'inde (%0,8) ise aynı olarak bulunmuştur.

Sonuçlar: Literatürdeki sonuçlara paralel, çalışmamızda tokluk TSH değerleri açlık TSH değerlerine göre anlamlı düşük bulunmuştur. Yemek sonrası TSH baskılanmasında, kan alınma zamanı ve yemek sonrası salınan somatostatin rol

oynamış olabilir. Tokluk fT4 değerleri ise açlıktan daha yüksek bulunmuştur ancak aradaki fark çok düşüktür ve hastalar arasında tutarlı değildir. Çalışmamızda literatürde belirlenen diğer çalışmalardan daha yüksek duyarlılıkta ölçümler ve daha fazla sayıda katılımcı kullanılması bu farkların anlamlı saptanmasını sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: TSH, açlık-tokluk, tiroid fonksiyon testleri, fT4



ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to compare the values of a person in hunger and satiety and to determine the effect of being affected, used TSH and thyroxine (T4).

Method: Our study was conducted between August 2017 and November 2017 at Çanakkale Onsekiz Mart University Health Application and Research Hospital. A total of 120 subjects including 30 diagnosed hypothyroidism, 30 diagnosed subclinical hypothyroidism and 60 healthy individuals without any thyroid disease were included. Two blood samples were collected from the participants on the fasting morning at 8.00 am and at 10.00 am after breakfast, TSH and FT4 values were compared.

Results: The mean basal fasting TSH value of the participants was 2.6 ± 1.8 mIU / L, mean TSH value was 2.0 ± 1.5 mIU / L, and the toughness TSH values were significantly lower than the fasting values. The mean basal fasting FT4 value of the participants was

1.3 ± 0.4 mg / dl and the mean toughness FT4 was 1.4 ± 0.3 mg / dl, and the toughness FT4 values were significantly higher than the fasting values. There was no significant difference between fasting and fasting TSH and FT4 levels among the groups. When we compare TSH values of fasting and satiety; In 114 (95%) of the 120 participants, the fasting TSH value was found to be higher than the toughness TSH. Fasting FT4 value was found to be higher in 40 (33.3%), toughness than FT4 and in 79 (65.9%), fastness FT4 value was higher than fasting FT4 and 1 (0.8%) was the same.

Conclusion: In our study, the TSH values of fasting TSH were found to be significantly lower than fasting TSH values. In suppression of TSH after suppression, somatostatin release time and post-meal release may have played a role. Toughness FT4

values were higher than fasting, but the difference was very low and not consistent among patients. In our study, the higher sensitivity measurements and the use of more participants than the other studies determined in the literature provided a meaningful determination of these differences.

Keywords: TSH, fasting-satiety, thyroid function tests, fT4



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER	xi
TABLolar	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Salgılanması	3
2.2 Plazma TSH ve fT4 Seviyelerinin Sirkadiyen Varyasyonları – Diurnal Ritmi	5
2.3 Tiroid Hormonlarının Biyolojik Etkileri.....	6
2.3.1 Karbonhidrat Metabolizmasına Etkisi.....	7
2.3.2 Lipid Metabolizmasına Etkisi	7
2.3.3 Bazal Metabolizma Üzerine Etkisi	7
2.3.4 Vitaminler Üzerine Etkisi	8
2.3.5 Sinir Sistemi Üzerine Etkisi	8
2.3.6 Solunum Sistemi Üzerine Etkisi	8
2.3.7 Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi	8
2.3.8 Kas ve İskelet Sistemi Üzerine Etkisi	9

2.3.9	Sempatik Sinir Sistemi ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi.....	9
2.3.10	Seksüel Fonksiyonlar Üzerine Etkisi	10
2.4.	Tiroid Hormon Sentezindeki Bozulmaya Bağlı Gelişen Hastalıklar.....	10
2.4.1	Aşıkâr (Primer) Hipotiroidi	10
2.4.2	Subklinik Hipotiroidi.....	11
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1	Evren ve Örneklem	13
3.2	Uygulama.....	14
3.3	Veri Toplama Araçları.....	14
3.4.	İstatistiksel Analiz.....	16
3.5.	İzin ve Onamlar	16
4.	BULGULAR.....	17
5.	TARTIŞMA	25
6.	SONUÇLAR.....	33
	KAYNAKÇA	34
	EKLER	38
	Ek 1 – Sosyodemografik Veri Formu	38

KISALTMALAR VE SİMGELER

AF	: Atrial Fibrilasyon
ATP	: Adenozin Trifosfat
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
ÇOMÜ	: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
dl	: Desilitre
DM	: Diyabetes Mellitus
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
ft3	: Serbest Triiyodotironin
ft4	: Serbest Tiroksin
GİS	: Gastro İntestinal Sistem
GPCR	: G Proteini Kenetli Reseptör
hCG	: İnsan Koryonik Gonadotropin
kg	: Kilogram
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
L	: Litre
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LH	: Lüteinleştirici Hormon
Mg	: Miligram

mIU : Mili İnternasyonel Ünite

RIA : Radyo İmmun Assay

rT3 : Reverse Triiyodotironin

T3 : Triiyodotironin

T4 : Tiroksin

TRH : Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TSH : Tiroid Stimüle Edici Hormon

TABLÖLAR

Tablo 3.1. Çalışmaya alınma ve çalışma dışı bırakma kriterleri	15
Tablo 4.1. Katılımcıların cinsiyete göre antropometrik değerleri	17
Tablo 4.2. Gruplara göre ortalama açlık ve tokluk TSH değerleri	22
Tablo 4.3. Gruplara göre ortalama açlık ve tokluk fT4 değerleri	23
Tablo 4.4. Gruplara göre ortalama açlık ve tokluk TSH ve fT4 ölçümleri değerleri arasındaki farklar.....	24

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid fonksiyon testleri; tiroid fonksiyonlarını ölçme ve değerlendirme amacıyla kullanılan kantitatif testlerdir. Serum Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH) düzeyi tiroid hormonunu etkileyen hastalıkları tarama amaçlı kullanılan temel testtir (1).

TSH; tiroksin (T4) tarafından regüle edilen bir hormondur. Kanda artan T4, TSH'yi suprese eder. TSH supresyonunun derecesi, direkt olarak kandaki T4 düzeyini yansıtır. Kan dolaşımında ne kadar çok T4 hormonu varsa, TSH düzeyi o kadar düşüktür (2).

TSH; tiroid fonksiyonlarında olan değişikliklere son derece duyarlı bir hormondur ve tiroid fonksiyonu ile serum TSH düzeyi arasında logaritmik bir ilişki vardır. Örneğin; serum serbest T4 düzeyinin yüzde 50 düşmesi, TSH yoğunluğunda yüzde 100-160 arasında bir artmaya neden olmaktadır. Tiroid hormon düzeyinde olan küçük değişiklikler, TSH düzeyinde aşırı inip çıkmalara neden olmaktadır. Bu niteliğinden dolayı TSH testi, tiroid fonksiyonunda olan en küçük değişikliği bile yansıtır ve fonksiyon bozukluklarının tanısında önemli bir rol oynar (1,2).

Günümüzde serum TSH düzeyini belirlemede kullanılan test ultra-sensitif TSH ölçümüdür (2). TSH'nin normal fizyolojik sirkadiyen ritmini bile gösterebilecek kadar duyarlıdır. Normal serum TSH düzeyi mililitrede 0,3 ile 5 mikro ünite arasında değişir. Ultra-sensitif TSH testi mililitrede 0,01 mikro ünite TSH'yi bile ölçebilmektedir (1,2).

Bu çalışmada yaygın olarak kullanılan tiroid fonksiyon testleri olan serum TSH ve tiroksin (T4)'in; kişinin açlık ve tokluk durumlarındaki değerleri karşılaştırılarak, bu durumdan etkilenme özelliğinin belirlenmesi amaçlandı. Böylece günümüzde çok

yaygın olarak görülen ve yaşamı olumsuz yönde etkileyen endokrin hastalıklardan olan tiroid hastalıklarının tarama, tanı ve izlemi için kullanılan tiroid fonksiyon testlerinin ölçüm standardına katkı sağlanması umulmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Salgılanması

Hipofizin tirotrop hücrelerinde üretilen ve salınan TSH, tiroit bezinin fonksiyonunu gösteren en önemli belirteçtir. Hipotalamusta üretilen ve hipotalamustan salınan TRH ise, GPCR reseptörü aracılığıyla tiroit bezinden TSH salınımını uyarılmaktadır. TSH yapı olarak α ve β subunitlerinden oluşur; α subuniti diğer glikoprotein yapıdaki hormonlarla (LH, FSH, hCG) aynıdır (1). TSH'nin β subuniti ise TSH'ye spesifik immünolojik ve biyolojik bilgilerin modülasyonunda ve transportunda görev alır (2). Kromozom 1 ve 6'da bulunan genler glikoprotein yapıdaki hormonların α alt birimini ve TSH'nin β alt birimini kodlar (3).

Tiroitten salınan T3 ve T4 hormonları negatif feedback etkisi ile TRH ve TSH yapımını inhibe ederler. Kanda düzeyi azalan tiroit hormonları, TSH salınımını ve TSH'nin TRH aracılı stimülasyonunu uyarır. Kanda düzeyi artan tiroit hormonları ise TSH salınımını ve TSH'nin TRH aracılı stimülasyonunu inhibe eder (4).

Tiroit bezi; T3, T4 ve kalsitonin üreterek hormonogeneze katkıda bulunur. Tiroit bezinin folikül hücrelerinde iyotun yoğunlaştırılması ve taşınması için ATP bağımlı sodyum-iyot simporter taşıma sistemi kullanılır. İyot miktarının az olması, sodyum-iyot taşıma sistemini aktive ederek iyot tutulumunu uyarırken; iyot miktarının artışı sodyum-iyot taşıma sistemini baskılayarak iyot tutulumunu inhibe eder (5). Aktif taşıma ile hücre içine alınan iyodür, folikül hücresinin apikal membranına taşınır. İyodür, tiroglobulin üzerinde bulunan tirozil rezidülerinin iyotlanması için kullanılır. İyodotirozinler tiroid peroksidazın katalizlediği bir reaksiyon sonucu eter bağları ile birleştirilir. İyottaki atom sayısına göre T3 ve T4 sentezlenir. Tiroglobulin, tiroid

bezindeki epitel hücreleri tarafından sentezlenir ve egzozitoz ile folikül içine salgılanır (6). T4 ve T3 salgılanıncaya kadar kolloid içinde tiroglobulin proteinine peptid bağıyla bağlı olarak kalır. T4 ve T3 salgılanacağı zaman kolloid tiroid hücreleri tarafından alınır, peptid bağları hidrolize edilir ve fT3, fT4 ve rT3 kapillere atılır. İnsan tiroidi günde yaklaşık olarak 80 mikrogram T4, 4 mikrogram T3 ve 2 mikrogram rT3 salgılar. (4) Tiroglobulin tiroit hücresi içerisine alınır ve lizozomlardan T3 ve T4 salınımı olur. T4, T3'e oranla tiroid bezinden 20 kat daha fazla salınır. Dolaşıma geçen tiroit hormonları; tiroksin bağlayıcı globülin, tiroksin bağlayıcı prealbümin ve albümin gibi taşıyıcı proteinlere bağlı olarak bulunur. Fizyolojik koşullarda T4 bağlama afinitesi en yüksek olan protein tiroksin bağlayıcı globülin'dir. Dolayısıyla dolaşımdaki T4'ün çoğu tiroksin bağlayıcı globülin'e bağlıdır. Daha az oranda T4, tiroksin bağlayıcı prealbümin ve albümine bağlanır. T3'ün ise; %46'sı tiroksin bağlayıcı globülin'e, %53'ü albumine, %1'i ise tiroksin bağlayıcı prealbümin'e bağlanır(7). Totalde dolaşımda bulunan T4'ün % 99,98'i, T3'ün % 99,7'si proteinlere bağlı şekilde bulunur. Tiroksin bağlayıcı globülin düzeyini arttıran nedenler arasında gebelik, klofibrat, trankilizanlar, eroin kullanımı sayılmaktadır. Tiroksin bağlayıcı globülin düzeyini azaltan nedenler arasında ise glukokortikoidler, androjenler, danazol, L-asparajinaz kullanımı vardır (5,6). Tiroid bağlayıcı globülin arttığında total tiroid hormon düzeyi artar, dolaşımdaki serbest tiroid hormon düzeyleri azalır. Bunun sonucunda negatif feed-back yolu ile TSH düzeyi artarak dolaşımdaki serbest tiroid hormon düzeyi tekrar normal düzeye ulaşır. Sonuç olarak hasta, ötiroid halde kalır. Tiroid bağlayıcı globülin düzeyinin azaldığı durumlarda da tersi fizyolojik olaylar geçerlidir (6). Tiroksin; tiroit bezi ve periferik dokularda deiyodinaz enzimleri ile dokularda aktif görev alan T3'e dönüşür. Tip 1 deiyodinaz enzimi; tiroit, böbrek ve

karaciğerde bulunur. Tip 2 deiyodinaz enzimi ise hipofiz, beyin, kahverengi yağ dokusu ve tiroit bezinde bulunur.

T4'ün T3'e dönüşümü; yanıklar, akut travma, ilerlemiş kanser, siroz, böbrek yetmezliği, miyokard infarktüsü, ateşli hastalıklar, açlık, radyokontrast maddeler ve çeşitli ilaçlarla (propiltiourasil, amiodaron, glukokortikoidler, vs.) bozulabilir (7). Tip 3 deiyodinaz enzimi ise genel inhibitör enzim olup; T3 ve T4'ün sentezini inhibe eder.

2.2.Plazma TSH ve fT4 Seviyelerinin Sirkadiyen Varyasyonları – Diurnal

Ritmi

Uykunun TSH salınımı üzerinde önemli modülatör etkisi olduğu bilinmektedir; ancak uyku ile plazma TSH seviyeleri arasında doğrusal bir korelasyon gösterilememesi ve gece TSH seviyelerindeki dalgalanmalar, TSH salınım ritminin başka faktörlere de bağlı olup olmadığını düşündürmektedir (6). Cinsiyet, seks steroidleri, diğer hormonların plazma TSH düzeyi üzerine etkileri olduğu düşünülse de bu konuda tam bir görüş birliği sağlanamamıştır. Hipotalamusun median eminens bölgesinden salgılanan TRH, plazma TSH düzeyinin asıl belirleyicisi olduğundan bu bölgeyi uyaran veya inhibe eden herhangi bir durumun, plazma TSH düzeyinin sirkadiyen değişiminde majör etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Örneğin; soğuğa maruziyet hipotalamusu uyarak TSH sekresyonunu uyarmakta ve bazal metabolizma hızını arttırmaktadır (4, 7).

Vanhaelst ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma TSH düzeylerinde sirkadiyen varyasyonların varlığı 8 normal olguda araştırıldı. 5 erkek ve 3 kadının dahil edildiği çalışmada; yarım saatte bir kan alınarak, plazma TSH seviyeleri 24 saat boyunca ölçülmüştür. Tüm olgularda sabah 04.00 ve 06.00 arasında plazma TSH

seviyesi maksimum seviyeye ulaşmış ve pik yapmıştır. Yine tüm hastalarda yaklaşık 1 ile 3 saat arasındaki periyot süresine sahip, düşük genlikli ve yüksek frekanslı plazma TSH varyasyonları saptanmıştır. Diğer dikkat çekici nokta ise; sabah ve gece ölçülen plazma TSH seviyelerinin sadece kadınlarda anlamlı olarak farklılık göstermesidir(8).

Weeke ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, 10 erkek hastada 24 saatlik TSH ve fT4'ün plazma düzeyleri ve sirkadiyen varyasyonları incelendi. Plazma TSH seviyeleri gece saatlerinde en yüksek, sabah saatlerinde en düşük saptandı. Plazma fT4 seviyeleri ise tüm hastalarda sabah saatlerinden geceye doğru artış göstermesine rağmen, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (9).

Brabant ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, iyi bilinen sirkadiyen TSH sekresyonlarına ek olarak TSH'nin pulsatil salınım paterni araştırıldı. Araştırmaya alınan 21 sağlıklı erkek bireyde pulsatil TSH darbelerinin yaklaşık yarısı akşam saat 20.00 ve 04.00 arasında meydana gelmiş olup, hipertiroidi tanısı olan 3 erkek bireyde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Buna karşın hipofiz bezinde TSH üreten tümörü olan 1 erkek bireyde ise TSH'nin günlük pulsatil darbeleri kaydedilememiştir. Bu çalışma ile sirkadiyen TSH ritminin oluşumunda pulsatil TSH salınımının önemli bir rol oynadığı ortaya konulmuştur (10).

2.3. Tiroid Hormonlarının Biyolojik Etkileri

Tiroid hormonları; büyüme, gelişme, enerji tüketiminin kontrolü, ısı üretimi ve cinsel olgunlaşma için vazgeçilmezdir. Bu hormonlar özellikle iskelet ve fetal beyin gelişiminde kritik rol üstlenmekte olup intrauterin eksiklikleri mental retardasyona ve cüceliğe neden olur. Metabolik hız artışına sebep olurlar. Tiroid hormon salgısının artmasıyla metabolizma hızının %60-100 oranında artabildiği, salgının ortadan

kalkmasıyla hızın normal haldeki %40'ının altına düştüğü ifade edilmektedir (11).

2.3.1. Karbonhidrat Metabolizmasına Etkisi

Tiroid hormonları, gastrointestinal kanaldan glikoz emilimini arttırarak hiperglisemiye yatkınlık yaratır. Glikoliz ve glikojenolizi arttırır. Glikozun hücreler tarafından kullanımını arttırır. Pankreas β hücrelerinden insülin salınımını uyarır. Hipertiroidizmde; karbonhidrat alımından sonra kan glikoz düzeyi önce artar daha sonra insülin etkisiyle azalır. Hipotiroidizmde ise karbonhidrat metabolizması yavaşlayarak glukozun depolanması artar, insülin salgısı da azalır (12).

2.3.2. Lipit Metabolizmasına Etkisi

Tiroid hormonları, adipoz dokuda büyük moleküllu yağların parçalanıp serbest yağ asitlerinin oluşumunu arttırarak kandaki serbest yağ asidi düzeyini arttırır. Aynı zamanda yağ dokudan serbestleşen yağ asitlerinin hücreler tarafından kullanılmasını sağlar. Karaciğerde LDL reseptör sayısını arttırarak kan kolesterol seviyesinin düşmesine yardımcı olur. Plazma fosfolipid ve trigliserit seviyesini azaltır. Ayrıca β -lipoprotein hidrolizini kolaylaştırır. Hipotiroidide; kolesterol, fosfolipid ve trigliserid konsantrasyonlarının artışı ve buna sekonder karaciğer yağlanması görülür. Uzun süren hipotiroidizmde kandaki lipid seviyelerinin artışı ağır ateroskleroza yol açabilmektedir(12).

2.3.3. Bazal Metabolizma Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları; beyin, retina, dalak, testis, akciğer, uterus, adenohipofiz dışında vücudun büyük kısmında metabolizma hızını arttırır. Tiroid hormonları genel olarak iştah artışına neden olmakla beraber, bazal metabolizmayı çok fazla arttırdığından kilo kaybına neden olur. Tiroid hormonları sentezlenemediği zaman

bazal metabolizma hızı yaklaşık olarak normalin yarısı kadar azalır. Hipotiroidide, iştah azlığına rağmen vücut ağırlığında artış görülür. Kilo alımı başlıca miksödematöz dokulardaki sıvı birikimine bağlıdır (13).

2.3.4. Vitaminler Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları birçok enzim miktarını ve aktivitesini arttırdığı için, hipertiroidide bu enzimlerde kofaktör olarak rol alan vitaminlerde eksiklik görülür. Hipotiroidizmde ise enzim miktarı ve aktivitesi azaldığından, vitamin ihtiyacı da azalır (13).

2.3.5. Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

Mekanizması çok net açıklanamamasına karşın, hipertiroidi durumu ileri derecede sinirlilik, anksiyete, paronaya, artmış iritabilite gibi psikonörotik davranışlara sebep olabilir. Hipotiroidi durumunda ise aşırı uyku hali karakteristiktir ve depresyona meyil olabilir (12, 13).

2.3.6. Solunum Sistemi Üzerine Etkisi

Tiroid hormonlarının artışı, metabolizma hızının artışına sekonder olarak O₂ tüketimini ve CO₂ üretimini artırır. Bunların sonucunda solunum sıklığı, derinliği artar ve hiperventilasyon oluşur. Hipotiroidide ise bunun tersi durum gözlenir. Özellikle şiddetli hipotiroidide hipoventilasyona meyil gözlenir(12, 13).

2.3.7. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları iştah, sindirim sekresyonlarının ve gastrointestinal motilitenin artışına neden olur. Hipertiroidi durumunda diyare görülebilir. Hipotiroidide ise gastrointestinal motilitede azalma ve dolayısıyla konstipasyon sık

görülür (13).

2.3.8. Kas ve İskelet Sistemi Üzerine Etkisi

Tiroid hormonlarının artışı, protein yıkımındaki artış nedeniyle kaslarda güçsüzlüğe neden olur. İnce kas tremorunun oluşmasına yol açar. Tiroid hormonlarının azalması durumunda ise kaslar ileri derecede tembelleşir, bir kasılmadan sonra gevşeme yavaş olur. Hipertiroidizmde osteoklastik kemik formasyonunda artış, remodelingde hızlanma, trabeküler kemik hacminde azalma görülür. Osteoporoz ve buna sekonder olarak kırık riskinde artış saptanır. Hipotiroidizmde ise remodelling azalmakta, trabeküler kemik kitlesi ve korteks kalınlığı artmaktadır (13).

2.3.9. Sempatik Sinir Sistemi ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları, bazı dokuların katekolaminlere olan duyarlılığını ve katekolaminlerin etkilerini potansiyalize eder. Bunu dokulardaki katekolamin reseptör sayısını çoğaltarak gerçekleştirirler. Tiroid hormonlarının etkisiyle kalpteki β reseptör sayısı artar ve böylece kalbin kasılma hızı ve kuvveti artar. Kanda tiroid hormonlarının artışı, protein yıkımı ve kalp hızının artmasına bağlı olarak kalbin diastol süresinin aşırı kısalmasına sekonder kalp fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Tiroid hormonlarının plazmadaki düzeylerinin artışı; sistolik basıncın artmasına, diastolik basıncın azalmasına neden olur. Böylece nabız basıncı artmış olur. Tiroid hormonlarının plazma düzeylerindeki yükselmeye bağlı olarak dokularda oksijen tüketimi ve metabolik son ürünler artar. Bunun sonucunda dokulara giden kan akımı hızlanır ve artan vücut ısısını azaltmak için fizyolojik olarak damarlar genişlemeye başlar. Vazodilatasyonun etkisiyle intravasküler ortamdaki kan akımı artar. Özellikle derideki kan akım hızı ısıyı kaybedebilmek için çok fazla artmaktadır (12-13). Tiroid

hormonlarının plazma düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak, katekolamin reseptörleri ve kalpteki β reseptör sayısı azaldığından, kalbin kasılma hızı azalır, sistolik basınç azalarak diyastolik basınç artar (13).

2.3.10. Seksüel Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

Hipotiroidizm, erkeklerde; impotans, libido azalması, kadınlarda; oligomenore, amenore, polimenore gibi bozukluklara yol açar. Kadınlarda infertilite ve düşük insidansı artmıştır. Prolaktin düzeylerindeki orta derecede artış galaktoreye yol açtığı gibi, libido düşmesi ve infertiliteye katkıda bulunur (13).

2.4. Tiroid Hormon Sentezindeki Bozulmaya Bağlı Gelişen Hastalıklar

Tiroid hormon sentezinin artışında görülen patoloji hipertiroidi, azalmasında görülen patoloji ise hipotiroididir. Bu hastalıkların teşhisinde temel olarak plazma TSH, fT3 ve fT4 düzeyleri kullanılmaktadır (14).

2.4.1. Aşık (Primer) Hipotiroidi

Yüksek TSH ve düşük fT4 düzeyleriyle teşhis edilir. Hipotalamik veya hipofizer kökenli hipotiroidilerde düşük tespit edilen fT4 değerine; düşük, normal ya da beklendiği kadar yükselmemiş TSH değerlerinin eşlik ettiği görülebilir (15). Özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda eşlik eden hastalıklar veya ilaç kullanımından dolayı TSH ve fT4 değerlerinin daha dikkatli yorumlanması ve yalancı düşük değerlerin atlanmaması gerekmektedir (16).

En yaygın görülen bulgular; soğuk intoleransı, depresyon, cilt kuruluğu, aşırı yorgunluk ve halsizlik hissi, eklem ağrıları, adet düzensizliği, kabızlık, bilişsel kabiliyetlerde azalma, kas krampları ve güçsüzlük, sürekli uyuma isteği ve vücut

ağırlığı artışıdır. Fizik muayenede guatr, bradikardi, ödem, kuru ve kolay kırılabilen saçlar, hipo veya hipertansiyon, derin tendon reflekslerinde azalma, hareketlerde ve konuşmada yavaşlama gözlenebilir (17).

Hipotiroidi taraması, özellikle yenidoğan döneminde konjenital hipotiroidide önemlidir ve topuktan bakılan kanda plazma TSH düzeyinin artışıyla tanısı konulur. Tedavisiz konjenital hipotiroidi, beyin hasarına yol açabilir (18).

Hipotiroidi, tiroid hormon replasman preparatları ile tedavi edilir. Sentetik ürünler T4, T3 ve ikisinin kombinasyonu şeklindedir. Hipotiroidinin rutin tedavisinde sentetik T4 tercih edilen tedavi şeklidir. Serum TSH değerleri normalleşene kadar hastalar 4-6 haftalık aralıklarla değerlendirilmelidirler. TSH normale gelince 6-12 aylık takipler yeterlidir (17). Hamilelik esnasında hipotiroidili hastaların levotiroksin gereksinimi artar. TSH düzeyleri normale gelene kadar her 3-4 haftada bir kontrol edilmeli, sonrasında her trimesterde tiroid hormon düzeyleri kontrol edilmelidir (19).

2.4.2. Subklinik Hipotiroidi

Plazma fT3, fT4 düzeylerinin normal, TSH düzeyinin yüksek (>4 mIU/L) ve aşikar hipotiroidinin klinik bulgularının olmadığı durumdur (20). Hafif subklinik hipotiroidide TSH 4–10 mIU/L, ağır subklinik hipotiroidide ise TSH>10 mIU/L'dir. Subklinik hipotiroidide etiyoloji, aşikar hipotiroidi etiyolojisi ile aynıdır. Aşikar hipotiroidide görülen semptom ve bulgular genellikle görülmez.

35 yaş üstü bireylerde her 5 yılda bir TSH bakılması önerilir. Başlangıç TSH'si ne kadar yüksekse aşikar hipotiroidiye gidiş o kadar fazladır. Aşikar hipotiroidiye gidiş; etiyoloji, bazal TSH seviyesi ve hastanın yaşı ile ilgilidir. Çocuk ve adölesanlarda aşikar hipotiroidiye gidiş daha az ve tiroid fonksiyonlarının normal hale gelme durumu daha

fazladır (21).

TSH > 10 mIU/L ve T3 -T4 normal olan tüm vakalar tedavi edilmelidir. TSH: 4-10 mIU/L ve fT3, fT4 normal olan hastalarda; gebelik durumu var veya planlanıyorsa, ovulatuvar disfonksiyon ve infertilite varsa, tiroid antikorları pozitifse tedaviye başlanmalıdır (22).

Tedavi levotiroksin ile yapılmalıdır. 25-75 µg/gün gibi düşük dozlar başlangıç tedavisi için yeterlidir. İatrojenik hipertiroididen kaçınmak gerekir. Risk taşımayan gençlerde TSH hedef değeri 0,5-2,5 mIU/L olarak belirlenebilir (23). Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, ileri osteoporozu olanlarda, AF varlığında TSH 1-4 mIU/L arasında tutulmaya çalışılmalıdır. Gebelikte; ilk trimesterde TSH 0,5-2,5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimester için TSH düzeyi 0,5-3 mIU/L düzeyinde olmalıdır (24).

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1 Evren ve Örneklem

Bu çalışmanın evrenini ÇOMÜ Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi polikliniklerine başvuran hastalar oluşturmaktadır. Elde edilecek sonuçlar benzer yöntemlerle TSH ve fT4 ölçümü yapılan tüm bireylerde geçerli kabul edilmiştir.

Çalışma örneklemini belirlemek için öncelikle örneklem büyüklüğü hesaplandı.

Örneklem büyüklüğünün saptanması amacıyla ölçümle belirtilen sürekli verilerde iki eş arasındaki farkın testi için örneklem formülü kullanıldı. Formülde α yanılma düzeyi 0,05 (T tablo değeri 1,96), çalışmanın gücü %90 alındı. Rakesh Nair ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki normal gruptaki TSH ortalamaları ve standart sapma değerleri kullanıldı (27). Örneklem değeri 28 kişi olarak hesaplandı.

Çalışmanın örneklemini 3 gruptan oluşturulmuştur. İlk grup herhangi bir tiroid hastalığı olmayan, bu açıdan sağlıklı (TSH ve fT4 normal) kişilerden, ikinci grup subklinik hipotiroidisi olan (TSH artmış, fT4 normal), üçüncü grup primer hipotiroidisi olan (TSH artmış, fT4 azalmış) hastalardan seçilmiştir. Primer hipotiroidisi olan hastalarının tamamı tiroid replasman tedavisi almakta, subklinik hipotiroidisi olan hastalar tiroid fonksiyon bozukluğu için herhangi bir farmakolojik tedavi almamaktadır. Bir başka alt grup oluşturulabilecek hipertiroidi hasta grubu; hastane, izlem altında ve çalışmaya davet edilebilecek yeterli hasta olmadığından çalışma kümesine dahil edilmemiştir. Katılımcı sayıları örneklem büyüklüğü hesabı dikkate alınarak ve işgücü - maliyet göz önünde bulundurularak, subklinik hipotiroidi ve primer hipotiroidi gruplarında 30'ar, normal grupta 60 katılımcı olarak belirlenmiştir.

Normal grup hastalar, çalışmanın veri toplama aşaması başladıktan itibaren ÇOMÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniklerine başvuran ve herhangi bir tiroid hastalığı olmayan hastalardan oluşturulmuştur. Çalışmaya alınma kriterlerini (Tablo 3.1) dolduran ve çalışma davetini kabul eden katılımcılar, çalışmaya katılımları için davet edilmiş, onam veren hastalarla çalışma yürütülmüştür. Subklinik hipotiroidi ve primer hipotiroidi gruplarını oluşturmak için ÇOMÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi kayıtları taranıp ilgili tanısı bulunan hastalar listelenmiş, kayıtlardaki iletişim bilgilerinden yararlanılarak hastalara ulaşıp çalışmaya katılımları için davet edilmiş olup, onam verilen hastalarla çalışma yürütülmüştür. Listedeki belirlenen örneklem sayısına (her grup için 30) ulaşılan değin sıradan hasta davet edilmiş olup, basit rastgele örneklem ile örneklem oluşturulmuştur.

3.2 Uygulama

Çalışmaya katılan katılımcılar ÇOMÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniklerine davet edilmiştir. Gece 12 ve sonrasında herhangi bir yiyecek veya ilaç almamaları istenmiştir. Aile Hekimliği polikliniklerine başvuran katılımcıların yazılı onamları tamamlanmış ve çalışma bilgi formları doldurulmuştur. Sabah açlık kanları alınmış ve kahvaltı etmeleri için yönlendirilmiştir. Katılımcıların kahvaltılarını tamamladıktan 2 saat sonra tokluk kanları alınmıştır.

3.3 Veri Toplama Araçları

Çalışma verileri, çalışma için hazırlanmış sosyodemografik veri formu ve katılımcıların açlık ve tokluk kanlarından ölçülen TSH ve fT4 değerlerinden oluşturulmuştur.

Tablo 3.1. Çalışmaya Alınma ve Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri	
Çalışmaya Alınma Kriterleri	Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri
1-Araştırmaya onam veren olgular 2- 18 yaşından büyük olmak 3-(normal grup için) a) 01.08.2017 tarihinden itibaren ÇOMÜ Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniklerine başvurmak b) Bilinen tiroid bozukluğu olmamak 4-(subklinik hipotiroidi grubu için) a) ÇOMÜ Eğitim Araştırma Hastanesi kayıtlarında subklinik hipotiroidi tanısıyla yer almak b) Serbest serum T4 düzeyinin normal (0,93-1,7 mg/dl), serum TSH düzeyinin yüksek (>4 mIU/L) olması c) Tiroid hormon replasmanı kullanmamak 5-(hipotiroidi grubu için) a) ÇOMÜ Eğitim Araştırma Hastanesi kayıtlarında primer hipotiroidi tanısıyla yer almak b) Serum T4 düzeyinin düşük (<0,9 mg/dl) ve serum TSH düzeyinin yüksek (>4 mIU/L) olması c) Tiroid hormon replasmanı kullanmak	1-Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler 2- Grupların tanımında belirtilenler dışında tiroid bozukluğu olanlar 3- Tiroid operasyonu geçirmiş olanlar 4- Kronik endokrinolojik bozukluğu olanlar 5- Kortikosteroid, dopamin, bromokriptin, prolaktin inhibitörleri, somatostatin kullananlar 6- Diürenal ritmi bozacak her tür durumu olanlar 7- Gebelik durumu

Katılımcılara çalışma için araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan sosyodemografik veri formu doldurulmuştur (Ek 1). Formlar araştırmacı tarafından katılımcılara okunmuş ve yanıtları kaydedilmiştir.

Katılımcılardan açlık ve tokluk kanları ÇOMÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi kan alma ünitesi çalışanları tarafından alınmış ve uygun şekilde etiketlenmiştir. Tüpler ÇOMÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına ulaştırılmış ve burada TSH üçüncü kuşak ultra sensitif kemilüminometrik yöntemle, fT4 RİA yöntemiyle ölçülmüştür.

3.4 İstatistiksel Analiz

Veriler dijital ortama aktarıldıktan, değişken düzeltme ve düzenlemeleri yapıldıktan sonra tüm grup ve ayrı ayrı alt gruplarda eşli örneklerde ortalamaların farkı testi ile TSH ve T4 düzeyleri arasında anlamlı fark olup olmadığına dair analizler yürütülmüştür.

3.5 İzin ve Onamlar

Çalışmaya başlamadan önce ÇOMÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (10/05/2017 tarih ve 09-02 karar no) alınmıştır. Çalışmaya katılım için davet edilen hastalara çalışma hakkında sözel bilgi verilip yazılı onamları alınmıştır. Çalışmaya katılmaları için polikliniklerimize davet edilen hastalara araştırmamız hakkında bilgi verilip sözlü ve yazılı onamları alınmıştır. Onam vermeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma ÇOMÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından TTU-2017-1298 nolu tıpta uzmanlık projesi olarak desteklenmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmaya katılan 94 (%78,3) kadın ve 26 (%21,7) erkek toplam 120 hastaya ait sonuçlar analiz edildi. Katılımcıların yaş ortalaması $45,6 \pm 17,6$ [18-78] olarak hesaplandı. Katılımcıların 30'u (%25,0) bekar, 82'si (%68,3) evli, 8'i (%6,7) ise eşinin vefat ettiğini belirtti.

Katılımcıların 18'i (%15,0) ilkokul mezunu, 6'sı (%5,0) ortaokul mezunu, 14'ü (%11,7) lise mezunu, 61'i (%50,8) üniversite mezunu idi, 21 (%17,5) hasta ise okuryazar olmasına rağmen herhangi bir okula gitmemişti.

Şu anki çalışma durumlarını, katılımcılardan 58'i (%48,3) herhangi bir işte çalışmıyor, 47'si (%37,2) çalışıyor, 15'i (%12,5) emekli olarak tanımladı.

Katılımcıların boy ve vücut ağırlıkları ile hesaplanan BMI ortalamaları Tablo 4.1'de verilmiştir. Hesaplanan BMI değerlerine göre katılımcıların 4'ü (%3,3) zayıf, 75'i (%62,5) normal, 35'i (%29,2) fazla kilolu, 5'i (%4,2) obez, 1'i (%0,8) morbid obezdi.

	Kadınlar	Erkekler
Boy	$163,1 \pm 6,1$ [150 – 177] cm	$177,0 \pm 7,3$ [162 – 189] cm
Vücut ağırlığı	$62,2 \pm 9,4$ [43 -93] kg	$78,6 \pm 7,6$ [66 -97] kg
BMI	$23,4 \pm 3,9$ kg/m ²	$25,1 \pm 2,4$ kg/m ²

Katılımcıların özgeçmişlerine bakıldığında 48 (%40,0) kişinin çeşitli kronik hastalık öyküsü mevcut olduğu gözlemlendi. Gözlenen komorbid hastalıklar 25 (%20,7) kişide hipertansiyon, 17 (%14,2) kişide DM, 12 (%10,0) kişide hiperlipidemi, 8 (%6,7)

kişide astım veya KOAH, 5 (%4,2) kişide kronik nörolojik hastalık, 1 (%0,8) kişide romatoid artrit, 2 (%1,6) kişide kronik GİS hastalığı olduğu bildirilmiştir.

Katılımcıların 91'inde (%75,8) ailede herhangi bir tiroid hastalığı öyküsü yoktu. Ailede tiroid hastalığı öyküsü olan katılımcıların; 12'sinde (%10,0) annede, 3'ünde (%2,5) çocuklarda, 5'inde (%4,2) abi/ablada, 4'ünde (%3,3) teyze/dayıda, 2'sinde (%1,7) amca/halada, 3'ünde (%2,5) büyükanne/ büyükbabada tiroid hastalığı olduğu bildirildi.

Gruplara göre bakıldığında katılımcıların yaş ortalamaları; normal grupta $42,2 \pm 17,3$ [21-76] subklinik hipotiroidi grubunda $45,8 \pm 17,1$ [19-70], hipotiroidi grubunda $52,0 \pm 17,6$ [18-78] idi, gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi ($X^2=1,401$; $p=0,238$).

Gruplara göre bakıldığında katılımcıların cinsiyet durumları; normal grupta 44 (%73,3) kadın, 16 (%26,7) erkek, subklinik hipotiroidi grubunda 27 (%90) kadın, 3 (%10,0) erkek, hipotiroidi grubunda 23 (%76,7) kadın, 7 (%23,3) erkek idi, gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi ($X^2=3,339$; $p=0,188$).

Gruplara göre bakıldığında katılımcıların şu anki medeni durumları; normal grupta 40 (%66,7) evli, 20 (%33,3) bekar, subklinik hipotiroidi grubunda 20 (%66,7) evli, 10 (%33,3) bekar, hipotiroidi grubunda 22 (%73,3) evli, 8 (%26,7) bekar idi, gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi ($X^2=3,613$; $p=0,461$).

Gruplara göre bakıldığında katılımcıların şu anki çalışma durumları; normal grupta 33 (%55,0) çalışan, 27 (%45,0) çalışmayan, subklinik hipotiroidi grubunda 8 (%26,7) çalışan, 22 (%73,3) çalışmayan, hipotiroidi grubunda 6 (%20,0) çalışan, 24 (%80,0) çalışmayan şeklinde idi, gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu ($X^2=12,906$;

p=0,002).

Gruplara göre bakıldığında katılımcıların eğitim durumları; normal grupta 37 (%61,7) üniversite mezunu, 23 (%38,3) üniversite mezunu olmayan, subklinik hipotiroidi grubunda 13 (%43,3) üniversite mezunu, 17 (%56,7) üniversite mezunu olmayan, hipotiroidi grubunda 11 (%36,7) üniversite mezunu, 19 (%63,3) üniversite mezunu olmayan şeklinde idi, gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi ($X^2=5,902$; p=0,052).

Gruplara göre bakıldığında katılımcıların BMI ortalamaları; normal grupta $22,8\pm 2,9$ [16,8-29,3] kg/m², subklinik hipotiroidi grubunda $24,1\pm 4,8$ [16,9-38,7] kg/m², hipotiroidi grubunda $25,5\pm 3,2$ [18,7-33,3] kg/m² idi, gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi ($X^2=2,364$; p=0,124).

Gruplara göre bakıldığında katılımcıların komorbid hastalık durumları; normal grupta 25 (%41,7) kişide pozitif, 35 (%58,3) kişide negatif, subklinik hipotiroidi grubunda 12 (%40,0) kişide pozitif, 18 (%60,0) kişide negatif, hipotiroidi grubunda 11 (%36,7) kişide pozitif, 19 (%63,3) kişide negatif idi, gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi ($X^2=0,208$; p=0,901).

Gruplara göre bakıldığında katılımcıların ailede tiroid hastalığı öyküsü durumları; normal grupta 9 (%15,0) kişide pozitif, 51 (%85,0) kişide negatif, subklinik hipotiroidi grubunda 10 (%33,3) kişide pozitif, 20 (%67,7) kişide negatif, hipotiroidi grubunda 10 (%33,3) kişide pozitif, 20 (%67,7) kişide negatif idi, gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi ($X^2=5,502$; p=0,064).

Katılımcıların ortalama açlık ve tokluk TSH değerleri Tablo 4.2'de, ortalama açlık ve tokluk fT4 değerleri Tablo 4.3'de sunulmuştur. Katılımcıların ortalama bazal

açlık TSH değeri $2,6\pm 1,8$ mIU/L [0,01-10,4 mIU/L], ortalama tokluk TSH değeri $2,0\pm 1,5$ mIU/L [0,09 - 8,9 mIU/L] ölçüldü, tokluk TSH değerleri açlık değerlerinden anlamlı düşüktü ($Z=-8,942$, $p<0,001$). Katılımcıların ortalama bazal açlık fT4 değeri $1,3\pm 0,4$ mg/dl [0,8 - 3,8 mg/dl], ortalama tokluk fT4 değeri $1,4\pm 0,3$ mg/dl [0,9 - 3,4 mg/dl] ölçüldü, tokluk fT4 değerleri açlık değerlerinden anlamlı yüksekti ($Z=-4,072$, $p<0,001$).

Grupların açlık ölçümleri değerlendirildiğinde; ortalama açlık TSH değeri normal grupta $2,2\pm 1,2$ mIU/L [0,47 - 7,6 mIU/L] , subklinik hipotiroidi grubunda $2,4\pm 1,8$ mIU/L [0,01 - 8 mIU/L], hipotiroidi grubunda $3,5\pm 2,6$ mIU/L [0,06- 10,4 mIU/L] idi, gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi ($X^2=5,263$; $p=0,072$). Ortalama açlık fT4 değeri normal grupta $1,3\pm 0,2$ mg/dl [0,85 - 1,8 mg/dl], subklinik hipotiroidi grubunda $1,3\pm 0,4$ mg/dl [0,8 - 3,4 mg/dl], hipotiroidi grubunda $1,4\pm 0,6$ mg/dl [0,92 - 3,8 mg/dl] idi, gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi ($X^2=0,257$; $p=0,880$).

Grupların tokluk ölçümleri değerlendirildiğinde; ortalama tokluk TSH değeri normal grupta $1,8\pm 1,0$ mIU/L [0,2 - 5,5 mIU/L], subklinik hipotiroidi grubunda $2,0\pm 1,4$ mIU/L [0,09 - 5,8 mIU/L], hipotiroidi grubunda $2,6\pm 2,0$ mIU/L [0,02- 9 mIU/L] idi, gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi ($X^2=2,288$; $p=0,319$). Ortalama tokluk fT4 değeri normal grupta $1,4\pm 0,3$ mg/dl [0,85 - 1,8 mg/dl], subklinik hipotiroidi grubunda $1,4\pm 0,6$ mg/dl [0,93 - 3,4 mg/dl], hipotiroidi grubunda $1,4\pm 0,2$ mg/dl [1,0 - 2,0 mg/dl] idi, gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi ($X^2=0,084$; $p=0,959$).

Açlık TSH değerleri normal, subklinik hipotiroidi ve hipotiroidi gruplarında tokluk değerlerinden anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $Z=-6,729$, $p<0,001$; $Z=-4,001$, $p<0,001$; $Z=-4,412$, $p<0,001$). Açlık fT4 değerleri normal, subklinik hipotiroidi ve hipotiroidi gruplarında tokluk değerlerinden anlamlı düşük bulunmuştur (sırasıyla $Z=-3,258$, $p=0,001$; $Z=-2,187$, $p=0,029$; $Z=-2,008$, $p=0,045$).



Tablo 4.2 Gruplara göre ortalama açlık ve tokluk TSH değerleri			
	Açlık TSH (mIU/L)	Tokluk TSH (mIU/L)	İstatistiksel Fark (açlık ve tokluk ölçümleri arasında)
Normal	2,2 ± 1,2 [0,47 – 7,6]	1,8 ± 1,0 [0,2 – 5,5]	(Z=-6,729, p<0,001)
Subklinik Hipotiroidi	2,4 ± 1,8 [0,01 – 8,0]	2,0± 1,4 [0,09 – 5,8]	(Z=-4,001, p<0,001)
Hipotiroidi	3,5 ± 2,6 [0,06– 10,4]	2,6 ± 2,0 [0,02– 9,0]	(Z=-4,412, p<0,001)
TOPLAM	2,6 ± 1,8 [0,01-10,4]	2,0 ± 1,5 [0,09 - 8,9]	(Z=-8,942, p<0,001)
İstatistiksel Fark (gruplar arasında)	X ² =5,263; p=0,072	X ² =2,288; p=0,319	

Açlık ve tokluk TSH değerlerini karşılaştırdığımızda; 120 katılımcının 114'ünde (%95) açlık TSH değeri, tokluk TSH değerinden yüksek olarak bulunmuştur. Katılımcıların 40'ında (%33,3) açlık fT4 değeri, tokluk fT4 değerinden yüksek, 79'unda (%65,9) tokluk fT4 değeri, açlık fT4 değerinden yüksek, 1'inde (%0,8) ise aynı olarak bulunmuştur.

Grupların açlık ve tokluk TSH ve fT4 değerleri arasındaki ortalama farklar Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Grupların açlık ve tokluk TSH değerleri arasındaki ortalama fark; normal grupta 0,4±0,4 mIU/L [0,02 – 2,1 mIU/L], subklinik hipotiroidi grubunda 0,4±0,6 mIU/L [0,2 – 2,5 mIU/L], hipotiroidi grubunda 0,9±1,0 mIU/L [0,7– 4,1mIU/L], toplamda 0,53±0,6 mIU/L [0,02 – 4,1 mIU/L] idi

Tablo 4.3 Gruplara göre ortalama açlık ve tokluk fT4 değerleri			
	Açlık fT4 (mg/dl)	Tokluk fT4 (mg/dl)	İstatistiksel Fark (açlık ve tokluk ölçümleri arasında)
Normal	1,3 ± 0,2 [0,85 – 1,8]	1,4 ± 0,3 [0,85 – 1,8]	(Z=-3,258, p=0,010)
Subklinik Hipotiroidi	1,3 ± 0,4 [0,8 – 3,4]	1,4 ± 0,6 [0,93 – 3,4]	(Z=-2,187, p=0,029)
Hipotiroidi	1,4 ± 0,6 [0,92 – 3,8]	1,4 ± 0,2 [1,0 – 2,0]	(Z=-2,008, p=0,045)
TOPLAM	1,3 ± 0,4 [0,8 – 3,8]	1,4 ± 0,3 [0,9 – 3,4]	(Z=-4,072, p<0,001)
İstatistiksel Fark (gruplar arasında)	X ² =0,257; p=0,880	X ² =0,084;p=0,959	

Grupların açlık ve tokluk fT4 değerleri arasındaki ortalama farklar; normal grupta 0,1±0,3 mg/dl [0,6 – 0,8 mg/dl], subklinik hipotiroidi grubunda 0,1±0,4 mg/dl [0,1 – 2,3 mg/dl], hipotiroidi grubunda 0,03±0,6 mg/dl [0,01 – 0,8mg/dl], toplamda 0,08±0,4 mg/dl [0,01 – 2,3mg/dl] idi.

Tablo 4.4 Gruplara göre ortalama açlık ve tokluk TSH ve fT4 ölçümleri değerleri arasındaki farklar		
	Açlık ve Tokluk TSH ölçümleri Ortalama Farkları	Açlık ve Tokluk fT4 ölçümleri Ortalama Farkları
Normal	0,4 ± 0,4 [0,02 – 2,1] mIU/L	-0,1 ± 0,3 [0,6 – 0,8] mg/dl
Sublinik Hipotiroidi	0,4 ± 0,6 [0,2 – 2,5] mIU/L	-0,1 ± 0,4 [0,1 – 2,3] mg/dl
Hipotiroidi	0,9 ± 1,0 [0,7 – 4,1] mIU/L	-0,03 ± 0,6 [0,01 – 0,8] mg/dl
Toplam	0,53 ± 0,6 [0,02 – 4,1] mIU/L	-0,08 ± 0,4 [0,01 – 2,3] mg/dl

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda sık kullanılan tiroid fonksiyon testleri olan kanda TSH ve fT4 düzeylerinin aç ya da tok kan alınmasından etkilenip etkilenmediğini belirlemeyi amaçladık. Kandaki tiroid hormon seviyeleri birçok faktörden etkilenebileceğinden, bu hormonların doğru tespiti hem hastalık teşhisi, hem de tedaviyi yönlendirme açısından yüksek önem taşımaktadır. Her ne kadar fT3, fT4 ve TSH tiroid patolojilerinin teşhis ve tedavi planlamasında en sık istenen tetkikler olsa da, TSH bu tetkikler içinde en yaygın kullanılan ve en çok kabul görenidir. Çalışmamızda normal grubun yanı sıra subklinik ve hipotiroidi gruplarını da incelediğimizden dolayı plazma TSH düzeyinin yanı sıra plazma fT4 düzeyine de bakıldı. Hipertiroidi hastalarının tanı ve tedavi durumunun değerlendirilmesinde kullanılan plazma fT3 düzeyi ise çalışmamızda bakılan tetkikler arasında değildi.

TSH, pulsatil şekilde düşük atımlı kana salınan ve salındıktan sonra da kanda uzun süre kalabilen (yarı ömrü uzun) glikoprotein yapıda bir hormondur. Bu yüzden plazma TSH varyasyonları az miktarda ve görece ılımlıdır (25). Birçok faktörden etkilenen salınımı ise temel olarak TRH ve somatostatin tarafından kontrol edilmektedir. Tiroid folikül hücrelerinde TSH etkisiyle üretilen tiroksin (T4) hormonu ise plazmaya salındıktan sonra önemli bir oranı plazma proteinlerine bağlı şekilde taşınır. Plazma proteinlerine bağlı olmayan serbest kısmı ise fT4 olarak adlandırılır ve bu fraksiyonun ölçümü hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarında tanı ve tedavi açısından önem arz eder (26).

Yüz yirmi bireyin açlık ve tokluk TSH ve fT4 düzeylerini karşılaştırdığımız çalışmamızda, tokluk TSH değerleri açlık TSH değerlerinden anlamlı düşük bulunmuştur. Plazma fT4 düzeylerinde ise tersi durum izlenmiş olup, tokluk fT4 değerleri açlık fT4 değerlerinden anlamlı yüksek bulunmuştur. Normal, subklinik ve hipotiroidi gruplarının hepsinde toplamı yansıtacak şekilde; açlık TSH değerleri tokluk TSH değerlerinden anlamlı yüksek, tokluk fT4 değerleri ise açlık fT4 değerlerinden anlamlı yüksek bulundu.

Bulgularımızın TSH ile ilgili bölümünün bu konuda daha önce yapılan çalışma sonuçları ile uyumlu olduğu izlenmektedir, fT4 için ise daha önceki çalışmalarda genelde anlamlı bir fark görülmezken çalışmamızda farklar anlamlı düzeydedir. Hindistan'da Nair ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 57 birey 19'ar kişilik normal, subklinik ve hipotiroidi gruplarına ayrılmış ve tüm gruplarda açlık ve tokluk TSH ve fT4 değerlerine bakılmıştır. Toplamda ve tüm gruplarda açlık TSH değerleri tokluk değerlerinden anlamlı yüksek bulunmuştur. fT4 değerlerinde ise toplamda ve tüm gruplarda anlamlı farklılık saptanmamıştır (27).

Kamat ve arkadaşlarının 20 sağlıklı birey üzerinde yaptığı çalışmada, yemek sonrası TSH değerleri yemek öncesi TSH değerlerine göre anlamlı düşük bulunmuş olup; fT4 değerlerinde yemek öncesi ve sonrası anlamlı fark saptanmamıştır (28).

Scobbo ve arkadaşlarının 100 sağlıklı birey üzerinde yaptığı çalışmada ise sabah açlık ve tokluk TSH değerleri karşılaştırılmış olup, açlık TSH değeri tokluk TSH değerinden anlamlı yüksek bulunmuştur (29).

Bandopadhyay ve arkadaşlarının hipotiroidi, hipertiroidi ve ötiroid gruplardan oluşan toplam 200 kişi üzerinde yaptığı araştırmada, açlık TSH, fT3, fT4 ve

kahvaltıdan 2 saat sonra tokluk TSH, fT3, fT4 değerleri karşılaştırılmıştır. Açlık TSH değerleri tokluk TSH değerlerinden anlamlı yüksek bulunmuştur. Bakılan fT3 ve fT4 değerlerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır (30).

Açlık TSH değerinin tokluk TSH değerinden yüksek çıkmasında en olası düşünülen nedenlerden biri, yemeklerden sonra salınan inhibitör bir hormon olan somatostatinin TSH'yi baskılamasıdır. Sağlıklı bireylerde, yemek alımını takiben bağırsaklardan ve pankreas D adacık hücrelerinden somatostatinin iki aktif formu salınır. Bu aktif moleküller; somatostatin-14 ve somatostatin-28'dir. Gıda yutulmasını takip eden 90-120 dakika içinde salınan somatostatin aktif formları, TSH'yi baskılayarak plazma TSH düşüşüne neden olur (31). Çalışmamızda sabah 08.00'da açlık TSH değeri bakıldıktan 2 saat sonra tokluk TSH değeri bakıldı ve açlık değerine göre anlamlı, ortalama 0,6 mIU/L dşme olduğu belirlendi. Tokluk TSH değerlerinin dşmesinde, kahvaltı sonrası GİS'ten salınan somatostatin rol oynamış olabilir.

TSH sonuçlarını etkileyebilecek diğer bir faktör, kan örneklerinin alınma zamanıdır. TSH diurnal ritmi ve sirkadiyen varyasyonları nedeniyle, kanda bakıldığı zamana göre yüksek veya düşük olarak saptanacaktır. Dolaşan TSH, saat 23.00-05.00 arasında bir zirve yapar. Sabah saatlerinden akşam saatlerine doğru plazma TSH değeri, doğrusal olmayan bir şekilde azalarak akşam saat 17.00-20.00 arasında minimal değerine ulaşır (32). Çalışmamızda sabah 08.00'daki TSH değerlerinin sabah 10.00'daki TSH değerlerinden anlamlı yüksek bulunmasında, TSH'nin sirkadiyen ritmi ve kan alınma zamanı etkili olmuş olabilir. Yemek sonrası TSH düşüşünün temel olarak yemek sonrası somatostatin salınımından mı yoksa TSH'nin sirkadiyen ritminden mi kaynaklandığına ilişkin çalışmamız kapsamında bir değerlendirme yapılmamıştır.

Literatürde de postprandiyal TSH düşüşünün hangi nedenden kaynaklandığı henüz net olmamakla birlikte, iki faktörün de bu düşüşte etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu konuyu açıklama amacıyla, Azaric ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı bir çalışmaya 198 sağlıklı gönüllü katılmış ve katılımcılar 5 gruba ayrılmış, her grupta iki kez kan alınarak TSH seviyeleri karşılaştırılmıştır. İlk grupta ilk kan saat 07.00- 08.00 arasında, ikincisi 140 dakika sonra; ikinci grupta ilk kan saat 07.00-08.00 arasında, ikincisi kahvaltı yapıldıktan 140 dakika sonra; üçüncü grupta ilk kan saat 07.00-08.00 arasında, ikincisi ertesi gün saat 07.00-08.00 arasında; dördüncü grupta ilk kan saat 09.00-10.00 arası, ikincisi ertesi gün saat 09.00-10.00 arası; beşinci grupta ilk kan saat 09.00-10.00 arası, ertesi gün sabah 07.00-08.00 arası alınmıştır. Dördüncü grup dışındaki gruplarda ilk ve ikinci bakılan TSH değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (33). Tüm gruplarda daha erken saatlerde ölçülen TSH değeri, daha geç saatlerde ölçülen TSH değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu da TSH'nin sirkadiyen ritmi ile ilişkilendirilmiş olup, kan alınma zamanının plazma TSH seviyelerini doğrudan etkilediği savunulmuştur. Çalışmanın ikinci grubu ise çalışmamıza benzer şekilde açlık ve tokluk TSH değerleri arasında fark olup olmadığını belirlemek için planlanmış olup, sonuçları açısından da çalışmamızla benzerlik göstermektedir. İkinci grupta açlık TSH değerleri anlamlı olarak tokluk TSH değerinden yüksek olarak bulunmuştur. Bu çalışmada gruplarda farklı bireylerden ölçüm yapılması, aynı kişi üzerinde ölçüm standardizasyonu geliştirilmesi ve açlık-tokluk TSH farklılığının nedenini belirlemede kısıtlılığa yol açmıştır.

Mahadevan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 52 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilerek iki gün art arda kan alınmıştır. İlk gün sabah 08.00 ve 10.00'da aç olmak üzere iki kan örneği alınarak TSH ve ft4 değerleri

karşılaştırılmıştır. İkinci gün sabah 08.00'da aç, 10.00'da ise tok olmak üzere iki kan örneği alınarak TSH ve FT4 değerleri karşılaştırılmıştır. Saat 10.00'da bakılan TSH değerleri, saat 08.00'da bakılan TSH değerlerinden anlamlı olarak düşük çıkmış, FT4 değerlerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır. İlk gün TSH değerlerinin zamanla düşmesi kan alınma zamanına ve TSH'nin diurnal ritmine bağlanmıştır. İkinci gün TSH değerlerinin zamanla düşmesinde tokluk durumu ve kan alınma zamanının ikisinin de etkili olabileceği düşünülmüş; ama hangisinden özellikle kaynaklandığı ise net bir şekilde belirlenememiştir. Ölçümlerin aynı bireyler üzerinde yapılması ise özellikle kan alınma zamanına bağlı TSH'nin fizyolojik düşüşünü çok net bir şekilde açıklamaktadır (34).

Laboratuvarlarda uygulanan test yönteminin, ilgili klinik durumu saptayabilmek için yeterli duyarlık ve özgüllüğe sahip olması gerekmektedir (35). TSH ölçümünde birinci kuşak yöntemler 1 mIU/L altındaki değerleri saptayamamakta ve bu nedenle bazı tiroid patolojilerini tanısında yetersiz kalmaktaydı. İkinci kuşak yöntemlerde saptama sınırı 0,1 mIU/L idi. Bu yöntemler referans aralığın alt sınırını ölçmekte, ancak bazı tiroid hastalıklarının derecesini saptamakta yetersizdi (36). Üçüncü kuşak kemilüminometrik ölçümlerin saptama limiti 0,01 mIU/L'dir ve günümüzde yaygın olarak bu yöntem kullanılmaktadır. Farklı zamanlarda TSH değerlerinin farklı sonuç vermesi konusunda ölçüm yöntemlerinin farklılığı konusu araştırılmış olsa da şu ana kadar literatürdeki sınırlı çalışma ölçüm yöntemlerinin gün içindeki değişime etki etmediği yönündedir. Bu konuda daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Sarkar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iki farklı yöntemle TSH analizi yapılmış olup, yöntemler arasında TSH farklılığını belirleme konusunda anlamlı fark saptanmamıştır (37). Mahadevan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üç farklı

yöntemle TSH analizi yapılmış olup, yöntemler arasında TSH farklılığını belirleme konusunda anlamlı fark saptanmamıştır (34). Çalışmamızda TSH ölçüm yöntemi olarak ultrasensitif üçüncü kuşak kemilüminometrik TSH yöntemi kullanılmıştır. Çalışmamızda ortaya çıkan TSH değerleri arasındaki farkta, ölçüm metodu farklılığı olası nedenler arasında değildi.

Günümüzde fT4 ölçümünde ise yaygın olarak RIA yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemle plazmada proteine bağlı olmayan tiroksin, immün yöntemle ölçülmektedir. Bu yöntemin çok hassas plazma fT4 değerlerini göstermekte etkisi sınırlıdır. Ölçümün yapıldığı cihaza göre plazma fT4 değerleri farklılık gösterebilmektedir ve standardizasyonu zordur. Çalışmamızda tokluk fT4 değerleri açlık fT4 değerlerinden anlamlı yüksek bulunmasına rağmen, literatürde birçok çalışmada açlık ve tokluk fT4 değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Araştırmalar arasında fT4 değerleri açısından net bir sonuca varılamamasında fT4 ölçüm yöntemi ve standardizasyonun güçlüğü neden olarak gösterilebilir. Plazmada dolaşan serbest tiroksinin TSH'den farklı olarak dolaşımında kısa süre kalması ve varyasyonlarının fazla olması ise diğer bir neden olarak düşünülebilir. Bu konuda literatürde henüz bir çalışma yapılmamış olup, ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda açlık-tokluk durumunun TSH ve fT4 ölçümleri üzerine olan etkisini belirlemeyi amaçladık. Çalışma için katılımcılar hem normal hem tiroid fonksiyon bozukluğu bulunan bireylerden oluşturuldu ancak hipertiroidisi olan yeterince katılımcı saptanamadığından bu grup oluşturulamadı. Elde edilen TSH ve fT4 ölçümleri açısından normal bireyler ile klinik ya da subklinik hipotiroidisi olan bireylerin ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç, literatürdeki kısıtlı sayıdaki çalışma sonuçlarına paralel niteliktedir.

Grupların açlık ve tokluk TSH değerleri arasındaki ortalama farklarını değerlendirdiğimiz çalışmamızda, hipotiroidi grubunda normal ve subklinik hipotiroidi grubuna göre sayısal olarak daha yüksek ortalama TSH farkları elde edilmesine rağmen bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Literatürde grupların açlık ve tokluk TSH değerleri arasındaki ortalama farklarını değerlendiren başka bir çalışma bulunmamaktadır. Grupların açlık ve tokluk fT4 değerleri arasındaki ortalama farklarını değerlendirdiğimizde, gruplar arasında benzer sonuçlar elde edilmiş ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda tokluk fT4 değerleri açlık fT4 değerlerinden yüksek olarak bulunmuştur. Aradaki fark çok düşük miktarlarda olup, ölçüm yapılan katılımcıların değerleri arasında tutarlı bir değişim yoktur. Literatürde belirlenen diğer çalışmalarda tokluk ve açlık fT4 değerleri arasında fark saptanmamıştır. Bu farklılığın oluşmasında, çalışmamızdaki katılımcı sayısının fazla olması ve çalışmamızda daha yüksek duyarlılıkta ölçümlerin yapılması etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızda açlık TSH değerleri tokluk TSH değerlerinden yüksek bulunmuştur. Bu durumun kan alınma zamanından mı yoksa yemekten sonra somatostatin salınımından mı kaynaklandığı çalışmamızda net olarak belirlenememiş olup, bu konuda yeni araştırmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda TSH ölçümü kemilüminometrik, fT4 ölçümü ise RİA yöntemiyle yapılmış olup, bu yöntemler dışındaki yöntemlerle açlık ve tokluk kan değerlerine bakılmamıştır. Bu durum ortaya çıkan minimal farkların doğrulanabilirliği açısından suboptimal bir değerlendirmeye yol açmış olabilir. Çalışmamızda bir diğer tiroid fonksiyon bozukluğu olan hipertiroidi hastaları, çalışmaya uygun yeterli vaka bulunmadığından dahil edilememişlerdir. Bu grup hastalarda da çalışma bulgularımız açısından bir farklılık beklemiyor olsak da çalışma

sonuçlarını bu grup hastalara genellerken dikkatli olunması yerinde olacaktır. Çalışmamız literatürde şu ana kadar açlık-tokluk TSH ve fT4 değerlerinin karşılaştırıldığı en geniş katılımın olduğu çalışmalardan biridir. Bu durum kan değerlerinde saptanan minimal farklılıkların değerini daha fazla arttırmaktadır.

Çalışmamıza sağlıklı bireylerin yanı sıra subklinik hipotiroidi ve ilaç kullanımı olan aşıkar hipotiroidili hastaların da katılımı sonuçların genellenebilirliği açısından önem arz etmektedir. A veya tok kan verilmesi konusunda, tiroid fonksiyon bozukluğu olanlara da sağlıklı bireylere benzer şekilde önerilerde bulunulabilir.

6. SONUÇLAR

Sık kullanılan tiroid fonksiyon testleri olan TSH ve fT4 düzeylerinin aç ya da tok kan alınmasından etkilenip etkilenmediğini belirlemeyi amaçladığımız çalışmamıza 120 birey dahil edildi. Bu bireylerden 60'ı sağlıklı, 30'u subklinik hipotiroidi, 30'u ise tiroid replasman tedavisi alan primer hipotiroidi hastalarından oluşmaktaydı.

Literatürdeki sonuçlara paralel, katılımcıların ortalama bazal açlık TSH değeri $2,6\pm 1,8$ mIU/L, ortalama tokluk TSH değeri $2,0\pm 1,5$ mIU/L ölçüldü, tokluk TSH değerleri açlık değerlerinden anlamlı düşüktü.

Katılımcıların ortalama bazal açlık fT4 değeri $1,3\pm 0,4$ mg/dl, ortalama tokluk fT4 değeri $1,4\pm 0,3$ mg/dl ölçüldü, tokluk fT4 değerleri açlık değerlerinden anlamlı yüksekti. Çalışmamızda literatürdeki sonuçların aksine açlık ve tokluk fT4 değerleri arasında anlamlı fark saptanmasına rağmen, aradaki fark çok düşüktür ve sonuçlar hastalar arasında tutarlılık göstermemektedir.

Çalışmamızda gruplar arasında açlık ve tokluk TSH ve fT4 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda tokluk TSH değerlerinin açlık TSH değerlerine göre baskılanmasında, kan alınma zamanı ve yemek sonrası gastrointestinal sistemden salınan somatostatin hormonu etkili olmuş olabilir. Gıda alımının yanı sıra farklı zamanlarda alınan numunelerin TSH seviyelerinde değişikliklere neden olabilmesi bu konuda bir ölçüm standardizasyonunun getirilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. En azından her kan kontrolünün aynı saatte yapılması daha doğru sonuçlar ortaya çıkmasına neden olabilecek ve ölçüm standardının geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Spencer C. Assay of Thyroid Hormones and Related Substances. *Thyroid Disease Manager*, 2013.
2. Cahoreau C, Klett D, Combarnaus Y. Structure–Function Relationships of Glycoprotein Hormones and Their Subunits’ Ancestors, *Front Endocrinol*. 2015; 6: 26
3. Dracopoli NC, Rettig WJ, Whitfield GK, Darlington GJ, Spengler BA, Biedler JL, Old LJ, Kourides IA. Assignment of the gene for the beta subunit of thyroid stimulating hormone to the short arm of human chromosome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986; 83: 1822-1826.
4. Ganong WF. *Ganong Medical Physiology* 25th ed. Prentice Hall Int. Inc. USA 2016. Section III, pp.337- 351.
5. Masters PA, Simons RJ. Clinical Use of Sensitive Assays for Thyroid–stimulating Hormone. *J Gen Intern Med* 1996; 11: 115-127.
6. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the Thyroid Gland. *Harrison’s Principles of Internal Medicine* 20th edition Chapter 375. pp 2018 649-684.
7. Guyton AC., Hall JE. *Physiology of the Thyroid Gland. Textbook of Medical Physiology, The 12th Edition.* Chapter 76, pp.907-916.
8. Vanhaelst L, VanCauter E, Degaute JP, Golstein J. Circadian variations of serum thyrotropin levels in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1972; 35: 479-82.
9. Weeke J, Gundersen HJG. Circadian and 30 minutes variations in serum TSH and thyroid hormones in normal subjects. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1978; 289: 59-72
10. Brabant G, Prank K, Ranft U, Bergmann P, Schuermeyer T, Hesch RD, VonzurMuhlen A. Circadian and pulsatile TSH secretion under physiological and pathophysiological conditions. *Horm Metab Res Suppl*. 1990;23: 12-7.

11. Erbil OA. Tiroid kanserinin tiroid fonksiyonu ile ilişkisi. Uzmanlık Tezi Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, 2005.
12. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW Gardner DG, Shoback D. The Thyroid Gland. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology.. 8nd ed Chapter 8 LangeMed. book, McGrawHill, New York, 2007: pp 209-280.
13. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology 13th ed Chapter 77. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2016, pp. 951-965.
14. Sheehan MT. Biochemical testing of the thyroid. TSH is the best test and, often times, only test needed- A review for primary care. Clin Med Res 2016; 14: 83-92.
15. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: An Update. Am Fam Physician 2012; 86: 244-51.
16. Gregory BA, Anthony WP. Hypothyroidism and thyroiditis In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 13th ed. Philadelphia:Elsevier; 2016: p.416-48.
17. Rodondi N, DenElzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Asvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, Collet TH, Bremner A, Maisonneuve P, Sgarbi JA, Khaw KT, Vanderpump MP, Newman AB, Cornuz J, Franklyn JA, Westendorp RG, Vittinghoff E, Gussekloo J. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA 2010;304: 1365- 1374.
18. Hennessey JV, Espaillat R. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in elderly adults: a review of the literature. J Am Geriatr Soc 2015;63: 1663-1673
19. Weiss RE, Dumitrescu A, Refeto S. Approach to the ff patient with resistance to thyroid hormone and pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2010;95: 3094- 3102.

20. Andersen S, Pedersen KM, Brunn NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: A clue to understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1068.
21. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol.* 2004 Sep; 29(3):139-50.
22. Razvi S, Ingoe LE, McMillan CV, Weaver JU. Health status in patients with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005;152:713.
23. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc* 2009; 84:65.
24. De Groot L, Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Aug;97(8):2543-65
25. Patel YC, Alford FP, Burger HG. The 24 hour plasma thyrotropin profile. *Clin Sci* 1972;43:71-7.
26. Prummel MF, Brokken LJ, Wiersinga WM: Ultra short-loop feedback control of thyrotropin secretion. *Thyroid.* 2004 Oct; 14(10): 825-9.
27. Nair R, Mahadevan S, Muralidharan RS, Madhavan S. Does fasting or postprandial state affect thyroid function testing? *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18:705-707
28. Kamat V, Hecht WL, Rubin RT. Influence of meal composition on the postprandial response of the pituitary-thyroidaxis. *Eur J Endocrinol.* 1995; 133: 75-79.
29. Scobbo RR, Vondohlen TW, Hassan M, Islam S. Serum TSH variability in normal individuals: The time of sample collection. *W V Med J.* 2004;100:138-142.

30. Bandopadhyay D, Goel P, Baruah H, Sharma D. Fasting or random: Which venous sample is better for thyroid function testing. *JARBS*. 2012;4:275-278.
31. Brabant G, Prank K, Ranft U, Schermeyer T, Wagner TO, Hauser H, Kummer B, Feistner H, Hesch RD, von zur Muhlen A. Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman *J. Clin. Endocrinol. Metab*,990;70: 403-409.
32. Hildebrand P, Ensinnck JW, Buettiker J, Drewe J, Burckhardt B, Gyr K, Beglinger C. Circulating somatostatin-28 is not a physiologic regulator of gastric acid production in man. *Eur J Clin Invest*. 1994;24:50–6.
33. Mirjanic-Azaric B, Stojakovic-Jelisavac T, Vukovic B, Stojanovic, Milorad Vujnic D, Uletilovic S. The impact of time of sample collection on the measurement of thyroid stimulating hormone values in the serum. *Clin Biochem*. 2015; 48: 1347-1349.
34. Mahadevan S, Sadacharan D, Kannan S, Suryanarayanan A. Does Time of Sampling or Food Intake Alter Thyroid Function Test? *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(3): 369–372.
35. VanWalraven C, Naylor CD. Do we know what inappropriate laboratory utilization is? A systematic review of laboratory clinical audits. *JAMA*. 1998 Aug 12;280(6):550-8.
36. Nicoloff JT, Spencer CA. Clinical review 12: The use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:553.
37. Sarkar R. TSH Comparison Between Chemiluminescence (Architect) and Electrochemiluminescence (Cobas) Immunoassays: An Indian Population Perspective. *Indian J Clin Biochem* 2014;29:189-95.

EKLER

Ek 1

TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN AÇLIK VE TOKLUK DURUMUNA GÖRE DEĞİŞİMİ

Sosyodemografik Veri Formu

1.İsim – Soyisim :

2.Cinsiyet :.....

3. Yaş :.....

4.Eğitim durumunuz (mezuniyet)?

5.Mesleğiniz nedir?

6. Medeni hali: a) Bekar b) Evli c) Dul

7. Boy

8. Vücut ağırlığı:

9.Bilinen kronik (süreğen) hastalığınız var mı?

a) Yok b) Var (belirtiniz.....)

10.Hastalığınız var ise kaç yıldır tanınız mevcut? (İlk tanı yaşınız nedir?)

.....

11.Ailenizde tiroid hastalığı olan var mı?

a) Yok

b) Var

(Yakınlığınız.....Hastalık:.....)