



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

**SİGARA ve OBEZİTENİN
TİROİD FONKSİYONLARINA ETKİSİ**

**Dr. Nusret KARA
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ertan MERT**

MERSİN-2015

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, her konuda desteğini bizlerden esirgemeyen tez danışmanım ve Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Ertan Mert'e,

Tez çalışmalarım sırasında sabırla ilgi ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Yücel Uysal'a,

Asistanlık eğitimim süresince tamamladığım rotasyonlarda klinik bilgi, beceri ve deneyimlerini aktararak mesleki gelişimime büyük katkılar sağlayan değerli hocalarıma,

Asistanlık süremi birlikte geçirdiğim tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Asistanlık sürem boyunca yardım ve güler yüzlerini esirgemeyen Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi bünyesinde çalışan tüm servis, yoğun bakım, poliklinik hemşire ve personeline,

Tez çalışmalarım boyunca beni bir an bile yalnız bırakmayan, sürekli yanımda olarak bana güç veren ve destek olan çok değerli sevgili eşim Leyla Kara'ya,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, bana inanan, her zaman arkamda olan ailemin tüm fertlerine teőkükürlerimi sunarım.

Dr. Nusret Kara

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	
ÖZET	6
İNGİLİZCE ÖZET	7
GİRİŞ ve AMAÇ	8
GENEL BİLGİLER	10
Tiroid Bezinin Embriyolojisi	10
Tiroid Bezinin Anatomisi	11
Tiroid Fizyolojisi	13
Tiroid Hormon Sentezi ve İyot Metabolizması	13
Tiroid Hormonlarının Sentezi	14
İyotun (I-) Aktif Transportla Bazal Membranı Geçerek Tiroid Folliküler Hücrelere Geçişi	15
İyot Metabolizması	15
Tiroglobulin (TG)	15
Tiroid Peroksidaz (TPO)	16
Na-I Simporter (NIS)	16
İyotun Oksidasyonu, Tiroglobülin Yapısında Tirozil Köklerine İyodasyonu (Organifikasyon)	16
Tiroglobülindeki İyodotirozin Moleküllerinin Birbirine Bağlanması ve T3, T4 İyodotironinlerin Oluşması (Coupling)	17
Tiroglobülinin Proteolizisi, Serbest İyodotironinlerin ve İyodotirozinlerin Dolaşıma Salınımı	17
Tiroid Hücresinde İyodotirozinlerin Deiyodasyonu ve T4'ün T3'e 5' Deiyodasyonu	18
Tiroid Hormon Sekresyonu ve Transportu	18
Tiroid Hormonlarının Periferik Metabolizması	20
Tiroid Fonksiyon Testleri	21
TSH	21

Tiroid Hormonları (T4, T3) ve Tiroglobülin	23
Total T4 ve T3	23
Serbest T4 ve T3	24
Tiroglobülin (TG)	25
Tiroid Otoantikör Testleri	26
Anti-TPO ve Anti-TG Antikorlar	26
TSH Reseptör Antikoru	26
Tiroid İyot Metabolizmasını Yansıtan Testler	27
İyot-uptake (RAIU)	27
Radyonüklid Görüntüleme (Sintigrafi)	28
Tiroid Hormonların Metabolik Etkisini Değerlendiren Testler	29
Bazal Metabolik Hız	29
Biyokimyasal Belirteçler	29
Tiroid Bezi Hastalıkları	30
Subklinik Hipotiroidi	30
Tanı	30
Tedavi	30
Tedavi Takibi	31
Hipotiroidi	31
Tanı	32
Klinik Tanı	32
Primer Açıklar Hipotiroidi Tedavisi	33
Sekonder Hipotiroidide Tedavi	33
Subklinik Hipertiroidi	34
Klinik	34
Tedavi	34
Hipertiroidi/Tirotoksikoz	35
Obezite	37
Obezite Tanısı	39
Obezitenin Etiyolojisi	40
Obezite ve Metabolik Komplikasyonlar	42
Obezite Tedavisi	45
Obezite ile mücadele ve Obeziteden korunma	47

Obezite ve Tiroid	47
Sigara ve zararları	50
Sigaranın İçeriği	52
Sigaranın Sağlığa Etkileri	53
Sigaranın Sağlık Üzerine Genel Etkileri	53
Sigaranın Akciğerlere Genel Etkileri	56
Sigara ve Akciğer kanseri	57
Sigara ve Diğer Kanserler	58
Sigaranın Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	59
Sigara ve Nöroendokrin Sistem	59
Sigara ve Diğer Sağlık Sorunları	60
Sigara ve Tiroid	61
GEREÇ ve YÖNTEMLER	64
BULGULAR	66
TARTIŞMA	76
SONUÇ ve ÖNERİLER	87
KAYNAKLAR	89
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	103
TABLolar DİZİNİ	105

ÖZET

Tiroid bezi normal büyüme ve gelişmeyi sağlayan, enerji ve ısı üretimini de içeren bir seri hemostatik fonksiyonları regüle eden hormonları salgılayan endokrin fonksiyonları için özelleşmiş bir organdır. Tiroid hormon düzeylerindeki değişiklikler pekçok farklı organ ve sistemler üzerinde etkilere yol açmakta, öte yandan pekçok fiziksel, kimyasal ve biyolojik faktörler bu hormonların düzeylerini etkilemektedir. Tiroid hormonları ile etkileşen ve toplumda yaygın olarak rastlanan iki kronik rahatsızlık obezite ve tütün bağımlılığıdır. Çalışmamızda obezite ve sigara kullanımının tiroid hormon düzeylerine olan etkileri araştırılmıştır.

Bu amaçla Tıp Fakültesi Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniğine başvuran 18-75 yaş arası biline bir tiroid hastalığı olmayan veya tiroid ilacı kullanmayan vakaların verileri analiz edilmiştir.

Elde edilen bulguların analizinde tiroid hormon düzeyleri ile cinsiyet ve yaş arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Vakaların vücut kitle indeksi arttıkça sT3 düzeylerinin azaldığı bulunmuştur. Bel çevresi ile TSH ve sT3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir; bel çevresi arttıkça TSH düzeyleri artmakta ve sT3 düzeyleri azalmaktadır. Vakaların sigara kullanımının TSH düzeylerini anlamlı şekilde düşürdüğü gözlenmiştir. Ayrıca sigara kullanım miktarındaki artışla birlikte TSH ve sT3 düzeylerinin düştüğü belirlenmiştir. Benzer şekilde egzersiz yapan vakalarda da TSH ve sT3 düzeyleri yapmayanlara kıyasla daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda elde edilen veriler ve sonuçlardan bazıları obezite ve sigara kullanımı ile tiroid hormon düzeyleri üzerine yapılmış önceki çalışmalarla uyumlu iken bazılarının uyumsuz olduğu gözlenmiştir. Bu konuda standardize ve daha büyük vaka gruplarıyla biyokimyasal ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: obezite, sigara, egzersiz, tiroid hormonları.

ABSTRACT

Effects of Smoking and Obesity On Thyroid Funtions

Thyroid gland is an endocrine organ that has special functions like inducing growth, regulating energy and heat production systems of the body and regulating other homeostatic body functions. Alterations in thyroid hormone levels cause different effects on different organs and systems of the body. On the other hand many physical, chemical and and biological factors effect the levels of thyroid hormones. The most frequent diseases interacting with thyroid hormones are obesity and smoking addiction. In this study we searched the effects of obesity and smoking addiction on thyroid hormone levels.

We obtained medical records of the cases who referred to Family Physician outpatient clinic of Mersin University Hospital. We included the patients who has no known thyroid disease or getting thyroid medication.

Analysis of the data showed that there was a significant relation between body mass index and free T3. Free T3 levels tend to decrease as body mass index increases. There were also positive correlation between waist circumference and thyroid stimulating hormone and free T3. TSH and free t3 decrease as waist circumference increases. TSH levels of the patients who were smoking were significantly lower than the patients who were not smoking. Moreover, as the amount of daily smoking increased TSH and free T3 levels decreased. Similarly, it was found that exercise has decreasing effects on TSH and free T3.

Some of the results of our study seemed similar with other studies about thyroid functions and obesity and smoking, but some of the results were conflicting. It's needed to conduct more biochemical and clinical studies about this subject with standardized and more patient groups.

Key words: obesity, smoking, exercise, thyroid hormones.

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezi insan vücudunda boynun alt kısmında anteriorda yerleşmiş, erişkinde yaklaşık 15-20 gr ağırlığında olan, normal büyüme ve gelişmeyi sağladığı gibi enerji ve ısı üretimini de içeren bir seri hemostatik fonksiyonları regüle eden hormonları salgılayan endokrin fonksiyonları için özelleşmiş bir organdır. Tiroid bezinin hormon değerleri normal, yüksek ya da düşük olarak ölçülebildiği, hormon üretimindeki bozukluklara bağlı (Graves, vs.) ya da Tiroid bezinin yapısal bozukluklarına bağlı (maligniteler, tiroditler vs.) çok sayıda hastalığı görülebilir. İyod eksikliği olan bölgede yaşama veya yeterli iyod almama, ailede tiroid hastalığı öyküsü, otoimmünite, gebelik, ileri yaş, kanser nedeniyle baş ve boyuna radyoterapi alma ve bazı ilaçlar (lityum, amiodaron ve interferon gibi) Tiroid hastalıklarının oluşumu açısından risk oluşturan faktörlerdir.

Obezite ise günümüzde başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyanın önemli sağlık sorunlarından biridir. Son yıllarda görülme sıklığı giderek artan obezite; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, farklı beslenme alışkanlıkları, sigara ve alkol tüketimi ile fiziksel aktivite azlığı gibi birçok etkenin sorumlu olduğu bir halk sağlığı sorunudur.¹ Obezite basit olarak alınan enerjinin harcanana göre fazlalığı sonucu gelişirse de genetik yapı, enerji metabolizmasını etkileyen durumlar, yeme alışkanlığı ve sosyo-kültürel faktörlerin kompleks etkileşimi sonucu meydana gelmektedir. Obezite; Diyabet gibi çeşitli metabolik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, bazı kanser türleri gibi birçok hastalık için önemli bir risk faktörü olup, solunum, endokrin, gastrointestinal ve lokomotor sistemlerde önemli sistemik etkilere yol açar. Ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir. Cushing sendromu, polikistik over sendromu, hipotiroidi gibi metabolizmayı etkileyen endokrin sistem bozuklukları obezite ile birlikte seyredabilmektedir.²

Tiroid hormonlarının özellikle termogenez, enerji tüketimi ve pekçok metabolik parametre üzerindeki düzenleyici etkileri bilinmektedir. Obezite ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki karmaşık ve henüz net olarak aydınlatılamamış olsa da, obezite ile tiroid fonksiyonlarının ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur.

Sigara içmek; çok yaygın bir bağımlılık çeşidi olmasının yanı sıra,

sigaranın içerdiği maddelerin insan sağlığı üzerine olan çok yönlü zararlı etkileri nedeni ile Dünya'nın ve ülkemizin en önemli sağlık sorunlarından birisi olarak kabul edilmektedir. Dünyadaki yetişkin nüfusun yaklaşık üçte biri sigara kullanmaktadır. Her yıl dünya genelinde 5 milyon, ülkemizde ise 100 bin kişi tütün kullanımına bağlı bir hastalıktan yaşamını kaybetmektedir. Bu sayının dünya genelinde 2030 yılında 8 milyonu aşacağı tahmin edilmektedir.³ Tütün kullanımı erken ve önlenabilir ölümlerin en önemli nedenidir. Günümüzde sigara küresel bir salgın haline gelmiştir. Bugün 1.1 ile 1.3 milyar kişi sigara veya diğer tütün ürünlerini kullanmaktadır.⁴ Sigara ve tütünde aktif olarak 4000'den fazla sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik madde vardır.⁵ Sigaranın bağımlılık yapıcı etkisinin yanı sıra insan vücudunda bir çok sistem üzerine hüresel etkileri mevcuttur. Bu etkilerin sonuçları kliniğe ciddi sağlık problemleri olarak yansımaktadır. Sigaranın başlıca neden olduğu kanserler, akciğer, ağız, larinks, farinks ve özafagus kanserleridir. Bununla birlikte sigaranın mesane, böbrek, pankreas, mide, ve serviks (rahim) kanserleri ile ilişkili olduğu düşünölmektedir.⁶ Ayrıca insanlarda sigaraya maruz kalmanın kardiyovasköler hastalıklar, obströktif pulmoner hastalıklar, nöroendokrin ve gastrointestinal sistem hastalıkları gibi bir çok sistemi ilgilendiren hastalıklarda da başlıca risk faktörü olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Bu öldürücü sağlık sorunlarının yanı sıra sigara kullanımı çok ciddi çevre kirliliğine ve ekonomik kayıplara da yol açmaktadır. Sigara kullanımı hem kişisel hem de ölkede ekonomisi bakımından ciddi yük oluşturmaktadır Yalnızca sigara satın almak için harcanan para günde 70 milyon TL, yılda ise 25 milyar TL dolayındadır. Bu miktardan daha fazlası da sigara içiminin neden olduğu hastalıkların tanı ve tedavisi için harcanmaktadır.³

Sigara içiminin tiroid fonksiyonu üzerine multipl etkilerinin olduğu düşünölmektedir Sigara içiminin birçok hastalıkla ilişkili olduğu bilinmekle birlikte, tiroid üzerine olan etkilerinin mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Sigara içiminin tiroid üzerine olan etkilerine dair birçok çalışma yapılmıştır.

Araştırmanın amacı tiroid hastalığı olmayan vakalarda obezite ve sigaranın tiroid fonksiyonlarını (tiroid hormon düzeylerini) nasıl etkilediğini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Tiroid Bezinin Embriyolojisi

Tiroid bezi endokrin bezler içinde ilk oluşan bezdir ve gestasyonun 24. gününde gelişmeye başlar. Bez, gelişen farenks tabanının median yüzünde endodermal epitel hücrelerinin proliferasyonu ile oluşmaya başlar. Bu ilk gelişim bölgesi tuberkulum impar ve kopula isimli iki adet önemli yapının arasındadır ve foramen çekum olarak adlandırılır^{7,8,9,10}

Tiroid bezinin ilk yapısı orta hatta basit bir epitel kalınlaşması olarak görülmeye başlar ve gelişerek tiroid divertikülünü oluşturur. Bu divertikül başlangıçta gelişmekte olan miyokardial hücrelere bitişiktir. Gelişim süresince bu median divertikül miyokard hücrelerini takip ederek kaudal olarak yer değiştirmeye başlar.^{8,9,10} Bu primordial hücreleri dil kökü-farengeal tabandaki orijinal yerine bağlayan primitif sap uzayarak tiroglossal duktusu oluşturur.¹¹ Kaudal yer değiştirme sırasında bu primordial yapı önce içi boş bir yapı iken daha sonra içi dolar; iki loblu bir şekil alır ve 50. gün civarında boyundaki son pozisyonuna ulaşır. Boyunda iniş sırasında bez hyoid kemiğin ve daha sonra da larengeal kıkırdakların önünden geçer. Tiroid bezi aşağıya doğru inerken median istmus ile birbirine bağlanan iki lob şeklindeki matür formunu alır. Tiroid yedinci gestasyonel haftada inişini tamamlamış ve trakeanın önündeki son yerine ulaşmış olur.^{8,9,10}

Normalde tiroglossal duktus konsepsiyonun ikinci ayı civarında fragmente olarak ortadan kaybolur ve sadece dilin posterior 1/3 ile anterior 2/3'ü arasında, orta hatta ufak bir girinti şeklinde (foramen çekum) kalır. Duktusun distal ucundaki hücreler tiroid dokusuna diferansiye olarak bezin piramidal lobunu oluşturur. Bu sırada loblar ultimobrankial yapı ile temas eder ve tiroid bezinin içinde C hücrelerini geliştirir. Daha sonra (fetal yaşamın 3. ayı civarında) bez içindeki hücreler solid ve kompakt bir yapıdan tübüler bir yapıya dönüşerek organize olur. Bundan kısa bir süre sonra kolloidsiz follüküler yapılar görülmeye ve 12-13. haftalarda foliküller içinde koloid birikmeye başlar.⁹

Foliküler hücreler gestasyonun 29. gününden itibaren tiroglobulin oluşturma kapasitesine erişirler ancak iyodid konsantre etmeleri ve tiroksin sentezlemeye başlamaları 11. haftayı bulur.⁹

Tiroid Bezinin Anatomisi

Yenidoğanda ortalama 1,5 gr. ağırlığında olan tiroid 16 yaşına kadar büyüyerek erişkinde ortalama 15-20 gr. ağırlığına ulaşır. Kadınlarda daha ağır olup menstruasyon ve gebelik döneminde büyüme gösterir.¹²

Tiroid bezinin boyutlarında, bireyler arasında büyük değişiklik görülebilmektedir. Kahverengi-kırmızı renkte ve oldukça vasküler bir yapı olan tiroid bezi boynun alt kısmında anteriorda, beşinci servikal vertebra ile birinci torasik vertebra arasında bulunur. H veya U şeklinde olan tiroid bezi 2 adet lateral lob ve bunları bağlayan median bir isthmus oluşmuştur.⁹ Her bir lateral lobun boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı 2-4 cm olup, isthmusun kalınlığı 0.2-0.6 cm'dir. Her bir lob trakea lateralinde yer alıp; superiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda strep kaslar (sternotiroid ve sternohiyoid) bulunur.¹³ İsthmus ikinci ile dördüncü trakeal halkalar arasında, yaklaşık olarak 12-15 mm yüksekliğinde bir yapıdır. Endokrin bezlerin en büyüğü olan tiroid bezi farenks, larenks, özofagus ve trakea ile yakın komşuluk içindedir. Prelarengeal kasların derininde yer alan tiroid bezinin lobları altıncı trakeal halkaya kadar uzanır. Bazı bireylerde, tiroid bezinin isthmusundan yukarı doğru uzanan koni şeklinde bir piramidal lob bulunmaktadır.¹⁴

Tiroid normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir konumdadır. Ancak posterior süspansuar ligaman (Berry ligamanı) aracılığı ile krikoid kırık ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışıktır. Rekürren laringeal sinirin en çok bu bölgede yaralanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.¹⁵ Bu bağlantılar tiroid bezinin yutma sırasında yukarı ve aşağı doğru hareketine neden olmaktadır. Bu hareket bir tiroid nodülünün ayırıcı tanısında önemli bir özellik oluşturmaktadır.¹⁵

Normal tiroid dokusu yumuşak, açık şarap kırmızısı renğinde olup, ince bir kapsülle sarılıdır. Bağ dokusundan oluşan bu kapsül bezin içine doğru septalar halinde uzanır ve organın stromasını oluşturur. Bu, tiroid bezinin gerçek kapsülü olarak adlandırılır. Bunun dışında yalancı kapsül (ya da cerrahi kapsül) bulunur ve bu doku, derin servikal fasyadan oluşan pretrakeal fasyanın uzantısıdır.^{15,16} Pretrakeal fasya tiroid bezinin anterior ve lateralinde kalın ve iyi gelişmiş olmasına rağmen, posteriorda ince ve gevşektir. Bu nedenle tiroid bezi sıklıkla posteriora doğru büyür.¹⁶ Süperior paratiroid bezler tiroidin gerçek ve

yalancı kapsülü arasında yer alırken, inferior paratiroid bezler tiroidin parenkiminde, gerçek ve yalancı kapsül arasında ya da yalancı kapsül dışında yer alabilmektedir.¹⁶ Gerçek kapsül tiroid bezinin parenkimine sıkıca bağlanmıştır ve parenkimi lobüllere ayıran fibröz septumlar ile devamlılık göstermektedir. Folikül, kolloid ile dolu bir kavite ve bunu çevreleyen epitel tabakasından ibarettirler. Bu kolloid dokusu iyod içeren bir glikoprotein olan iyodotiroglobulin barındırmaktadır. İyodotiroglobulin tiroid hormonlarının öncüsüdür. Foliküllerin boyutu distansiyona bağlı olarak değişmektedir ve etraflarında zengin bir kapiller, lenfatik ve sinir ağı bulunmaktadır. Kolloidin etrafındaki epitel hücreleri iki tiptir: temel hücreler ve parafoliküler hücreler. Temel hücreler iyodotiroglobulin sentezlerken, parafoliküler hücreler kalsitonin hormonu üretmektedir. Parafoliküler hücreler bazal lamina içinde foliküllere komşu olarak bulunurlar.^{7,17,18}

Tiroid oldukça vasküler bir organdır; kan akım hızı 5 ml/g/dak'dır. Asıl, süperior ve inferior tiroid arterler tarafından beslenir. İma arteri, tiroidin kan akımına katkıda bulunan üçüncü bir arter olup %1.5-12.2 oranında görülmektedir.¹⁹ Tüm vasküler yapılar gerçek ve yalancı kapsül arasında yer alır ve tiroid parenkimi içinde birbirleriyle anastomoz yaparlar.¹²

Tiroid dokusu içindeki venler küçük çaplı olup kapsüler bölgeye geldiklerinde büyürler ve aralarında çok sayıda anastomoz yaparlar. Böylece tiroid dokusunun yüzeyinde venöz bir ağ oluşur. Bu kapsüler venöz ağ Süperior tiroid veni , Orta tiroid veni ve İnférieur tiroid veni olmak üzere üç çift vene drene olur.^{12,15,16}

Tiroidin inervasyonu otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Sempatik lifler süperior, orta ve inferior servikal ganglionlardan gelir ve tiroidi besleyen damarlara eşlik ederek dokuya ulaşırlar. Parasempatik lifler vagus kaynaklı olup, kardiak ve laringeal dallar ile tiroide ulaşırlar.^{12,15}

Sağ ve sol rekürren laringeal sinirler tiroid bezine oldukça yakın seyrederek. Sağda vagus siniri subklavian arterin önünden geçerken sağ rekürren laringeal sinir dalını verir. Solda vagus siniri arkus aortayı geçtikten hemen sonra sol rekürren laringeal sinir dalını verir. Her iki tarafta da rekürren laringeal sinirler, inferior tiroid arteri tiroidin alt 1/3'ü hizasında çaprazlarlar. Rekürren laringeal sinir krikotiroid kas dışındaki laringeal kasları (vokal kord

abdüktörleri olan internal aritenoid ve tiroaritenoid kaslar, vokal kord addüktörleri olan lateral ve posterior krikoaritenoid kaslar) innerve eder.^{12,15,16}

Tiroid Fizyolojisi

Tiroid Hormon Sentezi ve iyot Metabolizması

Tiroid bezi follüküler hücrelerinin görevi, yeterli miktarda tiroksin (T4) ve tri-iyodotironin (T3) olarak isimlendirilen tiroid hormonlarının sekresyonunu sağlamaktır. Aktif olan form T3'dür. Dolaşımdaki T3'ün %80'i başlıca karaciğer ve böbrekte olmak üzere periferik dokularda T4'ün T3'e deiyodinasyonu sonucu oluşmaktadır.¹⁷ Tiroid hormonları neredeyse tüm dokuların normal fonksiyonu için gereklidir.²⁰

Tiroid hormonlarının vücuddaki genel etkileri şu şekilde özetlenebilir.²¹

1. Kalorijenik etki: Tiroid hormonları hedef dokuların katekolaminlere hassasiyetini artırır, bazal ısı regulasyonunun düzenlenmesini sağlar. Tiroid hormonu oksijen tüketimi ve ısı üretimini büyük olasılıkla Na-K ATPaz üzerinden arttırmaktadır.

2. Sempatik sinir sistemi: Hipertiroidili hastalarda hiperadrenerjik durumdaki hastalara benzer klinik semptomlar gözlenirken, hipotirodinin semptomları ise azalmış sempatik tonusu düşündürür.²² Katekolamin düzeyleri hipertiroidide azalmış ya da normalken, hipotirodide artmış olarak bulunur. Tiroid hormonunun verilmesi beta adrenerjik reseptör ekspresyonunu artırır dolayısıyla beta adrenerjik duyarlılık da artar. Tiroid hormonu guanozin trifosfat (GTP) bağlayıcı proteinin (Gs) uyarıcı alt grubunun yapımını da artırır.²³

3. Pulmoner etkiler: Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye karşı fizyolojik yanıtın devamlılığını sağlar.

4. Hematopoetik etkiler: Yüksek tiroid hormon konsantrasyonlarında artmış oksijen ihtiyacını karşılamak amacı ile eritropoez artar. Aynı koşullarda eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarı da artarak dokulara oksijen verilmesi kolaylaştırılır.

5. Gastrointestinal etkiler: Artmış hormon düzeylerinde motilite de artarken, azalmış hormon düzeylerinin motilite üzerine etkisi tam tersidir.

6. Kemik metabolizmasına etkileri: Osteoklast ve osteoblastların aktivasyonunu sağlayarak iskelet ve kas sisteminin normal gelişimini sağlar.

Tiroid hormonları kemik rezorpsiyonu ve formasyonunu arttırdıklarından hipertiroidei durumunda osteopeni, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülebilir.

7. Nöromusküler etkiler: Hipertiroideide kas dokusunda kayıp, hareketlerinde hızlanma olur. Hamilelik sırasında, maternal tiroid fonksiyonları erken fetal beyin gelişimi için önemli bir belirleyicidir. Fetal dönemde oluşan hipotiroidi, nörolojik sistemin gelişimi için tiroid hormonu gerekli olduğundan mental retardasyona yol açabilir

8. Lipid ve karbonhidrat metabolizmasına etkiler: Tiroid hormonları protein döngüsünü, glikojenoliz ve glukoneojenez arasındaki döngüyü uyarır. Hepatik glukoneojenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimi tiroid hormonları etkisi ile artar. Kolesterol sentezi ve degradasyonu artar, yeni yağ asitlerinin sentezini uyarır (lipojeniz), yağ dokusundaki katekolaminlerle indüklenen hormon-sensitif lipazın uyarılmasını arttırarak lipolizi uyarır.

9. Kardiovasküler sistem üzerine etkiler: Tiroid hormonu verilmesinin ilk etkilerinden biri periferik vasküler dirençte düşmedir.²⁴ Tiroid hormonları Kalp hızı ve myokardial kontraktiletiyi düzenler.

Tiroid hormonlarının bu etkileri dışında diğer işlevleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:¹¹

- Normal büyüme ve gelişmeyi sağlar.
- Renal su klirensini düzenler.
- Kadın fertilitate fonksiyonlarını etkiler (ovulasyon, düşük riski, ölü doğum, prematurite).
- Ayrıca parafoliküler (C hücreler) hücrelerden kemik rezorpsiyonunu inhibe eden kalsitonin salgılar.

Tiroid Hormonlarının Sentezi

Tiroid hormonlarının sentezi 5 ana basamakla gerçekleşmektedir:¹⁷

1. İyotun (I-) aktif transportla bazal membranı geçerek tiroid folliküler hücrelere geçişi
2. İyotun oksidasyonu, tiroglobülin yapısında tirozil köklerine iyodinasyonu (organifikasyon)
3. Tiroglobülindeki iyodotirozin moleküllerinin birbirine bağlanması ve T3, T4 iyodotironinlerin oluşması (coupling)
4. Tiroglobülinin proteolizisi, serbest iyodotironinlerin ve iyodotirozinlerin

dolaşıma salınımı

5. Tiroid hücresinde iyodotirozinlerin deiyodinasyonu ve T4'ün T3'e 5' deiyodinasyonu

İyotun (I-) Aktif Transportla Bazal Membranı Geçerek Tiroid Folliküler Hücrelere Geçişi

Tiroid hormon metabolizmasını anlayabilmek için iyot metabolizmasını bilmek gerekir.

İyot Metabolizması

Gıdalar, hava ve su ile iyodid veya iyodat olarak alınan iyot, tiroid hormonlarının en önemli yapısal komponentidir. Dünya Sağlık Örgütü günlük iyot alımını erişkinlerde 150 Mg, gebelik ve laktasyon dönemlerinde 200 Mg, çocuklarda 50-120 Mg kadar önermektedir. Alınan iyodun çoğu idrarla atıldığından idrarda iyot ölçümü günlük iyot alımının belirlenmesinde iyi bir göstergedir. İyot alımı 50 Mg'ın altına düştüğünde tiroid yeterli hormon yapımını sürdürmez, guatr ve hipotiroidizm gelişir.²⁵ Özellikle gelişmekte olan ülkelerde endemik iyot eksikliğinde, fetus ve çocukluk döneminde nörolojik büyüme ve gelişme etkilenir. Yeterli iyot alımı, iyotlanmış tuz, iyodat ile korunmuş fırınlanmış yiyecek, süt ve deniz ürünleri ile sağlanmaktadır. İyot Na⁺-K⁺ATPaz aracılığı ile aktif ve iyonize şekilde tiroid follikül hücresine girer. Hücre membranının bazal bölümünün lateralinde yer alan Na-I simporter adı verilen taşıyıcı proteinler iyodun kandan aktif transportunda rol oynar. Tiroid bezinde konsantre olan iyodun bir kısmı hormon sentezinde kullanılır, kalanı ekstrasellüler sıvı kompartmanına döner. Tiroidin aldığı iyot (iyot uptake) alınan günlük iyotla kabaca orantılıdır.²⁰

Tiroid hormon sentezi için tiroglobulin (TG), tiroid peroksidaza (TPO) ve Na-I simporter'a (NIS) ihtiyaç vardır.

Tiroglobulin (TG)

Tiroglobulin her biri 5496 aminoasit içeren 2 subunitten oluşan büyük bir glikoproteindir. İyottan zengin beslenen erişkin bir insanda kolloidde bulunan TG 5-7 mg iyot içermektedir. TG gen ekspresyonu TSH (Tiroid Stimulan Hormon) tarafından düzenlenmektedir.²⁰

Tiroidde sentezlenen TG'nin 4 ana görevi vardır:

1. Di-iyodotirozinlerin yeterli sentezinin sağlanması,
2. T4 oluşumu için yeterli "coupling" sağlanması,
3. Normal koşullarda veya talep anında sekrete edilecek hormon depolanması,
4. Yeni hormon sentezinde kullanılmak üzere, tiroid hücresi içinde tekrar kullanımı sağlayan iyodo-tirozinleri sağlamaktır.²⁶

Tiroid Peroksidaz (TPO)

Apikal membrana bağlı enzimial hemoprotein olan TPO hem iyodun oksidasyonunu hem de TG yapısındaki tirozil rezidülerine iyodun kovalan bağlanmasını katalize eder. Apikal membrana ulaşarak enzimatik aktivite gösterir. TPO gen ekspresyonu TSH tarafından düzenlenir.²⁰

Na-I Simporter (NIS)

Tiroid bezi normal koşullarda kandan yaklaşık 2µg/saat kadar iyodu konsantre etmeye çalışır. Ayrıca tükürük bezlerinde, mide sıvısında, anne sütünde iyot yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. İyot (uptake) alımı tiroid folliküler hücrelerin bazolateral membranında eksprese olan NIS aracılığı ile olmaktadır.²⁷ Perklorat, tiyosiyanat, perteknetat gibi anyonlarda NIS ile taşındığı için iyot alımını yarışmalı inhibe ederler. NIS tiroid hücresinde perteknetatı (TcO₄⁻) konsantre ettiğinden tiroid bezinin görüntülenmesinde ve aktivitesinin değerlendirilmesinde radyonüklid sodyum perteknetat kullanılmaktadır. Na⁺- K⁺ ATPaz'ı kullanan membran bağımlı NIS plazmadan 30-40 kat daha fazla iyodun tiroide konsantre edilmesini sağlar. NIS hareketi fizyolojik olarak TSH tarafından, patolojik olarak Graves hastalığında TSH reseptör stimüle edici antikor tarafından uyarılmaktadır. Tiroid dışı organlarda konsantre olan iyot depolanmaz, organifikasyona uğramaz ve NIS aktivitesi TSH tarafından uyarılmaz. Fazla miktarda iyot NIS aktivasyonunu ve NIS gen ekspresyonunu inhibe eder (iyot otheregülasyonu).²⁸

İyotun Oksidasyonu, Tiroglobülin Yapısında Tirozil Köklerine İyodinasyonu (Organifikasyon)

İyot tiroid hücresinin apikal-kolloid yüzeyinde lokal olarak üretilen hidrojen peroksit (H₂O₂) yardımıyla, TPO'nun katalize ettiği bir reaksiyonla okside olur.

İyonize formdan elementer forma geçen iyod ancak bu şekilde TG'e bağlanabilir. Buna iyodun organifikasyonu denir.¹⁷ Hidrojen peroksit apikal membranda TSH'nin kontrolü altında NADPH oksidaz tarafından oluşturulur. Birçok kimyasal madde (potasyum perklorat gibi) ve ilaç (tiyonamidler gibi) bu reaksiyonu baskılayarak iyodun organifiye olmasını engeller.²⁰ Bu durumda iyot hücre içinden hücre dışına çıkar.

Tiroglobülindeki İyodotirozin Moleküllerinin Birbirine Bağlanması ve T3, T4 İyodotironinlerin Oluşması (Coupling)

Bu aşamada TG'deki iyodotirozil rezidülerinin coupling'i TPO'nun katalizlediği bir reaksiyonla olmaktadır. Önce TG'deki tirozil köküne bir I⁰ (elementer formdaki) bağlanır ve mono-iyodo-tirozin (MIT) oluşur. Daha sonra ikinci I⁰ eklenmesiyle di-iyodo-tirozin (DIT) meydana gelir. İki DIT molekülünün birleşmesiyle tetra-iyodo-tironin (L-tiroksin, T4), bir DIT ve bir MIT molekülünün birleşmesiyle L- tri-iyodo-tironin (T3) oluşur. T3 sentezinde alternatif yol L-tiroksindeki iyodlardan birinin mono-deiyonidaz enzimi ile molekülden çıkarılmasıdır. Tiyonamidler (propiltiyourasil, metimazol, karbimazol) TPO ile yarışmalı inhibisyon yaparak tiroid hormon sentezini bloke ettiklerinden hipertiroidi tedavisinde kullanılırlar.¹⁷

Tiroglobülinin Proteolizisi, Serbest İyodotironinlerin ve İyodotirozinlerin Dolaşıma Salınımı

Tirositin apikal membranında folliküler lümene uzayan mikrovilluslar vardır. TG follikül lümenine kolloid içine atılır. Burada bol miktarda MIT, DIT, T4, T3 yer almaktadır. TSH uyarısıyla kolloid bu mikrovillusların yardımıyla veziküller içinde pinositoz yoluyla hücre içine alınır. Bu veziküller apikal yüzeyden bazal membrana doğru geçer ve giderek küçülürler. Proteolitik enzimleri içeren lizozomlar bu veziküllere yapışır ve TG'yi parçalayarak T4, T3 yanı sıra inaktif iyodo-tirozinler, peptidler ve aminoasitlerin salınımına neden olur. Böylece biyolojik olarak aktif olan tiroid hormonları (T4, T3) dolaşıma geçer. DIT ve MIT molekülleri deiyodinasyona uğrar, iyotları saklanır. Tiroid hormonlarının sekresyonu TSH ile stimüle edilir, fazla iyot ve lityum ile inhibe edilir. Az miktarda intakt TG hidrolize olmaz ve dolaşıma kaçır. Serum TG

konsantrasyonları tiroditler, nodüler guatr, Graves hastalığı gibi durumlarda artmaktadır.²⁹

Tiroid Hücresinde İyodotirozinlerin Deiyodinasyonu ve T4'ün T3'e 5' Deiyodinasyonu

Mitokondri ve mikrozoamlarda bulunan NADPH bağımlı flavoprotein olan deiyodinazlar tiroid hormon sentezi sırasında oluşan MIT ve DIT moleküllerinin deiyodinasyonunu sağlar. T4 ve T3 üzerine etkisi yoktur. İyodun çoğu hormon sentezi için tekrar kullanılır, çok az bir kısmı tiroid bezinin dışına kaçar.

5' deiyodinasyon enzimi tiroid bezinde de bulunmakla birlikte periferik dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü sağlar. İyot eksikliğinde ve değişik hipertiroidi durumlarında enzim aktivitesi artarak tiroid bezinden T3 sekresyonunu artırmaktadır.²⁹

Tiroid Hormon Sekresyonu ve Transportu

TSH follikül hücre membranının bazal bölümünde bulunan reseptörlerine (TSHr) bağlanarak siklik adenzin monofosfat (cAMP) ve fosfoinositol (IP) üzerinden sinyal üretir. cAMP ve proteinkinaz yoluyla çekirdeğe gelerek TPO, TG, NIS ve hücre mitozunu uyarır. IP aktivasyonu ile inositol tri-fosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) oluşumuna neden olur. Böylece hücreye kalsiyum akışı ve H₂O₂ sentezi gerçekleşir.³⁰

TSH;

- NIS kapasitesini artırarak iyot alimini,
- Tiroglobulin sentezini,
- TPO aktivitesi ve H₂O₂ yapımını,
- TG üzerindeki tirozin rezidülerinin iyodinizasyonunu,
- TG endositozunu, hidrolizini ve hücreden tiroid hormon salınımını uyarır.

TSH'nın tiroid hormon üretimi ve sekresyonunun her basamağında etkili olduğu görülmektedir.

TSH sekresyonu ise 2 önemli mekanizma ile düzenlenmektedir.¹¹

1. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH): Hipotalamik peptid olan TRH venöz pleksusu geçerek median eminence'e ulaşır. Ön hipofizden TSH sentez ve salınımını uyarmaktadır.

2. Tiroid hormonları (T4 ve T3): Hipofizden TSH sekresyonunu direkt olarak inhibe eder. T4' ün inhibisyonu T3'e göre daha kuvvetlidir. Tiroid hormonlarının az da olsa hipotalamus üzerine negatif feedback etkisi vardır. Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı üzerine dopamin ve somatostatinin de minör etkisi vardır. Büyüme hormonu hipotalamustan somatostatin sentezini uyararak inhibitör etki göstermektedir.³¹

Tiroid hormonlarının büyük bölümü dolaşımda plazma proteinlerine bağlanarak taşınır. Tiroid hormonlarının metabolik olarak aktif kısmı olan serbest formları dolaşımda az miktarda bulunmaktadır. Dolaşımdaki total T4'ün sadece %0.03-0.04'ü, total T3'ün %0.3-0.4'ü serbest formdur. Taşıyıcı proteinlere bağlanan hormonların yaklaşık %75'i tiroksin bağlayıcı globuline (TBG) bağlı dolaşımda bulunmaktadır. T4'ün %15'i tiroid-bağlayıcı- prealbümin (TBPA, transtiretin), %10'u albumine bağlanır. Ancak T3 TBPA ve albümine bağlanma oranları çok düşüktür (Tablo 1).¹¹

Tablo 1. Tiroid hormonlarının transportu ve kinetiği.

	T4	T3
Günlük üretim	80-100 µg	20-30 µg
Kaynak	Tiroid	Tiroid 1/3, periferik dönüşüm 2/3
Serbest formu	%0.03-0.04	%0.03-0.04
Bağlı formu		
TBG	%70	%77
TBPA	%10	%8
Albumin	%20	%15
Yarı ömrü	6-7 gün	1-1,5 gün
Metabolik klirens oranı	85 µg/gün	0 µg/gün

TBG başta olmak üzere bağlayıcı proteinlerin konsantrasyonundaki değişiklikler T4 ve T3 konsantrasyonunda değişikliklere neden olmaktadır. TBG konsantrasyon artışı tiroid hormon düzeylerinde artışa, TBG eksikliği ise total T3 ve T4 konsantrasyonlarında düşmeye neden olur (Tablo 2). Bundan serbest tiroid hormonları etkilenmediğinden metabolik durumda değişiklik olmaz.

Bağlanma afiniteleri düşük olan albümin ve TBPA konsantrasyonlarında değişiklikler serum T4 düzeylerini daha az etkiler.²⁰

Tablo 2. Tiroid hormon konsantrasyonunu etkileyen TBG değişiklikleri

TBG artışı	TBG eksikliği
Gebelik	Androjen kullanımı
Östrojen kullanımı	Anabolizanlar
Tamoksifen	Kortikosteroidler
Oral kontraseptifler	IL-6
Klofibrat	Asparaginaz
Ferfenazin	Testosteron üreten tümörler
Metadon	Hipoproteinemi
Eroin	Kronik karaciğer Hastalığı (siroz)
5-Florourasil	Sepsis
Hepatitler (akut, kronik-aktif)	İleri prematüre
Akut intermittan hepatik porfiriler	Hereditör
Östrojen üreten tümörler	
İdiyopatik	
Hereditör	

Tiroid Hormonlarının Periferik Metabolizması

Tiroid bezi dolaşımdaki T4'ün ana kaynağıdır. Dolaşımdaki T3'ün %80'i başlıca karaciğer, böbrek ve iskelet kasında olmak üzere periferik dokularda T4'ün T3'e deiyodinasyonu sonucu oluşmaktadır. Günlük üretilen T3'ün sadece %20'si tiroide sentezlenir. Tiroid bezinden günlük yaklaşık 80-90 µg T4, 20-30 µg T3 sentezlenmektedir. T4'ün T3'e dönüşümünün bozulduğu durumlarda alternatif deiyodinasyon yoldan reverse T3 (RT3) oluşur. Bunun dokularda biyolojik etkisinin olup olmadığı, hipofize feedback etkisi bilinmemektedir. Günlük RT3 üretimi 30 µg kadar olup çoğu T4'den kaynağını almaktadır. Sistemik hastalıklar, anoreksi, malnütrisyon, cerrahi, yenidoğan, yaşlanma, glukokortikoidler, propranolol, amiyodaron, propiltiyourasil kullanımı T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe eden faktörlerdir.²⁰

Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid disfonksiyonu ve tiroid nodüllerinin yüksek prevalansı nedeniyle tiroid fonksiyon testleri oldukça sık kullanılmaktadır. Konjenital hipotiroidi taraması, çocuk gelişimi ve hastalıklarındaki yeri itibarıyla pediatristler, infertilite nedeniyle jinekologlar, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde cerrahlar, kardiyak değerlendirme sırasında kardiyologlar gibi tüm branşların hastalık ayırıcı tanısı ve taramalarda kullandığı bir testin güvenilir, oldukça duyarlı, maliyet-etkin olması gerekmektedir. Bu nedenle günümüzde TSH ölçümlerinin özgüllüğü ve duyarlılığında artış tiroid fonksiyonlarının laboratuvar incelemesini önemli ölçüde iyileştirmiştir.

Laboratuvar testleri 5 kategoride incelenebilir:¹⁷

1. Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksın durumunu belirleyen test: TSH
2. Serum T4 ve T3 konsantrasyonu
3. Tiroid otoantikör testleri
4. Tiroid iyot metabolizmasını yansıtan testler
5. Tiroid hormonlarının dokudaki etkisini yansıtan testler

TSH

TSH düzeyleri, serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) düzeylerindeki değişikliklere dinamik olarak yanıt verdiği için ilk tarama testi olarak kullanılmaktadır. Tiroid bezine bağlı primer hipotiroidi, tirotoksikoz, eksojen tiroid hormon alımını gösterebilmektedir. Tiroid disfonksiyonunun hafif tabloları olan subklinik tiroid hastalıklarını saptamaktadır. TSH ölçümleri tirotoksikoz tanısında düşük, çok düşük, ölçülemeyen TSH düzeylerinin saptamakta oldukça duyarlı olması gerekir. Bunun için Klinik Biyokimya Kılavuzları TSH ölçümlerinin 0.02 mU/L'den daha düşük düzeyleri gösterebilmesini öngörmektedir. Bu değerler aşırı hassas, 3. ve 4. kuşak analizlerin kullanımı ile sağlanmaktadır. Bu testler ile TSH'ın <0.004 mU/L düzeyleri bile ölçülebilmektedir. Genel olarak 2 ölçüm yöntemi kullanılmaktadır. Bunlar İmmuno-radyometrik analiz (IRMA), ve radyoimmun analiz (RIA) yöntemleridir.³² Laboratuardan laboratuara ufak değişiklikler gösterse de IRMA ile TSH konsantrasyonunun normal aralığı 0.4-4.2 mU/L'dir. Anormal TSH

düzeyleri bulunduktan sonra hipertiroidi veya hipotiroidi tanısının doğrulanması için tiroid hormon düzeyleri ölçülmelidir. Gebelik planlayanlarda ve gebelerde TSH üst sınırı ilk trimester için 2,5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimester için 3.0 mIU/L olarak kabul edilmelidir. Sağlıklı genç popülasyonda TSH üst sınırı 4 mIU/L olarak belirlenmiştir. Yaşla TSH düzeyi azalabilmekle birlikte, toplum taramalarının sonuçlarına göre: 70-79 yaş arası TSH üst sınırının 6 mIU/l; 80 yaş üzeri TSH üst sınırının 7,5 mIU/L olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir.³³

Tiroid bezinden tiroid hormonlarının aşırı sekresyonu nedeniyle oluşan tablo hipertiroidi, herhangi bir sebeple tiroid hormonlarının yüksek olması tirotoksikoz olarak adlandırılır. TSH normalin alt sınırı 0.4-0.1 mU/L aralığında olabilir, sT4 ve sT3 normaldir. Bu durumda hastalar genellikle asemptomatiktir (subklinik hipertiroidizm). TSH değerleri 0.1 mU/L'nin altında ölçülen hastalar semptomatik olup sT4 ve sT3 değerleri yüksektir (aşikar hipertiroidi). Primer hipotiroidili hastalarda serum TSH konsantrasyonları genellikle hastanın kliniği ile orantılıdır. sT4 değeri normal, TSH 10-15 mU/L geçmeyen, klinik semptomları az olan ya da olmayan hasta grubu subklinik hipotiroidiyi oluşturmaktadır. Hipotiroidi kliniği olan hastalarda yüksek TSH'a sT4 hatta sT3 düşüklüğü eşlik etmektedir.³⁴

Serum TSH ölçümünün tek başına kullanımında en büyük handikaplardan birinin santral (sekonder) hipotiroidi olduğu unutulmamalıdır. Hipotalamo-hipofizer hastalığa bağlı gelişen sekonder hipotiroidide düşük sT4 düzeyine uygun olmayan değişken TSH düzeyi (düşük-normal-yüksek) eşlik etmektedir. Klinik olarak hipotiroididen şüphe edilen hastalarda ve bilinen hipotalamo-hipofizer hastalığı olanlarda sadece TSH ile değerlendirme hatalara yol açabilir. Hipofizer hipotiroidi, hipertiroidi (TSH'si süprese olan hastalar, tedavi altında ötiroid hale geldiklerinde bile, TSH bir süre daha düşük kalabilir.), TSHoma, tiroid hormon rezistansı, tiroid dışı hastalıklarda tek başına TSH ölçümü yanıltıcı olabilir. Bu nedenle bu hastalıklar düşünüldüğünde ST4 düzeyleri de ölçülmelidir.³³ Bilinmesi gereken en önemli nokta TSH düşük olduğunda hipertiroidi dışında bazı durumların söz konusu olabilmesidir. Örneğin ötiroid hasta sendromu, akut psikiyatrik hastalıklar, açlık ve kilo kaybı, hipotalamik ve hipofizer yetersizlikler, yaşlılık düşük TSH düzeylerine yol açabilirler. Sistemik ciddi bir hastalık olmadıkça normal bir TSH

konsantrasyonu, primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi dışlamada %99 negatif prediktif değere sahiptir.³³

TSH'nin diurnal ritmi vardır (akşam TSH daha yüksek). Sekonder ve tersiyer hipotiroidide TSH'nin inaktif formları salınabilir. Bunlar TSH ölçümlerinde yüksek TSH düzeylerine yol açabilir.³³

Tiroid Hormonları (T4, T3) ve Tiroglobülin

Total T4 ve T3

Total T4 (TT4) ve Total T3 (TT3) ölçümleri için RIA yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. En büyük T4 bağlayan protein olan TBG değişimlerinden etkilenmektedir. Örneğin gebe bir kadında östrojenin TBG'yi indüklemesine bağlı olarak Total T4 düzeyleri yalancı pozitif olarak yüksek çıkmaktadır. Glukokortikoid veya androjen kullananlarda da TBG azaldığı için yalancı düşük değerler saptanmaktadır. Total T3 ölçümleri de TBG değişimlerinden etkilenmektedir. Klinik hipertiroidi durumlarında T3 artışı T4 artışından daha belirgin, ancak tiroiditlerde T4'e oranla daha hafif artışlar görülmektedir. Hipotiroidinin erken dönemlerinde Total T4 düşerken T3 normal kalabilir. Bu nedenle hipotiroidi tanısında T4' den sonra yer almaktadır. Sağlıklı ötiroid, TBG konsantrasyonu normal olan bir erişkinde Total T4 64-142 nmol/L (5-11 Mg/dl), Total T3 1,1-2,9 nmol/L (70-190 ng/dl) aralığındadır.¹⁷

TT3 Ölçüm Endikasyonları:³³

- Hipertiroidi-tirotoksikoz ayırımı: Hipertiroidide T3 (ng/dl)/T4 (pg/dl) oranı>20

- Bazı Graves'lilerde T4 normalleşmesine rağmen T3 normale inmeyebilir.

- Amiodaron, propranolol gibi T4'ün T3'e dönüşümünde blokaj yapan ilaçlarda T4 yüksek, T3 normaldir.

- Tiroid dışı hastalıkta T3 düşük bulunur.

- İyot yetersizliğinde TSH normal, T4 düşük, T3 yüksek olabilir. Hasta bu durumda ötiroiddir.

Total T4 Ölçüm Endikasyonları:³³

- Gebelikte serbest T4 yöntemleri güvenilir değildir. Total T4 ölçümü tercih edilmelidir. Gebelikte serbest T4 ve serbest T3 düzeylerinin normal referans değerleri belirli değildir.

Total T4 ve TT3'ün 1,5 kattan fazla artışı patolojik olarak kabul edilmektedir.³³

Serbest T4 ve T3

Serbest tiroid hormon konsantrasyonları IRMA veya equilibrium dialysis ile ölçülmektedir.³⁵ İndirekt olarak serbest tiroksin index (sT4I) hesaplanarak serbest fraksiyonlar ölçülebilmektedir.²⁹

Çoğu zaman yüksek sT4 düzeyi tirotoksikoz tanısını koymakta yeterlidir. Fakat hastaların %2-5'inde sadece yüksek sT3 düzeylerinin olduğu T3 tirotoksikozu tablosu olabilir. Bu nedenle sT3 değeri TSH baskısı olan sT4'ü normal olan hastalarda ölçülmelidir. sT3 düzeyi hipertiroidinin şiddetini göstermede, tedaviye yanıtın izlenmesinde, bazı hipertiroidili hastaların ayırıcı tanısında daha çok işe yarar. sT3 özellikle Graves hastalığında ve bazı toksik nodüler guatr hastalarında daha yüksektir. Bu durumlarda T3/T4 oranı 20'den büyüktür. sT3 düzeyleri hipotiroidili hastaların %25'inde normal kalabildiğinden primer hipotiroidi tanısında güvenilir değildir.¹¹

Tek başına sT4 ölçümü bazı ötiroid bireylerde hipertiroksinemi gösterebilir. Non-tiroidal hastalıklarda, familial disalbuminamik hipertiroksinemi gibi bağlayıcı proteinlerde anormallik sonucu gelişen hastalıklarda, iyotlu kontrast madde, amiyodaron, glukokortikoidler, propranolol kullanımı gibi T4'ün T3'e dönüşümünün bozulduğu durumlarda normal TSH düzeyinin saptanmasıyla gerçek hipertiroididen ayrılabilir. Fenitoin, karbamazepin gibi antiepileptik ilaçların kullanımı ise total ve serbest T4 düzeylerini düşürerek, TSH sekresyonunu inhibe ederek, T4'ün katabolizmasını hızlandırarak etkili olurlar.²⁹

Tiroid Testleri - TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği)

Önerisi³³

- Tiroid tarama testi olarak 3. veya 4. jenerasyon (ultrasensitif) TSH ölçümü yeterlidir.
- TSH'nin üst sınırını 4 mIU/L olarak almak gerekir.
- Gebelik planlayan kadınlarda TSH'nin üst sınırı 2,5 mIU/L olarak hedeflenmelidir.
- Gebelikte sT4 ve/veya TT4 bakılmalıdır. sT4, ölçüm hatalarına açık olduğu için TT4 ölçümü tercih edilmelidir.

- Tiroid hastalığı olan veya tiroid hastalığı mevcudiyetinden klinik ve laboratuvar olarak çok kuvvetle şüphe edilen hastalarda TSH, sT4 ve TT3 (veya sT3) en az bir kez bakılmalıdır.
- Primer hipotiroidi takibinde TSH kullanılmalıdır.
- Sekonder hipotiroidi takibinde sT4 ölçülmelidir. Sekonder hipotiroidide replasman yapılırken TSH ölçümleri takipte yararlı değildir.

Tablo 3. TSH, serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri ve hastalık ilişkisi³³

	YÜKSEK ST4 VE ST3	NORMAL ST3 ve ST4	DÜŞÜK ST3 VE ST4
DÜŞÜK TSH	Hipertiroidi, tiroditler, struma ovarii, İyot (Jod) Basedow, gestasyonel tirotoksikoz, aktive edici TSH reseptör mutasyonları	Subklinik hipertiroidi, tiroksin doz aşımı, steroid tedavisi, dopamin, dobutamin, tiroid dışı hastalık, Cushing sendromu	Tiroid dışı hastalık, hipertiroidi tedavisi sırasında, hipofiz hastalığı (sekonder hipotiroidi) Konjenital TSH veya TRH eksikliği
YÜKSEK TSH	Anti-T4 ve anti-T3 mevcudiyeti, familial disalbuminemi hipertiroksinemi (T3 normal), amiodaron (T3 normal veya düşük), bir kereden fazla tiroksin almak (T3 normal), akut psikiyatrik hastalık (şizofreni, amfetamin bağımlılığı, afektif psikoz), TSH salgılayan adenom, tiroid hormon direnci (tiroid hormon reseptör mutasyonları)	Subklinik hipotiroidi, heterofil antikor mevcudiyeti, replasman sırasında hasta uyum eksikliği, malabsorpsiyon, tiroid dışı hastalıkta nekahat dönemi, TSH rezistansı, TSH reseptör defektleri	Primer hipotiroidi, post RAI, posttiroidektomi, sessiz tiroditlerin geçici hipotiroidi safhası, interferon, IL- 2, GM-CSF tedavisi, amiodaron, lityum, İyot eksikliği veya fazlalığı, tiroid disgenезisi, NIS veya tiroid peroksidaz enzim mutasyonları, konjenital tiroglobulin sentez defektleri, TSH rezistansı, Pendred sendromu

Tiroglobülin (TG)

Tiroglobülin 0.1 ng/ml kadar düşük düzeyleri ölçebilecek hassasiyette IRMA veya RIA ile ölçülebilmektedir. TG ölçümünün iki önemli endikasyonu vardır.^{20,26}

1. Tiroidektomi sonrası rekürren veya rezidü tiroid epitelyal kanserlerin (papiller, folliküler, Hürthle hücreli karsinomlar) saptanması.
2. Eksojen tiroid hormon alımının (Tirotoksikozis faktisia) gerçek hipertiroididen ayrımı (eksojen tiroid hormonu alımında TG süpresyonu vardır, hipertiroidi de normal veya yüksektir).

Tiroglobulin, diferansiye tiroid kanserinde tiroidektomi ve radyoaktif İyot

tedavisinin yeterliliğini göstermekte ve rekürren hastalığın saptanmasında kullanılmaktadır. Günümüzde 0,1 ng/ml düzeyine kadar hassasiyetle tiroglobulin ölçülebilmektedir. Ancak diferansiye tiroid kanseri takibinde, yüksek Anti-TG titrelerinin varlığında tiroglobuline güvenilemez. Bu sebeple tiroglobulin ile birlikte mutlaka Anti-TG de bakılmalıdır.³³ Serum TG düzeyi malign nodülleri benign nodüllerden ayırt ettirmez. Kadınlarda erkeklerden daha yüksektir. Gebe kadınlarda ve yeni doğanlarda oldukça yüksek düzeylere çıkar.^{20,26}

Tiroid Otoantikör Testleri

Anti-TPO ve Anti-TG Antikorlar

Tiroid antikoru ölçülmesi gereken durumlar: TSH > 4 mIU/L olan kişilerdir.³³

Graves hastalığı ve Hashimoto hastalığı otoimmün tiroid hastalıklarının en iyi bilinenleridir. Diffüz guatr veya hipotiroidi saptanan bir hastada serum Anti-TPO veya daha az duyarlı olan Anti-TG ölçümleriyle otoimmün tiroidit tanısı kolayca konulabilir. Anti-TPO ve Anti-TG antikorlar ELISA veya RIA yöntemleriyle ölçülebilmektedir. Daha duyarlı olan kantitatif değer veren RIA yöntemi daha çok tercih edilmektedir. Bu antikorlar Hashimoto otoimmün tiroidit tanısı alan hastaların %95'inde, Graves hastalarının %50-85'inde pozitif saptanmaktadır. Genelde yaşam boyu yükseklik kalıcıdır. Postpartum ve sessiz tiroiditlerde geçici yükselmeler görülebilir.³⁶

TG ve TPO otoantikörlerinin direkt hastalığa neden olmadığı ancak tiroid hasarına sekonder cevapta rol oynadığı, hastalığın gelişimine ve kronikleşmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Otoimmün tiroid hastalığı olan ve Anti-TPO pozitifliği bulunan hemen tüm hastalarda Anti - TG'de yüksek bulunacağından bu antikor tanıya fazla bir katkı sağlamamaktadır. Anti-TPO düzeyi düşük olup, Anti-TG düzeyi yüksek olan otoimmün tiroid hastalığı sıklığı %5 civarındadır.³³

TSH Reseptör Antikoru

TSH reseptör antikorları (TSHRAb) değişik biyolojik aktiviteye sahip immunoglobulinlerden meydana gelir. TSH'nin reseptörüne bağlanmasını inhibe eden (TBİİ) antikorlar ilk olarak tiroid hücre membranları kullanılarak ölçülüyordu ve çok spesifik değildi. İkinci jenerasyon kemiluminesan ve

radyoizotop işaretli olanlar daha spesifiktir. Genellikle 1,5 IU/l üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edilmektedir. TBİİ içinde hem uyarıcı, hem de bloke edici antikolar bulunmaktadır. Üçüncü jenerasyon ölçüm yöntemlerinde insan monoklonal TSH reseptörü stimulan antikor (TSAb) kullanılmaktadır. Bu yüzden sensitivite %95-97, spesifite %100'e çıkmıştır. Bazen zor vakalarda Graves hastalığı tanısının konulmasında bu antikorlara başvurulabilirse de genellikle klinik bulgular tanının konulmasında yeterli olmaktadır. TSAb, CAMP üretimini artırırken, TSH reseptörü blokan antikor (TBAb) inhibisyona yol açmaktadır.³³

Tiroid Stimulan Hormon Antikorları Ölçüm Endikasyonları³³

1. Egzoftalmi ayırıcı tanısı (ötiroid Graves hastalığı, unilateral ekzoftalmi)
2. Pretibial miksödem ayırıcı tanısı
3. Nodüllü Graves ile nodüler toksik guatr ayırıcı tanısı (tedavi kararı)
4. Non-otoimmün tirotoksikoz ayırıcı tanısı
5. Gebelikte Graves hastalığı (neonatal tirotoksikoz riski bakımından)
6. Antitiroid tedavi sonrası Graves hastalığının remisyonu açısından karar

vermede

Tiroid İyot Metabolizmasını Yansıtan Testler

İyot-uptake (RAIU)

Tirotoksikoz nedenlerinin ayırıcı tanısında kullanılır. İyod 123 (I-123) en ideal izotoptur. I-131 ve teknesyum (Tec-99m) bazı küçük farklar olsa da I-123'e benzer şekilde davranış gösterdiğinden uptake için kullanılmaktadır.^{17,29} İyod oral alındıktan sonra 4-6. saatte ve 24. saatte ölçülen uptake oranları son zamanlarda alınan iyot ile değişiklikler gösterir.³⁷ Yüksek iyod alımı olan yerlerde normal RAIU 6. saatte %5-15, 24. saatte %8-30 civarındadır. Tiroiditler gibi düşük uptake ölçümü olan hastalıklarda uptake %5'in altındadır. İyot uptake ölçümü radyoiod tedavi endikasyonu olan hastalarda tedavi kararını ve şeklini etkilemektedir. (Tablo 4)²⁰

Tablo 4. İyot uptake (RAIU) düzeyinin çeşitli durumlar ile ilişkisi

Yüksek RAIU	Düşük RAIU
Graves' hastalığı	Tiroditler
Toksik adenom	Hipotiroidiler
Toksik multinodüler guatr	İyod veya iyod içeren madde kullanımı
Koryokarsinoma, hidatiform mole	Bazı ilaçlar (tiyonamidler, T3, T4, lityum, yüksek doz glukokortikoid ve salisilatlar, amiyodaron...)
TSH üreten tümör	

Radyonüklid Görüntüleme (Sintigrafi)

I-123 ve Tec-99 perteknetat tiroid bezinin morfolojisi ve fonksiyonel aktivitesini saptamakta kullanılır.²⁹ I-123 oral olarak uygulanır, 8. ve 24. saatte tiroide görüntü sağlanır. Tec-99 NIS ile tutulur, ancak bezde organifiye olmaz, intra-venöz uygulanır, görüntü çok daha erken elde edilir. I-123'ün günlük üretimi gerektiğinden pratikte kullanılmamaktadır. Teknesyum lokal jeneratörlerde ticari kit olarak bulunduğu yaygın olarak kullanılabilir.³⁶

Sintigrafi Tiroid bezinin total ve bölgesel fonksiyonu hakkında bilgi verir. Nodül varlığını belirlemede ultrasonografiye oranla daha az duyarlıdır. Özellikle TSH değeri baskılı olan hastalarda nodül fonksiyonu hakkında bilgi verir. 1 cm den küçük nodüller sintigrafide gösterilemezken büyük nodüller hipoaktif, normoaktif, hiperaktif olarak görülürler. Nodülün aktivitesi nodülün fonksiyonuna bağlıdır. Toksik adenomda hiperaktif olan büyük nodülle birlikte etraf doku silik görünmektedir. Graves hastalığında homojen tutulmuş büyük tiroid bezi göze çarpar.¹¹

Radyonüklid görüntülemenin benign tiroid nodüllerini malign nodüllerden ayırmada sınırlı rolü vardır. TSH değeri baskılı olan bir hastada sintigrafide

ekstra-nodüler tiroid dokusunun supresyonu ile birlikte hiperaktif (sıcak) nodül görülüyorsa bu nodülün yüksek olasılıkla benign olduğu düşünülür. Benign ve malign nodüllerin çoğu hipoaktif (soğuk) olabileceğinden ayırıcı tanı için ultrasonografi karakteristik özellikleri ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ile birlikte sitolojik inceleme gerekmektedir.¹¹

Tiroid Hormonların Metabolik Etkisini Değerlendiren Testler

Bazal Metabolik Hız

Tiroid hormonları enerji harcamasını, ısı üretimini artırır, sıcak intoleransına neden olurlar, kalori alımı ve iştah arttığı halde kilo kaybına neden olurlar. Isı üretimi direkt olarak ölçülemediğinden oksijen tüketimi bazal metabolik hızdan hesaplanmaktadır. Ciddi hipotiroidide %40 kadar azalabilir, tirotoksik hastalarda %25-50 artabilmektedir.¹¹

Biyokimyasal Belirteçler

Nadiren tiroid disfonksiyonu ilişkili olmayan başka bir hastalığın tetkiki yapılırken tanı koymakta işe yarar. (Tablo 5)²⁰

Tablo 5. Tirotoksikoz ve hipotiroidide biyokimyasal belirteçler.

	Tirotoksikoz	Hipotiroidi
Artan belirteçler	<ul style="list-style-type: none">• Osteokalsin• İdrar piridinium kollajen bağları• Alkalen Fozfataz• Atrial Natriüretik hormon• Ferritin• Von Willebrand faktör	<ul style="list-style-type: none">• Kreatin kinaz• LDL – kolesterol• Lp (a)• Plazma norepinefrin
Azalan belirteçler	<ul style="list-style-type: none">• LDL – kolesterol• Lp (a)	<ul style="list-style-type: none">• Vazopressin

Tiroid Bezi Hastalıkları

Subklinik Hipotiroidi

T3, T4 düzeylerinin normal, TSH düzeyinin yüksek (>4 mIU/L) ve aşikar hipotiroidinin klinik bulgularının olmadığı durumdur.³³

Hafif subklinik hipotiroidi: TSH: 4-10 mIU/L

Ağır subklinik hipotiroidi: TSH: >10 mIU/L

Tanı

Subklinik hipotiroidinin nedenleri aşikar hipotiroidi nedenleri ile aynıdır. Genellikle tipik hipotiroidi semptom ve bulguları yoktur.³³

Otuz beş yaş üstü olanlarda her 5 yılda bir TSH bakılması önerilir. Subklinik hipotiroidi tanısında, TSH değeri üç aylık dönem içinde en az iki kez ölçülerek TSH yüksekliğinin kalıcı olduğuna karar verilmelidir.³³

Başlangıç TSH'sı ne kadar yüksekse aşikar hipotiroidiye gidiş o kadar fazladır. Aşikar hipotiroidiye gidiş hastalığın nedeni bazal TSH seviyesi ve hastanın yaşı ile ilgilidir. Çocuk ve adölesanlarda aşikar hipotiroidiye gidiş daha az ve tiroid fonksiyonlarının düzelmesi daha sıktır.³³

Tedavi

Tedavi kararı verilmeden önce tiroid fonksiyon bozukluğunun geçici veya kalıcı olup olmadığına karar verilmelidir.

Tedavi kararı şu faktörler dışlandıktan sonra verilmelidir.³³

- Ölçüm yöntemi ile ilgili problemler, heterofil antikor varlığı
- Tiroid dışı hastalıktan iyileşme dönemi
- Santral hipotiroidi
- Tiroid hormon direnci
- Postpartum sessiz tiroidit

TSH > 10 mIU/L ve T3 -T4 normal olan tüm vakalar tedavi edilmelidir.³³

TSH: 4-10 mIU/L ve T3-T4 normal olan hastalar şu durumlarda tedavi edilmelidir.³³

- Guatr varlığı
- Gebe ve gebelik planlayanlar, ovulatuvar disfonksiyonu, infertilitesi olan

hastalar

- Tiroid antikorları (Anti-TPO ve/veya Anti-TG) pozitifliği olan hastalar

- TSH değeri giderek artan hastalar
- TSH değeri iki kez 8 mIU/L bulunmuş olan hastalar
- Bipolar duygu durum bozukluğu olan hastalar

Tedavi Levotiroksin ile yapılmalıdır. 25-75 pg/gün gibi düşük dozlar yeterli olur. İyatrojenik hipertiroididen kaçınmak gerekir. Başlangıç levotiroksin dozu 25 pg/gün alınıp hedef TSH düzeyine ulaşana kadar 6-8 haftalık periodlar ile 12.5 pg/gün olacak şekilde arttırılması önerilir. Yaşa uygun TSH üst sınırı, hedef TSH düzeyi belirlenirken dikkate alınmalıdır.³³

Levotiroksin Replasman Tedavisinde TSH Hedefi³³

- Risk taşımayan gençlerde TSH hedef değeri: "0.5-2.5 mIU/L" tur.
- Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, ileri osteoporozu olanlarda, AF varlığında TSH: 1-4 mIU/L
 - Gebelikte ilk trimesterde TSH 0.5-2.5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimester için 0.5-3 mIU/L
 - Popülasyon çalışmalarında ileri yaşta TSH'nın arttığı, TSH üst sınırının 70-79 yaş için 6 mIU/L , >80 yaş için 7.5 mIU/L olduğu hatırlanmalı ve replasman dozu ayarlanırken bu eşik değerler göz önüne alınmalıdır.

Tedavi Takibi

Hedeflenen TSH değerine varılıncaya kadar 6-8 haftalık dönemler ile serum TSH düzeyinin takip edilmesi gerekirse doz titrasyonu yapılması önerilir. Hedeflenen TSH değerine ulaşıldıktan sonra 6-12 aylık dönemler ile TSH kontrol edilmelidir. Cerrahi, gebelik, araya giren hastalıklar, ilaç değişimi, tiroid metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanımı, BKİ (Beden Kitle İndeksi) 'de hızlı değişiklikler gibi durumlarda erken TSH takibi yapılması gerekir.³³

Hipotiroidi

Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır.

Primer Hipotiroidi: Tiroid bezi yetersizliğinden kaynaklanan nedenlere bağlı hipotiroidi, Sekonder Hipotiroidi: TSH yetersizliğine bağlı hipotiroidi, Tersiyer Hipotiroidi: TRH yetersizliğine bağlı hipotiroididir.³³

Primer hipotiroidi tanısı TSH düzeylerine göre konur.³³

TSH: 0.5-4 mIU/L normal (gebelik hariç)

TSH: >4 mIU/L T3, T4 normal: subklinik hipotiroidi

TSH: >10 mIU/L T4 ve/veya T3 düşük: aşikar hipotiroidi

TSH: >10 mIU/L, T3, T4 düşük ve organ yetersizliği: miksödem koma

Tanı

Hipotiroidi ve subklinik hipotiroidiye sık rastlanır. Yaşlanma ile ve kadın cinsiyetinde sıklığı yükselir. Primer hipotiroidinin en sık nedenleri: süregen otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi), tiroidektomi veya radyoaktif iyot tedavisi sonrası, ilaçlar ve tiroidittir.³³

Hipotiroidi tanısı laboratuvar veriler ile konulur Yüksek TSH, düşük T4 aşikar hipotiroidi için esastır. Subklinik hipotiroidide, ST4 düzeyi normal olabilir. Klinik belirti ve bulgular hipotiroidinin ciddiyetine ve süresine bağlıdır.³³

Klinik Tanı

Halsizlik, yorgunluk, kilo alma, unutkanlık, konsantrasyon zorluğu, cilt kuruluğu, saçlarda dökülme, üşüme, kabızlık, seste kabalaşma, düzensiz ve yoğun adet kanamaları, infertilite, kas sertliği, kas ağrıları, karpal tünel sendromu, depresyon, demans görülebilir.³³

Kuru, soluk cilt, seyrek kaba saçlar, boğuk kaba ses, bradikardi, refleks gevşemesinde yavaşlama, miksödem (gode bırakmayan), karpal tünel sendromu, guatr tespit edilebilir. Nadiren perikard sıvısına rastlanabilir.³³

Kronik otoimmün tiroidite (Hashimoto) bağlı olarak gelişen hipotiroidilerde, vitiligo, Pernisioz anemi, romatoid artrit, Tip 1 diabetes mellitus, Addison hastalığı gibi otoimmün hastalıklar eşlik edebilir.³³

Hipotiroidi/subklinik hipotiroidi, tanısı konmuş vakalarda etiyojolojiye yönelik tanı için, Anti- TPO antikoru ölçülmelidir. Prognozu belirlemede faydalı olur. Tiroid muayenesinde patolojik bulgu saptanmışsa USG ile değerlendirme önerilir. Hipotiroidi tanısında USG ve tiroid sintigrafisinin yeri yoktur.³³

Sekonder ve tersiyer hipotiroidi de TSH düzeyi normal veya düşük olabilir. Klinik bulguların yanısıra T4 düşüklüğü bulgusu esastır.

Laboratuvar bulgusu olarak, hiponatremi (uygunsuz ADH) , kreatinin yükselmesi, hiperlipidemi, CPK yüksekliği AST /ALT yüksekliği tabloya eşlik edebilir.³³

Primer Aşkar Hipotiroidi Tedavisi

Kalıcı hastalığı olanlarda tedavi hayat boyudur. Tedavide T4 preparatı, Levotiroksin kullanılır. Tiroid ekstresi ve T3 kullanılmamalıdır. Ortalama yerine koyma dozu 1,6 Mg/kg olmakla beraber, (1.4-1.8 Mg/kg) kişiden kişiye uygun dozlar değişiklik göstermektedir. Başlangıç dozu, hipotiroidinin süresine, ciddiyetine, birlikte bulunan diğer hastalıklara bağlıdır. Tedavide başlangıç dozu, hastanın yaşı, hastalığın süresi, hastalığın ciddiyetine bağlıdır. Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde 12,5 Mg/gün düşük dozla başlayıp 4-6 haftalık dönemler ile doz ayarlaması yapılarak hedeflenen TSH düzeyine ulaşılmalıdır. Riski olmayan genç olgularda yarı dozda başlanıp 4-6 hafta içinde tam doza çıkılabilir.³³

Levotiroksin sabah aç karnına alınmalıdır. İlaç günde tek seferde ezilmeden su ile alınmalıdır. İlaç aç karnına alınmalı en erken 30 dk sonra yemek yenilmeli ve diğer ilaçlarla birlikte alınmamalıdır. Levotiroksin prepatları aynı dozlarda, aynı tedavi edici etkinliği göstermediği için, tedaviye aynı preparatla devam etmek önemlidir. Ticari Preparat değişikliğinde dozun yeterli olup olmadığı 6-8 hafta içinde kontrol edilmelidir.³³

Tiroid hormon emilimi, hastanın yaşı, levotiroksin preparatları asit ortamda çözüldüğünden proton pompa inhibitörleri, çöliak hastalığı ve malabsorbsiyondan etkilenebilir. Emilimdeki değişiklikler, subklinik, klinik hipotiroidi veya hipertiroidi ile sonuçlanabilir. İlaç etkileşimleri de önemlidir; demir bileşikleri, kolestimamin, sükralfat, kalsiyum, alüminyum hidroksit gibi antiasitler, levotiroksin emilimini etkileyebilir. Bu tür ilaçlar levotiroksin dozundan en az 4 saat sonra alınmalıdır. Hipokortizolemi (santral veya primer) kuşkusu varsa öncelikle adrenal rezerv değerlendirilmeli adrenal yetmezliği olanlarda önce kortizol replasmanı ardından (1 hafta sonra) levotiroksin replasmanı yapılmalıdır.³³

Sekonder Hipotiroidide Tedavi

Sekonder hipotiroidide levotiroksin replasman tedavi prensipleri ve tedavi hedefleri aynıdır. İzlemde, TSH düzeyi ölçülmemeli, serum sT4 düzeyi ile takip edilmelidir. Takiplerde sT4 değeri normal aralık ortası ve 1/3 üst sınırdadır.³³

Subklinik Hipertiroidi

Tiroid hormonlarının normalin üst sınırı, TSH düzeyinin normalin altında (TSH <0.5 mIU/L) olduğu durumdur. TSH'nin düşük ölçülmesine yol açan diğer nedenler ekarte edilmelidir.

Subklinik hipertiroidi TSH düzeylerine göre iki gruba ayrılır: Bu iki durumun ayırt edilmesi hastanın takibi ve tedavi kararı bakımından önemlidir.³³

1. TSH düşük ama tayin edilebilir düzeyde (0.1 < TSH < 0.5)
2. TSH tayin edilemez düzeyde (<0.1 mIU/L)

Klinik

En sık neden tiroidin benign veya malign hastalıklarında kullanılan levotiroksin tedavisidir, etyoloji aşikar hipertiroidi nedenleri ile benzerdir.

Subklinik hipertiroidi durumunun kalıcı olup olmadığını anlamak tedavi kararı açısından önemlidir. Bu nedenle tiroid hormonlarının takibi gerekir. Takip için aylık periodlar ile en az 3 kez TSH değeri ölçümü önerilir. İyot "uptake" i ve tiroid sintigrafisi ayırıcı tanıda yardımcıdır.³³

60 yaşından büyük vakalarda TSH <0.1 mIU/L ise atrial fibrilasyon, postmenapozal kadınlar ve erkeklerde osteoporoz riski artmıştır.

Takip özellikle genç ve orta yaş hastaları tedavi etmek konusunda karar verdiricidir. Yaşlılarda subklinik hipertiroidinin ilk bulgusu atrial fibrilasyon olabilir. Bu nedenle yaşlı hastalar bekletilmeden tedavi edilmelidirler.³³

Tedavi

Asemptomatik genç hastalar tedavi edilmeden izlenebilir. Genç semptomatik ve/veya kardiyak riski olanlarda düşük doz antitiroid ilaç kullanılmalıdır. İlk tercih metimazol'dür. 5-15 mg/gün metimazol semptomları kontrol eder. Metimazolün kullanılmadığı durumda ikinci tercih olarak propiltiyourasil 50-150 mg/gün kullanılabilir.³³

Subklinik hipertiroidinin tedavisinde beta blokerler adrenerjik hiperaktiviteyi azalttıkları için semptomatik tedavide etkindirler.

TSH < 0.1 mIU/ml olan vakalarda aşağıdaki faktörlerden en az birinin varlığında tedavi önerilir.³³

- AF (Atrial Fibrilasyon) veya AF riski olanlarda
- 60 yaş üstünde olanlarda

- Kanıtlanmış osteoporoz veya osteopenisi olanlarda

TSH 0.1 < TSH <0,5 mIU/ml olan vakalar için 3-6 aylık periodlar ile takip edilmelidir. Genç ve orta yaş hastalar takip edilmeli, genç semptomatik ve kardiyak riski olan hastalarda düşük doz antitiroid ilaç kullanılmalıdır. Hastalar yaşlı ve post menopozal dönemde iseler tedavi edilmelidir. Semptomatik vakalarda (taşikardi, palpasyon, anksiyete) beta bloker, osteoporoz/osteopeni olanlarda bisfosfonat tedavisi kullanılabilir.³³

Tüm subklinik hipertiroidi vakalarında iyot alımının kısıtlanması gerekir.

Cerrahi ve radyoaktif iyot ile ablatif tedavi kararı için etyolojik neden göz önüne alınmalıdır.³³

Hipertiroidi/Tirotoksikoz

Tirotoksikoz: Kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel terimdir. Hipertiroidi: Tiroid bezinden tiroid hormon yapımının artmasından kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder.³³

Subklinik hipertiroidi: Baskılanmış TSH (<0,5 mIU/L) ile birlikte normal T3,T4.

Aşık (klinik) hipertiroidi: Baskılanmış TSH ile birlikte yüksek T3,T4 bulunmasını ifade eder.

Hipertiroidi kanda yüksek düzeyde tiroid hormonları taşınması iken, tirotoksikoz ise dolaşımdaki yüksek düzeyde bulunan tiroid hormonlarına vücudun vermiş olduğu biyokimyasal reaksiyonların neden olduğu klinik tablodur.³⁸

Tirotoksikozdaki bir hastada hipertirodi bulunup bulunmadığının tesbiti önemlidir. Çünkü ablatif (radyoaktif iyot, tiroidektomi) antitiroid tedaviler hipertirodisiz tirotoksikoz durumlarında kullanılmazlar. Bu nedenle bir hastada hipertirodi durumunun olup olmadığını göstermede tiroid sintigrafisi kullanılır. Tiroid sintigrafisinde radyoaktif iyot uptake'inin (RAIU) artması hipertirodi olarak yorumlanır. Bu durumun tek istisnası Jod Basedow denilen hipertirodi durumudur. Jod Basedow hastalığında radyoaktif iyot tutulumu düşük olabilir. Tirotoksikoz hipertiroidili veya hipertirodisiz olabilir.³⁹

Hipertiroidi ve tirotoksikoz nedenleri:³³

Hipertiroidi nedenleri:

- Graves hastalığı

- Toksik Multinodüler guatr (TMNG)
- Otonom toksik nodül (OTN)
- Korionik hormon artısına bağlı nedenler
 - Trofoblastik hastalıklar (koryokarsinom, mol hidatiform)
 - Gestasyonel hipertiroidi
- İyoda bağlı hipertiroidi (jod basedow, amiodaron)
- Struma ovarii
- Metastatik fonksiyonel tiroid kanseri

Nonotoimmün hipertiroidi:

- TSH salgılayan tümörler
- Tiroid hormon direncinin bazı formları

Tirotoksikoz nedenleri:

- Tiroiditler
- Struma ovarii
- Ekzojen tiroid hormonu fazlalığı

Hipertiroidizm tanısı anamnez ve etraflı bir fizik muayene ile başlar. Anamnez sonrası, hipertiroidi düşündürülen bulgu ve belirtiler (halsizlik, sinirlilik, çarpıntı, kilo kaybı, nefes darlığı, sıcağa tahammülsüzlük, iştah artışı, oligomenore, terleme, yumuşak dışkılama veya diyare, göz belirtileri) ile başvuran bir hastada, tanıyı kesinleştirmek için ilk yapılacak laboratuvar testi TSH ve sT4 olmalıdır. sT4 normal bulunduğunda T3 bakılmalıdır. Normal TSH ve yüksek sT4 bulunması, TSH adenomu veya tiroid hormon direncini telkin eder. Laboratuvar olarak hipertiroidi tanısının doğrulanması sonrasında, etyolojiye yönelik ayırıcı tanı testlerinin başında RAIU gelmelidir. Böylece düşük uptake'li hipertiroidiyi (tirotoksikoz; tiroiditler, eksojen tiroid hormon kullanımı) normal-yüksek uptake'li hipertiroididen (hipertiroidi; Graves hastalığı, TMNG, OTN) ayırmak mümkün olabilir. Uptake yapılamadığı durumlarda tiroid sintigrafisi (zemin aktivitesi ile kıyaslanarak) kullanılabilir. Tiroid sintigrafisi, toksik multinodüler guatr (TMNG) ve otonom toksik nodül (OTN) tanısında hiperaktif nodülleri göstermede yararlı olabilir. TSH reseptör antikoru (TSHRAb), Graves tanısının kesin olmadığı durumlarda (özellikle sessiz tiroidit-Graves hastalığı ayırıcı tanısında) başlangıçta kullanılabilir. Tiroglobulin, eksojen tiroid hormon kullanımına bağlı tirotoksikozun tanınmasında faydalıdır.

Düşük/ölçülemez tiroglobülin düzeyleri dışarıdan fazla tiroid hormon alımına işaret eder. Otoimmün tiroid hastalığı düşünüldüğünde Anti-TPO ölçülmelidir.³³

Obezite

Son yıllarda görülme sıklığı giderek artan obezite; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, farklı beslenme alışkanlıkları, sigara ve alkol tüketimi ile fiziksel aktivite azlığı gibi birçok etkenin sorumlu olduğu bir halk sağlığı sorunudur.¹ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2006 verilerine göre, dünyada 400 milyonun üzerinde obez ve 1.6 milyar aşın kilolu bireyin bulunduğu, 2015 yılında ise bu oranın 700 milyon obez ve 2.3 milyar aşırı kilolu bireye ulaşacağı öngörülmektedir.⁴⁰

Obezite, genel olarak bedenin yağ kütesinin, yağsız kütleyle oranının aşırı artması sonucu, boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının arzu edilen düzeyin üstüne çıkması olarak tanımlanırken, DSÖ ise sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlamaktadır.^{41,42}

Obezite, başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere diyabet, üreme bozuklukları, osteoartrit, respiratuvar ve gastrointestinal sistem hastalıkları, uyku apnesi ve bazı kanser türleri ile ilişkisi olduğu saptanan, kişilerin yaşam kalitesi ve süresini olumsuz yönde etkileyen, dünya genelinde sıklığı giderek artan, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan bir hastalıktır.^{40,43} Aşın kilo ve obezitenin neden olduğu hastalıklar sonucunda her yıl 2.8 milyon insanın öldüğü DSÖ tarafından bildirilmiştir.⁴⁴ Obezite, başlangıçta gelişmiş ülkelerin sorunu olarak kabul edilirken gelişmekte olan ülkelerde de gelir düzeylerinin artması, batı yaşam tarzının benimsenmesi, enerji alımı artarken enerji harcanmasının azalması ve nihayet kırsaldan kente göç olgusu ile birlikte kaçınılmaz olmuştur. Sonuçta obezite prevalansı, dünyada doğu-batı veya zengin-yoksul toplum ayırımı gözetmeksizin giderek artmaktadır. Günümüzde önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci önemli nedeni obezitedir.⁴⁵

Son yıllarda yapılan araştırmalara göre, dünyada ve ülkemizde, fiziksel aktivite düzeyinin azalması, beslenme enerjisi yüksek doymuş yağ asitleri ve tuz içeriği zengin ancak posa içeriği, A ve C vitaminleri ve kalsiyum yönünden yetersiz olan ayaküstü beslenmenin tercih edilmesi, televizyon ve bilgisayar başında zaman geçirme süresinin artması, obezite prevalansının yetişkin kadın

ve erkeklerle birlikte çocuk ve gençler arasında da alarm düzeyine geldiğini göstermektedir.^{1,46,47} Sağlık Bakanlığı'nın 2010 yılında yaptığı bir çalışmada, Türkiye'de 19 yaş ve üzerindeki nüfusun %34.6'sının aşırı kilolu, %30.3'ünün ise obez olduğu belirlenmiştir.⁴⁸

Türkiye'de obezite prevalansı gelişmiş batı ülkelerinden aşağı kalmamakta, hatta son yapılan çalışmalarda Ortadoğu rakamlarına yaklaştığı anlaşılmaktadır. Türk erişkin toplumunda obezite prevalansı, özellikle kadınlarda %30 gibi kritik yüksek oranlara ulaşmıştır. 1997-98 yıllarında 540 merkezde gerçekleştirilen, 20 yaş ve üzeri 24788 kişinin incelendiği TURDEP-I (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması) çalışması, kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22.3 düzeylerinde obezite prevalansı olduğunu bildirilmiştir. Yaş dağılımı incelendiğinde obezite sıklığının 30'lu yaşlarda arttığı, 45-65 yaşları arasında pik yaptığı görülmüştür. Obezite prevalansı kentsel alanda %23.8 iken kırsal alanda %19.6 olarak tespit edilmiştir. Ülke geneli, değerlendirildiğinde Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde daha az obeziteye rastlanmıştır.⁴⁵

Yaklaşık 25000 kişinin tarandığı TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması) araştırmasında obezite (BKİ >30 kg/m²) prevalansı kadınlarda %36, erkeklerde %21.5 ve genel toplumda ise %25 olarak tespit edilmiştir. TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasında ise 1990'dan 2000 yılına ülkemizde obezite prevalansının kadınlarda %36, erkeklerde %75 oranında arttığı, 2000 yılında obezite prevalansının erişkin kadınlarda %43, erkeklerde ise %21.1 olduğu bildirilmiştir. 2000-2010 yılları arasında yapılan bölgesel (Trabzon, Afyonkarahisar, Bursa, Tokat, Adana, Sivas vb.) çalışmalarda da Türkiye'de obezite prevalansının çok hızlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir.⁴⁵

TURDEP-I çalışmasından 12 yıl sonra, aynı merkezlerde 26500 erişkinin katılımı ile yapılan TURDEP-II çalışmasında, kadınlarımızda ham obezite sıklığı %44, erkeklerde %27 ve genel toplumda ise %35 bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, TURDEP-I popülasyonunun yaş grubu ve cinsiyet dağılımlarına göre düzenlendiğinde, Türk erişkin toplumunda standardize obezite prevalansının 1998'de %22.3'ten %40 artarak 2010'da %31.2'ye ulaştığı bulunmuştur. Buna göre son 12 yılda kadınlarda obezitenin %34, erkeklerde ise %107 oranında

artmış olduğu anlaşılmaktadır. Obezite, hem kadınlarda hem de erkeklerde 20-24 yaş grubundan itibaren 50-54 yaş grubuna kadar sürekli artış göstermekte, bu yaştan sonra ise ileri yaşlara kadar azalma eğilimine girmektedir.⁴⁵

Kronik bir hastalık olarak kabul edilen obezite ile ilgili sağlık harcamaları ülke ekonomilerini doğrudan veya dolaylı olarak etkilemektedir.⁴⁹ Dünya genelinde fiziksel hareketsizlik ve sağlıksız beslenmenin neden olduğu sağlık sorunları için yapılan harcamalar ortalama olarak sağlık harcamalarının %2-7'sini oluşturmaktadır.^{1,50}

Obezite epidemisinin dünyanın en önemli halk sağlığı mücadelelerinden birisi olduğu, eğiliminin özellikle çocuklar ve yetişkinler için alarm düzeyine ulaştığı ve gelecek nesiller için daha çok sağlık yüküne yol açabileceği araştırmalarla bildirilmektedir.^{51,52} Bu nedenlerle çağımızın en büyük sağlık sorunlarından birisi olan obeziteye neden olan etkenlerin araştırılması ve tedavi seçeneklerinin iyi bilinmesi, obezite ve komplikasyonlarının ideal tedavisinin tespit edilebilmesi açısından önem kazanmaktadır.

Obezite Tanısı

Obeziteyi belirlemek için DSÖ'nün formüle ettiği indeks kullanılmaktadır.⁴² Beden Kitle İndeksi (BKİ) olarak adlandırılan bu indeks, kişilerin kilogram cinsinden ağırlıklarının, metre cinsinden boylarının karesine ($BKİ=kg/m^2$) bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Bu indekse göre BKİ'in 30.00 veya üzerindeki değerlerde olması obez, 25.00-29.99 arası aşırı kilolu olarak tanımlanmaktadır. (Tablo 6) Morbid obezite (>40) ciddi bir hastalıktır ve hastalar çoğunlukla 60 yıldan az yaşarlar. Yaşam beklentisi açısından ideal BKİ 20 ile 22 arasında görünmektedir. Obezite ölçüsü olarak BKİ kullanımı tüm dünyada kabul edilmiş olup umulan yaşam ömrü ve obeziteye bağlı komplikasyonlar için bir gösterge gibi kullanılmaktadır.⁴²

Tablo 6. Yetişkinlerde Beden Kitle İndeksi (BKİ)'ye göre obezitenin sınıflandırılması.

Sınıflandırma	BKİ
Zayıf (düşük ağırlıklı)	<18.50
Normal	18.50-24.99
Toplu, fazla kilolu	>25.00
Şişmanlık öncesi (Pre-obez)	25.00-29.99
Şişman (Obez)	>30.00
Şişman I. Derece	30.00-34.99
Şişman II. Derece	35.00-39.99
Şişman III. Derece (Morbid)	>40.00

Başka bir obezite tanısına göre ise bel çevresinin, kalça çevresine oranı kadınlarda 0.85'den ve erkeklerde 1'den büyük olması erkek tipi obezite olarak tanımlanmaktadır.⁴¹ Obezite ile mücadelenin yaygınlaştığı son yıllarda tek başına bel çevresi ölçümü de karın bölgesindeki yağ dağılımının pratik bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Bel çevresi ölçümünün erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm ve üzerinde olması hastalık riskinin artmasına neden olmaktadır.¹ Android (abdominal) ve jinekoid (kalça ve basen) obezite arasındaki kalitatif fark da önemlidir. Çünkü diyabet ve aterosklerozis gelişimini içeren metabolik komplikasyonlara daha fazla eşlik eden android tiptir. Yalnızca bel çevresi ölçüsü organ yağlarının miktarı ile daha iyi korele olmasına rağmen bel ve kalça çevresi arasındaki oranın (BKO) > 1 olması android obezitenin indeksi gibi kullanılmaktadır. Metabolik komplikasyonların riski, örneğin android tip obezite gelişimine eğilim, bel çevresi ile ilişkilidir ve genellikle hafif veya ağır olarak sınıflandırılır.⁵³

Obezitenin Etiyolojisi

Esas olarak enerji alımı ve harcanması arasındaki dengesizliğin bir sonucu olan obezite, genetik, metabolik, hormonal, hipotalamik, psikolojik, fiziksel aktivite yetersizliği ve sosyo-ekonomik düzey gibi birçok etmenin neden olduğu kompleks bir etiyolojiye sahiptir.^{1,42}

İlerleyen yaşla birlikte bazal metabolizma hızının yavaşlaması, kişinin

enerji harcamasını azaltacağı için günlük alınan enerji miktarına sınırlama getirilmediği ve fiziksel aktivite arttırılmadığı zaman obezitenin kaçınılmaz olduğu ve kadınlarda obezite görülme sıklığının özellikle ilerleyen yaşlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmektedir.
54,55,56,57

Özellikle yaşam tarzının değişimini etkileyen endüstri, şehirleşme ve hareketsiz bir yaşam tarzı ile birlikte kolay ulaşılabilir, karbonhidrattan ve rafine şekerden zengin, bitkisel liflerden fakir, aşırı yağlı beslenme şekli, bol kalorili hazır gıda tüketimi, hızlı ve ayaküstü yeme alışkanlığı (fast-food) gerekenden fazla kalori alımına neden olduğu ve kalori harcanmasındaki yetersizlikle birleştiğinde fazla kiloluluk ve ardından obezitenin kaçınılmaz olduğu bildirilmektedir.⁵⁸ Ayrıca boş zamanlarımızı kolaylıkla dolduran ileri teknolojik araçların (cep telefonu, televizyon, bilgisayar, ev sineması vb.) kullanımının yaygınlaşması obezitenin artmasına önemli ölçüde katkıda bulunmuştur.⁴⁵

Obezitenin gelişmesindeki bir başka etkenin de bebeklik dönemindeki beslenme şekli olduğu ve obezite görülme sıklığının, anne sütü ile beslenen çocuklarda anne sütü ile beslenmeyen çocuklara göre daha düşük oranda olduğu, anne sütü verme süresinin, tamamlayıcı besinlerin türü, miktarı ve başlama zamanının da obezite gelişimini etkilediği bildirilmektedir.^{1,59}

Obezite veya aşın kilo ile ilgili yapılan genetik çalışmalarda, vücudun enerji kullanımı, iştah, yağın bedenin belirli bölümlerine dağılımı, yağ hücre sayısı ve büyüklüğünün genlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁶⁰

Yemeğe başlama, iştah ve tokluk algılanmasında önemli rolü olan leptin ve grelin, vücut ağırlığının kontrolünü düzenleyen hormonlardır. Leptin kişinin tokluk algılamasını, grelin hormonun ise yemekten kısa süre önce yükselerek yemeğe başlanmasını sağladığı ve bu öğün ilişkili gastrointestinal sinyallerin besin alımının sıklığını ve miktarını etkilediği literatürde bildirilmektedir.^{61,62,63}

Yeme davranışını etkileyen bir başka etken de vücutta salgılanan nöropeptitlerdir. Yapılan çalışmalarda hipotalamik AMPK- aktive protein kinazın (5'-adenozin monofosfat ile etkinleştirilen protein kinaz; 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase) yemek yemenin düzenlenmesi üzerinde bir rol oynadığı gösterilmektedir. Leptin, insülin ve a-lipoik asit, hipotalamik AMPK-aktive protein kinazın düzeyini azaltarak besin alımını azaltmakta tam tersi grelin ve glukoz AMPK-aktive protein kinaz aktivitesini

arttırarak besin alımın çoğaltmaktadır. Ayrıca AMPK-aktive protein kinazın enerji tüketiminin santral düzenlenmesini sağladığı da bildirilmektedir.^{64,65}

Anksiyete, depresyon, tip 2 diyabet, hiperprolaktinemi gibi hastalıklar ve bu hastalıklarda ve diğer bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların da obeziteye neden olduğu bilinmektedir.¹

Yeme bozuklukları obezitenin ilerlemesini arttırabilir. Gece yeme sendromu günlük toplam alınan gıdanın % 50'den fazlasının gece alınması olarak tanımlanır ve seratonin sisteminde anormallik, depresyon ve uyku apne sendromu ile ilişkilidir. Aşırı yeme, özellikle geceleri olan, kontrolsüz aşırı yeme dönemleri olarak tanımlanır ve aynı zamanda santral seratonin eksikliği ile ilişkilendirilmiştir.⁶⁶

Türkiye'de kadınlardaki obezite prevalansının dünya ortalamalarına göre yüksekliği şaşırtıcı değildir. Bu konuda yapılan çalışmalar, Türk kadınlarında fiziksel aktivite düşüklüğü, yüksek doğum sayısı, uzun laktasyon dönemleri, eşlik eden diyabet ve hipertansiyon, düşük gelir ve düşük eğitim düzeyinin obezite üzerinde önemli ölçüde etkili olduğunu göstermiştir.⁴⁵

Obezite ve Metabolik Komplikasyonlar

Obezite kısıtlı sağlık bakım harcamalarını tehdit eden; özellikle tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve hipertansiyon insidansında artışa ve daha pek çok sağlık sorununa yol açan epidemik bir hastalıktır.⁴⁵ Sağlıklı yeme alışkanlığı olan, düzenli egzersiz yapan ince bireylerin yağ dokuları, adiponektin gibi insülin direnci ve ateroskleroza karşı koruyucu hormonları salgılayan küçük adipositler içerirler. Bu dokular aynı zamanda postprandiyal olarak substratları depolamak için yeterli depo kapasitesine sahiptirler. Karaciğer, pankreas ve kaslar gibi anahtar metabolik organlar lipid aşırı yükü ve ektopik lipid depolanmasından korunmuş olur.

Tersine sağlıksız beslenen ve sedanter yaşayan obez kişilerin adipoz dokuları metabolik komplikasyonlar ve sağlık sorunları ile birlikte dir.^{53,66}

Sürekli aşırı enerji alımı aşırı trigliserid depolamaya bağlı olarak adipositlerin hipertrofinine yol açar. Sonuçta, trigliserid depo ihtiyacı adipositlerin kapasitesini aşar ve trigliserid ve/veya diğer lipid metabolitleri kas, karaciğer, pankreas gibi adipoz doku dışı organlara dağılır. Ektopik lipid depolama olarak tanımlanan bu fenomen, karaciğer ve kasda insülin sinyal kaskadı ile etkileşim

ve pankretik beta hücrelerin apoptozisinde artmaya bağlı insülin sekresyonunda bozulma yolu ile insülin direncini indükler.⁶⁷ Obezlerde yağ dokusunda yetersiz lipid depolama kapasitesi kronik olarak dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeylerinin artmasına ve buna bağlı olarak hem insülin duyarlılığı hem de insülin sekresyonunun direk olarak azalmasına yol açar. Bu olayların kombinasyonu sonuçta tip 2 diyabet gelişmesine yol açar.

Obezite yağ dokusunun endokrin üretim profilini de anlamlı olarak değiştirir. Genellikle, obez kişilerin yağ dokusu daha fazla pro-enflamatuvar faktör ve insülin direnci indükleyen faktörler (örn. TNF- α , yağ asidi bağlayan protein 4, rezistin, İnterlökin-6) ve daha az anti-enflamatuvar ve insülin duyarlaştıran faktörler (örn. adiponektin) üretirler.⁶⁸ Hem adipositlerin kendilerinin hem de yağ dokusundaki diğer non-adiposit hücrelerin (immünkompetan hücreler, fibroblastlar, endotelyal hücreler, vb.) obez hastalarda bu istenmeyen endokrin profile katkıda bulunduğu unutulmamalıdır. Yağ dokusundan artmış sitokin salınımı, özellikle de interlökin-6 (IL-6), “düşük dereceli inflamatuvar süreç”i başlatabilir. Artmış protrombin aktivatör inhibitör-1 salınımı, “tromboza ve prokoagülan durumlara yatkınlık” yaratır. Buna eşlik eden endotel işlev bozukluğu da “kardiyovasküler hastalık” ve “hipertansiyon” için zemin hazırlar. Büyümüş stromal kitleden salınan östrojen, “meme kanseri” için risk oluşturur. Artmış sitokin salınımı diğer kanser gelişimlerinde rol oynayabilir. Artmış yağ dokusunun patojenik faktörleri bir arada olduğunda, beklenen yaşam süresi kısalır.⁴⁵

Temelde yağ dokusu kütesinin artışına bağlı gelişen sorunlar: Obezitenin kendisinin kişide neden olduğu “sosyal ve psikolojik sorunlar”, artmış parafarengeal yağ depolanmasına bağlı gelişen “obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS)” ve artmış yağ dokusunun eklemlerde yırtıklara neden olması sonucu gelişen “osteoartritler”dir.⁴⁵

Obez olguların yaklaşık yarısı hipertansiftir. Nurses Health Study (NHS)’de 5.0-9.9 kg şişmanlayan kadınlarda hipertansiyon riski 1.7 kat, 25 kg ve üzerinde şişmanlayanlarda ise 5.2 kat artmıştır. Framingham çalışmasında normalden fazla kilolu olmak erkek olguların %26’sında, kadın olguların ise %28’inde hipertansiyon gelişimini açıklamaktadır. Öte yandan, obez olgularda verilen her 1 kg’a karşılık sistolik ve diyastolik kan basıncı yaklaşık 1 mmHg düşmektedir. Obezite lipid metabolizmasında olumsuz değişikliklere neden olur.

Bu değişiklikler arasında yüksek total kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri ve düşük HDLkolesterol düzeyi sayılabilir. HDL-düzeyi obez olgularda %5 daha düşüktür.⁴⁵

Obezitenin KKH ve kardiyovasküler mortalite artışına neden olduğu birçok gözlemsel çalışmada gösterilmiştir. INTERHEART çalışmasında ilk myokard infarktüsü (MI) geçirme riskinin %20'si obeziteye bağlanabilir. KKH riski BKO 0.8'in üzerinde ise hızla artar. KKH riskindeki artışın yaklaşık olarak yarısı obezitenin kan basıncı ve lipidler üzerine olan olumsuz etkilerinden kaynaklandığı söylenebilir.⁴⁵ BKİ ≥ 30 kg/m² olan kişilerde non-obezlere göre kalp yetersizliği riski 2 kat, atriyal fibrilasyon riski ise 1.5 kat yüksek bulunmuştur. Kilo fazlalığı, subklinik sağ ventrikül disfonksiyonu ile de ilişkili olup bu ilişkinin Tip 2 diyabet ve HT'den bağımsız olduğu belirlenmiştir.⁴⁵

BKİ ≥ 27 kg/m² olması ve de 18 yaşından sonra kilo almış olmanın iskemik inme riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Obezite ayrıca derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskinde de artışa neden olur. Obezitede demans görülme sıklığı da artmıştır.⁴⁵

Obezite hepatobilyer sistemi de etkiler. Kilo alımıyla orantılı olarak kolelityazis riski artmaya başlar. Obezite aynı zamanda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına da yol açar. Ayrıca obezitede gastroözofajiyal reflü hastalığı, erozif özofajit, özofagus adenokarsinomu ve mide kanseri riskleri de artmıştır.

Obezitede bazı kanser tiplerinin sıklığı artar. BKİ'de 5 kg/m² artış erkeklerde özofagus, tiroid, kolon ve renal kanserlerinin görülme riskini sırasıyla 1.52, 1.33, 1.24 ve 1.24 kat artırır. Kadınlarda ise endometriyum, safra kesesi, özofagus ve renal kanserleri görülme sıklığı obez bireylerde sırasıyla 1.59, 1.59, 1.51 ve 1.34 kat artar. BKİ, Asya-Pasifik popülasyonlarında ayrıca meme kanseriyle de ilişkilidir.

PKOS (polikistik Over Sendromu), kadınlarda hirsutizmin en sık nedeni olup, obez kadınlarda daha sık görülür. Önemli epidemiyolojik çalışmalarda obezite kronik böbrek hastalığı için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Obezite ve erişkin hayatta kilo alımı böbrek taşı riskini artırır. Kadınlarda fazla kilo ve obezite üriner inkontinans için önemli risk faktörleridir. Fazla kilolu ve obez kadınlarda seksüel uyarılma ve orgazm problemleri daha sıktır. Erkeklerde

ise obezite erektil disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörüdür. Obezite ayrıca psikososyal sorunlar ve depresyonla da ilişkilidir.⁴⁵

Tablo7. Kronik obezitenin sonuçları.⁶⁹

Kronik aşırı beslenme ile bağlantılı metabolik ve organ değişiklikleri
<ul style="list-style-type: none">• Yağ üretimi, karaciğer, kas ve pankreas yağlanması• Yağ hücre hormonları, yağ asitleri ve sitokinlerin aşırı tüketimi• İnsülin direnci• Tip 2 diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemiye içeren metabolik sendrom• Koagülasyonda bozulma ve fibrinolitik-trombotik komplikasyonlar• Sterilite ve hormonal bozukluklar• Uyku apne sendromu• Solunum yetmezliği• Bozulmuş rejenerasyon ve yara iyileşmesi• İnfeksiyonlar• Ateroskleroz, endotelial disfonksiyon, kardiyovasküler hastalıklar• Oksidatif stres• Obezite ilişkili tümörler• Diyabetes mellitus• Depresyon

Obezite Tedavisi

Obezite tedavisinde amaç, yeterli bir vücut ağırlığı kaybı hedeflenerek, obezite ile ilişkili morbidite ve mortalite riskini azaltmak, bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir.⁷⁰

Obez hastalarda kilo verilmesi ve kilonun korunması, uzun süreli davranış değişikliği, dengeli ve sağlıklı beslenme ile birlikte fiziksel aktivitenin de artırılmasına bağlıdır. Bu nedenle kronik bir hastalık olan obezite tedavi edilirken, sağlıklı beslenme tedavisi, egzersiz (fiziksel aktivite), davranış tedavisi, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi gibi çeşitli tipte tedavi yöntemleri tek başına veya kombine olarak uygulanmaktadır.^{70,71}

Sağlıklı beslenme tedavisi, kilolu ve obezlerin tedavisinde basit, kolay uygulanabilir, ucuz ve güvenli bir yoldur. Diyet uzmanları tarafından kişilerin

enerji ihtiyaçlarına göre kadınlar için ortalama 1000-1200 kkal/gün, erkekler için 1200-1600 kkal/gün enerji veren düşük kalorili diyetler önerilmektedir.^{62,72} Günlük gıda alımı 3-6 alıma bölünür. Hazır ve endüstrileşmiş gıdalardan uzak, doğal ve ev yapımı, doymuş yağ oranı düşük, lif içeriği yüksek, iştah baskılayıcı ve enerji harcanmasını artırıcı gıdalardan oluşan bir beslenme düzeni kilo kontrolüne yardımcı olmaktadır.⁷³

Düzenli fiziksel aktivite enerji dengesinin düzenlenmesinde, obezite ile gelişen sağlık sorunlarının ve bu sorunlara bağlı ölümlerin azaltılmasında önemli bir role sahiptir.⁷⁴ Fiziksel etkinliği arttırmanın kilo verme dışında da pek çok ilave yararı vardır. Viseral yağın azalması ve kas kitlesinin artması, insülin direncinin azalması, kan basıncının ve lipid profilinin düzelmesi bunlar arasında sayılabilir.⁶² Genel olarak her yaştaki hasta için günde ortalama 30-45 dakika süren ve mümkünse haftanın her günü yapılan orta düzeyde bir fiziksel etkinlik önerilmelidir. Orta düzeyde fiziksel etkinliğe örnek olarak saatte 5-6 km hızla yapılan yürüyüş sayılabilir.⁶²

Vücut ağırlığının kontrolünde davranış değişikliği tedavisi, fazla ağırlık kazanımına neden olan beslenme ve fiziksel aktivite ile ilgili olumsuz davranışları olumlu yönde değiştirmeyi veya azaltmayı, olumlu davranışları ise pekiştirerek yaşam biçimi haline getirmeyi amaçlayan bir tedavi şeklidir.⁷⁵ Davranış değişikliği programı kendini izleme, uyarıların kontrolünü sağlama, kendini ödüllendirme tekniği olmak üzere üç bileşeni içermektedir. Bu bileşenler, aşırı yeme isteğini ortadan kaldırma, yenilenlerin miktarını azaltma, düzenli öğün yemeği ve yaşam biçimine ilişkin davranış değişikliği kazandırmayı amaçlamaktadır.^{75,76}

Obezitenin farmakolojik tedavisi, hastanın BKİ'nin >27-30 kg/m² olması ve obezite ile ilişkili risk etkenleri veya komplikasyonlarından (kalp-damar hastalıkları, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, uyku apnesi vb.) en az birinin varlığı ile sağlıklı beslenme ve egzersizi içeren davranış tedavisine yanıt alınamaması durumunda uygulanmaktadır.^{1,76} Obezite kronik ve yineleyen bir durum olduğu için, ilaç tedavisi sürekli kullanım hedefiyle başlatılmalıdır. Bu amaçla ilaç sanayide uzun süreli tedavide yan etkileri en aza indirilmiş ve kilo vermede başarı sağlayan orlistat, sibutramin ve rimonabant tedaviye girmiştir.⁷⁷ Obezite tedavisinde kullanılan ilaçların istenmeyen yan etkilere sahip olmaları, etkilerinin sınırlı olması ve hastanın ilacı bıraktığında tekrar kilo alması ilaçların

piyasada uzun süreli kullanımlarını kısıtlamaktadır.^{71,78} Tedavide kullanılan antiobezite ilaçları diyet ve egzersizle göre daha fazla yan etkiye sahip olduklarından bu tedaviye fayda/zarar oranı göz önünde bulundurularak başlanmalıdır.⁷⁹

Günümüzde obezitede kullanılan cerrahi tedavi yöntemleri güvenilir ve etkin olmakla birlikte, öteki tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen, BKİ>40 kg/m² veya BKİ'i 35-40 kg/m² arasında olan ve obezite ile ilişkili hastalıklar için yüksek risk taşıyan hastalara uygulanmaktadır.⁴¹ Obezite cerrahisinde, hastaların aldıkları gıdaların azaltılması için girişimler uygulanmaktadır. Bunun için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. İntestinal bypass, parsiyel biliopankreatik bypass, gastroplastik, ayarlanabilir silikon mide bandı takılması, laparoskopik gastrik bant uygulaması ve gastrik balon uygulaması obezite cerrahisinde uygulanan yöntemlerdir.⁷⁶

Obezite ile mücadele ve Obeziteden korunma

Çağımızın en büyük sağlık problemlerinden biri olan obeziteden korunmada devlete ve bireylere farklı sorumluluklar düşmektedir. Devlet, obezite ile mücadeleye yönelik etkin ve yaygın politikalar geliştirerek, doğru bilgi kaynakları ve çeşitli olanakları sağlayarak toplumu ve bireyleri sağlıklı bir hayat tarzına teşvik etmeli, bireyler ise bu hizmetleri talep etmeli, devletin sağladığı olanaklardan yararlanmalı, kendileri ve çocukları için yeterli ve dengeli beslenme ile düzenli fiziksel aktiviteyi normal yaşam biçimi olarak benimseyecekleri bir hayat tarzını benimsemelidir.

Ülkemizin ev sahipliğinde 15-17 Kasım 2006 tarihinde yapılan Avrupa Obezite ile Mücadele Bakanlar Toplantısında karar verilerek DSÖ Avrupa Bölgesi Direktörü ve Avrupa ülkeleri Sağlık Bakanları tarafından imzalanan "Avrupa Obezite ile Mücadele Belgesi" bu konuda tüm ülkelere yol gösterici olmuştur. T.C. Sağlık Bakanlığı bu amaçla sektörler arası bir yaklaşımla "Türkiye Obezite ile Mücadele ve Kontrol Programı"nı oluşturmuş ve 2010 yılında uygulamaya koymuştur. Program; politika, kontrol programı ve 2010-2014 eylem planı ana başlıklarını içermektedir.⁴⁵

Obezite ve Tiroid

Obezite basit olarak alınan enerjinin harcanana göre fazlalığı sonucu

gelişirse de genetik yapı, enerji metabolizmasını etkileyen durumlar, yeme alışkanlığı ve sosyo-kültürel faktörlerin kompleks etkileşimi sonucu meydana gelmektedir. Cushing sendromu, polikistik over sendromu, hipotiroidi gibi metabolizmayı etkileyen endokrin sistem bozuklukları obezite ile birlikte seyredebilmektedir.²

Tiroid hormonlarının özellikle termogenez, enerji tüketimi ve pekçok metabolik parametre üzerindeki düzenleyici etkileri bilinmektedir. Obezite ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki karmaşık ve henüz net olarak aydınlatılamamış olsa da, obezite ile tiroid fonksiyonlarının ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. T4 ve T3 enerji metabolizmasında önemli rol oynarlar. Enerji ihtiyacını belirleyen fiziksel aktivite ve istirahat enerji gereksinimidir. Tiroid hormonları birçok metabolik yolaktaki rolleri ile bazal metabolizma hızını belirlerler ancak tiroid hormonlarına bağlı enerji talebi bazal metabolizmadan daha ziyade adaptif termogenesisle ilişkilidir. Adaptif termogenesis soğuğa maruz kalındığında kahverengi yağ dokusundaki lokal üretilen tiroid hormonlarına bağlı oksidatif fosforilasyonun ayrışması ile karakterizedir. Tiroid hormonları iskelet kasının enerji gereksinimi üzerine etkilidirler.⁸⁰

Tiroid hormon sekresyonundaki defisit kilo alımına yol açacağı öne sürülmüştür. Gerçekten hipotiroidilerde bir miktar kilo alma söz konusudur; ancak obezlerin %10'undan azında hipotiroidi vardır. Bu oran morbid obezlerde çok daha azdır. Tiroid hormonları obezlerde genelde normal sınırlardadır ancak TSH ile BKİ arasında pozitif bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda obezlerde TSH normal kilolulara göre hafifce yüksek tespit edilmiştir.⁸¹ İlâveten TSH ile BKİ arasındaki korelasyonun yanında 5 yıllık sürede TSH'daki artış devam ederse kilo alma ile de paralellik gösterdiği gözlemlenmiştir.^{81,82} İstirahatte enerji tüketimi tiroid hormonları ile ilişkilidir. İstirahat enerji tüketiminin ortalama %20-25'i tiroid hormonlarına bağlıdır. Tiroid hormon seviyelerindeki küçük farklar istirahat enerji tüketiminde önemli değişikliklere neden olabilmektedir. Örneğin TSH düzeylerindeki 0,5-1 mU/l artış normal TSH seviyelerinde bile istirahat enerji tüketiminde 75-150 kcal/ gün azalmaya yol açmaktadır. Eğer gıda alımında azalma yapılmazsa yıllar sonra bu enerji tüketimindeki azalma kümülatif kilo alımına neden olabilir.^{83,84} İlâveten obezlerde nöroendokrin bozukluğa bağlı olarak anormal TSH sekresyonu,

özelikle hipotalamo- hipofizer aksdaki değişiklik sonucu artmış leptin seviyeleri ile ilişkili olabilir.^{81,85} Leptin ile BKİ arasında pozitif korelasyon vardır.⁸⁴ Obezlerde bazı çalışmalarda TRH ya TSH cevabında hafif artışlar tespit edilmiştir.⁸⁶

Obezite ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştıran büyük çalışmalardan birinde Mehta ve ark., obez olguların %86'sının klinik ve laboratuvar olarak ötiroid olduğunu %16'sında ise hipotiroidi ile uyumlu bulgular bulunduğunu gözlemişlerdir.⁸⁶ Knudsen ve ark.'nın yapmış olduğu 4649 olguluk seride BKİ ile TSH arasında pozitif, BKİ ile T4 arasında ise negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir.⁸⁷ Ülkemizde yapılan Sarı ve ark.'nın çalışmasında premenopozal 98 obez ve 31 nonobez hastanın BKİ ile TSH, T4, T3 değerlerinin irdelenmesinde obez kadınlarda nonobezlere göre TSH'yı daha yüksek T4 ve T3 düzeylerini ise daha düşük tespit etmişlerdir.⁸⁸ Ayrıca %10 ve üzerinde kilo kaybı ile tiroid fonksiyonlarında değişiklik olmadığını saptamışlardır. Yapılan diğer çalışmalarda da orta derecede hipotiroidisi olup T4 suplementasyonu yapılan olgularda BKİ' inde değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir. Obez adölesanlarda yapılan bir çalışmada T3-T4 hormon düzeyleri normal sınırlarda iken %11,5 oranında TSH yüksekliği tespit edilmiştir. Obezlerde TSH yüksekliğinin mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte obezlerde insülin resistansı olduğu gibi TSH resistansının da var olabileceği öne sürülmektedir.⁸⁹ Bu durum özellikle tiroid hormonlarının birçok metabolik yolu düzenlemesi ve enerji tüketimine olan etkisi ile de ilişkili olabilir.

Diyet, egzersiz, ilaç ve cerrahi olarak kilo kaybı sağlanan vakalarda T4, TSH ve TRH seviyelerinde değişiklik gözlenmemiş, ancak kalori kısıtlaması ile T3 seviyesinde azalma; kilo kaybı ile de rT3 düzeyinde artış görülmüştür. Obezlerde obez olmayanlarla karşılaştırıldığında normal ya da hafif artmış T3 seviyeleri vardır. T3 seviyesi diyet sensitiftir, istirahat enerji tüketimi ve metabolik hızla pozitif korelasyon gösterir.^{82,87}

Obezlerde tiroid fonksiyonlarının değiştiğine dair kanıtlar artmaktadır. Bu durum, kronik düşük dereceli enflammatuar yanıt ile ilişkilendirilmiştir.⁹⁰ Daha önce 165 obez ve 118 normal kilolu hasta ile yapılan bir çalışmada, obez hasta grubunda hipotiroidinin yanı sıra tiroid otoantikör pozitifliğinde de artış izlenmiştir.⁹¹ Yine başka bir çalışmada; serum TSH değerinin obezite ve insülin direnci ile direkt ilişkili olduğu, serbest T4'ün ise obezite parametreleri ile ters

ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri ile metabolik sendrom komponentlerinin ilişkisinin incelendiği çalışmalarda; özellikle TSH değerinin >2,5 mU/L olduğu hastalarda, düşük TSH düzeyine sahip hastalara göre, obezite dahil metabolik sendrom komponentlerinin ve metabolik sendromun daha sık görüldüğü saptanmıştır.⁹³ Bu veriler, obezite ya da metabolik sendrom saptanan hastalarda tiroid fonksiyonlarının önemini göstermektedir.

Toplumumuzda, özellikle genç kadınlarda artan tiroid patolojisi ile obezite birlikteliği son derece dikkat çekicidir. Yapılan çalışmalarda obezitesi mevcut olan hastalarda saptanan yüksek hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi oranları obezitesi ve/veya metabolik sendromu olan hastalarda tiroid fonksiyon değerlerinin önemini göstermektedir. Hatta hastalar ötiroid bile olsa serum TSH seviyelerinin tespiti ve uygunsa tedavisi gerekmektedir. Bu nedenle hastalar mutlaka obezite ve tiroid patolojisi yönünden taranmalı, toplum sağlığı açısından gerekli tedavi ve takiplerine ivedi olarak başlanmalıdır.⁹⁴

Sigara ve zararları

Sigara dünyada en yaygın olarak kullanılan ve bağımlılık yapıcı maddelerden biri olarak kabul edilmektedir. Ancak hükümetlerin caydırıcı politikalarına rağmen tütün kaynaklı salgın küresel düzeyde halen sağlığı tehdit etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2013 yılında yayınladığı bir raporda, sigaranın yılda yaklaşık altı milyon insanın ölümüne yol açarak sağlık harcamalarında artışa ve üretkenlikte azalmaya katkıda bulunduğunu, ülke ekonomilerine verdiği zararın ise yılda 100 milyar dolara ulaştığını belirtmektedir.⁹⁵ Tütün kullanımı küresel bir sağlık problemidir. Dünyadaki yetişkin nüfusun yaklaşık üçte biri sigara kullanmaktadır. Her yıl dünya genelinde 5 milyon, ülkemizde ise 100 bin kişi tütün kullanımına bağlı bir hastalıktan yaşamını kaybetmektedir. Bu sayının dünya genelinde 2030 yılında 8 milyonu aşacağı tahmin edilmektedir.³ Tütün kullanımı erken ve önlenbilir ölümlerin en önemli nedenidir. Günümüzde sigara küresel bir salgın haline gelmiştir. Dünyada her yıl 5500 milyar adet sigara üretilmektedir. Bugün 1.1 ile 1.3 milyar kişi sigara veya diğer tütün ürünlerini kullanmaktadır⁴ Bu sayı, 15 yaş üstü dünya nüfusunun üçte birine denk gelmektedir ve bunun 2025 yılında 1.6 milyara, 2030 yılında ise 2 milyara ulaşması beklenmektedir. Dünya genelinde

her gün 80.000-100.000 çocuğun sigara bağımlısı olduğu tahmin edilmektedir.⁹⁶ Sigara içenlerin büyük kısmı gelişmekte olan ülkelerde yaşamakta (800 milyon) ve yine büyük kısmını (700 milyon) erkekler oluşturmaktadır. DSÖ ve ABD Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi 2006 yılı Ağustos ayında yaptıkları toplantıda yetişkin grupta tütün kullanımının izlenmesi ve değerlendirilmesi için standart yöntemle çalışmalar yapılması konusunu tartışmış ve bu yönde öneriler geliştirmiştir. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (KYTA) ülkelere, yetişkin grupta tütün kontrolü ile ilgili temel bilgileri sağlayacaktır. Türkiye’de KYTA 2008 yılı Kasım ayında yapılmıştır. Buna göre Türkiye’de On beş yaş ve üzerindeki yetişkinlerin %31,2’si (yaklaşık 16 milyon kişi) halen sigara içmektedir. Sigara içme sıklığı erkeklerde (%47,9) kadınlara (%15,2) göre daha fazladır. Yaklaşık 12 milyon erkek ve 4 milyon kadın sigara içmektedir. Erkeklerin yaklaşık yarısı (%43,8) ve kadınların da %11,6’sı her gün sigara içmektedir. Sigara içen her 10 kişiden 9’undan daha çoğu (erkeklerde %92,6, kadınlarda %98,0) mamul sigara içmektedir. Türkiye’de 15 ve üzeri yaş grubunda tütün kullanımı gelişmiş ülkelere göre halen yüksek olmakla birlikte son 15 yıllık süre içinde dikkate değer bir azalma olduğu gözlenmektedir. Ülke genelini temsil eder nitelikte yapılan çalışmalarda sigara içilme sıklığı erkeklerde 1993 yılındaki %58 değerinden 2008 yılında %48’e düşmüştür. Kadınlarda biraz daha az olmakla birlikte 2003 yılından sonra hafif bir azalma söz konusudur. Bununla birlikte ülkemizde halen 20 milyon dolayında sigara içen kişi vardır ve bu değerle Türkiye dünya ülkeleri arasında en fazla tütün tüketen onuncu ülke konumundadır.⁹⁷

Tütün endüstrisinin ayakta kalması için sigara içen erişkinlerdeki ölümleri ve kendiliğinden bırakmaları karşılayacak kadar yeni içicinin eklenmesi gereklidir. Bunlar özellikle çocuk ve gençlerdir. Ülkemizde gençlerde yapılan prevalans çalışmalarında ortaokul ve lise öğrencilerinde toplam %10-43, üniversite öğrencilerinde %21.2-48.2 içicilik saptanmaktadır.⁹⁸ Günümüzde erişkin sigara içicilerinin %80’inden fazlası 18 yaşından önce başlamaktadır.⁹⁹ Bu yüzden ergenlerin sigaraya başlamasının önlenmesi en önemli sağlık politikalarından birini oluşturmaktadır. Sigaraya bağlı zararların ortaya çıkması ortalama 20 yıl sonra olduğundan, çoğu hastalık 35 yaştan sonra ortaya çıkmaktadır.¹⁰⁰ Halbuki sigarayı bıraktıktan 5-20 yıl sonra kronik obsrükatif akciğer hastalığı riski %50, 10 yıl sonra ağız, farinks kanseri riski hızla normale

düşmekte, 15-20 yıl sonra akciğer kanseri riski ise %50-90 oranında azalmaktadır.⁹⁸

Sigaranın İçeriği

Sigara dumanı içinde bazıları farmakolojik olarak aktif, antijenik, sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik olan 4.000'den fazla madde içerir (Tablo 8).⁵ Ana akım dumanın %92-95'i gaz fazındadır ve 1 mL'de 0.3–3.3 milyar partikül içerir. Ortalama partikül çapı 0.2-0.5 mm.dir, yani solunabilir düzeydedir.⁵

Tablo 8. Sigara dumanındaki bazı maddeler

Partikül fazı	Başlıca etki	Gaz fazı	Başlıca etki
Tar (katran)	Mutajenik/ karsinojenik	Karbon monoksit	Oksijenin hemoglobine bağlanmasını bozar
Nikotin	Doza-bağımlı uyarıcı veya parasempatik N-kolinerjik reseptörler üzerine depresör	Nitrojen oksidler	İrritan, proinflamatuar, siliotoksik
Aromatik hidrokarbonlar	Mutajenik/ karsinojenik	Aldehidler	İrritan, proinflamatuar, siliotoksik
Fenol	İrritan, Mutajenik/ karsinojenik	Hidrocyanik asid	İrritan, proinflamatuar, siliotoksik
Kresol	İrritan, Mutajenik/ karsinojenik	Akrolein	İrritan, proinflamatuar, siliotoksik
b-Naftilamin	Mutajenik/ karsinojenik	Amonyak	İrritan, proinflamatuar, siliotoksik
Benzo(a)piren	Mutajenik/ karsinojenik	Nitrosaminler	Mutajenik/ karsinojenik
Katekol	Mutajenik/ karsinojenik	Hidrazin	Mutajenik/ karsinojenik
İndol	Tümör hızlanması	Vinil klorid	Mutajenik/ karsinojenik
Karbazol	Tümör hızlanması		

İçilen her sigara ile yaklaşık 2-3 mg nikotin ve 20-30 ml CO (Karbon Monoksit) vücuda girmektedir.¹⁰¹ Sigara dumanının en etkili bileşenleri; nikotin, CO ve hidrojen siyaniddir.¹⁰¹ Dumanın farmakolojik yönden en önemli bileşeni olan nikotin, zayıf bir bazdır ve pH'ya bağımlı olarak biyolojik membranları geçer, alt solunum yolları ve akciğer alveollerinde absorblanır. Ayrıca, nikotin hızlı bir şekilde beyne de girer. Nikotinin in vivo fonksiyonları kompleks olup, doza, hedef organa, toleransa ve otonomik tonusa bağlıdır. Nikotin üç mekanizmayla fonksiyonunu gerçekleştirir.¹⁰²

1. Gangliyonik geçişte önce uyarıcı olarak, daha sonra da otonomik gangliyonlarda depresyon şeklinde çift yönlü etki yapar.

2. Kromaffin hücrelerdeki nikotinic reseptörlerin aktivasyonu ile adrenal medulladan ve nöronlardaki nikotinic reseptörlerin aktivasyonu ile post-gangliyonik sempatik nöronlardan katekolamin salgılanmasını sağlar.

3. Merkezi sinir sistemini uyarır.

Sigara; temel bileşeni olan nikotinin merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki psikolojik etkisi ile ilk kullanımdan itibaren kişiyi önce alışkanlığa, daha sonra da tiryakiliğe sürükler.

Sigaranın Sağlığa Etkileri

Sigaranın Sağlık Üzerine Genel Etkileri

Tütünün ağız ve dişler üzerindeki etkileri çirkin görünüm ve şekil bozulduğundan hayatı tehdit edici boyutlara kadar ulaşabilir; farinks, larinks, özofagus kanser riskini artırır. Cerrahi veya diğer nedenlerle oluşan yaraların iyileşmesi de sigara kullanımıyla gecikmektedir.¹⁰³

Sigara iştahı azaltır ve fiziksel aktivite esnasında daha fazla enerji harcanmasına neden olur. Bu sebeple de sigara içenler, içmeyenlere kıyasla daha düşük vücut ağırlığına sahiptirler. Sigaranın bırakılması durumunda iştah artmakta ve kilo alınmaktadır.¹⁰⁴

Sigara içenler mortalite etkileri dışında aynı zamanda içmeyenlere göre daha fazla hastalanırlar. İçenler bırakanlara veya hiç içmemişlere göre akut ve kronik hastalığa yakalanarak gündelik aktiviteden daha fazla yoksun kalırlar; daha fazla yatacak gün geçirirler; daha fazla okul veya iş devamsızlığı yaparlar. Sigara, sebep olduğu kanserlerin tedavisinin pahalılığı ve kendi ücreti dikkate

alındığında toplum açısından önemli ekonomik kayıplara yol açan bir üründür. Erken ölümlere neden olarak, iş gücü kapasitesini düşürmekte ve bu yolla da bireysel ve toplumsal ekonomiyi etkilemektedir.¹⁰⁵ Sigaranın yol açtığı zararlara, sigara içenler yanında, içmeyenler de maruz kalmaktadır.¹⁰⁶ Ergenlik çağında sigara içmeye başlayan ve uzun süredir düzenli olarak sigara içen kişilerin yarısı sigaradan ölmekte ve bunların yarısı orta yaşlarda ölmektedir. Bu kişilerin beklenen yaşam süreleri içmeyenlerle karşılaştırıldığında 20-25 yıl daha kısadır.¹⁰⁷ 1990 yılında tüm dünyada hastalıklara bağlı ölüm oranı %2.6 iken, 2020 yılında sadece tütüne bağlı hastalıklardan oluşacak ölüm yükü %9 olarak tahmin edilmektedir.¹⁰⁸ Sigara direkt ölümlerle sonlanmayan yaklaşık 50 kadar kronik hastalıkla ilişkilidir (Tablo 9).¹⁰⁹ Sigara akciğer kanseri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve periferik aterosklerozun (damar hastalığı) ana nedenidir. Kalp-damar ve beyin-damar hastalıklarının ise başlıca nedenlerindedir. Sigara 20'ye yakın ölümcül hastalıkla ilişkilidir (Tablo 10).¹⁰⁹ Sigara içimi tüm kronik akciğer hastalıklarının %80'inden, kalp hastalığı ve kansere bağlı ölümlerin de üçte birinden sorumlu bulunmuştur.¹¹⁰ Koroner kalp hastalıklarından ve kanserlerden ölümlerin %30'u, akciğer kanserlerinin ise %80'i sigara içimine bağlanır. Kronik bronşit, amfizem gibi kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOAH)'nın oluşumu ve bu hastalıklardan ölümler de sigara içimi ile ilgilidir. İçilen her sigaranın yaşam süresini 5 dakika kısalttığı bildirilmiştir.¹¹¹

Tablo 9. Sigaranın İlişkili Olduğu Hastalıklar

Sigara içenlerde riski artmış hastalıklar	
Akut ülserli dişeti hastalığı	Kas zedelenmesi
Kalp spazmı (20 kez artan risk)	Boyun ağrısı
Sırt ağrısı	Nistagmus (anormal göz hareketleri)
Burger hastalığı	Göz içi mantar hastalıkları
Duodenal ülser	Osteoporoz (kemik erimesi) iki cinste de
Katarakt (2 kat ar tan risk)	Osteoartrit (eklem zedelenmesi)
Katarakt (arka kapsül altı-3 kez artan risk)	Penis ereksiyon bozukluğu
Kolon polipleri	Periferik damar hastalığı
Crohn hastalığı (iltihaplı barsak hastalığı)	Pnömoni
Depresyon	Psöriasis (2 kat ar tan risk)
Diabetes Mellitus (Tip 2)	Cilt kırışıklığı (2 kat ar tan risk)
İşitme kaybı	Mide ülseri
Grip	Romatizma-ağır içicilerde
İmpotans (2 kat artan risk)	Tendon zedelenmesi
Optik sinir hastalığı (16 kez ar tan risk)	Tütün körlüğü
Eklem bağ zedelenmesi	Diş dökülmesi
Maküler dejenerasyon (görme noktası zedelenmesi- 2 kat artan risk)	Tüberküloz
Sigara içicilerde işlev bozuklukları	
Ejakülasyon (hacim azalması)	Sperm sayısı azalması
Doğurganlık azalması(%30)	Sperm hareketi azalması
Bağışıklık sistemi bozuklukları	Spermin yumurta dölleme yeteneğinin azalması
Erken menopoz (ortalama 1.74 yıl önce)	Sperm şekil bozuklukları
Sigara içicilerde bulguları daha ağır olan hastalıklar	
Astım	Hipertiroidi (Graves hastalığı)
Kronik nezle	Multipl skleroz
Diabetes mellitus, görme bozukluğu	Optik norit
Sigara içicilerde daha ağır ve inatçı olan hastalıklar	
Nezle	Pnömoni
İnfalmatuar barsak hastalığı	Tüberküloz
Grip	

Tablo 10. Sigaraya bağlı ölümcül hastalıklar

Kanserler	Kalp ve dolaşım	Diğerleri
Akciğer	Koroner kalp hastalığı	KOAH
Ağız ve nefes borusu	Aort anevrizması	Pnömoni
Yemek borusu	Kalp kası dejenerasyonu	Mide veduodenal ülser
Mesane	Ateroskleroz	
Böbrek	Serebrovasküler hastalık	
Mide		
Pankreas		
Primeri bilinmeyen tm		
Lösemi		

Sigaranın Akciğerlere Genel Etkileri

Sigara alt solunum yollarının hemen her yerinde patofizyolojik değişikliklere yol açmaktadır. Bunlar peribronşiyal inflamasyon ve fibrozis, epitel yapı ve fonksiyonunda değişiklikler, vasküler intimal kalınlaşma ve alveoler harabiyettir. Fonksiyonel bozukluklar inhale edilen maddelerin klirensinde bozulma, patojen adherensinde artış, anormal vasküler ve epitelial permeabilite artışıdır.¹¹²

Sigara içenlerde birçok solunum fonksiyon bozukluğu geliştiği saptanmıştır. Genel olarak sigara içenlerin FEV1 (Forced Expiratory Volume) değerleri daha düşük, FEV1 azalma hızı daha fazladır.¹⁰⁰ Bu her iki etki de doz-yanıt ilişkisi gösterir ve kadında erkeğe göre daha dramatiktir. Bu bulguların orta yaşlı bir bireyde gösterilmesi ciddi KOAH riskinin en önemli göstergelerinden birisi kabul edilmektedir.

Sigara içimi KOAH için esas risk faktörüdür. KOAH ve sigara arasında doğrudan doz-yanıt ilişkisi vardır.¹¹³ Proteolitik ve anti-proteolitik dengesizliğe, bronş aşırı duyarlılığına yol açtığı ve inflamatuvar etkilere yol açtığı gösterilmiştir.¹⁰⁰ Sigara içenlerin %10-15'inde klinik olarak belirgin hava akım kısıtlanması ortaya çıkar. Toz ve duman maruziyeti ve çocuklukta geçirilen solunumsal enfeksiyonlar da risk faktörü olabilir.

Sonuç olarak sigara içenlerde içmeyenlere göre KOAH, pnömoni ve gripten ölümler belirgin şekilde fazladır.¹⁰⁰ Sigara ve akciğer hastalıkları Tablo 11 'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Sigara ile ilişkili akciğer hastalıkları

Hastalık insidansı veya ciddiyeti artan hastalıklar
<ul style="list-style-type: none">• Kanser• KOAH• Astım• Bakteriyel pnömoni• Tuberküloz• Varisella pnömonitisi• Pulmoner hemoraji• Pulmoner metastatik hastalık• Spontan pnömotoraks• Eozinofilik granuloma• Respiratuar bronşiolitis-ilişkili interstisiyel akciğer hastalığı, RB-ILD• Idiopatik pulmoner fibrozis• Asbestozis• Romatoid artrit-ilişkili interstisiyel akciğer hastalığı
Hastalık insidansı veya şiddeti azalan hastalıklar
<ul style="list-style-type: none">• Sarkoidoz• Hipersensitivite pnömonisi

Sigara ve Akciğer kanseri

1964'teki "Surgeon General" raporu ilk kez resmi olarak, sigara içiminin akciğer kanseri ile nedensel ilişkisini bildirmiştir. Bundan sonra yapılan çalışmalarda da inkar edilemeyecek şekilde sigaranın akciğer kanserinin tüm histolojik tipleri (epidermoid, küçük hücreli, büyük hücreli ve adenokarsinom) için hem erkekte, hem kadında başlıca neden olduğu kanıtlanmıştır. Akciğer kanseri en sık görülen kanser türlerindedir; tüm dünyada yıllık 1.3 milyon ölümle en sık öldüren kanserdir ve başlıca sağlık sorunlarından birisi olmaya devam etmektedir.¹¹⁴ 1991'de ABD'de 161.000 akciğer kanseri olgusu, 143.000 akciğer kanseri ölümü saptanmıştır.¹⁰⁰ Ülkemizde yapılmış ilk popülasyona dayalı kanser kayıt çalışmasına göre erkeklerdeki tüm kanserlerin %38.6'sı

akciğer kanseridir ve yaşa göre standartlaştırılmış insidans hızı 61.6/100.000'dir.¹¹⁵ Türkiye'deki en büyük veri serisine göre olguların %90.4'ü erkek, %9.6'sı kadındır ve %79.5'i küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK), %20.5'i küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)'dir.¹¹⁶ Ülkemizde yılda 20.000-40.000 arasında akciğer kanserine bağlı ölüm olabileceği tahmin edilmektedir.¹¹⁷ Her bir içici için akciğer kanseri riski miktara ve süreye bağlıdır. Örneğin ≥ 40 sigara/gün içen ≤ 20 sigara/gün içene göre iki kat daha fazla riske sahiptir.¹⁰⁰ Başlama yaşı da ayrı bir faktördür. Örneğin, 15 yaşından önce başlayanlar 25 yaşından sonra başlayanlara göre 4 kat daha fazla akciğer kanseri riskine sahiptirler. Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldıklarında, akciğer kanserinden ölümler orta derecede sigara içenlerde on kat, fazla sigara içenlerde ise 15-25 kat artmaktadır.¹¹¹ Sigaranın akciğerdeki kanser oluşturucu etkileri; hatalı replikasyon, mutasyon ve kanserojen aktive edici enzimlerin indüksiyonunu kapsamaktadır. Sigara dumanındaki siliatoksik maddeler ile mukosilier temizleme mekanizmasının bozulması; aktif PMN lökosit ve makrofaj sayısını arttırarak, nötrofil elastazı ve diğer proteazların üretilmesine ve immünolojik cevabın azalmasına sebep olur. Ancak bu etki direkt kanserojen değildir, predispoze (hazırlayıcı, kolaylaştırıcı) faktördür.¹¹⁸ Sigaranın bileşenlerinden biri olan 4-(metilnitrozamino)-1-(3-piridil)-1-bütanon (NNK)'un hayvanlarda akciğere spesifik bir kanserojen olduğu; oral, lokal, derialtı ve intraperi-toneal uygulamalarla gösterilmiştir. Sigara, asbest ve radon gibi çeşitli endüstriyel moleküllerin kanserojen etkilerini de artırmaktadır.¹¹⁸ Yakın zamanlara kadar akciğer kanseri prevalansı erkekte stabil kalırken kadında dramatik bir şekilde artmaya devam etmektedir. Halen ABD'de akciğer kanseri kadınlarda da en önemli kanser ölümü nedenidir.¹⁰⁰

Sigara ve Diğer Kanseler

Epidemiyolojik çalışmalar sigara ile birçok kanser türünün (örneğin, ağız boşluğu, larinks, özofagus, mesane, böbrek, pankreas, mide, endometriyum ve serviks) ilişkili olduğunu göstermektedir.¹⁰⁰ Genellikle bu bölgelerde kanser gelişme riski akciğer kanseri riskinden daha azdır. Belirgin olarak sigara içenlerde sigara ile ilişkili bir kanser ortaya çıktığında ikincil bir sigara ile ilişkili kanser çıkma riski daha fazladır.

Sigara; akciğer, baş ve boyun, üriner sistem, pankreas ve mesane

kanserlerinden ölüm riskini artırır.^{111,118}

Sigaranın Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Birçok prospektif çalışma hem kadın hem erkek sigara içicilerinde miyokard enfarktüsü, tekrarlayıcı kalp atakları, koroner arter hastalığına (KAH) bağlı ani ölüm risklerinin daha fazla olduğunu göstermektedir¹⁰⁰ Sigara içenlerde KAH insidansı 2-4 kat fazladır. KAH'dan ölüm riski günde içilen sigara, inhalasyon derinliği, sigaraya başlama yaşı ve içilen yıl sayısı ile ilişkilidir. Ayrıca sigara, KAH'nın hiperkolesterolemi ve diyabet gibi diğer risk faktörlerini debüyük oranda etkilemektedir.¹⁰⁰ Sigara dumanının kardiyovasküler sistemde en etkili bileşenleri nikotin ve CO'dir. Her iki molekül de miyokardiyal O₂ ihtiyacı ve teminini olumsuz yönde etkiler.¹¹⁹ Sigara akut ve kronik miyokard değişikliklerine yol açar.¹⁰⁰ Akut olarak sigara oksijen ihtiyacını arttırarak veya kan arzını azaltma yolu ile oksijen sunumunu azaltarak miyokard iskemisine yol açar. Bu değişiklikler koroner arter spazmı ve/veya platelet agregasyonu ve adhezyonu ile sonuçlanabilir.¹⁰⁰ Ayrıca sigara özellikle ventriküler fibrilasyon olmak üzere disritmilerin eşiğini azaltarak ani ölüme yol açabilir. Kronik olarak, sigara içimi muhtemelen tekrarlayan endotel hasarına yol açarak koroner ateroskleroza yol açar; düz kas proliferasyonunu stimüle ederek platelet adherensini arttırır; LDL-kolesterolü arttırır ve/veya HDL-kolesterolü azaltır.¹⁰⁰ Birçok çalışma sigaranın hem kadın, hem erkekte inmelere yol açtığını göstermiştir. Sigara içenlerdeki inme riski içmeyenlerden 2 kat fazladır. Bu risk doza bağlıdır ve gençlerde daha güçlüdür.¹¹⁰

Sigara ve Nöroendokrin Sistem

Bağımlılık yapan ve zarar veren diğer uyuşturucular gibi nikotin de M.S.S'nde biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonları etkilemektedir. Düzenli olarak sigara kullanan bireylerin sigaraya ara vermesi veya bırakması durumunda 24 saat içinde, nikotin alma isteği, kızgınlık, öfke, endişe, konsantrasyon güçlüğü, huzursuzluk, azalmış kalp hızı, artmış iştah gibi durumlardan en az dördü ortaya çıkar.¹²⁰

Sigara içildiğinde plazma nikotin seviyesinin yükselmesine bağlı (doza bağlı) olarak nörotransmitter ve nöroendokrin etkiler oluşmaktadır. Dolaşımdaki epinefrin, norepinefrin seviyesi yükselmekte, dopaminin biyolojik kullanımı da

bozulmaktadır. Plazmada arjinin, vazopressin, β -endorfin, ACTH (Adrenokortikotropik hormon) ve kortizol seviyeleri artmaktadır.¹²¹ Bu hormonların salgılanması nöroendokrin etkiler oluşturmaktadır. Fazla miktarda nikotin alındığı zaman GH (Büyüme Hormonu) ve PRL (Prolaktin) seviyelerinde dikkate değer bir yükselme gözlenmesine rağmen; TSH, TRH ve ve gonadotropin salgılatıcı hormonların seviyelerinde değişiklik olmamaktadır.¹²¹ Sigara ile diyabet arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte Tip I diyabetiklerde idrarla albumin atılımı ve nonproliferatif retinopatinin sıklığının arttığı bilinmektedir. Tip II diyabetiklerde ise glukoz yükleme testi sonrasında, kan glukozunu artırdığı ve insülin sensitivitesinde bozulma yaptığını gösterilmiştir.¹²² Ayrıca abdominal bölgede yağ depolanmasına neden olmaktadır.¹²³

Sigara ve Diğer Sağlık Sorunları

Sigara içenlerdeki en önemli gastrointestinal sağlık problemi peptik ülserdir. Sigara, bu hastalığın tekrarında, iyileşmesindeki gecikmede ve neden olduğu ölümlerin büyük bir kısmında risk faktörüdür. Sigaranın bırakılması ülser iyileşmesini hızlandırmakta ve komplikasyonları azaltmaktadır.¹⁰²

Menopozdaki sigara içen kadınlarda kemik yoğunluğu hiç içmemişlere göre daha düşüktür. Sigara içen kadınlarda hiç içmeyenlere göre kalça kırığı riski daha fazladır.¹²⁴

Sigara içimi kadınlarda osteoporoz, erkeklerde seksüel disfonksiyonla ilişkilidir. Graves Hastalığı, katarakt, maküler dejenerasyon, dejeneratif disk hastalığı, uyku bozuklukları ve depresyonla ilişkili olabilir. Tütün dumanı içerikleri propranolol, propoksifen ve teofilin gibi ilaçlarla etkileşebilir.¹²⁵ Sigara, yol açtığı hastalıkların tedavisi amacıyla uygulanan ilaçların etki gücünü de azaltmaktadır. Sigara dumanında bulunan bazı maddeler karaciğer enzim sistemlerini harekete geçirerek ilaç metabolizmalarını da olumsuz etkiler. Örneğin, KOAH'da sık kullanılan teofilinlerin yarılanma yarılanma ömrü sigara içicilerde %50 kısalmaktadır. Antiaritmikler, steroidler, antikoagülanlar, insülin gibi ilaçların metabolizmaları da etkilenerek, kronik hastalıkların tedavileri sigara içimi ile zorlaşmaktadır.¹²⁶

Sigara içenlerde hem romatoid artrit, hem romatoid akciğer tutulumu riski artmıştır.¹²⁷ Sigara içicilerin katarakt riski¹²⁸ ve yaşla ilişkili maküler hasar riski

artmıştır.¹²⁹ Anksiyete (huzursuzluk) bozuklukları, bulumia (psikojenik aşırı yeme ve kusma), depresyon, dikkat azlığı bozuklukları ve alkolizm görülen kadınlarda sigara içme oranları daha fazla bulunmaktadır. Bu bozukluklarla sigaranın ilişkisi araştırılmaktadır. Son 20 yılda yapılan araştırmalar sigaranın daha fazla cilt kırışıklıklarına neden olduğu ve içenlerin daha az etkileyici ve daha yaşlı görünmelerine yol açtığını kanıtlamıştır.¹³⁰

Sigara ve Tiroid

Sigara içiminin birçok hastalıkla ilişkili olduğu bilinmekle birlikte, tiroid üzerine olan etkilerinin mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Sigara içiminin tiroid üzerine olan etkilerine dair birçok çalışma yapılmıştır.

Sigara dumanının bir komponenti olan siyanid; iodid alınımını ve hormon sentezini direkt olarak inhibe ederek, bir anti-tiroid ajan gibi rol oynayan tiyosiyanata dönüşmektedir. Tiyosiyanat sigara kullananlarda siyanidin detoksifikasyon ürünü olarak meydana gelir. Tiyosiyanat iyodun tiroid bezine girişi ve organifikasyonunu inhibe edici ve iyodun tiroiddeki hücrelerden atılımını arttırıcı etkisi vardır. Bu etkileri endemik guatr bölgesinde daha da artar. Tiyosiyanatın kandaki seviyesi içilen sigara miktarı ile ilişkilidir.¹³¹ Bazı Araştırmacılara göre sigarada yoğun olarak bulunan ve guatrojenik faktör olarak adlandırılan tiosiyanat, iodin emilimini ve tiroid bezinin organizasyonunu kompetitif inhibisyonla etkilemektedir.¹³²

Nikotin tiroid bezindeki iyot döngüsünü etkilemez. Ancak akut olarak sempatik sinir sistemini uyarır.¹³³ Tiroid bezinin yoğun otonom innervasyonu vardır. Ancak bez fonksiyonunun düzenlenmesinde günümüzde bu innervasyonun rolü hala açık değildir. Nikotinin serum yarı ömrü sigara içen ve içmeyen bireyler arasında farklılık göstermemekte olup akut olarak serumda tiroid antikor seviyelerine etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Sigaranın içindeki hidrosipridin metabolitlerinin hem periferde tiroksinin (T4) triiyodotironine (T3) dönüşümünü, hem de tiroid peroksidazı engelleyip tiroid hormonlarının azalmasına yol açtığı düşünülmektedir.¹³⁴

Dumanın, antitiroid etkiye sahip olduğu; kas, karaciğer gibi organlarda postreseptör etkilerini T3 reseptörüne bağlanmasını azaltarak gösterdiği düşünülmektedir. Özellikle iodin yetersiz bulunduğu bölgelerde sigara içenlerde serum tiroglobulin düzeylerinin arttığı ve guatr sıklığının daha fazla

olduğu ileri sürülmektedir.¹³⁵

Hegedus ve arkadaşları hastane çalışanları arasından rastgele seçilen 219 sağlıklı bireyde tiroid fonksiyonunu, guatrın klinik oluşumunu ve ultrasonik olarak tespit edilen tiroid hacmini incelemiştir. Sigara içenler arasında guatr sıklığının (32/107, %30), sigara içmeyenlere göre (3/112, %3) anlamlı derecede yüksek olduğunu görmüşlerdir. Ayrıca sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sigara içenlerde ortalama tiroid hacminin de anlamlı şekilde yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Yine sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içenlerde, ortalama serum tiroglobulin düzeylerini daha yüksek ve ortalama serum tirotropin düzeylerini ise daha düşük olarak tespit etmişlerdir. Bu bulguların sigara içenlerde kısmen tiyosiyanat inhalasyonuna ve/veya tiroid bezinin artan adrenerjik stimülasyonuna bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.¹³⁶

Bununla birlikte, sigaranın çeşitli kimyasal maddelerin oluşumu yolu ile tiroidi etkilediği; fakat sigara içiminin tiroidal fonksiyon üzerine olan uzun süreli etkilerinin kadmiyum toksisitesinden kaynaklandığı şeklinde görüşler mevcuttur. Bununla birlikte kadmiyumun, tiroid hormonlarını yıkımlayarak hormon fazlalığının dolaşımdan uzaklaşması için gerekli olan bakırı da azalttığına dair görüşler mevcuttur. Böylece, aşırı sigara içenlerde tiroidin T4 üretimi ve T3'e dönüşümünün baskılanacağı düşünülebilir.¹³³

Sigara içiminin tiroid fonksiyonu üzerine multipl etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Bunlar pro-tiroid ve anti-tiroid etkilerinin yanı sıra; Graves' hastalığına hassasiyeti veya hastalığın belirtilerinin şiddetlenmesini arttıran etkileri de kapsamaktadır.¹³³ Sigara içiminin Graves' hastalığıyla ilişkisi olduğu ortaya konulmakla birlikte, diğer tiroid hastalıklarında böyle bir ilişkinin bulunup bulunmadığı yeterince anlaşılamamıştır.¹³⁷ Muller ve arkadaşları sigara içen subklinik hipotiroidizmlili hastalarda serum tirotropin konsantrasyonlarının, serum T3/sT4 oranının sigara içmeyenlere göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.¹³⁸ Aksine belirgin hipotiroidizmlili hastalarda ise, sigara içenlerde ve içmeyenlerde serum tirotropin ve tiroid hormon konsantrasyonlarının benzer olduğunu; fakat bunlarda hipotiroidizme ait biyokimyasal, fizyolojik değişikliklerin ve semptomların daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır. Böylece subklinik hipotiroidizmlili hastalarda sigara içimi, tiroid sekresyonunu azaltmakta; bu hastalarda ve belirgin hipotiroidizmlili hastalarda tiroid yetersizliğinin periferik etkilerini şiddetlendirmektedir. Diğer taraftan; sigara içiminin Graves'

hipertiroidizmi ve özellikle de Graves' oftalmopatisi için bir risk faktörü olduğuna dair önemli bulgular mevcuttur.¹³⁹ Sigara içenlerde Graves' hastalığı gelişmesi riskinin içmeyenlere göre yaklaşık iki kat fazla olduğu, ayrıca Graves' hastalarında sigara içiminin göz problemlerini belirgin düzeyde şiddetlendirdiği ortaya konulmuştur.¹⁴⁰ Bununla birlikte, sigara içenlerle karşılaştırıldığında sigara içmeyenlerde tiroid göz hastalığında göz semptomlarının tedavisinde radyoiodin ve steroid uygulamalarının yaklaşık 4 kat daha etkili olduğu belirtilmiştir.¹⁴¹

Sigara içiminin Hashimoto tiroiditli hastalarda hipotiroidizm riskini arttırabileceğini ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır.¹⁴²

Sigaranın hepatik mikrozomal enzim sistemlerini etkileyerek de tiroid hormon konsantrasyonunu azaltabileceği düşünülmektedir.¹³⁴

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.06.2014 tarih ve 2014/134 numaralı onayı ile Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda, retrospektif olarak Haziran 2014 - Şubat 2015 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Vakalar Aile Hekimliği polikliniğine başvuran hastalar arasından seçildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri şunlardır:

1. Dosya verilerinin kaydedildiği dönemlerde 18-75 arası vakalar
2. Dosya verilerinin kaydedildiği dönemlerde geçmişte veya halen bilinen bir tiroid bozukluğu olmayan vakalar
3. Dosya verilerinin kaydedildiği dönemlerde geçmişte veya halen herhangi bir tiroid ilacı kullanmayan vakalar

Araştırmanın amacı tiroid fonksiyonlarının bozuk olduğu (tiroid hastalığı olan) vakalar üzerinde araştırma yapmak değil, aksine tiroid hastalığı olmayan vakalarda obezite ve tütün kullanımının tiroid fonksiyonlarını (tiroid hormon düzeylerini) nasıl etkilediğini araştırmak olduğu için 18 yaşından küçük ve 75 yaşından büyük vakalar, geçmişte veya halen bilinen bir tiroid bozukluğu olan vakalar ve geçmişte veya halen herhangi bir tiroid ilacı kullanan vakalar analiz dışı bırakıldı.

Çalışmaya 143 kadın ve 47 erkek toplam 190 vaka alındı. Yapılan çalışmamızda polikliniğe başvuran ve çalışmaya alınan vakaların ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneleri tamamlandıktan sonra çeşitli demografik (yaş, cinsiyet) ve antropometrik (boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi) verileri, açlık kan şekeri, tiroid fonksiyon testleri (TSH (Tiroid Stimulan Hormon), Serbest T4 (sT4), Serbest T3 (sT3)), kronik hastalık durumu, kullanılan ilaçlar, fizik aktivite, sigara verileri kaydedildi. Bu veriler incelendi ve değerlendirildi.

Elde edilen veriler ile vakaların vücut kitle indeksleri hesaplandı. BKİ; vücut ağırlığının kg cinsinden, boy uzunluğunun metre cinsinden karesine göre oranlanması (ağırlık/boy^2 , kg/m^2) formülünden elde edildi. BKİ: 24,9 ve altındakiler normal kilolu, BKİ:25,0 ve üzeri olanlar kilolu ve obez olarak kabul edildi. Daha sonra vakalar vücut kitle indeksine göre ve sigara içme durumuna göre dört grup altında sınıflandırıldı:

1. Grup: Sigara içmeyen ve BKİ (Beden kitle İndeksi) normal sınırlarda olan hastalardan oluşan kontrol grubu,

2. Grup: Kontrol grubuna benzer yaş ve cinsiyette sigara içmeyen BKİ normalin üzerinde olan kilolu ve obez hastalar,

3. Grup: Kontrol grubuna benzer yaş ve cinsiyette sigara içen ve BKİ normal olan hastalar.

4. Grup: Kontrol grubuna benzer yaş ve cinsiyette sigara içen ve BKİ normalin üzerinde olan kilolu ve obez hastalar.

Birinci, ikinci ve dördüncü gruplar için 50 şer vaka, üçüncü grup için 40 vaka olmak üzere toplam 190 vaka belirlendi.

Vakaların bel çevresi ölçümü elastik olmayan bir mezura ile vakalar ayakta dik pozisyonda iken arkus kostaryum ile processus spina iliaca anterior süperior arasındaki en uzun horizontal çaptan yapıldı. Vakaların açlık kan şekeri, tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4, sT3) gibi laboratuvar parametrelerine 12 saatlik açlık sonrası sabah aç karnına Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda bakıldı. Hastaların bakılan açlık kan şekeri değerleri mg/dl, TSH değerleri µIU/mL, sT4 ve sT3 değerleri pmol/L birimlerine göre bakıldı. Hastaların sigara içme durumları paket-yıl hesabına göre hesaplandı. (Paket-yıl; toplam içilen miktarı yansıtmakta, günde içilen paket sayısının içilen yıl sayısı ile çarpımından oluşmaktadır. Örneğin: Günde 1,5 paket sigara içen birisi 20 yıl sigara içmişse paket-yıl cinsinden toplam içtiği miktar: $1,5 \times 20 = 30$ paketyıl'dır) Hastaların Egzersiz yapma durumları; her gün düzenli egzersiz yapanlar, düzensiz ve az egzersiz yapanlar ve egzersiz yapmayanlar olarak 3 gruba ayrıldı.

Toplanan verilerin istatistiksel analizi ile tiroid fonksiyonlarının tütün kullanımı ve beden kitle indeksi ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı. Veriler önce Microsoft Excel tablosuna kaydedildi, daha sonra SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programı ile istatistiksel analizi yapıldı. Vakaların tiroid hormon düzeyleri ortalamaları ve korelasyon düzeyi eşleştirilmiş gruplar arasındaki farkların testi (Paired-Samples T Test) ile hesaplandı ve ortalamalar arasındaki anlamlılık Pitman-Morgan testi ile kontrol edildi. Anlamlılık düzeyi olarak; 0,05'in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi. Ayrıca çoklu regresyon analizi ile bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkenler üzerine olan etkileri analiz edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 190 vakanın 143'ü kadın (%75,3) ve 47'si erkek (%24,7) idi. Vakaların ortalama yaşı 38,02 ($\pm 14,6$, 19-75 aralığında) olarak tespit edildi. Kadın vakaların büyük çoğunluğu 19-29 yaş aralığında (%41,3) ve erkek vakaların büyük çoğunluğu 50-54 yaş, 19-29 yaş ve 60-75 yaş aralığında ve eşit sayıda idi (%21,3) (Tablo 12).

Tablo 12. Vakaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

Yaş aralığı	Cinsiyet			
	Kadın		Erkek	
	n	%*	n	%*
19-29 yaş	59	% 41,3	10	% 21,3
30-39 yaş	33	% 23,1	10	% 21,3
40-49 yaş	21	% 14,7	8	% 17,0
50-59 yaş	20	% 14,0	9	%19,1
60-75 yaş	10	% 7,0	10	% 21,3
TOPLAM	143	% 100,0	47	%100,0

* sütun yüzdesi

Vakalar Beden kitle indeksi bakımından Dünya Sağlık Örgütünün önerdiği ve Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneğinin (TEMED) kılavuzlarında yer verdiği Beden kitle indeksine göre obezite sınıflaması sınır değerleri göz önünde bulundurularak analiz edildi ve gruplandırıldı. Vakaların cinsiyet ve vücut kitle indeksi dağılımına göre incelemesinde kadın vakaların da (%30,8) erkek vakaların da (%44,7) büyük çoğunluğunun normal kilolu aralığında olduğu tespit edildi. Kadın vakaların da (%3,5) erkek vakaların da (%2,1) çok az bir kısmı Clas III obezite grubundaydı. (Tablo 13)

Tablo 13. Vakaların cinsiyet ve vücut kitle indeksi dağılımı

Beden kitle indeksi aralıkları	Cinsiyet			
	Kadın		Erkek	
	n	%*	n	%*
< 18,5 (zayıf) (underweight)	15	%10,5	8	%17,0
18,5-24,9 (normal kilolu (normal weight)	44	% 30,8	21	% 44,7
25,0-29,9 (fazla kilolu) (overweight)	38	% 26,6	8	% 17,0
30,0-34,9 (klas 1 obezite) (class I obesity)	23	% 16,1	4	%8,5
35,0-39,9 (klas 2 obezite) (class II obesity)	18	% 12,6	5	% 10,6
>= 40,0 (klas 3 obezite) (class III obesity)	5	% 3,5	1	%2,1
Total	143	%100	47	%100

* sütun yüzdesi

Vakalar bel çevresi açısından IDF'nin (International Diabetes Federation) 2005 Metabolik Sendrom tanı kriterleri klavuzunda önerilen ve TEMD'in metabolik sendrom klavuzunda yer verdiği abdominal obezite sınır değerleri (kadınlarda ≥ 80 cm; erkeklerde ≥ 94 cm) göz önünde bulundurularak çalışmaya alındı. Vakaların cinsiyet ve Bel çevresi dağılımına göre incelemesinde kadın vakaların da (%42,0) erkek vakaların da (%55,3) büyük çoğunluğunun 80–99 cm Bel çevresi aralığında olduğu tespit edildi. Kadın vakaların da (%7,0) erkek vakaların da (%10,6) az bir kısmı 120-139 cm Bel çevresi aralığındaydı. (Tablo 14)

Tablo 14. Vakaların cinsiyet ve bel çevresi dağılımları

Bel çevresi aralıkları	Cinsiyet			
	Kadın		Erkek	
	n	%*	n	%*
60-79 cm	28	%19,6	8	%17,0
80-99 cm	60	% 42,0	26	% 55,3
100-119 cm	45	% 31,5	8	% 17,0
120-139 cm	10	% 7,0	5	%10,6
Total	143	%100	47	%100

* sütun yüzdesi

Vakaların cinsiyet ve tütün kullanım durumu dağılımına göre incelemesinde kadın vakaların daha az bir kısmının (%39,2) erkek vakaların ise büyük çoğunluğunun (%72,3) tütün kullandığı tespit edildi. (Tablo 15)

Tablo 15. Vakaların cinsiyet ve tütün kullanım durumu dağılımı

Tütün kullanımı	Cinsiyet			
	Kadın		Erkek	
	n	%*	n	%*
Evet	56	%39,2	34	%72,3
Hayır	87	% 60,8	13	% 27,7
Total	143	% 100,0	47	% 100,0

* sütun yüzdesi

Vakaların sigara içme durumları paket-yıl hesabına göre hesaplandı. (Paket-yıl; toplam içilen miktarı yansıtmakta, günde içilen paket sayısının içilen yıl sayısı ile çarpımından oluşmaktadır. Örneğin: Günde 1,5 paket sigara içen birisi 20 yıl sigara içmişse paket-yıl cinsinden toplam içtiği miktar: $1,5 \times 20 = 30$ paketyıl'dır) Vakaların cinsiyet ve paket yıl olarak tütün kullanım dağılımına göre incelemesinde kadın vakaların büyük çoğunluğunun (%89,1) ve erkek vakaların yine büyük çoğunluğunun (%52,9) 20 paket yılının altında sigara kullandığı tespit edildi. (Tablo 16)

Tablo 16. Vakaların cinsiyet ve paket yıl olarak tütün kullanım dağılımı

sigara paket yıl aralıkları	Cinsiyet			
	Kadın		Erkek	
	n	%*	n	%*
0-19,9 paket yıl	49	%89,1	18	%52,9
20-39,9 paket yıl	5	% 9,1	2	% 5,9
40-59,9 paket yıl	1	% 1,8	5	% 14,7
60-100 paket yıl	1	% 1,8	9	%26,5
Total	143	%100	47	%100

* sütun yüzdesi

Vakaların Egzersiz yapma durumları; her gün düzenli egzersiz yapanlar, düzensiz ve az egzersiz yapanlar ve egzersiz yapmayanlar olarak 3 gruba ayrıldı. Vakaların cinsiyet ve egzersiz yapma durumu dağılımına göre incelemesinde kadın vakaların çoğunluğunun (%58,0) ve erkek vakaların yine çoğunluğunun (%42,6) egzersiz yapmadığı tespit edildi. Kadınların az bir kısmının (% 15,4) erkeklerin ise orta çoğunlukta (%36,2) kısmının her gün düzenli olarak egzersiz yaptığı belirlendi. (Tablo 17)

Tablo 17. Vakaların cinsiyet ve egzersiz yapma durumu dağılımı

Egzersiz yapma durumu	Cinsiyet			
	Kadın		Erkek	
	n	%*	n	%*
egzersiz yapmıyor	83	%58,0	20	%42,6
düzensiz ve az egzersiz yapıyor	38	% 26,6	10	% 21,3
hergün düzenli egzersiz yapıyor	22	% 15,4	17	% 36,2
Total	143	%100	47	%100

* sütun yüzdesi

Vakaların cinsiyet dağılımına göre Tiroid hormon düzeyleri incelendi. TSH, sT3 ve sT4 değerleri ile cinsiyet arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu. ($p>0.05$) (Tablo 18)

Tablo 18. Vakaların cinsiyet ve tiroid hormon düzeyleri dağılımı

Cinsiyet	Tiroid hormon düzeyleri		
	TSH ortalama (aralık)	sT3 ortalama (aralık)	sT4 ortalama (aralık)
kadın (n=143)	1,97 ± 0,72 (0,52-4,99)	4,73 ± 0,69 (2,67-9,69)	14,31 ± 1,96 (10,19-20,11)
erkek (n=47)	1,95 ± 0,95 (0,04-8,33)	4,87 ± 0,82 (2,46-6,30)	14,37 ± 1,87 (9,25-18,52)

(TSH, sT3 ve sT4 için $p>0.05$)

Vakaların yaş aralıkları dağılımı ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. 40–59 yaş aralıklarında TSH değerlerinin yükseldiği ancak 60-75 yaş aralığında TSH değerlerinin düşüş gösterdiği gözlemlendi. TSH, sT3 ve sT4 değerleri ile yaş arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit

edildi. ($p>0.05$) (Tablo 19)

Tablo 19. Vakaların yaş ve tiroid hormon düzeyleri dağılımı

Yaş	Tiroid hormon düzeyleri		
	TSH ortalama (aralık)	sT3 ortalama (aralık)	sT4 ortalama (aralık)
19-29 (n=69)	2,03 ± 1,27 (0,25-8,33)	4,94 ± 0,69 (2,67-6,30)	14,39 ± 2,10 (10,89-20,11)
30-39 (n=43)	1,91 ± 0,73 (0,62-3,90)	4,78 ± 0,68 (3,01-6,39)	14,31 ± 1,77 (10,96-18,13)
40-49 (n=29)	2,02 ± 0,86 (0,63-4,56)	4,86 ± 1,02 (3,80-9,69)	14,38 ± 1,71 (11,05-18,52)
50-59 (n=29)	2,06 ± 1,04 (0,72-3,91)	4,47 ± 0,52 (3,17-5,54)	14,38 ± 2,35 (9,25-20,11)
60-75 (n=20)	1,62 ± 1,35 (0,04-4,99)	4,42 ± 0,75 (2,46-5,74)	13,98 ± 1,39 (11,81-16,36)

(TSH, sT3 ve sT4 için $p>0.05$)

Vakaların Beden kitle indeksi ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Vakaların en yüksek TSH düzeylerinin Beden kitle indeksine göre $\leq 18,5$ (zayıf) vakalarda olduğu tespit edildi. En düşük TSH düzeylerinin ise Beden kitle indeksine göre 18,5-24,9 aralığında (normal kilolu) vakalarda olduğu gözlemlendi. Beden kitle indeksi ile sT3 düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise Beden kitle indeksi artış gösterdikçe sT3 değerlerinin genel olarak azalma gösterdiği tespit edildi. Beden kitle indeksi ile TSH değerleri ve sT4 değerleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. ($p>0.05$). Beden kitle indeksi ile sT3 değerleri arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.05$) (Tablo 20)

Tablo 20. Vakaların beden kitle indeksi ve tiroid hormon düzeyleri dağılımı.

Beden kitle indeksi	Tiroid hormon düzeyleri		
	TSH ortalama (aralık)	sT3 ortalama (aralık)	sT4 ortalama (aralık)
<= 18,5 (zayıf) (n=23)	2,28 ± 1,75 (0,52-8,33)	5,17 ± 0,53 (3,83-6,04)	14,64 ± 2,05 (11,05-18,90)
18,5-24,9 (normal kilolu) (n=65)	1,72 ± 0,94 (0,04-4,23)	4,52 ± 0,83 (2,46-6,10)	14,33 ± 2,17 (9,25-20,11)
25,0-29,9 (fazla kilolu) (n=46)	1,83 ± 0,78 (0,62-4,18)	4,95 ± 0,83 (3,99-9,69)	14,35 ± 1,75 (11,91-18,52)
30,0-34,9 (klas 1 obezite) (n=27)	2,26 ± 0,81 (0,94-3,90)	4,86 ± 0,51 (3,93-6,39)	14,13 ± 1,72 (11,46-20,11)
35,0-39,9 (klas 2 obezite) (n=23)	2,17 ± 1,26 (0,44-4,99)	4,71 ± 0,42 (4,07-5,83)	14,32 ± 1,89 (10,96-18,07)
>= 40,0 (klas 3 obezite) (n=6)	2,12 ± 1,03 (0,76-3,60)	4,34 ± 0,62 (3,80-5,56)	13,74 ± 1,62 (11,05-15,63)

(TSH için p > 0.05)

(sT3 için p<0.05)

(sT4 için p>0.05)

Vakaların bel çevresi ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Vakaların en yüksek TSH düzeylerinin bel çevresi en yüksek olan 120-139 cm arası olan vakalarda olduğu tespit edildi. En düşük TSH düzeylerinin ise bel çevresi 80-99 cm arası olan vakalarda olduğu gözlemlendi. Bel çevresi arttıkça TSH düzeylerinin genel olarak artış gösterdiği saptandı. Bel çevresi ile TSH düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p<0.05) Bel Çevresi ile sT3 düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise Bel çevresi artış gösterdikçe sT3 düzeylerinde genel olarak azalma olduğu tespit edildi. Bel çevresi ile sT3 değerleri arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p<0.05) Bel çevresi ile sT4 değerleri arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. (p>0.05). (Tablo 21)

Tablo 21. Vakaların bel çevresi ve tiroid hormon düzeyleri dağılımı.

Bel çevresi	Tiroid hormon düzeyleri		
	TSH ortalama (aralık)	sT3 ortalama (aralık)	sT4 ortalama (aralık)
60-79 cm (n=36)	2,10 ± 1,55 (0,04-8,33)	4,76 ± 0,80 (2,46-6,10)	14,39 ± 2,39 (9,25-20,11)
80-99 cm (n=86)	1,77 ± 0,88 (0,25-4,23)	4,80 ± 0,88 (2,67-9,69)	14,39 ± 1,82 (10,19-18,74)
100-119 cm (n=53)	2,06 ± 0,88 (0,75-4,56)	4,74 ± 0,46 (3,93-6,39)	14,19 ± 1,92 (10,96-20,11)
120-139 cm (n=15)	2,40 ± 1,25 (0,44-4,99)	4,65 ± 0,61 (3,80-5,83)	14,26 ± 1,52 (11,05-16,62)

(TSH, sT3 için $p < 0,05$)
(sT4 için $p > 0,05$)

Vakaların tütün kullanım durumu ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Tütün kullanan vakalarda TSH düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edildi. Tütün kullanımı ile TSH düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0,05$) Tütün kullanımı ile sT3 ve sT4 düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlemlendi. Tütün kullanımı ile sT3 düzeyleri ve sT4 düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. ($p > 0,05$). (Tablo 22)

Tablo 22. Vakaların tütün kullanım durumu ve tiroid hormon düzeyleri dağılımı.

Tütün kullanımı	Tiroid hormon düzeyleri		
	TSH ortalama (aralık)	sT3 ortalama (aralık)	sT4 ortalama (aralık)
hayır (n=100)	2,09 ± 1,09 (0,52-8,33)	4,76 ± 0,63 (2,67-6,30)	14,59 ± 2,05 (10,19-19,11)
evet (n=90)	1,82 ± 1,04 (0,04-4,99)	4,78 ± 0,86 (2,46-9,69)	14,02 ± 1,75 (9,25-20,11)

(TSH için $p < 0,05$)
(sT3 ve sT4 için $p > 0,05$)

Vakaların paket yıl olarak tütün kullanım durumu ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. 0-19,9 paket yılı tütün kullanımı olan

vakalarda TSH değerlerinin en yüksek düzeylerde olduğu, 60-100 paket yılı tütün kullanımı olan vakalarda ise TSH değerlerinin en düşük düzeylerde olduğu tespit edildi. Paket yıl olarak tütün kullanımı arttıkça TSH düzeylerinde düzenli bir azalma olduğu gözlemlendi. Paket yıl olarak tütün kullanımı ile TSH düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.05$) Yine paket yıl olarak tütün kullanımı arttıkça sT3 düzeylerinde düzenli bir azalma olduğu gözlemlendi. Paket yıl olarak tütün kullanımı ile sT3 düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.05$). Paket yıl olarak tütün kullanımı ile sT4 düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. ($p>0.05$). (Tablo 23)

Tablo 23. Vakaların paket yıl olarak tütün kullanım durumu ve tiroid hormon düzeyleri dağılımı.

Tütün kullanımı (paket yıl)	Tiroid hormon düzeyleri		
	TSH ortalama (aralık)	sT3 ortalama (aralık)	sT4 ortalama (aralık)
0-19,9 paket yıl (n=67)	1,88 ± 1,04 (0,04-4,99)	4,78 ± 0,86 (2,46-9,69)	14,02 ± 1,75 (9,25-20,11)
20-39,9 paket yıl (n=7)	1,82 ± 0,64 (1,10-2,83)	4,77 ± 0,30 (4,53-5,28)	14,48 ± 1,98 (12,05-18,11)
40-59,9 paket yıl (n=7)	1,52 ± 1,20 (0,44-3,84)	4,62 ± 0,82 (3,17-5,74)	13,19 ± 2,11 (9,25-15,58)
60-100 paket yıl (n=9)	0,92 ± 0,46 (0,04-1,60)	4,24 ± 1,06 (2,46-5,54)	14,44 ± 1,48 (12,82-16,42)

(TSH ve sT3 için $p<0.05$)
(sT4 için $p>0.05$)

Vakaların fizik egzersiz yapma durumu ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Egzersiz yapmayan vakalarda TSH değerlerinin daha yüksek düzeylerde olduğu, hergün düzenli egzersiz yapan vakalarda ise TSH düzeylerinin daha düşük düzeylerde olduğu saptandı. Fizik egzersiz yapma durumu ile TSH düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.05$) Aynı şekilde egzersiz yapmayan vakalarda sT3 değerlerinin daha yüksek düzeylerde olduğu, hergün düzenli egzersiz yapan vakalarda ise sT3 düzeylerinin daha düşük düzeylerde olduğu saptandı. Fizik egzersiz yapma durumu ile sT3 düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.05$) Fizik egzersiz yapma durumu ile sT4 düzeyleri arasındaki ilişki

incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. ($p>0.05$). (Tablo 24)

Tablo 24. Vakaların fizik egzersiz yapma durumu ve tiroid hormon düzeyleri dağılımı.

Fizik egzersiz yapma durumu	Tiroid hormon düzeyleri		
	TSH ortalama (aralık)	sT3 ortalama (aralık)	sT4 ortalama (aralık)
egzersiz yapmıyor (n=103)	1,82 ± 1,04 (0,04-4,99)	4,78 ± 0,86 (2,46-9,69)	14,02 ± 1,75 (9,25-20,11)
düzensiz ve az egzersiz yapıyor (n=48)	1,78 ± 0,64 (1,10-2,83)	4,67 ± 0,30 (4,53-5,28)	14,48 ± 1,98 (12,05-18,11)
hergün düzenli egzersiz yapıyor (n=39)	1,52 ± 1,20 (0,44-3,84)	4,62 ± 0,82 (3,17-5,74)	13,19 ± 2,11 (9,25-15,58)

(TSH ve sT3 için $p<0.05$)
(sT4 için $p>0.05$)

Bağımlı değişkenler olarak TSH, sT3, sT4 ve bağımsız değişkenler olarak yaş, vücut kitle indeksi, bel çevresi, egzersiz yapma durumu ve tütün kullanımı belirlenerek yapılan çoklu regresyon analizinde; TSH, sT3 ve sT4 üzerindeki değişimlere en büyük katkısı olan bağımsız değişkenin tütün kullanımı olduğu belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Tiroid bezi normal büyüme ve gelişmeyi sağladığı gibi enerji ve ısı üretimini de içeren bir seri hemostatik fonksiyonları regüle eden hormonları salgılayan endokrin fonksiyonları için özelleşmiş bir organdır. Tiroid fonksiyonları İyod eksikliği olan bölgede yaşama veya yeterli iyod almama, ailede tiroid hastalığı öyküsü, otoimmünite, gebelik, ileri yaş, kanser nedeniyle baş ve boyuna radyoterapi alma ve bazı ilaçlar (lityum, amiodaron ve interferon) gibi bir çok risk faktörlerinden etkilenir ve bir çok tiroid hastalıkları meydana gelir. Obezite ise günümüzde başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyanın önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda görülme sıklığı giderek artan obezitenin tiroid fonksiyonları ile olan ilişkisi karmaşık ve henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Sigara ise insan sağlığı üzerine çok yönlü zararlı etkileri olan Dünya'nın ve ülkemizin en önemli sağlık sorunlarından birisi olarak kabul edilmektedir. Sigara içiminin tiroid fonksiyonu üzerine bir çok farklı etkilerinin olduğu düşünülmektedir Sigara içiminin birçok hastalıkla ilişkili olduğu bilinmekle birlikte, tiroid fonksiyonları üzerine olan etkilerinin mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Biz de bu çalışmamızda sigaranın ve obezitenin Tiroid fonksiyonlarına olan etkisini araştırmak için retrospektif olarak polikliniğe başvuran ve çalışmaya alınan vakaların çeşitli demografik (yaş, cinsiyet) ve antropometrik (boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi) verilerini, açlık kan şekeri, tiroid fonksiyon testleri (TSH (Tiroid Stimulan Hormon), Serbest T4 (sT4), Serbest T3 (sT3)), kronik hastalık durumu, kullanılan ilaçlar, fizik aktivite, sigara verilerini kaydedip inceledik ve değerlendirdik.

Çalışmaya alınan 190 vakanın 143'ü kadın (%75,3) ve 47'si erkek (%24,7) idi. Kadın vakaların büyük çoğunluğu 19-29 yaş aralığında (%41,3) ve erkek vakaların büyük çoğunluğu 50-54 yaş, 19-29 yaş ve 60-75 yaş aralığında ve eşit sayıda idi (%21,3) (Tablo 12). Bütün bu veriler bize Aile Hekimliği Polikliniğimize başvuran hastaların daha çok kadın cinsiyeti ağırlıklı olduğunu ve kadınların da genellikle daha genç olan 19-29 yaş aralığında olduğunu gösterdi. Erkekler ise kadınlara göre daha az sayıdaydı ve yaş grubu olarak genellikle 19-75 yaş arasında her yaş grubunda birbirine benzer sayılardaydı. Aile hekimliği Polikliniğimize genellikle Obez hastaların ve diyet yapma

amacıyla başvuran hastaların ağırlıkta olması sebebiyle bu oranlar bize kadınların ve özellikle daha genç yaşta olan kadınların erkeklere göre diyet yapma ve kilo verme konusunda daha istekli olduğunu ve daha fazla başvuru yaptığını düşündürdü.

Vakaların cinsiyet ve vücut kitle indeksi dağılımına göre incelemesinde kadın vakaların da (%30,8) erkek vakaların da (%44,7) büyük çoğunluğunun normal kilolu aralığında olduğu tespit edildi. (Tablo 13) Toplamda ise kadın vakaların en fazla olan grubunu zayıf ve normal kilolu olanların (%41,3), biraz daha az olan grubunu obez olanların (%32,2), en az olan grubunu ise fazla kilolu olanların (%26,6) oluşturduğu belirlendi. Yine toplamda erkek vakaların en fazla olan grubunu zayıf ve normal kilolu olanların (%61,7), biraz daha az olan grubunu obez olanların (%21,2), en az olan grubunu ise fazla kilolu olanların (%17,0) oluşturduğu tespit edildi. 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında ülkemizde genel popülasyonda obez kadınların oranı %44.2 ve obez erkeklerin oranı %27.3 olarak bulunmuştur.³³ Bu oranlar bizim çalışmamızdaki oranlarla kıyaslandığında Polikliniğimize başvuran hastaların ortalama obezite sıklığının Ülkemize oranla daha düşük olduğu söylenebilir. Ancak yapmış olduğumuz çalışmada vakalar vücut kitle indeksine göre ve sigara içme durumuna göre dört grup altında sınıflandırılarak seçildiği için elde ettiğimiz bu obezite sıklığı çok da objektif olmayabilir.

Vakaların cinsiyet ve Bel çevresi dağılımına göre incelemesinde kadın vakaların da (%42,0) erkek vakaların da (%55,3) büyük çoğunluğunun 80–99 cm Bel çevresi aralığında olduğu tespit edildi. Kadın vakaların da (%7,0) erkek vakaların da (%10,6) az bir kısmı 120-139 cm Bel çevresi aralığındaydı. (Tablo 14) 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında en iyi bel çevresi kesim noktalarının kadınlarda 90.5 cm, erkeklerde ise 95.5 cm olduğu saptanmıştır. TEMD Obezite Lipid ve Hipertansiyon Çalışma Grubu ise Türk erişkin popülasyonunda metabolik sendrom tanısı için kullanılması gereken bel çevresi kesme noktalarını Kadınlarda 80 cm, Erkeklerde ise 90 cm olarak tespit etmiştir. Bu çalışmanın verileri TURDEP-II'de bildirilenden büyük ölçüde farklıdır. Literatürdeki çalışma sonuçları arasında görülen bu farklılıkların temel nedeni, kesme noktalarını hesaplarken değişik yöntemlerin ve farklı kriterlerin kullanılmış olması ve ROC (receiver operator characteristics) eğrilerinde alınan duyarlılık ve özgüllük noktalarının değişmesidir.³³ Çalışmamızda elde edilen

verilere göre erkek ve kadın vakaların büyük çoğunluğunun 80–99 cm Bel çevresi aralığında olduğunun tespit edilmesi çalışmamızda elde edilen bel çevresi verilerinin Türkiye ortalaması ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Ancak yapmış olduğumuz çalışmada vakalar vücut kitle indeksine göre ve sigara içme durumuna göre dört grup altında sınıflandırılarak seçildiği için elde ettiğimiz bu Türkiye ortalaması ile uyumlu gibi görünen bel çevresi verileri tıpkı obezite sıklığı gibi çok da objektif olmayabilir.

Vakaların cinsiyet ve sigara kullanım durumu dağılımına göre incelemesinde kadın vakaların daha az bir kısmının (%39,2) erkek vakaların ise büyük çoğunluğunun (%72,3) sigara kullandığı tespit edildi. Türkiye’de Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (KYTA) 2008 yılı Kasım ayında yapılmıştır. Buna göre Türkiye’de On beş yaş ve üzerindeki yetişkinlerin %31,2’si (yaklaşık 16 milyon kişi) halen sigara içmektedir. Sigara içme sıklığı erkeklerde (%47,9) kadınlara (%15,2) göre daha fazladır.³ Çalışmalarımızda elde edilen verilerle KYTA araştırması sonuçları kıyaslandığında Polikliniğimize başvuran hastalarda sigara kullanımı sıklığının Türkiye ortalamasına kıyasla çok daha fazla olduğu görülmektedir. Ancak yapmış olduğumuz çalışmada vakalar vücut kitle indeksine göre ve sigara içme durumuna göre dört grup altında sınıflandırılarak seçildiği için elde ettiğimiz bu Türkiye ortalaması ile uyumsuz veriler çok da objektif olmayabilir.

Vakaların cinsiyet ve paket yıl olarak tütün kullanım dağılımına göre incelemesinde kadın vakaların büyük çoğunluğunun (%89,1) ve erkek vakaların yine büyük çoğunluğunun (%52,9) 20 paket yılının altında sigara kullandığı tespit edildi. (Tablo 16) 60 paket yılın üzerinde sigara kullanımının erkeklerde (%26,5) kadınlara göre (% 1,8) çok daha fazla oranda olduğu belirlendi. Bu sonuçlardan anlaşılmaktadır ki hem kadınların hem de erkeklerin sigara kullanımı genellikle 20 paket yılı geçmemektedir ve erkeklerin sigaraya başladıktan sonra sigarayı bırakmaları için geçen süre kadınlara oranla çok daha uzun sürmektedir.

Vakaların cinsiyet ve egzersiz yapma durumu dağılımına göre incelemesinde kadın vakaların çoğunluğunun (%58,0) ve erkek vakaların yine çoğunluğunun (%42,6) egzersiz yapmadığı tespit edildi. Kadınların az bir kısmının (% 15,4) erkeklerin ise orta çoğunlukta (%36,2) kısmının her gün düzenli olarak egzersiz yaptığı belirlendi. (Tablo 17) Türkiye’de Sağlık Bakanlığı

Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü'nün 2010 Beslenme ve Sağlık Araştırması sonuçlarına göre 20-74 yaş grubunda toplamda enerjik ve ağır aktivite düzeyine sahip erkeklerin oranı %17.42 kadınların oranı sadece %9,87' dir.¹⁴³ Çalışmamızda elde edilen verilerle Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü'nün 2010 Beslenme ve Sağlık Araştırması sonuçları kıyaslandığında Polikliniğimize başvuran hastalarda düzenli olarak enerjik ve aktif egzersiz yapma sıklığı daha fazladır. Polikliniğimize başvuran hastalar genellikle diyet ve kilo verme amacıyla başvuran hastalardır ve bu hastaların azımsanamayacak bir kısmı kilo vermek için diyetle birlikte egzersiz yapma kararı da almakta ve ikisini beraber yapmaya çalışmaktadır. Vakalarımızdaki egzersiz yapma sıklığındaki bu daha yüksek olan oranlar bununla izah edilebilir. Ancak yine de düzenli egzersiz yapanların sıklığı egzersiz yapmayanlara göre çok daha azdır ve toplumun egzersiz yapma konusunda çok daha fazla bilinçlendirilmesi ve teşvik edilmesi gerekmektedir.

Vakaların cinsiyet dağılımına göre Tiroid hormon düzeyleri incelendi. TSH, sT3 ve sT4 değerleri ile cinsiyet arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu. ($p>0.05$) (Tablo 18) Hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi sıklığının kadın cinsiyetinde erkeklere oranla yükseldiği söylenmektedir.³³ Tiroid hastalıklarının kadınlarda daha sık görüldüğü, kadın/erkek oranlarının 3.5-12 düzeylerinde olduğu bildirilmektedir.¹⁴⁴ Whickham çalışmasında aşikar hipotiroidi genel popülasyonda kadınlarda %0.14, erkeklerde ise <%0.1 olarak saptanmıştır.¹⁴⁵ Aynı çalışmada hipotiroidi prevalansının kadınlarda 2-3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Colorado çalışmasında her yaş dekadında hipotiroidinin kadınlarda daha sık olduğu ve 34 yaş sonrası her artan yaş dekadında hipotiroidi oranlarının arttığı saptanmıştır.¹⁴⁶ Yine aynı çalışmada tiroid hastalığı nedeniyle medikasyon almayan hastalarda aşikar hipotiroidi oranı %0.4 iken subklinik hipotiroidi oranı %8.5 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise cinsiyet ile Tiroid hormon düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Vakaların yaş aralıkları dağılımı ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. 40-59 yaş aralıklarında TSH değerlerinin yükseldiği ancak 60-75 yaş aralığında TSH değerlerinin düşüş gösterdiği gözlemlendi. sT3 ve sT4 düzeylerinin ise 60-75 yaş grubu hastalarda diğer yaş grubundaki hastalara göre daha düşük seviyelerde olduğu gözlemlendi. TSH, sT3 ve sT4 değerleri ile

yaş arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. ($p>0.05$) (Tablo 19) Sağlıklı genç popülasyonda TSH üst sınırı 4 mIU/L olarak belirlenmiştir. Yaşla TSH düzeyi azalabilmekle birlikte, toplum taramalarının sonuçlarına göre: 70–79 yaş arası TSH üst sınırının 6 mIU/l; 80 yaş üzeri TSH üst sınırının 7,5 mIU/L olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir.³³ Tiroid fonksiyonları ile kognitif fonksiyonların değerlendirildiği bir çalışmada 65 yaş üzerindeki hastalarda subklinik hipotiroidi oranının %3.5 olduğu, ötiroidik hastalarda artan yaş ile sT3 ve TSH düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir.¹⁴⁷ Ankara’da 65 yaş üzerindeki 906 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada aşikar hipotiroidi %1.55, subklinik hipotiroidi ise %2.65 oranında bulunmuştur.¹⁴⁸ Bu çalışmada aşikar hipotiroidi oranlarının yüksek bulunması hastaların hipertiroidi nedeniyle ablatif veya cerrahi tedavi almış olmaları veya hipotiroidinin subklinik evrede fark edilememiş olması ile açıklanmıştır. Altmış yaş altı ve üzerindeki hastalarda tiroid fonksiyonları ve metabolik sendrom ilişkisinin değerlendirildiği Türkiye’de yapılmış bir başka çalışmada 60 yaş üzerinde hipotiroidi oranının %3.9 olduğu saptanmıştır.¹⁴⁹ Yapılan bir çalışmada artan yaş ile TSH düzeyleri arasında pozitif korelasyon, sT4 düzeyleri ile negatif korelasyon saptanmıştır.¹⁵⁰ Yine başka bir çalışmada hipotiroidi sıklığı 65 yaş altındaki hastalarda %16.67 olarak saptanırken, 65 yaş ve üzerindeki hastalarda %4.0 olduğu görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada her iki grupta aşikar hipotiroidi görülmemiştir.¹⁵¹ Yaşlı popülasyonda hipertiroidi prevalansının %0.5-6 oranlarında olduğu bildirilmektedir.¹⁵² Yapılan bir çalışmada 65 yaş üzerindeki hastalarda subklinik hipertiroidi oranının %7.8 olduğu görülürken, 65 altındaki hastalarda ise bu oranının sadece %1.9 olduğu görülmüştür.¹⁴⁷ Aynı çalışmada subklinik hipertiroidinin kognitif disfonksiyon ile ilişkili olduğu da bulunmuştur. Türkiye’de yapılan bir çalışmada 65 yaş üzerindeki hastalarda aşikar hipotiroidi %3.75 oranında, subklinik hipotiroidi %6.18 oranında olduğu saptanmıştır.¹⁴⁸ Yine başka bir çalışmada 65 yaş altındaki hastalarda hipertiroidi oranlarının %37.88 olduğu görülürken, 65 yaş ve üzerindeki hastalarda %46.0 olduğu görülmüştür.¹⁵¹ Çalışmamızda yapılan eski çalışmalarla kıyaslandığına 60 yaş üzeri hastalarda TSH düzeylerinde genel bir artış eğilimi beklenirken tam tersine TSH düzeylerinin 60 yaş üzeri hastalarda düşme eğilimi gösterdiği saptandı. sT3 ve sT4 düzeylerinde ise 60 yaş üzeri hastalarda beklenildiği üzere genel bir düşme eğilimi gözlemlendi. Ancak bizim çalışmamızda yaş ile TSH, sT3 ve sT4

düzeyleleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. ($p>0.05$) 60 yaş üzeri hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da TSH düzeylerinde genel bir azalma olması bu gruptaki vakalarda henüz tanı konulmamış Hipertiroidi vakalarının olabileceğini ve bu ortalama TSH değerlerini etkilemiş olabileceğini düşündürdü.

Vakaların Beden kitle indeksi ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Vakaların en yüksek TSH düzeylerinin Beden kitle indeksine göre $\leq 18,5$ (zayıf) vakalarda olduğu tespit edildi. En düşük TSH düzeylerinin ise Beden kitle indeksine göre 18,5-24,9 aralığında (normal kilolu) vakalarda olduğu gözlemlendi. Beden kitle indeksi ile sT3 düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise Beden kitle indeksi artış gösterdikçe sT3 değerlerinin genel olarak azalma gösterdiği tespit edildi. Beden kitle indeksi ile TSH değerleri ve sT4 değerleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. ($p>0.05$). Beden kitle indeksi ile sT3 değerleri arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.05$) (Tablo 20) Tiroid hormonlarının termogenez üzerindeki düzenleyici etkileri nedeniyle obezite gelişiminde potansiyel bir faktör olabileceği düşünülmüştür. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda obez hastalarda TSH normal ya da hafif artmış olarak gözlemlenmiştir.^{80,153} İlâveten TSH ile BKİ arasındaki korelasyonun yanında 5 yıllık sürede TSH'daki artış devam ederse kilo alma ile de paralellik gösterdiği gözlemlenmiştir.^{81,82} Obezite ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştıran büyük çalışmalardan birinde Mehta ve arkadaşları, obez olguların %86'sının klinik ve laboratuvar olarak ötiroid olduğunu %16'sında ise hipotiroidi ile uyumlu bulgular bulunduğunu gözlemişlerdir.⁸⁶ Knudsen ve arkadaşlarının yapmış olduğu 4649 olguluk seride BKİ ile TSH arasında pozitif, BKİ ile T4 arasında ise negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir.⁸⁷ Ülkemizde yapılan Sarı ve arkadaşları'nın çalışmasında premenopozal 98 obez ve 31 nonobez hastanın BKİ ile TSH, T4, T3 değerlerinin irdelenmesinde obez kadınlarda nonobezlere göre TSH'yı daha yüksek T4 ve T3 düzeylerini ise daha düşük tespit etmişlerdir.⁸⁸ Obez adölesanlarda yapılan bir çalışmada T3-T4 hormon düzeyleri normal sınırlarda iken %11,5 oranında TSH yüksekliği tespit edilmiştir. Obezlerde TSH yüksekliğinin mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte obezlerde insülin resistansı olduğu gibi TSH resistansının da var olabileceği öne sürülmektedir.⁸⁹ Yine, obezite ve TSH düzeyleri arasındaki ilişkide, leptin

hormonunun da önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir¹⁵⁴ Daha önce yapılan büyük popülasyonlu çalışmalarda ötiroid hastalarda serum TSH değerlerinin vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi ile doğru orantılı olduğu,¹⁵⁵ yine başka bir çalışmada; serum TSH değerinin obezite ve insülin direnci ile direkt ilişkili olduğu, serbest T4'ün ise obezite parametreleri ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁹² Bizim çalışmamızda yapılan eski çalışmalarla kıyaslandığında fazla kilolu ve obez hasta gruplarında normal ve zayıf hasta gruplarına göre TSH düzeylerinde daha belirgin bir artış beklenmiştir ancak BKİ ile TSH değerleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p>0.05$). Bu bulgular tiroid hormonlarının obezlerde TSH seviyelerinde hafif artış olabileceği görüşünü desteklememektedir. sT3 düzeyi ile BKİ arasında ise beklenildiği üzere negatif bir korelasyon saptanmış ve bu ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0.05$) T3 seviyesi diyet sensitiftir, istirahat enerji tüketimi ve metabolik hızla pozitif korelasyon gösterir.^{82,87} BKİ ile sT4 değerleri arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p>0.05$)

Vakaların bel çevresi ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Vakaların en yüksek TSH düzeylerinin bel çevresi en yüksek olan 120-139 cm arası olan vakalarda olduğu tespit edildi. Bel çevresi arttıkça TSH düzeylerinin genel olarak artış gösterdiği saptandı. Bel çevresi ile TSH düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.05$) Bel Çevresi ile sT3 düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise Bel çevresi artış gösterdikçe sT3 düzeylerinde genel olarak azalma olduğu tespit edildi. Bel çevresi ile sT3 değerleri arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.05$) Bel çevresi ile sT4 değerleri arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. ($p>0.05$). (Tablo 21) .Lönn ve arkadaşları hipertiroidik hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada antitiroid tedavi öncesi ve sonrasında kompüterize tomografi ile subkutan abdominal yağ dokusu değişikliklerini incelemişlerdir. Bu çalışmada, 12 ay içinde hipertiroidik durumdan ötiroid duruma geçtikçe, hastaların subkutan abdominal yağ dokularında artış tespit edilmiştir. Aynı çalışmada iskelet kasları ve visseral yağ dokuda da, subkutan abdominal yağ dokuda gözlenenenden daha da hızlı bir artış olduğu saptanılmıştır.¹⁵⁶ Yine daha evvel yapılan bir çalışmada Hipotiroidi saptanan ve saptanmayan olgular ile Tiroid fonksiyon tesleri'ne göre yeni hipotiroidi tanısı alan ve almayan olgular ayrı ayrı değerlendirildiğinde tüm gruplarda bel çevresi

arasında belirgin fark saptanmamıştır.¹⁵⁷ Yine başka bir çalışmada Subklinik hipotiroidi olan ve olmayan grubun sonuçları karşılaştırıldığında bel çevresi açısından fark olmadığı görülmüştür.¹⁵⁸ Bizim çalışmamızda beklenildiği üzere Bel çevresi arttıkça TSH düzeylerinin genel olarak artış gösterdiği saptanmış Bel çevresi ile TSH düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0.05$) Bel Çevresi ile sT3 düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise Bel çevresi artış gösterdikçe sT3 düzeylerinde genel olarak beklenildiği üzere azalma olduğu tespit edilmiştir ve bu ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0.05$) Çalışmamız göstermiştir ki Bel çevresi ölçümü santral obezite ve adipoz dokunun dağılımı açısından BKİ'ne göre daha anlamlı bir değer olabilir. Bunun daha net anlaşılabilmesi için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Vakaların tütün kullanım durumu ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Tütün kullanan vakalarda TSH düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edildi ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.05$) Tütün kullanımı ile sT3 ve sT4 düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlemlendi. Tütün kullanımı ile sT3 düzeyleri ve sT4 düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. ($p>0.05$). (Tablo 22) Sigaranın içindeki hidrokspiridin metabolitlerinin hem periferde tiroksinin (T4) triiyodotironine (T3) dönüşümünü, hem de tiroid peroksidazı engelleyip tiroid hormonlarının azalmasına yol açtığı düşünülmektedir.¹³⁴ Sigara dumanının bir bileşeni olan siyanid; iodyd alınımlarını ve hormon sentezini direkt olarak inhibe ederek, bir anti-tiroid ajan gibi rol oynayan tiyosiyanata dönüşmektedir. Tiyosiyanat sigara kullananlarda siyanidin detoksifikasyon ürünü olarak meydana gelir. Tiyosiyanat iyodun tiroid bezine girişi ve organifikasyonunu inhibe edici ve iyodun tiroiddeki hücrelerden atılımını artırıcı etkisi vardır. Tiyosiyanatın kandaki seviyesi içilen sigara miktarı ile ilişkili olup serum yarı ömrü 6 günden fazladır.¹³¹ Colzani ve arkadaşları sigara dumanından kaynaklanan ve bilinen bir guatrojen olan tiyosiyanatın artan konsantrasyonlarının tiroid fonksiyonlarını azalttığını saptamışlardır.¹⁵⁹ Sigaranın hepatik mikrozomal enzim sistemlerini etkileyerek de tiroid hormon konsantrasyonunu azaltabileceği düşünülmektedir.¹³⁴ Karakaya ve arkadaşları sigara içenleri aşırı içenler ve daha az miktarda içenler olarak iki gruba ayırıp, sigara içenlerde ve içmeyenlerde serum T3, T4 ve TSH konsantrasyonlarını ve

üriner tiyosiyanat düzeylerini incelemişlerdir. Bu üç grup arasında üriner tiyosiyanat düzeyleri bakımından anlamlı farklılıklar olduğunu ve fazla miktarda sigara içenlerde, serum T3 konsantrasyonlarının sigara içmeyenlere göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu fakat serum T4 ve TSH konsantrasyonlarında ise önemli bir değişikliğin bulunmadığını gözlemlemişlerdir.¹³¹ Banerjee ve Muthu kontrollerle karşılaştırıldığında sigara içenlerde tiyosiyanatta anlamlı bir artış olduğunu ortaya koyarken, T4'te anlamlı bir düşüş, TSH'da artış, T3'te ise anlamlı olmayan bir azalma gözlemlemişlerdir.¹⁶⁰ Sepkovic ve arkadaşları sigara içimi ile tiroid fonksiyonu arasındaki ilişki üzerine yaptıkları bir çalışmada, katılımcıları hafif, orta ve aşırı sigara içenler ile sigara içmeyenler olmak üzere 4 gruba ayırdıktan sonra; aşırı sigara içenlerde serum T4 ve T3 konsantrasyonlarında, sigara içmeyenlere göre önemli bir düşüş tespit etmişlerdir. Azalan serum tiroid hormon düzeylerinin yanı sıra; serum tirotropin konsantrasyonlarında, sT4 indeksinde, sT3 indeksinde ve T4/T3 oranında ise anlamlı bir farklılık kaydetmemişlerdir. ¹³⁴ Başka bir çalışmada Akut tek doz sigara içiminin ise sT3 , sT4 , TSH değerlerine etkisi olmadığı saptanmıştır.¹⁶¹ Bizim Çalışmamızda bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunun aksine Tütün kullanan vakalarda TSH düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edildi ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.05$) Tütün kullanımı ile sT3 düzeyleri ve sT4 düzeyleri arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. ($p>0.05$) Bu sonuç sigaranın tiroid üzerine olan etkilerinin mekanizmalarının neden tam olarak açıklanamadığını gösterdi ve bu konuda tutarsızlıkların olduğunu bir kez daha ispat etti. Sigaranın Tiroid fonksiyonlarına olan etkilerininin daha net anlaşılabilmesi için çok daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Vakaların paket yıl olarak tütün kullanım durumu ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. 0-19,9 paket yılı tütün kullanımı olan vakalarda TSH değerlerinin en yüksek düzeylerde olduğu, 60-100 paket yılı tütün kullanımı olan vakalarda ise TSH değerlerinin en düşük düzeylerde olduğu tespit edildi. Paket yıl olarak tütün kullanımı arttıkça TSH düzeylerinde düzenli bir azalma olduğu gözlemlendi. Paket yıl olarak tütün kullanımı ile TSH düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.05$) Yine paket yıl olarak tütün kullanımı arttıkça sT3 düzeylerinde düzenli bir azalma olduğu gözlemlendi. Paket yıl olarak tütün kullanımı ile sT3 düzeyleri arasındaki

ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0.05$). Paket yıl olarak tütün kullanımı ile sT4 düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. ($p > 0.05$) (Tablo 23) Bu sonuç tütün kullanım durumu ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişki ile uyumlu bulunmuştur. Tıpkı Tütün kullananlarda tütün kullanmayanlara oranla TSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendiği gibi sigara kullanımı arttıkça da paket yılı olarak fazla sigara içenlerde de daha az içenlere göre TSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Bağımlı değişkenler olarak TSH, sT3, sT4 ve bağımsız değişkenler olarak yaş, vücut kitle indeksi, bel çevresi, egzersiz yapma durumu ve tütün kullanımı belirlenerek yapılan çoklu regresyon analizinde; TSH, sT3 ve sT4 üzerindeki değişimlere en büyük katkısı olan bağımsız değişkenin tütün kullanımı olduğu belirlenmiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarla kıyaslandığında Sigara içiminin TSH düzeylerini genel olarak artırması beklenirken tam aksine hem de istatistiksel olarak da anlamlı bir şekilde TSH düzeyleri düşük çıkmıştır. Bu durum sigaranın tiroid üzerine olan etkilerinin mekanizmalarının neden tam olarak açıklanamadığını göstermiştir. Sigaranın Tiroid fonksiyonlarına olan etkilerinin daha net anlaşılabilmesi için çok daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Vakaların fizik egzersiz yapma durumu ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Egzersiz yapmayan vakalarda TSH değerlerinin daha yüksek düzeylerde olduğu, hergün düzenli egzersiz yapan vakalarda ise TSH düzeylerinin daha düşük düzeylerde olduğu saptandı. Fizik egzersiz yapma durumu ile TSH düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0.05$) Aynı şekilde egzersiz yapmayan vakalarda sT3 değerlerinin daha yüksek düzeylerde olduğu, hergün düzenli egzersiz yapan vakalarda ise sT3 düzeylerinin daha düşük düzeylerde olduğu saptandı. Fizik egzersiz yapma durumu ile sT3 düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0.05$) Fizik egzersiz yapma durumu ile sT4 düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. ($p > 0.05$). (Tablo 24) Tiroid hormonu; bazal metabolizma hızında artmaya, vücut ağırlığında azalmaya, kan akımı, kalp atım sayısı ve debide artışa, solunumun hızlanmasına, merkezi sinir sistemi uyarılmasına yol açar. Tiroid hormonlarının genel etkisi, çok sayıda genin yapısını uyarmasıdır.¹⁶² Egzersiz sırasında metabolik talep artar. Egzersiz, vücut iç dengesinde değişiklikler oluşturan

stresli bir durumdur ve oluşan hücrel hasarın yeniden düzenlenmesi gerekmektedir.¹⁶³ Artan metabolik taleple birlikte yüksek termogenez ısı dağıtıcı vazodilatasyon tarafından dengelenmeye çalışılır. Bu durumda, metabolizma hızı ve oluşan termogenez tiroid hormonları tarafından düzenlenir.¹⁶⁴ Limanova ve arkadaşları sağlıklı genç bireylerde yaptıkları çalışmada egzersizin serum tiroid hormon düzeylerini değiştirmediğini belirtmişlerdir.¹⁶⁵ Krotkiewski ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada egzersiz yapanlarda serum TSH düzeylerinde anlamlı bir azalmanın olduğunu belirtmişlerdir.¹⁶⁶ Yapılan bir çalışmada egzersiz protokolü ile birlikte sedanter bireylere yaptırılan akut egzersizin serum TSH, T3 ve T4 düzeylerinde önemli azalmalara neden olduğu tespit edilmiştir.¹⁶⁷

Bizim çalışmamızda da tıpkı diğer çalışmaların genelinde olduğu gibi düzenli egzersiz yapanlarda egzersiz yapmayanlara göre TSH ve sT3 düzeyleri düşük çıkmış ve bu ilişki istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.05$) Egzersiz yapma durumu ile sT4 düzeyleri arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. ($p > 0.05$) Bugüne kadar yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamız beraber düşünöldüğünde egzersizin TSH salınımı konusunda fikir birliğinin sağlanamadığını göstermektedir. Egzersizin tipi, yoğunluğu ve süresinin TSH salınmasını etkileyebileceği gibi,¹⁶⁴ akut ya da kronik yapılan egzersizlerin serum tiroid hormon seviyelerinde değişimler oluşturabileceği belirtilmektedir.¹⁶³

SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda tiroid hormonları(TSH, sT3 ve sT4) ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Yaştaki ilerlemeyle birlikte sT3 düzeylerinde düşme gözlenmişse de bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Vakalarda beden kitle indeksinde artışla korele bir şekilde sT3 düzeylerinde azalma görülmüştür, sT3 düzeylerindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Vücut kitle indeksi ve TSH veya sT4 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Vakaların bel çevresindeki artışla birlikte TSH düzeylerinde artış ve sT3 düzeylerinde düşüş gözlenmiştir. Bel çevresi ile TSH ve sT3 düzeyleri arasındaki bu ilişkinin istatistiksel olarak da anlamlı olduğu belirlenmiştir. sT4 düzeyleri ve bel çevresi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Bulgular tütün kullanımının TSH üzerinde azaltıcı bir etkisi olduğunu göstermiştir. Sigara kullanan vakalarda TSH düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. sT3 ve sT4 düzeyleri ile sigara kullanımı arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Sigara içen vakalar içtikleri sigara miktarına göre sınıflandırıldığında (paket yıl olarak) ve buna göre tiroid hormon düzeyleri karşılaştırıldığında içilen sigara miktarı arttıkça TSH düzeylerinin düştüğü, benzer şekilde içilen sigara miktarı arttıkça sT3 düzeylerinin de düştüğü belirlenmiştir. Bu bulguların istatistiksel olarak da anlamlı olduğu bulunmuştur. Sigara içen vakalarda içilen sigara miktarı ile sT4 düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilmemiştir.

Vakaların hormon düzeyleri ile egzersiz yapma durumları karşılaştırıldığında egzersiz yapan vakalarda özellikle egzersiz yoğunluğu arttıkça TSH ve sT3 düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. sT4 ile egzersiz yapma arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Çoklu regresyon analizi sonuçları TSH, sT3 ve sT4 üzerindeki değişimlere en büyük katkısı olan değişkenin tütün kullanımı olduğunu göstermiştir.

Tiroid hormonları üzerine tütün kullanımının ve obezitenin etkileri konusunda son yıllarda pekçok çalışma yürütülmüş ve yürütülmektedir. Çalışmamızın sonuçları mevcut literatürle kıyaslandığında önceki çalışmalarla

uyumlu ve uyumsuz sonuçlar olduğu tespit edilmiştir. Tiroid hormonlarının obezite ve sigara içiminden nasıl etkilendiği ve etkileşimin yönü ve kuvveti hakkında tam olarak açıklığa kavuşturulamamış bazı metabolik mekanizmalar mevcuttur. Bu konuda standardize ve daha büyük vaka grupları ile çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır. Öte yandan vücuttaki pekçok farklı doku, organ ve sistemler üzerinde olumsuz etkileri olan sigara kullanımı ve obezitenin yine vücuttaki pekçok organ ve sistemler üzerinde direk veya indirek etkileri olan tiroid hormonları ile bazı noktalarda etkileşim içinde olması kaçınılmaz gibi görünmektedir. Bu etkileşim mekanizmalarını açıklığa kavuşturacak biyokimyasal ve klinik çalışmalar pekçok hastalığın ve klinik durumun yönetilmesinde yardımcı olabilecek bilgiler sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı (2013-2017), T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı, 2013, Ankara.Erişim adresi:<http://webtasarim.Thsk.saglik.gov.tr/thskweb/Document/bilgi/Turkiye-Saglikli-Beslenme-ve-Hareketli-Hayat-Programi.pdf>- 13775948140.pdf Erişim tarihi: 10.07.2013
2. Esmâ ALTUNOĞLU, Ender ÜLGEN, Cüneyt MÜDERRİSOĞLU, Füsün ERDENEN, Mustafa BOZ. Obezite ve Tiroid Fonksiyonları İstanbul Tıp Derg - İstanbul Med J 2011;12(2):69-71
3. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, "Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye Raporu
4. Curbing The Epidemic: Governments and Economics of Tobacco Control. Washington DC: The World Bank; 1999
5. Behr J, Nowak D. Tobacco smoke and respiratory disease. In: D'Amato G, Holgate ST; eds. The Impact of Air Pollution on Respiratory Health. First Ed. Sheffield: ERS Journals Ltd. Eur Respir Mon, 2002;21:161-79
6. Öztuna F., (2004), Sigaranın Hücresel Etkileri , Akciğer Arşivi; 2: 111-116
- 7.Gray H. Anatomy of the Human Body. 20th ed. Philadelphia: Lea Febiger; 1918. 2000 New York: Bartleby; 2000.
8. Collins P. Embryology and development. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, et al., editors. Gray's Anatomy. 38th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. 176.
9. Pansky B. Review of Medical Embryology. New York: Macmillan Publishing; 1982. p. 128-133.
10. Kay DJ, Goldsmith A. Embryology of the thyroid and parathyroids. e-Medicine Specialities, Otolaryngology and Facial Plastic Surgery, Embryology. 2010.
11. Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Vakfı, Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi, T.K.B.B.V. Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi: 7, Deomed Yayıncılık, İstanbul 2011.

12. Moore KL. The Neck. In: Clinically Oriented Anatomy. 3rd Ed: Moore KL, Baltimore, Williams & Wilkins. 1992: 783-852.
13. Sadler GP, Clark OH, Van Heerden JA, Farley DR. Thyroid and Parathyroid. In: Principles of Surgery. 7th Ed: Schwartz SI, New York, Mc Graw Hill. 1999: 1661-1713.
14. Rohen JW, Yokochi C, Lütjen-Drecoll E. İnsan Anatomisi Fotoğraflı Disseksiyon Atlası (Çev. Akkm SM). İstanbul; Deomed; 2009. p. 175.
15. İşgor A. Anatomi. In:Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1st Ed: İşgor A, İstanbul, Avrupa Tıp. 2000: 515-540.
16. Skandalakis JE, Carlson GW, Colborn GL. Neck. In: Surgical Anatomy The embryological and Anatomic Basis of Modern Surgery. Int Ed: Skandalakis JE, Greece, Paschalidis Medical Publications. 2004: 1-116.
17. Larsen ID, Davies TF, Schlumberger MJ. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Henry M. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. Chapter 10, p. 299-332.
18. Dorion D, Lemaire D. Thyroid anatomy. e-Medicine Specialities, Clinical Procedures, Anatomy. 2008.
19. Kaynaroğlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Temel Cerrahi, 2. baskı.: Ed: Sayek İ, Ankara: Güneş Kitabevi 1996: 1523-1530
20. Cooper SD, Greenspan FS, Ladenson PW. The thyroid gland. In: Gardner DG, Shoback D, editors. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. New York: Lange Mc Graw Hill.; 2007. Chapter 8, p. 209-80.
21. İlçin , Biberoğlu , Süleymanlar , Ünal. İç Hastalıkları cilt 2 2.baskı s:2171 - 2172 Güneş Kitapevi ISBN 975-8531-78-6
22. Polihar R. , Kennedy P. , Ziegler M. , O'Connor T. , Smith J. , Nicod P. . Plasma Norepinephrine Kinetics , Dopamine , Beta- Hydroxalase and Chromogranin-A5 in Hypothyroid Patients before and following Replacement Therapy. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:277-81
23. Bilezikian JP , Loeb JN. The Influence of Hyperthyroid on Alfa and Beta Adrenergic Receptor Systems and Adrenergic Responsiveness. Endocr Rev 1983;4:378- 96

24. Klein I. Thyroid Hormone and The Cardiovascular System. *Am J Med* 1990;88:631-7.
25. de Benoist B, Andersson M, Takkouch B, et al. Prevalance of iodine deficiency worldwide. *Lancet* 2003;362:1859-60.
26. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:841-63
27. Dohan O, De la Vieja A, Paroder VE, et al. NIS: characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev* 2003;24:48-77
28. Porra V, Bernier- Valentin F, Trouttet- Masson S, et al. Characterization and semiquantitative analyses of pendrin expressed in normal and tumoral human thyroid tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1700-7
29. Weiss RE, Refetoff S. Thyroid function testing. *Endocrinology*. In: De Groot LJ, Jameson JL, editors. Philadelphia: Saunders-Elseiver; 2010. Chapter 77, p. 1444-92
30. De Felice M, Lauro R. Thyroid develepment and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 2004;25:722-46.
31. Singer PA. Evaluation of thyroid function. In: Lavin N, editor. *Manual of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. Chapter 6, p. 414-25.
32. Cohen RN, Wondisford FE. Chemistry and biosynthesis of thyrotropin. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *The Thyroid*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 159-75.
33. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Çalışma Grubu. *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. BAYT. Mayıs 2014. Ankara. www.temd.org.tr Son Erişim Tarihi: 19.05.2015.
34. Ross S. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:245-64.
35. Nelson JC, Weiss RM. Underestimates of serum free thyroxine concentrations by free T4 immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:76-9.
36. Kabalak T. *Tiroid hastalıklarında laboratuar*. Ed. Taylan Kabalak. *Tiroid El*

- Kitabı. İzmir: Güven Kitabevi; 2009. Chapter 5, p. 69-88.
37. Pitmann JA, Dailey GEIII, Beschi RJ. Changing normal values for thyroidal radioiodine uptake. N Engl J Med 1969;280:1431-41.)
38. Ain K, Rosenthal MS. The Complete Thyroid Book. New York: McGraw-Hill; 2005
39. Randolph G. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Philadelphia: Saunders; 2003.
40. World Health Organization, Unhealthy Diets and Physical Inactivity, Fact Sheet June 2009. Erişim adresi: http://www.who.int/nmh/publications/fact_sheet_diet_en.pdf. Erişim Tarihi: 22.07.2013
41. Tam AA, Çakır B. Birinci basamakta obeziteye yaklaşım. Ankara Medical Journal 2012; 12(1):37-41
42. World Health Organization. Obesity and Overweight Fact Sheet, March 2013. Erişim adresi: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Son Erişim tarihi: 22.07.2013
43. Weiss R, Bremer AA, Lusting RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? Ann NY Acad Sci 2013;1281(I):123-40
44. World Health Statistics 2012 Report Erişim adresi: [Http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2012_Full.pdf](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2012_Full.pdf) Son Erişim tarihi: 22.07.2013
45. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Obezite tanı ve Tedavi Kılavuzu. BAYT. Mayıs 2014. Ankara. www.temd.org.tr Son Erişim Tarihi: 19.05.2015.
46. Bagnaçık N, Onat H, İlhan B, Tarakçı T, Oşar Z, Özyazar M, Hatemi HH, Yıldız G. Obesity profile in Turkey. International of Journal Diabetes Metabolism 2009;17(1): 5-8
47. World Health Organisation, Prioritizing areas for action in the field of population-based prevention of childhood obesity. Erişim adresi:<http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/ChildhoodobesityTool.pdf> Erişim tarihi: 22.07.2013
48. The Ministry of Health of Turkey, Health Statistics Year Book, Ankara 2012.Erişim adresi: <http://sbu.saglik.gov>.

Tr/Ekutuphane/kitaplar/health_statistics_yearbook_2011. Pdf Erişim tarihi: 10.07.2013

49. Finkelstein EA, Trogdon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending Attributable to Obesity: Payer and Service specific estimates. Health 4/?"2009;28(15):822-31

50. Popkin BM, Kim S, Rusev ER, Du S, Zizza C. Measuring The full economic cost of diet, physical activity and obesity-related chronic diseases. Obesity Rev 2006;7(3): 271-93

51. Matson KL, Fallon RM. Treatment of obesity in children and adolescents. JPediatr Pharmacol Ther 2012;17(1):45-57

52. Ahuja B, Klassen AF, Satz R, Malhotra N, Tsangaris E, Ventresca M, Fayed N. A review of patients-reported outcomes for children and adolescents with obesity. Qual Life Res 2013;22(6): 1136-47

53. Griffiths RD. Too much of a good thing: the curse of overfeeding. Crit Care 2007;11:176-177

54. Akman M, Budak Ş, Kendir M. Genel dahiliye polikliniğine başvuran hastalarda obezite sıklığı ve ilişkili sağlık problemleri. Marmara Medical Journal 2004;17(3):113-20

55. Erden S. Poliklinik hastalarında obezite sıklığı ve klinik özellikleri. İstanbul Tıp FakMecmuasi 2001 ;64(4):249-54

56. World Health Organization, New data highlight increases in hypertension, diabetes incidence, Fact Sheet June 2012. Erişim adresi: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/world_health_statistics_20120516/en/ Erişim tarihi: 22.07.2013

57. Lubrano C, Genovesi G, Specchia P, Costantini D, Mariani S, Petrangeli E, Lenzi A, Gnessi L. Obesity and metabolic comorbidities: environmental diseases? Oxid Med Cell Longev 2013;2013:640673

58. Altunkaynak BZ, Özbek E. Obezite: Nedenleri ve tedavi seçenekleri. Van Tıp Dergisi 2006;13(4):138-42)

59. Öztora S. İlköğretim çağındaki çocuklarda obezite prevalansının belirlenmesi ve risk faktörlerinin araştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dr. Sami Hatipoğlu Çocuk Sağlığı

ve Hastalıkları Kliniği Şefi ve Aile Hekimliği Koordinatörü, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005

60. Xia Q, Grant SFA. The genetics of human obesity. *Ann NY Acad Sci* 2013;1281:178-90

61. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;30(2):113-18

62. Hipertansiyon, Obezite ve Lipid Metabolizması Hekim için Tanı ve Tedavi Rehberi, Ankara 2009. Erişim adresi: <http://www.turkendokrin.org/files/pdf/obezite.pdf> Erişim tarihi: 22.07.2013

63. Adan RAH, Vanderschuren LJM, laFleur SE. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29(4):208-17)

64. Kim MS, Par JY, Namkoong C, Jang PG, Ryu JW, Song HS, Yun JY, Namgoong S, Ha J, Park IS, Lee IK, Yiollet B, Youn JH. Anti-obesity effects of a-lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine* 2004;10(7):727-33

65. Hardie GD, Hawley SA, Scott JW. AMP-activated protein kinase-development of the energy sensor concept. *J Physiol* 2006;574(1):7-15

66. Faine LA, Diniz YS, Almeida JA et al. Toxicity of ad libitum overfeeding: effects on cardiac tissue. *Food Chem Toxicol* 2002;40:663-668

67. Kopelman PG, Caterson ID, Dietz WH, eds. *Clinical Obesity in Adults and Children*, Wiley-Blackwell 2009

68. Wells JC. Thrift: A guide to thrifty genes, thrifty phenotypes and thrifty norms. *Int J Obes (Lond)* 2009;33: 1331-1338

69. Reaven G, Laws J. *Insulin resistance-metabolicsyndrom X*. New York: Humana Press 1999

70. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Steams SC, Smith WCS, Jung RT, Campbell MK, Grant AM. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implication for health improvement. *Health Technol Assess (Electronic Book)* 2004;8(21):1-182. Erişim adresi: http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/001_4/65003/FullReport-hta8210.pdf Erişim tarihi: 22.07.2013.

71. Bayraktar A. Obezite tedavisinde eczacının rolü ve katkısı. Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi 2010;23-24:106-10
72. Akbulut G. Erişkinlerde şişmanlığın diyet tedavisindeki güncel yaklaşımlar ve fiziksel aktivitenin önemi. Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi 2010;23-24:86-90
73. Mercanlıgil SM. Kaybedilen ağırlığın korunması. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism 2003;7(2):39-43
74. Kokino S, Özdemir F, Zateri C. Obezite ve fiziksel tıp yöntemleri. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2006;23(I):47-54
75. Adachi Y. Behavior therapy for obesity. Japon Medical Association Journal 2005;48(11):539-44
76. Foster GD, Makris AP, Bailer BA. Behavioral treatment of obesity. Am J Clin Nutr 2005;82(1):230S-235S
76. Orzano AJ, Scott JG. Diagnosis and treatment of obesity in Adults: an applied evidence-based review. Journal of The American Board of Family Medicine 2004;17(5):359-69
77. Üstünes L. RxMedia Pharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2013
78. Hardie GD, Hawley SA, Scott JW. AMP-activated protein kinase-development of the energy sensor concept. J Physiol 2006;574(1):7-15
79. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. N Engl J Med 2002; 346(8):591-602
80. Görar S, Çulha C, Demir S ve ark. Obezite ve tiroid fonksiyonları. Endokrinolojide Diyalog 2006;3:26-30
81. Reinehr T. Obesity and thyroid function. Mol Cell Endocrinol 2010;316:165-7
82. Douyon L, Schteingart DE. Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion. Endocrinol Metab Clin North Am 2002;31:173-89
83. Kokkoris P, Pi-Sunyer FX. Obesity and endocrine disease. Endocrinol Metab Clin North Am 2003;32:895-914
84. Dietlein M, Kahaly G, Kobe C, et al. Obesity, energy regulation and thyroid function: is borderline elevated TSH-level the cause or secondary phenomenon of obesity. [Article in German] Nuklearmedizin 2008;47:181-7
85. Roti E, Minelli R, Salvi M. Thyroid hormone metabolism in obesity. Int J

Obes Relat Metab Disord 2000;24:113-5

86. Mehta S, Mathur D, Chaturvedi M, et al. Thyroid hormone profile in obese subjects--a clinical study. J Indian Med Assoc 2001;99:260-1, 272

87. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4019-24

88. Sarı R, Balcı MK, Altunbaş A, et al. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. Clin Endocrinol 2003;59:258-62

89. Bhowmick SK, Dasari G, Levens KL, et al. The prevalence of elevated serum thyroid-stimulating hormone in childhood/adolescent obesity and of autoimmune thyroid diseases in a subgroup. J Natl Med Assoc 2007;99:773-6

90. Duntas LH, Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. Thyroid 2013; 23: 646-53

91. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, et al. Investigations of Thyroid Hormones and Antibodies in Obesity: Leptin Levels Are Associated with Thyroid Autoimmunity Independent of Bioanthropometric, Hormonal, and Weight-Related Determinants. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2010; 95: 3965-72

92. Kouidhi S, Berhouma R, Ammar M, Rouissi K, Jarboui S, Clerget-Froidevaux MS, et al. Relationship of thyroid function with obesity and type 2 diabetes in euthyroid Tunisian subjects. Endocr Res 2013; 38: 15-23

93. Topsakal S, Yerlikaya E, Akin F, Kaptanoğlu B, Erürker T. Relation with HOMA-IR and thyroid hormones in obese Turkish women with metabolic syndrome. Eat Weight Disord 2012; 17: 57-61

94. Çiğdem Alkaç, Feray Akbaş, Burak Alkaç, Hanife Usta Atmaca İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Obezitede Tiroid Fonksiyonları. İstanbul, Türkiye JAREM 2014; 2: 74-6

95. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic: Enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. Geneva, 2013. Access to:

www.who.int/iris/bitstream/10665/85380/1/9789241505871_eng.pdf

96. Dabakoglu T, Kukner S, Vicdan K et al. Smoking, drinking and drug use in female adolescent. *Tr J Med Sci* 1993; 19: 157-64
97. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, "Tütün Bağımlılığı İle Mücadele El Kitabı (Hekimler İçin) 2010
98. Dabak Ş. Sigara ve sağlık. In: Tur A; ed. Sigaranın bilimsel yuzu. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004;1-32
99. US Department of Health and Human Services. Preventing tobacco use among young people: a report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, CDC, and National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office of Smoking and Health. Atlanta, Georgia., CDC. 1994
100. Hasan SU. ATS statement-cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1579-80
101. Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am J Med* 1992; 93(1A):22-4
102. Endoh K, Leung FW. Effects of smoking and nicotine on the gastric mucosa: A review of clinical and experimental evidence. *Gastroenterology* 1994;107:864-78
103. Koop CE. The effects of cigarette smoking: Introduction. *Am J Med* 1992; 93(1A):1
104. Rigotti NA. Cigarette smoking and body weight. *N Engl J Med* 1989; 320:899-903
105. Lesmes GR, Donofrio KH. Passive smoking: The medical and economic issues. *Am J Med* 1992; 93(1A): 38-42
106. Fielding JE. Smoking: Health effects and control. *N Engl J Med* 1985; 313:491-8
107. Peto R. Smoking and death: the past 40 years and the next 40. *BMJ* 1994;309:937-9)
108. Murray JL, Lopez AD. The global burden of disease, summary. World Bank Publication, 1996. Ash UK. Smoking Statistics: Illness and Death. Fact Sheet No:2. http://www.ash.org.uk/html/factsheets/html/fact02.html#_edn7; 2003
109. Ash UK. Smoking Statistics: Illness and Death. Fact Sheet No:2. http://www.ash.org.uk/html/factsheets/html/fact02.html#_edn7; 2003

110. US Department of Health and Human Services. A Report of the Surgeon General: The health consequences of smoking. Washington (DC), US Department of Health and Human Services. 1982
111. Fielding JE. Smoking: Health effects and control. *N Engl J Med* 1985; 313:491-8
112. Foster WM, Langenback EG, Bergofsky EH. Disassociation in the mucociliary function of central and peripheral airways of asymptomatic smokers. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:633-9
113. Beck GJ, Doyle CA, Schachter EN. Smoking and lung function. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:149-55
114. Cohen V, Khuri FR. Progress in lung cancer chemoprevention. *Cancer Control* 2003;10:315-24
115. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2001;37:83-92
116. Goksel T, Akkoclu A. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. *Respiration* 2002;69:207-10
117. Kokturk N, Ozturk C, Kırıçoğlu CE. Sigara ve akciğer kanseri. *Solunum* 2004;5:139-45
118. Carbone D. Smoking and cancer. *Am J Med* 1992; 93(1A):13-7
119. Lakier JB. Smoking and cardiovascular disease. *Am J Med* 1992; 93(1A): 8-12
120. Pomerleau OF. Nicotine and central nervous system: Biobehavioral effects of cigarette smoking. *Am J Med* 1992; 93(1A): 2-7)
121. Seyler LE, Fertig J, Pomerleau OF, et al. The effects of smoking on ACTH and cortisol secretion. *Life Sci* 1984; 34:57-65
122. Janzon L, Berntorp K, Hanson M, Lindell SE, Trell E. Glucose tolerance test in middle-aged men. *Diabetologia* 1983;25:86-8
123. Shimokata H, Muller DC, Andres R. Studies in the distribution of body fat. III. Effects of cigarette smoking. *JAMA*. 1989;261(8):1169-73
124. Mackay J, Amos A. Women and tobacco. *Respirology* 2003;8:123-30

125. American Lung Association. RFact Sheet. Women and Smoking. http://www.lungusa.org/tobacco/women_factsheet99.html; 2001
126. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:425-38
127. Heliovaara M, Aho K, Aromaa A et al. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1830-5
128. Christen WG, Glynn RJ, Ajani UA et al. Smoking cessation and risk of age-related cataract in men. *JAMA* 2000;284:713-6
129. Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004;111:1280-7
130. Kadunce DP, Burr R, Gress R et al. Cigarette smoking: risk factor for premature facial wrinkling. *Ann Intern Med* 1991;114:840-4
131. Karakaya A, Tuncel N, Alptuna G, Kocer Z, Erbay G. Influence of cigarette smoking on thyroid hormone levels. *Hum Toxicol* 1987;6:507-9
132. McDonald SD, Walker MC, Ohlsson A, Murphy KE, Beyene J, Perkins SL. The effect of tobacco exposure on maternal and fetal thyroid function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;140(1):38-42
133. Utiger RD. Effects of smoking on thyroid function. *Eur J Endocrinol* 1998;138:368-9
134. Sepkovic DW, Haley NJ, Wynder EL. Thyroid activity in cigarette smokers. *Arch Intern Med* 1984;144(3):501-3
135. Bertelsen JB, Hegedus L. Cigarette smoking and the thyroid gland. *Ugeskr Laeger* 1995; 157(28):4019-22
136. Hegedus L, Karstrup S, Veiergang D, Jacobsen B, Skovsted L, Feldt-Rasmussen U. High frequency of goitre in cigarette smokers. *Clin. Endocrinol (Oxf)*. 1985; 22(3):287-92
137. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders-a metaanalysis. *Eur. J. Endocrinol.* 2002; 146(2):153-6
138. Muller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *New England Journal of Medicine* 1995; 333(15):964-9

139. Tallstedt L, Lundell G, Taube A. Graves' ophthalmopathy and tobacco smoking. *Acta Endocrinologica* 1993; 129(2):147-50
140. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *Journal of the American Medical Association* 1993; 269(4):479-82
141. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann. Intern. Med.* 1998; 129(8):632-5
142. Fukata S, Kuma K, Sugawara M. Relationship between cigarette smoking and hypothyroidism in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J. Endocrinol. Invest.* 1996; 19(9):607-12
143. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931, Ankara 2014
144. Iglesias P, Díez JJ. Hypothyroidism in male patients: a descriptive, observational and cross-sectional study in a series of 260 men. *Am J Med Sci.* 2008; 336(4): 315-20. KAYNAK 2: Levy EG. Thyroid disease in the elderly. *Med Clin North Am.* 1991; 75(1): 151-67
145. Tunbridge WMG, Evered D, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481-93
146. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000; 160(4): 526-34
147. Ceresini G, Lauretani F, Maggio M, et al. Thyroid function abnormalities and cognitive impairment in elderly people: results of the Invecchiare in Chianti study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 89-93
148. Erdoğan MF, Atlı T, Ekinci C, Genç Y, Gökmen H, Erdoğan G. Orta derecede iyot eksikliği olan bir bölgede yaşayan yaşlılardaki tiroid hastalıkları spektrumu ve prevalansı. *Geriatrici* 2002;5: 49-53.
149. Çat H, Öztürk AO, Karadağ B, Özulu B, Altuntaş Y. Altmış yaş altı ve üstü hastaların subklinik hipotiroidi ve metabolik sendrom ilişkisinin değerlendirilmesi. *Akad Geriatrici* 2010; 2: 88-93

150. Takeda K, Mishiba M, Sugiura H, et al. Evaluated reference intervals for serum free thyroxine and thyrotropin using the conventional outlier rejection test without regard to presence of thyroid antibodies and prevalence of thyroid dysfunction in Japanese subjects. *Endocr J* 2009; 56: 1059-66.
151. Özen ÖZ GÜL, Serkan ŞAHİN, Soner CANDER, Bülent GÜL, Oğuz Kaan ÜNAL, Ünsal AKÇALI, Şengül CANGÜR, Nihan ALKIŞ, Ayşenur BAYINDIR, Canan ERSOY, Şazi İMAMOĞLU, Endokrinoloji Polikliniğine Başvuran Hastalarda Tiroid Fonksiyonlarının Yaş ile Olan İlişkisinin İncelenmesi, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 37 (2) 67-70, 2011
152. Levy EG. Thyroid disease in the elderly. *Med Clin North Am.* 1991; 75(1): 151-67
153. Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Pharmacol* 2002;440:85-98
154. Jee-Young Oh, Yeon-Ah Sung, Hye Jin Lee. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in euthyroid young women. *Korean J Intern Med* 2013; 28: 180-6
155. Pearce EN. Thyroid hormone and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 408-13
156. Lars Lönn , Kaj Stenlöf , Malin Ottoson , Anna-Karin Lindroos , Ernst Nyström , Lars Sjöström , Body Weight and Body Composition Changes after Treatment of Hypothyroidism , *The Journal of Endocrinology and Metabolism* 83:4269-4273,1998
157. Sibel Ayık, Melda Apaydın, Saliha Aksun, Galip Akhan, Mithat Bahçeci. Obstruktif uyku apne sendromlu olgularda hipotiroidi, *Dicle Tıp Dergisi*, 2014; 41 (3): 512-517
158. Hüseyin Çat, Ali Osman Öztürk, Berrin Karadağ, Banu Özulu, Yüksel Altuntaş, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye Altmış Yaş Altı ve Üstü Hastaların Subklinik Hipotiroidi ve Metabolik Sendrom İlişkisinin Değerlendirilmesi, *Akad Geriatri* 2010; 2: 88-93
159. Colzani R, Fang SL, Alex S, Braverman LE. The effect of nicotine on thyroid function in rats. *Metabolism* 1998; 47(2):154-7
160. Banerjee KK, Muthu PM. Effect of cigarette smoking on thyroid hormone

homeostasis. Indian J. Med. Res. 1994; 99:74-6

161. Funda ÜSTÜN , Gülay DURMUS ALTUN , Deniz BEDEL , Sükran ÇİFTÇİ , Ömer Necmi YIGİTBASI , Sakir BERKARDA, TEK SEFERLİK SİGARA İÇİMİNİN TİROİD FONKSİYONLARINA ve TİROİD ANTİKORLARINA ETKİSİ, ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2011; 12(2) : 23 – 27

162. Berne, M.R., Levy, N.M., Koeppen M.B., Stanton, B.A. Fizyoloji, 5.baskı, 2008

163. Mastorakos, G., Pavlatou, M. Exercise as a stress model and the interplay between the hypothalamus–pituitary–adrenal and the hypothalamus–pituitary–thyroid axes. Hormone and Metabolic Research. 37: 577–584, 2005

164. Fortunato, R.S., Ignácio, D.L., Padron, A.S., Peçanha, R., Marassi, M.P., Rosenthal, D., Werneck-de-Castro, J.P., Carvalho, D.P. The effect of acute exercise session on thyroid hormone economy in rats. J Endocrinol. 198(2): 347-53, 2008

165. Limanova, Z., Sonka, J., Kratochvil, O., Sonka, K., Kanka, J., Sprynarova, S. Effects of exercise on serum cortisol and thyroid hormones. Experimental and Clinical Endocrinology, 81: 308–314, 1983

166. Krotkiewski, M., Sjo strom, L., Sullivan, L., Lundberg, P.A., Lindstedt, G., Wetterqvist, H., Bjorntorp, P. The effect of acute a chronic exercise on thyroid hormones in obesity. Acta Medica Scandinavica, 216: 269–275, 1984

167. Mustafa AKIL, Ersan KARA, Mürsel BİÇER, Murat ACAT, SUBMAKSİMAL EGZERSİZİN SEDANTER BİREYLERDEKİ TİROİD HORMON METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİ, Niğde Üniversitesi Beden Eğitimi Ve Spor Bilimleri Dergisi Cilt 5, Sayı 1, 2011

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

T4:	Tiroksin, Tetra-iyodo-tironin
T3:	Tri-iyodotironin
GTP:	Guanozin Trifosfat
Gs:	Guanozin Trifosfat Bağlayıcı Protein
TG:	Tiroglobulin
TPO:	Tiroid Peroksidaz
NIS:	Na-I Simporter
TSH:	Tiroid Stimülan Hormon
TSHr:	Tiroid Stimülan Hormon reseptörü
H ₂ O ₂ :	Hidrojen Peroksit
MIT:	Mono-iyodo-tirozin
DIT:	Di-iyodo-tirozin
cAMP:	Siklik Adenozin Monofosfat
IP:	Fosfoinositol
IP ₃ :	İnositol tri-fosfat
DAG:	Diaçilgliserol
TRH:	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TBG:	Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TBPA:	Tiroid Bağlayıcı Prealbümin
RT ₃ :	Reverse T ₃
sT ₃ :	Serbest T ₃
sT ₄ :	Serbest T ₄
IRMA:	İmmuno- radyometrik analiz
RIA:	Radyoimmun analiz
TT ₃ :	Total T ₃
TT ₄ :	Total T ₄
sT ₄ I:	Serbest Tiroksin index
TSHRAb:	TSH reseptör antikoru
TBİ:	TSH'nin reseptörüne bağlanmasını inhibe eden antikoru
TSAb:	TSH reseptörü stimülan antikoru
RAIU:	Radyoaktif İyot Uptake
Tec-99:	Tecnesyum

TEMD:	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
BKİ:	Beden Kitle İndeksi
AF:	Atrial Fibrilasyon
TMNG:	Toksik Multinodüler Guatr
OTN:	Otonom Toksik Nodül
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
TURDEP:	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans Çalışması
TOHTA:	Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması
TEKHARF:	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
BKO:	Bel ve Kalça Çevresi Oranı
AMPK:	5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase
OSAS:	Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu
NHS:	Nurses Health Study
PKOS:	Polikistik Over Sendromu
KYTA:	Küresel Yetişkin Tütün Araştırması
CO:	Karbon Monoksit
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
FEV:	Forced Expiratory Volume
KHDAK:	Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri
KHAK:	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
GH:	Büyüme Hormonu
PRL:	Prolaktin
ROC:	Receiver Operator Characteristics

TABLolar DİZİNİ

		Sayfa No
Tablo 1	(Tiroid hormonlarının transportu ve kinetiği)	19
Tablo 2	(Tiroid hormon konsantrasyonunu etkileyen TBG değişiklikleri)	20
Tablo 3	(TSH, serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri ve hastalık ilişkisi)	25
Tablo 4	(İyot uptake (RAIU) düzeyinin çeşitli durumlar ile ilişki)	28
Tablo 5	(Tirotoksikoz ve hipotiroidide biyokimyasal belirteçler)	29
Tablo 6	(Yetişkinlerde Beden Kitle İndeksi (BKİ)'ye göre obezitenin sınıflandırılması)	40
Tablo 7	(Kronik obezitenin sonuçları)	45
Tablo 8	(Sigara dumanındaki bazı maddeler)	52
Tablo 9	(Sigaranın İlişkili Olduğu Hastalıklar)	55
Tablo 10	(Sigaraya bağlı ölümcül hastalıklar)	56
Tablo 11	(Sigara ile ilişkili akciğer hastalıkları)	57
Tablo 12	(Vakaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı)	66
Tablo 13	(Vakaların cinsiyet ve vücut kitle indeksi dağılımı)	67
Tablo 14	(Vakaların cinsiyet ve bel çevresi dağılımları)	67
Tablo 15	(Vakaların cinsiyet ve tütün kullanım durumu dağılımı)	68
Tablo 16	(Vakaların cinsiyet ve paket yıl olarak tütün kullanım dağılımı)	69
Tablo 17	(Vakaların cinsiyet ve egzersiz yapma durumu dağılımı)	70
Tablo 18	(Vakaların cinsiyet ve tiroid hormon düzeyleri dağılımı)	70
Tablo 19	(Vakaların yaş ve tiroid hormon düzeyleri dağılımı)	71
Tablo 20	(Vakaların beden kitle indeksi ve tiroid hormon düzeyleri dağılımı)	72
Tablo 21	(Vakaların bel çevresi ve tiroid hormon düzeyleri dağılımı)	73
Tablo 22	(Vakaların tütün kullanım durumu ve tiroid hormon düzeyleri dağılımı)	73
Tablo 23	(Vakaların paket yıl olarak tütün kullanım durumu ve tiroid hormon düzeyleri dağılımı)	74
Tablo 24	(Vakaların fizik egzersiz yapma durumu ve tiroid hormon düzeyleri dağılımı)	75

