



SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ VE LEVOTİROKSİN TEDAVİSİ
ALTINDAKİ ÖTİROİT HASTALARDA TİROİT HORMON
SEVİYELERİ İLE İNSÜLİN DİRENCİ VE VÜCUT KİTLE
İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Kasım OKAN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS
2018



**SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ VE LEVOTİROKSİN TEDAVİSİ
ALTINDAKİ ÖTİROİT HASTALARDA TİROİT HORMON
SEVİYELERİ İLE İNSÜLİN DİRENCİ VE VÜCUT KİTLE
İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Kasım OKAN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

SİVAS

2018

ONAY

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza**Üye Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN****Üye Doç. Dr. Şafak ŞAHİN****Üye Dr. Öğretim Üyesi Gülhan DUMAN**

Bu tez, 26.07.17 tarih ve 2017-07/23 Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İlhan ÇETİN**Tıp Fakültesi Dekan V.**



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocalarım Prof. Dr. Füsun GÜLTEKİN ve Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN'a, sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım. Ayrıca; eğitimim boyunca değerli bilgilerini benimle paylaşıp, desteklerini benden esirgemeyen tüm hocalarıma; birlikte çalışmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarıma, intern arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca yardımını hiç esirgemeyen, ilgisini ve önerilerini göstermekten kaçınmayan Endokrinoloji Anabilim Dalı Başkanı kıymetli hocam Dr. Öğretim Üyesi Gülhan DUMAN'a teşekkür ederim.

İstatistiksel değerlendirme ve tezimin yapımı konusunda yardımları için Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğretim Üyesi Ziyet ÇINAR'a teşekkür ederim. Tez çalışmamda bulunduğu katkılarından dolayı Uzm. Dr. Gökmen ASAN ve Dr. Meliha BAYRAM'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme teşekkür ederim. Son olarak çalışmam süresince ihmal ettiğim ama her zaman yanımda olduğunu bildiğim eşime ve oğlum Göktürk'e sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr. Kasım Okan

Sivas, 2018

ÖZET

Subklinik Hipotiroidi ve Levotiroksin Tedavisi Altındaki Ötiroid Hastalarda Tiroit Hormon Seviyeleri ile İnsülin Direnci ve Vücut Kitle İndeksi Arasındaki İlişki

Dr. Kasım OKAN, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Sivas, 2018

Subklinik hipotiroidizm (SH) prevalansı primer hipotiroidiye göre daha yüksektir, yetişkinlerde %4 ile %15 arasında değişir. Hipotiroidi ve SH'li hastalarda insülin direnci ile ilişkili kardiyovasküler hastalık (KVH) gibi bozuklukların arttığı gözlenmiştir. İnsülin direnci tanısında altın standart öglisemik hiperinsülinemik klemp olmakla birlikte uygulanması zor olduğundan, *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) ve *The quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI) gibi matematiksel modeller klinikte daha sık kullanılmaktadır. Bu çalışmaya Sivas Cumhuriyet Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Genel Dâhiliye polikliniklerine 2012-2018 yılları arasında başvuran hastalar dâhil edildi. İnsülin direncini tespit etmek ve aralarındaki ilişkiyi değerlendirmek için QUICKI, HOMA, Aterojenik Plazma İndeks (AIP), trigliserit (TG)/yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol oranı kullanıldı. Çalışmaya 154 SH'li, 94 tedavi altında ötiroid hasta ve 123 sağlıklı kontrol grubu dâhil edildi. SH'li grupta ötiroid hasta gruba benzer şekilde vücut kitle indeksi (VKİ); HOMA ve AIP ile HOMA da AIP ile pozitif korele bulundu. Yine HOMA, QUICKI ile QUICKI de AIP ile negatif korele idi. QUICKI, VKİ ile de negatif korelasyon gösterdi. Çalışmamızda SH'li hastalarda HOMA ile QUICKI arasında anlamlı ve kuvvetli korelasyon olması bu gruptaki hastalarda insülin direncini tespit etmede HOMA ile QUICKI'nin birlikte kullanılabilceğini düşündürmektedir. SH'li hastalarda aterojenik parametreler [kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), insülin] yüksek olduğu için tarafımızca lipit metabolizma bozukluklarının tarama ve tedavisi önerilmektedir.

Anahtar sözcükler: Metabolik sendrom, Tiroit uyarıcı hormon (TSH)

ABSTRACT

The Relationship Between Thyroid Hormone Levels and Insulin Resistance and Body Mass Index, in Euthyroid Patients Undergoing Levothyroxine Treatment and Subclinical Hypothyroidism.

Dr.Kasım OKAN

Department of Internal Medicine. Sivas, 2018

The prevalence of subclinical hypothyroidism is higher than in primary hypothyroidism, ranging from 4 to 15 per cent in adults and is more common in older women. Disorders such as cardiovascular disease associated with insulin resistance have been observed to increase in patients with hypothyroidism and SH. The gold standard for insulin resistance is the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. Because the technique is difficult to apply, *mathematical models such as Homeostasis Model Assessment (HOMA)* and *The quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI)* are used more frequently in the clinic. A retrospective archive was searched for patients admitted to the Departments of Endocrinology and General Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Sivas Cumhuriyet University between 2012-2018. QUICKI, HOMA, Atherogenicity Index Plasma (AIP) was used to detect insulin resistance.

The study included 154 SH, 94 euthyroid and 123 healthy control groups. Body Mass Index (BMI) in subclinical and euthyroid groups; HOMA and AIP showed a positive correlation. AIP positively correlated with HOMA. QUICKI found a negative correlation with BMI and AIP.

In our study, a significant and strong correlation between HOMA and QUICKI in patients with SH suggests that HOMA and QUICKI can be used together in detecting insulin resistance in this group. Because of the high atherogenic parameters (cholesterol, LDL, insulin) in patients with SH, screening and treatment of lipid metabolism disorders are recommended.

Key Words: Metabolic Syndrome, Thyroid stimulating hormone.

İÇİNDEKİLER

ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
KISALTMALAR	x
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tiroit Bezi	4
2.1.1. Anatomi.....	4
2.1.2. Tiroit Hormon Biyosentezi	4
2.1.3. Tiroit Hormon Metabolizması.....	6
2.1.4. Tiroit Hormon Üretiminin Düzenlenmesi.....	8
2.2.1. Kronik Otoimmün Tiroidit.....	10
2.2.2. Endemik Kretenizm	14
2.2.3. Tiroit Ablasyonuna Bağlı Hipotiroidizm	14
2.2.4. İlaça Bağlı Hipotiroidizm.....	15
2.2.5. İnfiltratif Hastalıklara Bağlı Hipotiroidizm.....	16
2.2.6. Santral Hipotiroidizm.....	16
2.2.7. Hipotiroidizm Tedavisi	17
2.3. İnsülin Direnci.....	17
2.3.1. İnsülin Direnci Mekanizmaları	18
2.3.2. İnsülin Direncinin Ölçülmesi	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1.Hastalar ve Kontrol Grubu	23
3.2. İstatistiksel Yöntem.....	24

4.BULGULAR.....	27
5.TARTIŞMA	33
6.KAYNAKLAR	37
EKLER.....	48

Ek 1. Etik Kurul Kararı

Ek 2. Metabolik Sendrom tanı kriterleri.

Ek 3. Kontrol grubunda değişkenler arasındaki ilişki katsayılarının incelenmesi.

Ek 4. Ötiroit hasta grubunda değişkenler arasındaki ilişki katsayılarının incelenmesi.

Ek- 5. Subklinik grubunda değişkenler arasındaki ilişki katsayılarının incelenmesi.



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.1. Hipotiroidi Nedenleri.....	2
Tablo 2.2.1. Tiroit otoantikör prevalansı	12
Tablo 4.1. Hasta gruplarında AMA prevalansı	25
Tablo 4. 2. Hasta gruplarında Anti Tg Prevalansı.....	25
Tablo 4.3. Gruplara ait Yaş ve VKİ ölçümlerinin karşılaştırılması.	26
Tablo 4.4. Kontrol, ötiroid hasta ve subklinik hipotiroidi gruplarının biyokimyasal verileri.	27
Tablo 4. 5. Kontrol, ötiroid hasta ve subklinik hipotiroidi gruplarının insülin direnci değerlendirmeleri.	29

KISALTMALAR

AACE	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği
AİP	: Aterojenik plazma indeksi
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AMA	: Anti mikrozomal antikor
Anti-Tg	: Tiroglobulin antikor
ATP	: Yetişkin Tedavi Paneli
CD4 Th	: Cluster difersansiyasyon T yardımcı
CRP	: C-reaktif protein
CTLA-4	: Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili antijen
D	: Deiyodinaz
D1	: Tip 1 deiyodinaz
D2	: Tip 2 deiyodinaz
D3	: Tip 3 deiyodinaz
DM	: Diyabetes mellitus
EGIR	: İnsülin Direnci Çalışması Grubu
GLUT-4	: Glikoz transporter-4
Hashimoto	: Kronik otoimmün tiroidit
HbA1C	: Glikolize hemoglobin
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA	: Homeostasis Model Assessment
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IFN	: Interferon
IL	: Interlökin
IRS	: İnsülin reseptör substrat
kd	: kilodalton
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MCP	: Monosit kemoatraktan protein
MCT	: Monokarboksilat taşıyıcı
MHC	: Major histocompatibility complex
NCEP	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Sınavı Araştırması
PAİ	: Plazminojen aktivatör inhibitör
PI	: Fosfo inozitid
PKC	: Protein kinaz C
PPAR	: Peroksizom proliferatör-activated reseptör
PTU	: Propiltiyourasil
RAİ	: Radyoaktif iyot
rT3	: Ters T3
SH	: Subklinik hipotiroidi

T2	: Diiodotironin
T3	: Triiodotironin
T4	: Tiroksin
TBG	: Tiroksin bağlayıcı globulin
Tg	: Tiroglobulin
TG	: Trigliserit
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroit uyarıcı hormon
TSHRAb	: TSH reseptör antikör
TTR	: Transtretin
VCAM	: Vasküler selüler adezyon molekül
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ

Hipotiroidizm sık görülen tiroit fonksiyon bozukluğudur. Popülasyonun %2-5'inde görülmekte olup kadınlarda erkeklerden 10 kat daha fazladır. Çoğunlukla tiroit bezinde tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) yapımında azalmaya yol açan bozukluklar nedeniyle meydana gelir. Bu durum, primer hipotiroidizm olarak adlandırılır.

Primer hipotiroidizm artmış TSH sekresyonu ile karakterizedir. Primer hipotiroidizm, tiroit bezinde hasara yol açan veya tiroit hormon biyosentezini etkileyen hastalıklar veya tedaviler sonucu meydana gelir. Tüm dünyada iyot eksikliği en sık hipotiroidizm nedenidir. İyot alımı yeterli olan bölgelerde ise en sık neden kronik otoimmün tiroidittir.

Hipertiroidi, nodüler guatr veya malignite nedeniyle uygulanan cerrahi ve radyoaktif iyot tedavileri sonrası gelişen hipotiroidiler etiyolojide 2. sırayı alır. Amiodaron ve lityum hipotiroidizme neden olan ilaçların başında gelmektedir. Subakut tiroidit ve lenfositik tiroidit geçici hipotiroidiye sebep olabilir. Santral hipotiroidi ise hipotalamus veya hipofiz patolojisi sonucu görülmekle birlikte daha nadirdir (1).

Subklinik hipotiroidizm prevalansı primer hipotiroidiye göre daha yüksektir, yetişkinlerde %4 ile %15 arasında değişir ve yaşlı kadınlarda daha sık görülür. Subklinik hipotiroidizm (SH); yüksek TSH seviyelerinde normal tiroit hormon değerlerinin (T3, T4) varlığı olarak tanımlanır. SH; serum TSH düzeyine göre hafif yükselmiş TSH (4,0-10,0 μ IU/mL) ve daha şiddetli yükselmiş TSH (>10 μ IU/mL) olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir. SH vakalarının yaklaşık %90'ı hafif SH'ye sahiptir. Serum TSH >10 μ IU/mL olan hastalarda hipotiroidi belirtilerinin olmaması durumunda dahi, L-tiroksin, genç hastalar için önerilir (<65-70 yaş). Yaşlı insanlarda SH tanısı koymak için serum TSH'nin yaşa özel laboratuvar referans aralıkları alınmalıdır. Yaşlı kişilerde (80-85 yaşın üzerindeki) serum TSH \leq 10 μ IU/mL ise dikkatle izlenmelidir. Bekle-gör stratejisiyle, genellikle hormonal tedaviden kaçınılmalıdır (2).

Tablo 1.1. Hipotiroidi Nedenleri**Primer Hipotiroidizm**

- Kronik otoimmün tiroidit
- İyatrojenik
 - Tiroidektomi
 - Radyoaktif iyot tedavisi/Radyoterapi
- İyot eksikliği veya fazlalığı
- İlaçlar: Tiyonamidler, lityum, amiodaron, interferon-alfa, interlökin-2, tirozin kinaz inhibitörleri
- İnfiltratif hastalıklar: Fibröz tiroidit, hemokromatozis, sarkoidoz
- Geçici hipotiroidizm
 - Ağrısız (sessiz, lenfositik) tiroidit
 - Subakut granümatöz tiroidit
 - Postpartum tiroidit
 - Subtotal tiroidektomi
 - Graves hipertiroidizmi için RAİ tedavisini takiben
 - Ötiroid hastalarda süpresif dozlarda tiroit hormonunun geri çekilmesinin ardından
- Konjenital tiroit agenezi, disgenez veya hormon sentez defekti

Santral Hipotiroidizm

- TSH eksikliği
- TRH eksikliği

Tiroit hormon direnci

TSH: Tiroit uyarıcı hormon, TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon,

RAİ: Radyoaktif iyot

İnsülin direnci, normal insülin konsantrasyonlarına subnormal biyolojik yanıt olarak tanımlanabilir. En sık neden santral obezite iken normal kilolu kişilerde de görülebilir. Diyabet tedavisinin nadir bir komplikasyonu olmaktan ziyade insülin direnci, aşağıdakiler de dahil olmak üzere çeşitli bozuklukların bir bileşeni olarak

kabul edilmektedir:

- İnsülin reseptörüne karşı otoantikor olan tip B sendromu ve insülin-reseptör mutasyonları olan *leprechaunism* ve lipodistrofik durumlar (3).

- Bozulmuş glikoz toleransı ve tip 2 diyabetes mellitus (DM).

- Sekonder insülin direncine neden olan obezite, stres, enfeksiyon, üremi, akromegali, glukokortikoid fazlalığı ve hamilelik.

- Hiperinsülineminin mekanizmasının bilinmediği metabolik sendrom, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı ve polikistik over sendromu gibi (4).

İnsülin direnci tanısında altın standart öglisemik-hiperinsülinemik klemp olmakla birlikte, bu tekniğin uygulanması zor *olduğundan Homeostasis Model Assessment* (HOMA) ve QUICKI gibi matematiksel modeller klinikte daha sık kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle, açlık plazma insülini ve glikoz kullanılarak insülin direnci hesaplanabilmektedir.

Obezite [artmış VKİ ve/veya abdominal obezite (artmış bel çevresi)], artmış kan basıncı, artmış açlık glikozu ve trigliserit düzeyleri ile düşük HDL metabolik sendromun varlığını düşündürmektedir. Metabolik sendrom, insülin direnci ile çok yakından ilişkilidir (5).

Tiroit hormon eksikliği, tüm dokuları etkiler. Bazı çalışmalar insülin duyarlılığı ile tiroit hormonu seviyeleri arasında korelasyon göstermektedir fakat tam tersi sonuçlar da mevcuttur. Tavşanların metimazol ile hipotiroit yapıldığı bir çalışmada insüline glisemik cevabın değişmediği savunulurken ratların propiltiourasil (PTU) ile hipotiroit yapıldığı bir diğer çalışmada kas ve yağ dokusunda glikoz kullanımının azaldığı, hipotiroidizmin azalmış insülin cevabı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda da hipotiroidizm ile insülin direnci arasındaki ilişki konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir (6). Bu nedenle de büyük ilgi görmektedir. Bu çalışmada SH ve levotiroksin tedavisi altındaki ötiroid hastaların tiroit hormon seviyeleri ile insülin direnci ve VKİ arasındaki ilişkinin ortaya çıkarılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroit Bezi

2.1.1. Anatomi

Tiroit bezi, trakeaya lateral suspensör ligament veya Berry'nin ligamenti olarak bilinen bağ dokusunun birleşmesiyle bağlanır. Bu bağ tiroit loblarının her birini trakeaya bağlar. Tiroit bezi, normal yetişkinlerde 10 ile 20 gram ağırlığındadır (7).

2.1.2. Tiroit Hormon Biyosentezi

Hipotalamustan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofiz bezinden de TSH salgılanması tiroit bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ilk basamakları oluştururlar.

TSH hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diurnal varyasyon ile salgılanır. Sabahın erken saatleri ve akşamın geç saatlerinde pik yaparken, gün ortası ve akşamın erken saatlerinde düşük TSH konsantrasyonları olur. Bu değişkenlikler TSH ölçümlerinde normal dışı değerlere neden olmazlar. Tiroit bezinde hormon üretimi, tiroit bezine iyot alımı ve tiroit bezinin büyümesi, TSH'nin tiroit bezi üzerindeki etkilerine bağlıdır.

Tiroit bezinde T4 ve T3 sentezi bezin içinde olur. T4 sekrete edilen ana üründür ve rölatif olarak inaktiftir. Biyolojik olarak aktif ürün olan T3'ün %80-85'i, T4'den 5'-monodeiodinaz enzimi ile periferde meydana gelir. Dolaşımdaki T4'ün tamamı, T3'ün %15-20'si tiroit bezinde üretilir (8).

İyot, normal tiroit fonksiyonu için gereklidir. Önerilen günlük iyot alımı: 0 ile 6 aylık bebekler için 110 mcg; 7 ile 12 aylık bebekler için 130 mcg; 1 ile 8 yaş arası çocuklar için 90 mcg; 9 ile 13 yaş arası çocuklar için 120 mcg gerekir. Ergenler ve yetişkinler için 150 mcg; hamile kadınlar için 220 mcg; emziren kadınlar için 290 mcg günlük iyot alımı gerekir. İyot eksikliği idrar iyot atılımı ile tanımlanır; hafif iyot eksikliği, 50 ile 99 mcg/L; ılımlı iyot eksikliği, 20 ile 49 mcg/L ve şiddetli iyot eksikliği, <20 mcg/L olarak sınıflandırılır (8). Tiroit bezine iyot transportu kimyasal ve elektriksel gradiyente karşı tiroit folliküler hücrelerine olur. İyodun taşınması sodyumun taşınmasına bağlıdır, enerji bağımlı ve doyurulabilen ve oksidatif metabolizmayı gerektiren bir işlemdir. Sodyum iyot taşıyıcısı, tiroit folliküler

hücrelerin bazolateral membranında yer alan intrinsik bir transmembran proteindir. Perklorat ve perteknetat gibi diğer iyonlar da aynı mekanizma ile tiroit içine nakledilir ve bu nedenle, iyodür naklinin yarışmalı inhibitörleridir. Tiroit folliküler hücrelerindeki iyodür, apikal hücre membranı ile kaynaşmış ekzositotik keseciklerdeki iyodid-klorür taşıyıcısı olan pendrin tarafından hücrelerin apikal yüzeyine hızla yayılır. Bu keseciklerde iyodid hızla oksitlenir ve tiroglobulinin tirozil kalıntılarında birkaçı ile kovalent olarak bağlanır. İyodürün oksidasyonu, hidrojen peroksit gerektiren bir reaksiyonda tiroit peroksidaz tarafından katalize edilir. Bu enzim, tiroglobulinin tirozin kalıntılarının yaklaşık %10'unun iyodinasyonunu katalize eder (9).

T4, iki diiodotirozin kalıntısı ve T3 bir monoiodotirozin ve bir diiodotirozinin birleştirilmesiyle oluşturulur. Bu reaksiyonlar tiroit peroksidaz tarafından katalize edilir. Tiroglobulin, 660 kilodalton (kd) büyüklüğünde glikoproteindir. Tiroit folliküllerinin lümeninde bulunur. Endoplazmik retikulumda sentezlenip glikozile edilir ve daha sonra apikal hücre membranı ile kaynaşan ekzositotik keseciklere eklenir. Tirozin kalıntıları sadece o zaman iyodidir ve T4 ve T3'ü oluşturmak üzere birleştirilir. Birleştirme işlemi rastgele değildir. T4 ve T3, benzersiz aminoasit sekansları olan tiroglobulin molekülünün belli bölgelerinde oluşur. Normal tiroglobulin; yaklaşık altı molekül monoizotirozin, 4 diiodotirozin, iki tane T4 ve T3'ün 0,2'sini içerir. Her gün yaklaşık 100 mcg tiroglobulin tiroidden salınır. Bu, her gün salgılanan 100 mcg T4 verecek şekilde hidrolize edilmesi gereken küçük bir miktardır (10).

Tiroit hormonunun deiyodine edilmesinde 3 adet iyodotironin deiyodinaz (D) aracılık eder. Karaciğerde eksprese edilen ancak aynı zamanda böbrek, tiroit ve hipofizde bulunan tip I deiyodinaz (D1); Merkezi sinir sistemi, ön hipofiz, kahverengi adipoz doku ve plasentada bulunan tip 2 deiyodinaz (D2); Merkezi sinir sistemi, plasenta, deri ve fetal dokuda bulunan tip 3 deiyodinazdır (D3) (11).

Üretilen T3'ün yaklaşık %80'i, tiroit dışı dokuda T4'ün 5'-deiyodinasyonu ile oluşur. Serumda tiroit dışında üretilen T3'ün yaklaşık %65'ine D2 ve %35'ine D1 katkıda bulunur (12).

D genlerindeki polimorfizmlerin tanımlanması, klinik öneme sahip olduğunu kanıtlayabilir. Örneğin, D1'deki tek bir nükleotid polimorfizminin (Örn., rs2235544) D fonksiyonunu arttırdığı görülmektedir, bu da T4 alan hastalar dahil olmak üzere hastalarda serbest T3/serbest T4'ün daha yüksek oranlarına neden olmaktadır. D2'deki bir polimorfizm (Örn., rs225014), düşük T3 konsantrasyonları ve tedavi edilen hipotiroidili hastalarda psikolojik iyileşme ile ilişkili olabilir. Aynı polimorfizm mental retardasyon, düşük zekâ katsayısı ve nörodejeneratif süreçlere katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (13).

D'lar selenoproteinlerdir ve tiroit dokusunda gram başına vücudun diğer herhangi bir dokusundan daha fazla selenyum bulunur. Selenyum eksikliğinin normal tiroit fonksiyonuna etkileri iyi tanımlanamamıştır; bununla birlikte, selenyum eksikliğinin hem otoimmün tiroit hastalığını hem de endemik kretinizmi şiddetlendirdiği gösterilmiştir (14).

2.1.3. Tiroit Hormon Metabolizması

T4 ve T3 üretim ve metabolizmasında hem nicelik hem de nitelik olarak önemli farklılıklar vardır. T4'ün üretim hızı günde 80 ile 100 mcg'dir (100 ile 130 nmol). Bunların hepsi tiroide üretilir. T4'ün ekstratroidal havuzu, çoğu hücre dışı olup 800 ile 1000 mcg'dir (1000 ile 1300 nmol). T4 günde yaklaşık %10 oranında azalır. %40'ı T3 ve %40'ı ters T3 (rT3) oluşturmak için yaklaşık %80'i deiyodine olur. Kalan %20'si, glukuronid ve sülfat ile konjuge edilir, deamine edilir ve *tetraiyodotiroasetik asit (tetrac)* oluşturmak için dekarboksile edilir veya ikiye ayrılır.

T4'ün T3'e deiyodinasyonunun artması biyolojik aktivitenin artmasına yol açar, ancak T4'ün diğer metabolitleri biyolojik olarak inaktiftir. T4'ün T3'e dönüşümü ekstratroidal dokularda düzenlenir, böylece T3'ün üretimi hipofiz-tiroit fonksiyonundaki değişikliklerden bağımsız olarak değişebilir. T3'ün çoğu (%80) T4'ün ekstratroidal deiyodinasyonu ile üretilirken kalanı tiroit tarafından üretilir. Toplam üretim oranı günde 30 ile 40 mcg'dir. Ekstratroidal T3 havuzu, çoğu hücre içi olmak üzere, yaklaşık 50 mcg'dir. T3 çoğunlukla deiyodinasyon ile parçalanır, T4'ten çok daha hızlıdır (günde yaklaşık %75). rT3'ün üretim hızı günlük olarak 30 ile 40 mcg olup hemen hemen hepsi T4'ün ekstratroidal deiyodinasyonu ile sağlanır (15).

T4 ve T3 sırasıyla rT3 ve T2 oluşturmak için iç halka deiyonasyonu (5'-deiyodinasyon) ile inaktive edilir. T2 ayrıca rT3'ün dış halka deiyonasyonu ile üretilir. T2 ve diğer iyodotironaminler (Örn., 3-iyodotironamin), serumda immünolojik yöntemlerle tespit edilebilir. T4'ün %99,95'inden fazlası ve T3'ün %99,5'i çeşitli serum proteinlerine, tiroksin bağlayıcı globuline (TBG), transtiretin, albümin ve lipoproteinlere bağlıdır (16).

T4'ün, yaklaşık %75'i TBG'ye, %10'u TTR'ye, %12'si albümin ve %3'ü lipoproteinlere bağlanır. Serumda T4'ün yaklaşık %0,02'si veya 2 ng/dL'si (25 pmol/L) serbesttir. T3'ün, yaklaşık %80'i TBG'ye, %5'i TTR'ye ve %15'i albümin ve lipoproteinlere bağlanmıştır. Serumda T3'ün yaklaşık %0,5'i veya 0,4 ng/dL'si (6 pmol/L) serbesttir. Serumdaki T4 ve T3'ün neredeyse tamamı bağlı olduğundan, bağlayıcı proteinlerin, özellikle TBG'nin serum konsantrasyonlarındaki değişikliklerin, serum total T4 ve T3 konsantrasyonları ve T4 ve T3'ün fraksiyonel metabolizması üzerinde büyük bir etkisi vardır. Bununla birlikte, serbest hormon konsantrasyonlarını veya T4 ve T3'ün mutlak metabolizma oranlarını değiştirmezler.

TBG, karaciğerde sentezlenen ve T4 için bir bağlanma bölgesine sahip 54 kd'lik glikoproteindir. TBG'nin T4'e olan ilgisi T3'e göre çok daha yüksektir. Serumdaki TBG'nin sadece yaklaşık üçte biri normalde T4 içerir (17). Serumdaki T4'ün sadece yaklaşık %12'si albümine bağlı olduğundan serum albümin konsantrasyonlarındaki değişiklikler serum T4 konsantrasyonları üzerinde çok az etkiye sahiptir. Lipoproteinlerden ise esas olarak yüksek dansiteli lipoproteinlerin apoprotein A1 bileşeni, serumda T4 ve T3'ün küçük bir miktarını bağlarlar.

T4 ve T3 çoğu organın hücrelerine taşıyıcı aracılı nakil ve difüzyon yoluyla girerler (18). Monokarboksilat taşıyıcılar (MCT); MCT8 ve MCT10, T4 ve T3'ün (ayrıca rT3 ve T2) taşınmasında rol oynarlar. MCT8'deki mutasyonlar şiddetli bir nörolojik sendromla (*Allan-Herndon-Dudley* sendromu) sonuçlanır (19).

Nükleer reseptörler, tiroit hormonunun fizyolojik etkilerine aracılık eder (20). Sitolik T3, çekirdeğe yayılır ve daha sonra kromatin lokalize reseptörlerine bağlanır. Nükleer reseptörlere T3'ün afinitesi T4'den çok daha fazladır. Alfa ve beta olmak üzere iki T3 nükleer reseptörü vardır. Beta-1 ve beta-2 reseptörleri sırasıyla beyin, kalp, karaciğer ve böbreklerde ve hipofiz ve hipotalamik dokuda konsantre

edilir (21).

Nükleer reseptörlerin artışına değişken bir doku yanıtı vardır. Hipofizde ve kalpte, T3 ile nükleer alanların artan doluluk oranı ve yanıt arasında doğrusal bir korelasyon bulunurken, diğer dokularda, reseptör miktarını arttırmak, doğrusal olmayan cevaplarla sonuçlanır. İkincisinin bir örneği olarak, karaciğerde T3 reseptör doluluk oranının %50'den %100'e çıkması, bazı enzimlerin sentezlenme oranında 10 katlık bir artışa neden olur. Hipofiz ve karaciğer gibi T3'e en duyarlı olan dokular, dalak ve testis gibi daha az duyarlı dokulara göre daha fazla T3 nükleer reseptörü içerir. Ayrıca, T3, mRNA'ların bazı dokulardaki nükleer reseptörün farklı formları için üretimini düzenler. Hayvanlarda, hepatik T3 nükleer reseptör içeriği açlık, diyabet, üremi ve kısmi hepatektomi ile azalır. Bu değişiklikler, insanlarda meydana geldiyse, tiroit dışı hastalığı olanlarda T3'ün etkisini sınırlayacaktır (22).

2.1.4. Tiroit Hormon Üretimini Düzenlenmesi

Tiroit hormon üretimi iki şekilde düzenlenir. T4 biyosentezi ve T3 salgılanması TSH ile düzenlenir. TSH salgılanması T4 ve T3 tarafından inhibe edilir ve TRH ile uyarılır. T4'ün T3'e ekstrasitroidal dönüşümünün düzenlenmesi; beslenme, hormonal ve hastalık gibi faktörler ile ilişkilidir.

TSH, anterior hipofizden sentezlenen ve salgılanan 28 kd'lik glikoproteindir. Nonkovalent bağlı alfa ve beta alt birimlerinden oluşur ve yaklaşık %15 karbonhidrat içerir. Alfa alt birimi, lüteinizan hormon, follikül uyarıcı hormon ve koryonik gonadotropininki ile aynıdır. Aksine, beta alt birimi benzersizdir ve bu nedenle hormonun biyolojik özgülüğünü belirler. Normal deneklerde TSH sekresyon oranı 75 ile 150 μ IU/gün (15 ile 30 mcg/gün) arasında değişmektedir. TSH sekresyonu pulsatildir ve serum TSH konsantrasyonları geç saatlerde gündüze göre %50-100 daha yüksektir (23).

TSH sekresyonu serum T4 ve T3 konsantrasyonlarında çok küçük artışlarla inhibe edilir ve serum T4 ve T3 konsantrasyonlarında çok küçük düşümlere yanıt olarak artar. TSH sekresyonunun bu çok sıkı kontrolünün bir sonucu olarak, tiroit hormonu sekresyonu çok dar sınırlar içinde tutulur. Önemli bir istisna, nontiroidal hastalığı olan hastalarda ortaya çıkan serum T3 konsantrasyonlarındaki azalmanın, TSH salgılanması üzerinde çok az etkiye sahip olmasıdır. Bunun nedeni muhtemelen T4'ün hipotalamus ve hipofiz bezinden diğer birçok dokudaki nükleer T3 içeriğine

daha fazla katkıda bulunmasıdır (24). T4 ve T3, hem TSH hem de TRH'nin sentezini ve salınmasını inhibe eder (24).

Serum TSH konsantrasyonları, hipotiroidili hastalara 400 ile 500 mcg T3 veya T4 dozunun uygulanmasından birkaç saat sonra azalır; düşük dozların etkisi ise oldukça yavaştır. TSH sekresyonunun maksimum inhibisyonu, tepe serum T4 veya T3 konsantrasyonlarından daha sonra ortaya çıkar. Normal dozlarda T3, hipotiroidili hastalarda serum TSH'sini yaklaşık bir haftada normale düşürür, ancak T4'e verilen yanıt daha yavaştır. Kronik olarak verildiğinde, T3'ün TSH sekresyonunun bir inhibitörü olarak potansi, T4'ünkünden yaklaşık üç kat daha büyüktür. Tersine, hipotiroidili hastalarda T4 veya T3 tedavisinin kesilmesinden 10-14 gün sonra serum TSH konsantrasyonları normalin üst sınırlarına çıkar (25).

TRH, fosfolipaz C-fosfoinositid yolunun reseptör aracılı aktivasyonu yoluyla TSH salgısını uyarır, bu da hücre içi depolama alanlarından kalsiyumun harekete geçirilmesini uyarır. Kronik TRH stimülasyonu ayrıca TSH'nin sentezini ve glikosilasyonunu artırır; ikinci olarak, TSH'nin biyolojik aktivitesini artırır. TRH sekresyonu muhtemelen pulsatildir (26).

Ekzojen TRH uygulaması, normal kişilerde ve hiperprolaktinemi olan çoğu hastada prolaktin salınımını uyarır ve normal yaşlı kişilerde ve akromegali, kronik karaciğer hastalığı ve DM hastalarında büyüme hormonu salgılanmasını uyarır. TSH sekresyonunu etkileyen diğer faktörler arasında somatostatin, dopamin ve glukokortikoidler bulunur. Somatostatin ve uzun etkili analog oktreotid infüzyonları serum TSH konsantrasyonlarını azaltır. Oktreotid ile uzun süreli tedavi alan hastalar hipotiroidiye dönüşmezler (27). Somatostatin içeriğini azaltan hipotalamik lezyonları olan hayvanlarda TSH sekresyonu artar, bu da somatostatinin TSH sekresyonunun fizyolojik olarak önemli bir inhibitörü olabileceğini düşündürmektedir. Dopamin infüzyonları, dakikada 1 mcg/kg ve daha fazla dozda serum TSH konsantrasyonlarında hızlı bir düşüşe neden olur; Bu nedenle, dopamin alan yoğun bakım ünitesindeki hastalarda serum TSH konsantrasyonları genellikle düşüktür. Tersine, serum TSH konsantrasyonları, metoklopramid gibi dopamin antagonistlerinin verilmesinden sonra yükselir. Somatostatin gibi dopamin, TSH sekresyonunun fizyolojik olarak önemli bir inhibitörü olabilir. Ayrıca glukokortikoidler de TSH sekresyonunu inhibe eder. Pulsatil TSH sekresyonunu

çoğunlukla azaltırlar, bu da TRH sekresyonunu inhibe ettiklerini gösterir. Buna karşın kortizol üretimindeki düşüşler, serum TSH konsantrasyonlarında geçici bir artışa neden olur (28).

2.2. Hipotiroidizm

Hipotiroidizm en sık görülen klinik tiroit fonksiyon bozukluğudur. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme Sınavı Anketi (NHANES) III, bilinen tiroit hastalığı olmayan 13.344 kişi veya tiroit hastalığı öyküsü olan ailelerde, serum TSH, T4, tiroglobulin antikoları (Anti-Tg) ve AMA ölçümleri ile aşağıdaki sonuçlar elde edilmiş (28):

- Hipotiroidizm %4,6 oranında (%0,3 aşikâr ve %4,3 subklinik),
- Hipertiroidizm %1,3 oranında (%0,5 aşikâr ve %0,7 subklinik),
- Serum AMA konsantrasyonları %11 oranında yüksek bulunmuştur.

2.2.1. Kronik Otoimmün Tiroidit

Hipotiroidizmin dünyanın iyot yeterli alanlarındaki en yaygın nedeni, tiroit dokusunun hücre ve antikor aracılı yıkımının neden olduğu kronik otoimmün tiroidittir (Hashimoto) (29). Guatr ve atrofik olmak üzere iki varyanta sahiptir. Bunlar, tiroit bezinin lenfositik infiltrasyonu, fibrozisi ve tiroit bezi hiperplazisi derecesine göre farklılık gösterir ancak patofizyolojisinde farklılık göstermez. Hashimoto tiroiditi temel olarak yaklaşık 7/1'lik bir cinsiyet oranı olan bir kadın hastalığıdır; çocuklarda da görülebilir. Hashimoto tiroiditinin varyantı olup her ikisi de geçici olan ancak yıllar sonra tiroit yetmezliği ile takip edilebilen tiplerine sessiz (veya ağrısız) tiroidit ve postpartum tiroidit gibi isimler verilmiştir. Hafif (subklinik) hipotiroidizmi olan ve TSH'de hafif artışlar ve tiroit antikolarının varlığı görülen hastalar arasında, aşikâr hipotiroidizm yılda yaklaşık yüzde 5 oranında görülür (30).

Kronik otoimmün tiroiditte hem hücresel hem de humoral faktörler tiroit hasarına ve hipotiroidiye katkıda bulunabilir. Sitotoksik T hücreleri doğrudan tiroit hücrelerini tahrip edebilir. Ek olarak, kronik otoimmün tiroiditi olan hastaların yüzde 90'ından fazlasında yüksek serum tiroglobulin, tiroit peroksidaz veya tiroit Na/I taşıyıcısına karşı otoantikor bulunur. Pek çok hastada TSH reseptörü üzerindeki TSH

aktivitesini bloke eden veya tiroit hücrelerine sitotoksik olan antikorlar vardır (31).

İntratiroidal lenfositler hem T hem de B lenfositlerdir. T hücreleri ve plazma hücreleri, tiroit follikülü içindeki folliküler hücreler arasında görülebilir. Buna "peripolez" fenomeni adı verilir. Lokal kemokinlerin önemini gösteren, intratiroidal germinal merkezlerin ve lenf damarlarının gelişmesi ile ilgili yeni bir anlayış da mevcuttur (32).

Otoimmün olayların patogeneğinde ilk olarak antijenler, hücreler tarafından alınarak MHC Class II moleküllerle kompleks oluşturup T hücre antijen reseptörlerine bağlanırlar. Bu bağlanma T hücre aktivasyonuna ve sitokin salınımına yol açar. Birçok antijen sunan hücre MHC class II molekülleri ve kostimulatör moleküllere sahiptir. Normal tiroit hücreleri class II moleküller eksprese etmez iken kronik otoimmün tiroiditte eksprese ederler. Normal tiroit epitel hücreleri, Fas dahil olmak üzere çeşitli ölüm reseptörlerini eksprese eder. Fas ligand-Fas sinyalizasyon sisteminin aktivasyonu, Hashimoto tiroiditin folliküler hücre yıkım karakteristiğine katkıda bulunabilir. Otoimmün tiroiditte, tiroit folliküler hücreler, fonksiyonel Fas ve aynı zamanda Fas ligandını, antijen sunan hücrelerden ve Th1 hücrelerinden[Örn., Interlökin-1 (IL-1)] sitokin uyarımı ile eksprese etmeye teşvik edilir. Buda apoptozise neden olabilir (33).

Antijen tarafından Cluster difersansiyasyon T yardımcı (CD4 Th1) lenfositleri uyarıldığında, interlökin-2 (IL-2) interferon gama ve tümör nekroz faktörü-beta salgılar. Th2 hücreleri, antijenler tarafından uyarıldığında, IL-4 ve IL-5 salgılar. Hashimoto tiroiditi olan hastaların tiroit dokusunda her iki T hücre türü bulunur, ancak Th1 hücreleri baskındır (34).

Hashimoto tiroiditi olan hastaların neredeyse tamamı Tg ve tiroit peroksidaza karşı yüksek antikor konsantrasyonlarına sahiptir. Bu antikorlar, genellikle daha düşük konsantrasyonda olmasına rağmen, Graves hastalığı dahil olmak üzere diğer tiroit hastalıkları olan ve tiroit disfonksiyonunun klinik veya biyokimyasal bulguları olmayan ancak muhtemelen hafif bir tiroidite sahip olan birçok hastada bulunur.

Tablo 2.2.1. Tiroit otoantikör prevalansı (35).

Grup	TSHRAb (IU/L)	Anti-Tg (IU/mL)	AMA (IU/mL)
Genel populasyon	0	5-20	8-27
Graves Hastalığı	80-95	50-70	50-80
Otoimmün tiroitit	10-20	80-90	90-100
Otoimmün tiroititli hasta yakını	0	30-50	30-50
Gebe	0	14	14

TSHRAb: TSH reseptör antikör, Anti-Tg: Tiroglobulin antikör, AMA: Anti mikrozomal antikör

Ortalama olarak, tüm kadınların yüzde 20'si kadarı rapor edilen farklı analizlere bağlı olarak bu tür antikörlere sahip olabilir. Antikörlar poliklonaldır (35) ve genellikle immünoglobulin G1 (IgG1) veya IgG3 antikörlarıdır, ancak herhangi bir alt sınıfta olabilirler ve bu nedenle komplemanları (esas olarak IgG1 ve IgG3) sabitleme ve plasentadan geçme yetenekleri değişir (36). Serum AMA seviyeleri kronik otoimmün tiroititli hastalarda hastalığın aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. AMA kompleman ile fikse olarak tiroisitlere bağlanıp in vitro olarak onları öldürür ve in vivo olarak hipotiroidizm gelişmesine bu şekilde neden oldukları düşünülmektedir. Kolloidin majör protein bileşeni olan ve tiroit folliküllerinde depolanan Tg'ye karşı oluşan anti-Tg, otoimmün tiroit hastalıklarında sıklıkla bulunmaktadır. Anti-Tg'lerin biyolojik etkilerinin olmaması patojenik rol oynamadıklarını düşündürmektedir. Bunun önemli bir göstergesi, sağlıklı bireylerde ve monoklonal gamopatisi olan kişilerde de yüksek seviyede anti-Tg bulunmasıdır. Kronik otoimmün tiroititli hastalarda serum anti-Tg konsantrasyonu ile hastalık aktivitesi arasında ilişki saptanmasa da bu hastalarda anti-Tg'lerin oligoklonal olması gibi bazı kanıtlar da kronik otoimmün tiroitit gelişiminde rolü olabileceğini göstermektedir. Otoimmün tiroit hastalığı olanlarda AMA pozitifliği, anti-Tg pozitifliğine oranla daha sıktır. Ayrıca, bazı hastalarda serum anti-Tg normal olsa da AMA yüksek saptanabilir, bunun tersi ise nadiren söz konusudur. Bu nedenle, AMA varlığı tiroit otoimmünitesinin daha sensitif bir ölçütüdür ve tanıda esas yardımcı

belirteçtir (37).

Serum antitiroit antikorları, aşikâr primer hipotiroidizm olan hastalarda rutin olarak ölçülmemelidir; çünkü hemen hemen hepsinde kronik otoimmün tiroidit vardır. Bununla birlikte, AMA subklinik hipotiroidizm veya ağrısız (sessiz) tiroidit veya postpartum tiroiditi olan hastalarda kalıcı aşikâr hipotiroidizme ilerleme olasılığını tahmin etmek için yararlı olabilir. Otoimmün hastalıklar genelde genetik ve genetik olmayan faktörlerin etkisiyle T-hücre toleransında bozulma sonucu ortaya çıkar. Kronik otoimmün tiroiditte genetik faktörlerin yanında seks steroidleri (kadınlarda daha sık), stres, enfeksiyöz ajanlar, diyetle iyot alımı, ilaçlar (IFN-alfa, IL-2, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör, lityum), radyasyon sorumlu tutulmaktadır (38).

Hashimoto tiroiditine genetik yatkınlık olduğu ve son yıllarda özellikle bu rahatsızlığın yatkınlık genleri ve genel olarak otoimmün tiroit hastalığı ile ilgili olduğu bilinmektedir (39). Hashimoto tiroiditi için genetik yatkınlık kanıtı aşağıdaki gözlemleri içerir:

- Ailelerde, bazen tek başına ve bazen Graves hastalığıyla birlikte hastalıklar kümelenmektedir.
- Kardeşlerde rekürrens riski >% 20'dir.
- Monozigotik ikizlerde uyum oranı, rekombinasyon sırasında T hücre reseptörü ve antikor V genlerinin rastgele kombinasyonlarına rağmen %30 ile 60'tır (40).
- Down sendromu ve Turner sendromu olan hastalarda artmış sıklıkta görülür.
- DR3 gibi belirli insan lökosit antijeni (HLA) alelleri ve DR3 aminoasit bağlayıcı cebinde arjinin 74'ün varlığı ile ilişkili bir birliktelik olması vardır (risk %4-5) (41).
- T hücre aktivasyonunda rol oynayan bir T hücre yüzey molekülü olan sitotoksik T-lenfositle ilişkili antijen 4 (CTLA-4) için gen de dahil olmak üzere az sayıda immün ilişkili genin belirli alellerine bağlantı vardır (42).
- Tg geni, otoimmün tiroit hastalığıyla ilişkili bulunmuştur ve farklı immün reaktivitesi olan Tg formlarının kodlanması gösterilmiştir.

Kronik otoimmün tiroiditli hastalarda tiroit hormon salınımındaki azalmanın

hızı yavaştır. Subklinik hipotiroidizm ve yüksek AMA konsantrasyonu bulunan hastalarda aşikar hipotiroidizme gidiş yılda %5 bulunmuştur. Tiroit hormon tedavisi ile 2 yılda tiroit hacminde %30'a varan azalma sağlanabilir. Serum AMA ve anti-Tg konsantrasyonları ise tedavi süresince azalabilir veya değişmeyebilir (43).Kronik otoimmün tiroidit ile tiroidin primer B hücreli lenfoması arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Diğer tiroit kanserlerinin kronik otoimmün tiroidit zemininde arttığına dair kanıt bulunmamaktadır. Kronik otoimmün tiroidit, Tip 1 ve Tip 2 otoimmün poliglandüler sendrom başta olmak üzere birçok otoimmün kökenli hastalıkta daha sık görülmektedir.

2.2.2. Endemik Kretinizm

Endemik kretinizm, endemik guatr ve ciddi iyot eksikliği ile karakterize klinik olarak belirgin mental retardasyon, büyüme geriliği, sağrlık, motor aktivite bozukluğu, spastik veya ataksik yürümenin görüldüğü bir durumdur. Bu kretinizm nörolojik ve miksödem tiplerine ayrılmaya yol açmıştır:

- Nörolojik kretinizm, zihinsel engellilik, sağrlık, mutizm, yürüyüş bozuklukları ve spastisite olmasına rağmen hipotiroidizm olmayabilir. Bu durumun erken gebelikte annedeki hipotiroidizmden kaynaklandığı, yenidoğanda yeterli iyot alımına bağlı olarak da ötiroid durumun oluştuğu düşünülmektedir.

- Miksödematöz kretinizm, zihinsel engellilik, kısa boy ve hipotiroidizm ile karakterizedir. Gebelikte ağırlıklı olarak geç ve doğumdan sonra devam eden iyot eksikliği ve tiroit hasarı sonucu olduğu düşünülmektedir.

Bu iki sendrom çok fazla örtüşür. Her ikisi de yeterli iyot alımı ile önlenbilir (44).

2.2.3. Tiroit Ablasyonuna Bağlı Hipotiroidizm

Radyoaktif iyot, Graves hipertiroidizminin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İyot eksikliği olmayan bölgelerde hipotiroidizmin ikinci en sık nedenidir. Radyoaktif iyottan sonra, tüm hastalar hipotiroidizm veya persistan hipertiroidizm için izlem gerektirir. Hastaların yaklaşık %10 ile 20'sinde ilk radyoaktif iyot tedavisi başarısızdır. Çoğu hastada 4-10 haftada tiroit fonksiyon testleri normalleşir (45).Tedaviden sonraki ilk yıl içinde hipotiroidi olan Graves

hastalığına sahip hastaların yüzdesi doğrudan radyoaktif iyodun dozu ile değişir.

Hipotiroidizm, yüksek dozda tedavi alan hastaların yaklaşık %80'inde (Örn., 160 µCi/g) ve düşük doz tedavi (80 µCi/g) alan hastaların %10'unda görülür. İlk yıl içinde gelişen hipotiroidizm geçici olabilir. Graves hipertiroidisi için radyoaktif iyot tedavisi alan 260 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 67 hastada tedaviden sonraki ilk yıl içinde hipotiroidizm geliştiği görüldü. Hipotiroidizm yaklaşık %58 hastada geçici idi. Bununla birlikte, geçici hipotiroidi olanların %70'i sonraki 2-11 yıl içinde kalıcı olarak hipotiroid oldu (46). Otonom fonksiyon gösteren tiroit nodülleri için kullanılan I-131 özellikle otonom dokuda konsantre edildiğinden ekstrasnodüler tiroit dokusu I-131'den daha az etkilenir. Yine de %6-36 hastada hipotiroidizm geliştiği bildirilmiştir (46). Cerrahi sonrası hipotiroidizm sıklığı ise cerrahinin subtotal veya total olmasına bağlı olarak değişebilir. Bazı hastalarda az miktarda tiroit dokusu ötiroidizm için yeterli olurken birçok hastada tiroit hormon replasmanına ihtiyaç duyulmaktadır. Malignite nedeniyle baş boyun bölgesine uygulanan 25 Gy (2500 rad) ve üzerinde radyoterapi ise bir diğer tiroit ablasyon nedenidir. Hipotiroidizm radyoterapi sonrası tipik olarak 3-5 yılda gelişse de ilk bir yıl içinde veya yıllar sonra da görülebilir. Kemik iliği nakli sonrası yapılan tüm vücut radyoterapi, intrakranial tümörler için verilen radyoterapi, lenfomalı hastalarda kullanılan kemoterapi de tiroit bezinde hasara yol açabilir (47).

2.2.4. İlaça Bağlı Hipotiroidizm

İlaçlar TSH salgılanması, T4 ve T3 tiroidal üretimi, bunların serumda taşınması ve metabolizmaları dâhil olmak üzere tiroit hormon üretiminin herhangi bir yönünü etkileyebilir. TSH sekresyonunu inhibe edebilen ilaçlar arasında glukokortikoidler, dobutamin, dopamin, oktreotid ve beta karoten bulunur. Bir raporda, metformin, sabit bir levotiroksin dozu alan dört hipotiroidili hastada serum TSH konsantrasyonlarının subnormal seviyelere bastırılmasına neden olmuştur (48). İyot (veya iyodür içeren ilaçlar), lityum, interferon alfa ve interlökin-2 hipertiroidizm veya hipotiroidizme neden olabilir. Gastrointestinal stromal tümörlerin, renal hücreli karsinomların, hepatoselüler kanserin, kronik miyeloid lösemilerin ve diğer kanserlerin tedavisinde kullanılan oral tirozin kinaz inhibitörleri (Örn., Sunitinib, sorafenib, imatinib, motesanib) hipotiroidizme neden olabilir (49). Fenobarbital, rifampin, fenitoin ve karbamazepin T4 ve T3'ün metabolizmasını artırır. Sonuç

olarak, T4 ile tedavi edilen hipotiroit hastaları, bu ilaçların herhangi biriyle tedavi edildiğinde daha yüksek bir doza ihtiyaç duyabilirler (49).

2.2.5. İnfiltratif Hastalıklara Bağlı Hipotiroidizm

Bu grupta başlıca Riedel tiroiditi, amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatozis ve sistinozis sayılabilir. Riedel tiroiditi tiroit bezinin yoğun fibröz doku ile kaplanması sonucu oluşan nadir bir hastalıktır. Boyunda yavaş büyüyen, sert ve trakeoözefageal bası semptomlarına yol açan bir kitle olarak ortaya çıkar. Etiyolojisi tam olarak bilinmese de otoimmün kökenli olduğu sanılmaktadır. Riedel tiroiditi, retroperitoneal fibrozis, mediastinal fibrozis, sklerozan kolanjit, pankreatit, lakrimal fibrozis, orbital psödotümör ile baş ve boyundaki tüm fibroinflamatuvar lezyonlar gibi diğer fibrozisle giden durumlarda ortaya çıkabilir (50).

2.2.6. Santral Hipotiroidizm

Santral hipotiroidizm; hipofiz, hipotalamus veya hipotalamik-hipofizyal dolaşım bozukluğuna bağlı tiroit hormonu eksikliğine işaret eder ve TSH, TRH veya her ikisinin de azalmasına neden olur. Hipofiz TSH üretimi, hipotalamusta paraventricüler nükleustan salgılanan TRH tarafından kısmen düzenlenmiştir. Santral hipotiroidizm, genel popülasyonda 1:20,000 ile 1:80,000 arasında olduğu tahmin edilen nadir bir hipotiroidizm nedenidir. Santral hipotiroidizmin nedenleri hipopitüitarizmin nedenleri ile aynıdır. Santral hipotiroidili hastalar sıklıkla başka hipofiz hormonu eksikliklerine sahiptir (51).

Hipofiz kitle lezyonları, özellikle hipofiz adenomları, santral hipotiroidizmin en sık nedenidir. Ayrıca, hipofiz adenomları veya diğer kitle lezyonları için cerrahi veya radyasyon tedavisi, santral hipotiroidizme neden olabilir. Yüksek dozlarda (≥ 40 Grey) beyin, orbita, infratemporal, nazofaringeal veya orofaringeal bölgelerdeki radyasyon, hipofiz bezini veya hipotalamusu etkileyebilir (47).

Pitüiter hipotiroidizmde serum TSH seviyeleri düşüktür ve TRH stimülasyonuna cevap alınmaz. Hipotalamik hipotiroidizm ise hipotalamustan salgılanan TRH eksikliğine bağlıdır ve serum TSH değerleri düşük veya normal bulunabilir. TRH verildiğinde TSH yükselmesi sıklıkla görülür. TRH stimülasyon testi, başlangıçta serum TSH'nin ölçülmesiyle TRH'nin (200 mcg) intravenöz uygulanmasını ve daha sonra TRH uygulamasından 20 ve 60 dakika sonra TSH

bakılmasını içerir. TSH'deki 20 dakikadaki normal artış 5 ile 30 μ IU/mL arasındadır ve 60 dakika sonra bir azalma olur (52).

Tedavi öncesinde özellikle ikincil adrenal yetmezliğin biyokimyasal değerlendirmesi yapılmalıdır. T4'ün, tedavi edilmemiş ikincil adrenal yetmezliği olan hastalara uygulanması, akut adrenal krizleri hızlandırabilir. Bu nedenle, hipofiz-adrenal fonksiyon, genellikle santral hipotiroidizmi olan tüm hastalarda T4 tedavisi başlanmadan önce kortikotropin stimülasyon testi ile değerlendirilmelidir. Adrenal yetmezlik varsa, T4 ile birlikte glukokortikoid tedavisi verilmelidir (53).

2.2.7. Hipotiroidizm Tedavisi

Normal bir erişkinde tiroitten günde yaklaşık 100 mcg L-tiroksin salgılanmaktadır ve çoğu periferde T4'den dönüşümle oluşan 30 mcg/gün T3 bulunmaktadır. T4 tiroit bezinden salgılanan asıl üründür ve tiroit hormon etkilerinden sorumlu olan T3 için bir prohormon görevi görür. Hipotiroidizmin düzeltilmesi için tercih edilen tedavi, sentetik T4'dür. T4'ün yaklaşık %70 ile %80'i jejunumdan absorbe edilir ve T4'ün plazma yarı ömrü uzun olduğundan (yedi gün), bir günlük tedavi, sabit serum T4 ve T3 konsantrasyonları ile sonuçlanır (54). Yetişkinlerde T4'ün ortalama tam idame dozu günde yaklaşık 1,6 mcg/kg'dır (70 kg'lık yetişkinlerde 112 mcg/gün). Ancak gerekli doz aralığı 50 ile 200 mcg/gün arasında değişmektedir. Ancak daha yaşlı hastalarda veya koroner kalp hastalığı olan kişiler daha düşük dozda (günde 25 ile 50 mcg) başlanmalıdır. Serum TSH seviyesindeki değişimler 6-8 haftayı bulabileceğinden dozun arttırılması için bu süre beklenmeli ve her seferinde 25-50 mcg/gün arttırılmalıdır. Kahvaltıdan 1 saat önce alınmalı ve safra asidi reçineleri, kalsiyum karbonat ve demir sülfat gibi emilimine müdahale eden diğer ilaçlarla birlikte alınmamalıdır (55). En sık yan etki fazla miktarda LT4 tedavisinin verilmesi ve buna bağlı gelişen kalça, vertebra kırıkları, atrial fibrilasyon, taşikardi, sol ventrikül kitlesinde artış gibi dolaylı yan etkilerdir (55).

2.3. İnsülin Direnci

Klinik uygulamada insülin direnci, belirli bir insülin konsantrasyonunun bir subnormal glikoz yanıtı ile ilişkili olduğu bir duruma karşılık gelir (56). İnsülin

direnci durumunda normoglisemi sağlanması için normalden daha fazla insülin gerekir. Beta hücre sekresyonunda artışa bağlı kompensatuar hiperinsülinemi, insülin direncine eşlik eden en önemli özelliktir. İnsülin direnci, başta tip 2 diyabet olmak üzere, obezite, glikoz intoleransı, dislipidemi, hipertansiyon, polikistik over sendromu ve kronik enfeksiyonlarda mevcuttur. Akantozis nigrikans, lipodistrofi, insülin otoimmünitesi, akne, hirsutizm, kas krampları ve karaciğer yağlanması gibi bulgular insülin direnci varlığını gösteren bulgulardır (56).

2.3.1. İnsülin Direnci Mekanizmaları

a) Serbest yağ asidi ve adipokin sekresyonunda bozulma

Adipoz dokusunun fonksiyonları; farelerdeki mutasyona uğramış ob/ob geninin keşfi ile başlamıştır. Leptinin hiperfaji, hiperlipidemi ve insülin direnci ile ilişkisi gösterilmiştir. Adipoz hücrelerden sentezlenen leptin ve adiponektin 'anti-diyabetojenik' olarak kategorize edilmiştir. Triglicerit (TG) sentezini azaltmaları, β - oksidasyonunu uyarır ve iskelet kası ve karaciğerde insülin etkisini artırır. Ciddi lipodistrofli hastalarda leptin uygulanması insülin direnci ve hiperlipidemiyi kısmen tersine çevirir (57). Kas dokusunda fazla miktarda serbest yağ asidi, beta oksidasyonu arttırarak glikoz alımının ve oksidasyonunun azalmasına yol açar. Kasta glikojen sentezi azalır. Majör glikoz deposu olan kasta glikoz alımının azalması önemli ölçüde hiperglisemiye neden olur (57).

Obez kişilerde yağ dokusu insülin direnci gelişiminde rolü olan TNF-alfa'yı fazla miktarda salgılar. TNF-alfa yağ dokusundan dolaşıma serbest yağ asidi salınımını uyaran en önemli faktördür. TNF-alfa ve serbest yağ asitleri özellikle kasta olmak üzere insüline duyarlı hücrelerde insülin sinyalini bozar. Fazla miktarda serbest yağ asidi karaciğerde TG ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sentezi ve glukoneogenez için substrat oluşturur. Ayrıca, serbest yağ asitleri fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) sentezini artırır. Sonuç olarak, visseral yağ dokudan portal dolaşıma ve daha sonra karaciğere geçen serbest yağ asitleri hepatik insülin alımını azaltır ve hiperinsülinemiye neden olur. Yükselmiş PAI-1 düzeyleri, metabolik sendromun (vücut kitle indeksi, visseral yağ, lipidler) bileşenlerini kontrol ettikten sonra diyabetin başlangıcında bağımsız bir belirleyicidir. Hipertansiyon ve açlık plazma glikozu; adiponektin, TNF alfa ve leptin dahil olmak üzere diğer adipositokinler, bağımsız olarak diyabetin başlangıcını öngöremediğini göstermiştir

(58).

TNF-alfa adipositlerde, ADP, glikoz transporter 4 (GLUT4), insülin reseptör substrat 1 (IRS-1), peroksizom proliferatör-aktivatör reseptör (PPAR-gama) ve perilipin yapımını azaltırken, vasküler selüler adezyon molekül-1 (VCAM-1), PAI-1, IL-6, anjiotensinojen, resistin, leptin gibi inflamasyon ve immün cevaptan sorumlu maddeleri artırır. Monosit kemoatraktan protein (MCP-1), PAI-1, IL-6, IL-10 gibi diğer adipokinlerle de insülin direnci arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (59).

b) İnsülin sinyal iletim yollarında bozukluk

İnsülin reseptörü, tirozin kinaz reseptör ailesinin bir üyesidir. Reseptörlerin her biri bir beta alt birimine ve birbirleriyle disülfür bağları ile bağlanan iki hücre dışı alfa alt biriminden oluşur. IRS-1, iskelet kasında ve IRS-2'de karaciğerde belirgin bir rol oynar. IRS-2'nin aynı zamanda beta hücresinde de önemli olduğu görülmüştür. İnsülin direncinde kompensatuar beta hücre hiperplazisinde rol alır. IRS-2 sinyalinin, leptinin hipotalamik regülasyonunda, periferik insülin duyarlılığında ve muhtemelen beta hücrelerinin rejenerasyonunda önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (60). İnsülin reseptörü, insülin yokluğunda serin ve treonin kalıntıları üzerinden fosforile edilir. İnsülin direncine yol açan önemli etkenlerden biri IRS-1'in serin/threonin fosforilasyonunun sonucu olarak IRS-1'in yıkımında artma olmasıdır. Azalmış IRS-1 protein miktarının hücre kültürlerinde, hayvanlarda ve insanlarda insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, insülin direncine neden olan mekanizmalar sinyal yolağındaki karışıklık ve bilinmezlik nedeniyle henüz kesin olarak ortaya konamamıştır. Fakat IRS-1, IRS-2, PI-3 kinaz, PKC, GLUT4 kaskadını içeren insülin sinyalindeki bozukluklar insülin direnci olan bireylerde saptanmıştır. Ek olarak, fosfatazların ve inhibitörlerin ekspresyonundaki veya fonksiyonundaki artma da insülin etkisinin azalmasının nedeni olabilir (60).

2.3.2. İnsülin Direncinin Ölçülmesi

İnsülin direncinin ölçülmesi için birçok farklı teknik kullanılmıştır ancak referans test öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniğidir. Ancak bu teknik büyük çalışmalar ve klinik uygulamalar için çok komplikedir. Bu nedenle küçük araştırma çalışmaları için uygundur (61). Bu yöntemle her bir ünite insülinin metabolize ettiği glikoz miktarı hesaplanır. Bu test 12 saat açlık sonrası yapılır. Hastaya insülin

infüzyonu ile birlikte öglisemi sağlanması için gerekli miktarda %20 dekstrozu verilir (61). Klemp tekniği gibi uygulanması zor olan diğer bir yöntem ise minimal model analizinde hastaya intravenöz dekstrozu infüzyonu yapılarak plazma insülin ve glikoz seviyeleri ölçülür, 20. dakikada intravenöz insülin enjeksiyonu yapılarak ölçümlere devam edilir (62).

Büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalarda ve klinikte tercih edilebilecek diğer 2 yöntem ise QUICKI ve HOMA'dır.

HOMA için aşağıdaki formül kullanılır (63).

$$\frac{\text{Açlık plazma glikozu (mg/dl)} \times \text{Açlık plazma insülin (}\mu\text{U/ml)}}{405} \quad (2.3.2.1)$$

HOMA yaklaşık 2 ile 15 arasında değişen değerlere sahiptir ve arttıkça insülin direncinin arttığını gösterir. HOMA ve hiperinsülinemik-öglisemik klemp ile hesaplanmış insülin direnç indeksi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve HOMA'nın altın standart olan klemp tekniğine alternatif olabileceği gösterilmiştir (64).

Basit matematiksel hesaba dayanan bir diğer insülin hassasiyeti değerlendirme yöntemi QUICKI, aşağıdaki formül ile hesaplanır (65).

$$\frac{1}{\log(\text{açlık plazma insülin } \mu\text{U/ml}) + \log(\text{açlık plazma glikoz mg/dl})} \quad (2.3.2.2)$$

Hipertrigliseridemi ve HDL, insülin direnci ile ilişkili iki önemli serum lipit anormalliyidir. TG ile HDL oranı, insülin direnci bir prediktörü olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, insülin direncini değerlendirmek için TG/ HDL oranının kullanımı konusunda bazı sınırlamalar bildirilmiştir. TG'nin HDL oranına logaritmik transformasyonu olan AIP, ateroskleroz riskini tahmin etmektedir (66).

AIP için aşağıdaki formül kullanılır.

$$\text{AIP:} [\log \text{ TG} / \text{HDL}] \quad (2.3.2.3)$$

2.4. Metabolik Sendrom

Obezite, özellikle de abdominal obezite, insülinin periferik glikoz ve yağ asidi kullanımını üzerindeki etkilerine direnç ile ilişkilidir ve sıklıkla tip 2 DM'ye yol açar. İnsülin direnci ilişkili hiperinsülinemi ve hiperglisemi ve adipokinler, aynı zamanda aterosklerotik KVH gelişimini destekleyen vasküler endotelial disfonksiyon, anormal lipit profili, hipertansiyon ve vasküler inflamasyona da yol açabilir. Toplam vücut ağırlığının fazla olmadığı abdominal obezitesi olan bireylerde benzer bir profil görülebilir (67). Hem tip 2 diyabet hem de KVH için metabolik risk faktörlerinin birlikte ortaya çıkması (abdominal obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon), metabolik sendromun varlığını ortaya koymuştur (68). Diğer isimleri arasında sendrom X, insülin direnci sendromu, ölümcül dördü veya obezite dislipidemi sendromu yer almaktadır. Metabolik sendrom için birkaç farklı tanım vardır, bu da farklı çalışmalardan elde edilen verilerin karşılaştırılmasında bazı zorluklara yol açmıştır. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III) en yaygın kullanılanıdır (69). Metabolik sendromun resmi tanımları glikolize hemoglobin (HbA1C) içermese de, metabolik sendromlu hastalarda anormal HbA1C (%5,7 ile 6,4) giderek kabul görmektedir ve bozulmuş glisemiye tanımlamak için kullanılmaktadır (70). NCEP ATP III metabolik sendrom tanısı için herhangi üç risk faktörü varlığını yeterli bulurken Dünya Sağlık Örgütü (WHO), İnsülin Direnci Çalışması Grubu (EGIR) ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) insülin direncinin varlığını, Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) obezitenin varlığını şart koşar (69,71). NCEP ATP III, WHO, EGIR ve AACE'ye göre metabolik sendromun tanı kriterlerinden bahsedilmiştir (Bkz. EK 2). Metabolik sendrom aşağıdakiler dahil olmak üzere çeşitli obezite ile ilgili bozukluklarla ilişkilendirilmiştir:

- Steatoz, fibrozis ve sirozlu yağlı karaciğer hastalığı.
- Hepatoselüler ve intrahepatik kolanjiokarsinom.
- Kronik böbrek hastalığı (60 ml/dk'dan daha az glomerüler filtrasyon oranı olarak tanımlanır) ve mikroalbüminüri NHANES III raporunda, çok değişkenli

analizde metabolik sendrom hem kronik böbrek hastalığı hem de mikroalbüminüri riskini önemli ölçüde artırmıştır (72).

- Polikistik over sendromu (73).
- Obstrüktif uyku apnesi de dahil olmak üzere uyku bozukluğu olan solunum sistemi bozuklukları (74).
- Hiperürisemi ve gut (75).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul başkanlığından 26.07.2017 tarih ve 2017-07/23 sayılı karar ile izin alınmıştır. Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır.

3.1.Hastalar ve Kontrol Grubu

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Genel Dahiliye polikliniklerine 2012-2018 yılları arasında başvuran hastalarda ‘Subklinik hipotiroidi ve levotiroksin tedavisi alan ötiroid hastalarda tiroit hormon seviyeleri ile insülin direnci ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişki’ isimli araştırmaya yönelik retrospektif arşiv taraması yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, açlık kan şekeri (AKŞ), trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL, VKİ, insülin, HbA1c, tiroit fonksiyon testleri incelendi.

Grup 1(Levotiroksin tedavisi altındaki ötiroid hastaları): TSH seviyeleri 0,27-4,2 µIU/mL olan hastalar bu gruba alındı. Hastalarda hipotiroidizm nedenleri; kronik otoimmün tiroidit, radyoaktif iyot tedavi sonrası hipotiroidizm, cerrahi sonrası hipotiroidizm ve postpartum tiroidit olarak ayırım yapılmamış olup; santral hipotiroidizmi olan ve tiroit kanseri öyküsü olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Grup 2 (subklinik hipotiroidi): TSH seviyeleri >4,2 µIU/mL olup tiroit cerrahi öyküsü olan/olmayan ve levotiroksin tedavisi almayan hastalar bu gruba alınmıştır.

Grup 3 (sağlıklı-kontrol): TSH seviyeleri 0.27-4,2 µIU/mL

Kontrol grubu olarak yine aynı polikliniklere genel kontrol amacı ile başvuran sağlıklı ve obez olmayan kişiler seçildi. Sağlıklı kontrol grubunda HOMA <2,5 olarak alınmıştır. Tüm gruplarda T3 ve T4 seviyeleri normal aralıktadır (Normal T3 değeri: 2,0-4,4 ng/dL ve T4 değeri:0.93-1,7 ng/dL olarak alınmıştır). İnsülin direncini tespit etmek için QUICKI, HOMA, AIP kullanılmıştır.18-60 yaş arasında olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. HOMA, QUICKI ve AIP ile ilgili hesaplamalar sırasıyla Formül 2.3.2.1, Formül 2.3.2.2. ve Formül 2.3.2.3.’de belirtilmiştir.

Kayıtlara göre hipertiroidi ve antitiroit tedavi alan, bilinen DM, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, enfeksiyöz patolojileri, malignitesi bulunan ve diğer sistemik hastalığı olan hastalar değerlendirmeye alınmamıştır. VKİ 30 kg/m² üzerinde olanlar, bilinen diyabeti veya insülin direncini yansıtan bozulmuş

glikoz toleransı ve bozulmuş açlık glikozu olanlar, insülin ve glikoz metabolizmasını etkileyecek ilaç (steroid, metformin gibi.) kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (ver:22. 0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımlar yerine getirildiğinde (Kolmogorof – Simirnov) varyans analizi, analiz sonucunda önemlilik kararı verildiğinde farklılık yapan grup ya da grupları bulmak için Tukey testi kullanıldı. Parametrik test varsayımlar yerine getirilemediğinde Kruskal-Wallis testi, analiz sonucunda önemlilik kararı verildiğinde farklılık yapan grup yâda grupları bulmak için Man Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Subklinik hipotiroidizm, asemptomatik hastalardaki normal sT4 ve artmış TSH seviyeleri ile karakterize olup yaşlı bayanlarda daha sık görülür. Çalışmamızda SH grupta kadınların oranı erkeklerden fazlaydı (131/23). Tedavi altında ötiroid hasta grupta kadınların oranı erkeklerden fazlaydı (88/6).

Tablo 4.1. Hasta gruplarında AMA prevalansı

Tanı.	AMA	Cinsiyet	
		Kadın	Erkek
Normal	Negatif	87	34
	Pozitif	0	0
Hasta	Negatif	41	2
	Pozitif	44	4
Subklinik	Negatif	82	18
	Pozitif	40	3

AMA: Anti mikrozomal antikor

Tablo 4. 2. Hasta gruplarında Anti Tg Prevalansı

Tanı.	Anti Tg	Cinsiyet	
		Kadın	Erkek
Normal	Negatif	35	8
	Pozitif	0	0
Hasta	Negatif	50	2
	Pozitif	23	2
Subklinik	Negatif	60	18
	Pozitif	35	1

Anti Tg: Tiroglobulin antikor

Kontrol, ötiroid hasta ve subklinik hipotiroidi gruplarının demografik verileri Tablo 4. 3.'de sunuldu. Çalışmaya 154 subklinik hipotiroidizimli, 94 tedavi altında ötiroid hasta ve 123 sağlıklı kontrol grubu dâhil edildi. SH'li gruptaki bireylerin 131

(%85,1)'i kadın, 23 (%14,9)'u erkekti. Kontrol grubu 89 (%72,4) kadın, 34 (%27,6) erkek olarak belirlendi. Tedavi altında ötiroid hasta gruptaysa bireylerin 88 (%93,6)'i kadın, 6 (%6,4)'ü erkekti. Tanı gruplarına göre bireylerin cinsiyet dağılımları ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p=0,001$)

Tablo 4.3. Gruplara ait Yaş ve VKİ ölçümlerinin karşılaştırılması.

	Kontrol (n=123)	Ötiroid hasta (n=94)	Subklinik hipotiroidi (n=154)	Sonuç
Cinsiyet				
Kadın	89(%72,4)	88(%93,6)	131(%85,1)	X ² =17,86
Erkek	34 (%27,6)	6 (%6,4)	23 (%14,9)	p=0,001
Yaş (yıl)	25,79±8,28	38,17±11,27	30,29±11,61	F=36,89
VKİ (kg/m ²)	22,48±2,74	25,66±3,36	24,04±3,84	p=0,001

*p <0,05 önemli

VKİ: Vücut kitle indeksi

Kontrol grubunda yaş ortalaması 25,79±8,28 yaş, SH'li grupta 30,29±11,61 yaş, ötiroid hasta grupta 38,17±11,27 yaş olup; yaş yönünden farklılık önemli bulunmuştur ($p <0,05$). Ötiroid hasta grupta yaş ortalaması diğer iki gruptan ve SH'li grubun yaş ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p <0,05$). Gruplara ilişkin yaş değerleri ikişerli karşılaştırıldığında; normal ile hasta, normal ile SH ve hasta ile SH grupları arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p <0,05$).

Tanı gruplarına göre bireylerin VKİ ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p <0,05$). Gruplara ilişkin VKİ değerleri ikişerli karşılaştırıldığında; normal ile hasta, normal ile SH ve hasta ile SH grupları arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p <0,05$). VKİ ortalaması ötiroid hasta grupta diğer iki gruptan ve subklinik hipotiroidili hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p <0,05$).

Tablo 4.4. Kontrol, ötiroid hasta ve subklinik hipotiroidi gruplarının biyokimyasal verileri.

	Kontrol (n=123)	Ötiroid hasta (n=94)	Subklinik hipotiroidi (n=154)	Sonuç
AKŞ (mg/dL)	80,42±6,38 (65-100)	85,76±7,94 (70-125)	84,20±7,57 (64-110)	F=16,07 p=0,001*
TG (mg/dL)	76,12±34,16 (26-200)	111,63±86,32 (34-537)	109,87±71,54 (32-495)	F=9,98 p=0,001*
KOL (mg/dL)	157,59±28,18 (96-243)	186,55±38,72 (67-285)	170,7±37,50 (96-296)	F=14,10 p=0,001*
LDL (mg/dL)	91,34±27,44 (34-191)	112,41±30,73 (52-192)	100,85±31,12 (38-204)	F=12,36 p=0,001*
HDL (mg/dL)	54,01±11,37 (32-92)	54,39±14,98 (30-113)	50,72±11,94 (26-81)	F=2,14 p=0,001*
TSH (µIU/mL)	2,94±11,30 (0,38-127)	2,53±1,86 (0,31-16,9)	5,82±1,73 (4,25-13,9)	F=9,56 p=0,001*
T4 (ng/dL)	1,28±0,15 (0,93-1,74)	1,28±0,22 (0,61-1,76)	1,23±0,63 (0,87-8,6)	F=0,63 p=0,001*
AMA (IU/mL)	13,51±4,42 (2,1-28)	143,30±193,67 (0,24-859)	85,03±142,84 (0,1-600)	KW=33,3 6 p=0,001*
Anti-Tg (IU/mL)	13,43±7,34 (0-48)	231,21±536,99 (0-4000)	183,63±334,94 (0-2378)	KW=13,7 8 p=0,001*
İnsülin (µIU/mL)	7,52±2,50 (1,71-12,75)	9,56±4,73 (2,6-35,71)	10,16±4,77 (3,47-30)	KW=23,0 4 p=0,001*
DVIT (ng/mL)	21,14±12,28 (4,51-50,98)	27,44±19,52 (3,01-132,8)	16,81±10,61 (3-52,7)	KW=19,9 8 p=0,001*
TG/HDL	1,42±0,82 (0,46-4,32)	2,20±1,62 (0,32-8,41)	2,52±2,45 (0,49-16,5)	KW=17,4 9 p=0,001*

*p<0,05 önemli

AKŞ: Açlık kan şekeri, TG: Trigliserit, KOL: Kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TSH: Tiroit uyarıcı hormon, T4: Tiroksin AMA: Anti mikrozomal antikor, Anti-Tg: Tiroglobülin antikor, DVIT: Vitamin D

Değerlendirme sonuçlarına göre (Tablo 4.4), AKŞ ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur (p<0,05). Gruplara ilişkin AKŞ değerleri ikişerli karşılaştırıldığında, SH ve hasta grupta kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu (p<0,05). Hasta ile SH grupları arasındaki farklılık önemsiz

bulunmuştur ($p>0,05$).

Bireylerin TG ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). TG değerleri SH ve hasta grupta kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Hasta ile SH grupları arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Total kolesterol ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p>0,05$). SH ve ötiroid hasta grupta kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Ötiroid hasta ile SH grupları arasındaki farklılık önemli bulunmuş olup ötiroid hasta grupta SH'li gruba göre daha yüksek saptandı ($186,55\pm38,72$ ve $170,7\pm37,50$) ($p<0,05$).

Bireylerin LDL ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). SH ve ötiroid hasta grupta kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Ötiroid hasta ile SH grupları arasındaki farklılık önemli bulunmuş olup hasta grupta SH'li gruba göre daha yüksek saptandı ($112,41\pm30,73$ ve $100,85\pm31,12$) ($p<0,05$).

HDL ölçümlerinde normal ve ötiroid hasta grup arasında anlamlı farklılık saptanmamışken; SH'li grupta bu iki gruba göre anlamlı derecede düşük tespit edildi ($54,39\pm14,98$ ve $50,72\pm11,94$) ($p<0,05$).

TG/HDL oranları karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). SH ile normal arasındaki farklılık önemli bulunmuş olup SH'li grupta TG/HDL oranı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Normal ile ötiroid hasta, ötiroid hasta ile SH grupları arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$) (Bkz. Tablo 4.4).

TSH ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ilişkin TSH değerleri ikişerli karşılaştırıldığında, normal ile SH ve ötiroid hasta ile SH grupları arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$) normal ile ötiroid hasta arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). T4 ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). Bireylerin AMA ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ilişkin AMA değerleri ikişerli karşılaştırıldığında, normal ile ötiroid hasta, normal ile SH ve ötiroid hasta ile SH grupları arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta grupta, SH'li gruba göre AMA değerleri daha yüksek saptandı ($143,30\pm193,67$ ve $85,03\pm142,84$). AntiTg ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ilişkin AntiTg değerleri ikişerli karşılaştırıldığında, normal ile

hasta, normal ile SH arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$) hasta ile SH grupları arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$) (Bkz. Tablo 4. 4).

Gruplara ilişkin insülin değerleri ikişerli karşılaştırıldığında, normal ile hasta, normal ile SH arasındaki farklılık önemli bulunmuştur. SH ve hasta grupta kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Hasta ile SH grupları arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$) (Bkz. Tablo 4. 4).

Tanı gruplarına göre bireylerin D vitamini ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ilişkin D vitamini değerleri ikişerli karşılaştırıldığında, normal ($21,14\pm 12,28$) ile hasta, hasta ile SH arasındaki farklılık ($27,44\pm 19,52$ ve $16,81\pm 10,61$) önemli bulunurken ($p<0,05$) normal ile SH grupları arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$) (Bkz. Tablo 4.4). Sonuç olarak biyokimyasal parametrelerden; AKŞ, TG, LDL kolesterol, AMA, antiTg ve insülin düzeyleri hasta ve SH grupta kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Total kolesterol, LDL kolesterol, AMA, antiTg ve D vitamini ötiroid hasta grupta subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek idi ($p<0,05$). Hasta ve SH'li gruplar arasında AKŞ, insülin ve TG ölçümlerinde farklılık saptandı.

Kontrol, ötiroid hasta ve subklinik hipotiroidi gruplarının insülin direnci değerlendirme sonuçları Tablo 4. 5.'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 5. Kontrol, ötiroid hasta ve subklinik hipotiroidi gruplarının insülin direnci değerlendirmeleri.

	Kontrol (n=123)	Ötiroid hasta (n=94)	Subklinik hipotiroidi (n=154)	Sonuç
HOMA	1,49±0,51 (0,3242-2,5012)	2,04±1,05 (0,4494-7,3183)	2,13±1,11 (0,696-7,5556)	F=17,42 p=0,001*
QUICKI	0,11±0,03 (0,0686-0,276)	0,09±0,03 (0,0266-0,225)	0,09±0,03 (0,0312-0,1847)	F=11,81 p=0,001*
AIP	0,03±0,00 (0,0195-0,0634)	0,03±0,01 (0,0138-0,0656)	0,04±0,01 (0,0216-0,0902)	F=5,31 p=0,006*
TG/HDL	1,42±0,82 (0,46-4,32)	2,20±1,62 (0,32-8,41)	2,52±2,45 (0,49-16,5)	KW=17,4 p=0,001*

* $p<0,05$ önemli

HOMA: *Homeostasis Model Assessment*, QUICKI: *The quantitative insulin sensitivity check index*, AIP: Aterojenik Plazma İndeks

Değerlendirme sonuçlarına göre (Tablo 4.5), HOMA ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). SH ve ötiroid hasta grupta kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Ötiroid hasta ile SH grupları arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). QUICKI ölçümleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). SH ve ötiroid hasta grupta kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Ötiroid hasta ile SH grupları arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). AIP değerleri ikişerli karşılaştırıldığında, normal ile SH grup arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$) normal ile ötiroid hasta, ötiroid hasta ile SH grupları arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Sonuç olarak Tablo 4.5.'e göre TG/HDL oranı, HOMA, QUICKI ve AIP değerleri SH grupta kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$). Ötiroid hasta ile SH grupları arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur.

Kontrol grubunda değişkenler arasındaki ilişki katsayılar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir (Bkz. EK 3). Kontrol grubunda AKŞ ile TG arasında aynı yönlü ($r=0,192$); TG ile HOMA ($r=0,193$) ve VKİ ($r=0,340$) arasında aynı yönlü ilişki katsayıları bulunmuştur, bu ilişki katsayıları önemli olmasına rağmen ($p<0,05$) bir ilişki ölçütü olarak zayıftır. Kolesterol ile HOMA arasında negatif yönlü korelasyon ($r=-0,203$) tespit edildi. LDL ile AIP ($r=0,243$), LDL ile TG/HDL ($r=0,342$), LDL ile VKİ ($r=0,249$) arasında pozitif yönlü korelasyon tespit edilmesine karşın ($p<0,05$) bir ilişki ölçütü olarak zayıftır. AMA ile VKİ arasında aynı yönlü korelasyon saptandı ($r=0,315$). Kontrol grubunda TG/HDL ve AIP ile VKİ arasında aynı yönlü ($r=0,271$; $r=0,243$), T4 ile TSH arasında aynı yönlü ($r=0,260$) ilişki katsayıları bulunmuştur, bu ilişki katsayıları önemli olmasına rağmen ($p<0,05$) bir ilişki ölçütü olarak zayıftır. HOMA ile QUICKI ve D vitamini arasında negatif korelasyon ($r=-0,909$) vardır. QUICKI ile olan ilişki önemli ($p<0,05$) ve kuvvetliyen ($r=-0,909$) D vitamini ile olan ilişkisi zayıf olarak tespit edildi ($r=0,304$).

Ötiroid hasta grubunda değişkenler arasındaki ilişki katsayılar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir (Bkz. EK 4). Ötiroid hasta grubunda AKŞ ile HOMA ve kolesterol arasında aynı yönlü ($r=0,410$ ve $r=0,262$) QUICKI ile negatif yönlü ($r=-0,308$) korelasyon bulundu. TG ile HOMA ve VKİ arasında aynı yönlü korelasyon

tespit edildi ($r=0,409$; $r=0,211$). TG ile QUICKI arasında negatif yönlü korelasyon tespit edildi ($r=-0,341$). Kolesterol ile TG/HDL oranı arasında aynı yönlü korelasyon görüldü ($r=0,346$). LDL ile TG/HDL oranı arasında aynı yönlü ($r=0,298$) korelasyon varken T4 ile arasında negatif yönlü korelasyon vardı ($r=-0,216$). LDL ile HOMA arasında aynı yönlü ilişki katsayısı bulunmuştur ($r=0,235$). HDL ile QUICKI arasında aynı yönlü korelasyon ($r=0,329$) bulundu. HDL ile VKİ arasında negatif yönlü ($r=-0,351$) ilişki katsayıları bulunmuştur. TSH ile T4 ve D vitamini arasında negatif yönlü korelasyon bulundu ($r=-0,291$; $r=-0,345$). AMA ile HOMA arasında aynı yönlü korelasyon ($r=0,301$) varken QUICKI ile arasında negatif yönlü ($r=-0,269$) korelasyon bulundu. AIP ile TG/HDL ($r=0,818$), VKİ ($r=0,409$) ve HOMA ($r=0,387$) arasında pozitif yönlü korelasyon bulunmuştur. AIP ile TG/HDL arasındaki ilişki katsayıları önemli ve kuvvetli bulunmuştur. AIP ile QUICKI arasındaki negatif yönlü ilişki katsayıları önemli ve zayıf bulunmuştur ($r=-0,465$). VKİ ile HOMA arasında aynı yönlü ($r=0,254$) VKİ ile QUICKI arasında negatif yönlü ($r=-0,208$), VKİ ile AIP arasında aynı yönlü ($r=0,404$) ilişki katsayıları bulunmuştur. Ö tiroit hasta grubunda HOMA ile QUICKI arasında negatif yönlü ($r=-0,846$) bir ilişki vardır bu ilişki katsayısı istatistiksel olarak önemli ($p<0,05$) ve kuvvetlidir. QUICKI ile TG/HDL arasında negatif yönlü ($r=-0,355$) korelasyon bulunmuştur.

SH grubunda değişkenler arasındaki ilişki katsayıları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir (Bkz. EK 5). SH grupta AKŞ ile TG ($r=0,239$), AIP ($r=0,225$), VKİ ($r=0,242$) ve HOMA ($r=0,464$) arasında aynı yönlü ilişki katsayısı tespit edildi. AKŞ ile HDL ($r=-0,272$) ve QUICKI ($r=-0,261$) arasında negatif yönlü korelasyon vardır. TG ile HOMA ve VKİ arasında aynı yönlü korelasyon tespit edildi ($r=0,313$; $r=0,309$). TG ile QUICKI arasında negatif yönlü korelasyon tespit edildi ($r=-0,235$). Kolesterol ile TG/HDL oranı ve VKİ arasında aynı yönlü korelasyon görüldü ($r=0,243$ ve $r=0,279$). LDL ile VKİ arasında aynı yönlü ilişki katsayısı bulunmuştur ($r=0,252$). HDL ile QUICKI arasında aynı yönlü korelasyon ($r=0,249$) bulundu. HDL ile VKİ ($r=-0,337$), HOMA ($r=-0,253$) arasında negatif yönlü ilişki katsayıları bulunmuştur. AIP ile TG/HDL ($r=0,878$), VKİ ($r=0,322$) ve HOMA ($r=0,274$) arasında pozitif yönlü korelasyon bulunmuştur. AIP ile TG/HDL arasındaki ilişki katsayıları önemli ve kuvvetli bulunmuştur. AIP ile QUICKI arasındaki negatif yönlü

ilişki katsayıları önemli ve zayıf bulunmuştur ($r=-0,251$). HOMA ile QUICKI arasında negatif yönlü ($r=-0,855$) ilişki katsayısı varken TG/HDL ile arasında pozitif korelasyon ($r=0,362$) vardır. HOMA ile QUICKI arasındaki ilişki katsayısı istatistiksel olarak önemli ($p<0,05$) ve kuvvetlidir. QUICKI ile TG/HDL arasında negatif yönlü ($r=-0,288$) korelasyon bulunmuştur. VKİ ile TG/HDL ($r=0,271$), HOMA ($r=0,184$) ve AIP ($r=0,322$) pozitif koreledir. VKİ ile QUICKI arasında negatif yönlü ($r=-0,198$) korelasyon vardır. SH grupta D vitamini TSH, T4 ve AMA ile diğer değişkenler arasında bulunan ilişkili katsayılar istatistiksel olarak önemsiz ve çok düşük olarak bulunmuştur.



5. TARTIŞMA

Hipotiroidinin en sık sebebi otoimmünedir. Çalışmamızda SH'li hastaların %55,2'si (79/143) ve tedavi altında ötiroid hastaların %80,2'si (73/91) kronik otoimmun tiroidit olarak saptanmıştır. Son çalışmalarda ötiroid otoimmun tiroiditli hastalarda da erken aterosklerotik lezyon sayısının arttığı gösterilmiştir. Tiroit hormonlarının insülin ve glikoz metabolizması üzerine etkileri karmaşıktır. Bu nedenle büyük ilgi görmektedir (76). Owecki ve ark. (77) 15'i kadın 7'si erkek 22 total tiroidektomiye sekonder hipotiroidili hastada yaptığı çalışmada HOMA modeliyle insülin direnci gözlenmemiştir. Sengupta ve ark. (78) 60 SH'li bireyde kontrol grubuna göre HOMA ile ölçülen insülin direncinde, LDL kolesterol, VKI ve insülin seviyelerinde artış olduğunu göstermiştir. Sayed ve ark. (79) 34 SH ve 20 sağlıklı kişide yaptığı çalışmada insülin seviyeleri önemli derecede SH hastalarda daha yüksek bulunmuş fakat HOMA da anlamlı farklılık izlenmemiştir. SH hastalarda total kolesterol ve LDL yüksek olmasına karşın HDL ve trigliseritte önemli fark görülmemiştir. SH hastalarda aterojenik parametreler (kolesterol, LDL, insülin) yüksek olduğu için lipit metabolizma bozukluklarının tarama ve tedavisi önerilmiştir. Emrahimpour ve ark. (80) SH'li hastalarda kontrol grubuna göre DM riski açısından HOMA ile insülin direncinin arttığını ve kardiyovasküler hastalık riski açısından homosistein düzeylerinin arttığını göstermiştir. SH'li hastalarda homosistein seviyeleri ile HOMA arasında direkt korelasyon olduğu belirtilmiştir. Tuzcu ve ark. (81) yaptığı çalışmada 77 subklinik hipotiroidili hastada insülin direnci olmadan açlık hiperinsülinemisi olduğu gösterilmiştir. SH grubunun insülin seviyeleri kontrolden yüksek bulunmuş ($8,5 \pm 4,3 \mu\text{U/mL}$ ve $7,1 \pm 3,1 \mu\text{U/mL}$, $p < 0,02$). Fakat iki grubun HOMA düzeyleri arasında farklılık izlenmemiştir. SH grubunun ortalama total ve LDL-kolesterol düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuş. Bizim çalışmamızda da ötiroid hasta ve SH'li grupta insülin seviyeleri [$9,56 \pm 4,73$ (2,6-35,71) ve $10,16 \pm 4,77$ (3,47-30)] normale göre yüksek bulundu. Tuzcu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak HOMA düzeylerinde normal ile ötiroid hasta, normal ile SH arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Bizim çalışmamızda TG/HDL oranı, HOMA, QUICKI ve AIP değerleri SH grupta kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,05$).

Çalışmamızda AKŞ, TG, LDL kolesterol, AMA, anti Tg ve insülin düzeyleri ötiroid hasta ve SH grupta kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

Jayanthi ve ark. (82) kilolu ve obez tip 2 DM'li 93 hastada yaptığı çalışmada TG/HDL oranının kilolu olanlarda HOMA ile insülin direncini göstermede iyi bir korelasyonu olduğu gösterilmiş. Aksoy ve ark. (83) 42 SH ile 33 TSH yüksek normal (TSH: 2,5-4,2 μ IU/mL) ve 29 kişilik sağlıklı gruplar arasında VKİ ve HOMA'yı karşılaştırdıkları çalışmada VKİ ve HOMA da her 3 grup arasında anlamlı farklılık saptanmamış. Bizim çalışmamızda da TG/HDL oranını normal ile SH gruptaki farklılığı önemli bulduk. Çalışmamızda VKİ ile TG/HDL ($r=0,271$), HOMA ($r=0,184$) ve AIP ($r=0,322$) ile pozitif koreledir. VKİ ile QUICKI arasında negatif yönlü ($r=-0,198$) korelasyon olduğunu tespit ettik. Doğan ve ark. (66) tarafından 474 bireyde insülin direncinin tespitinde WBC ve AIP'nin tek başına kullanılabilecek güvenilir bir belirteç olmadığı ancak bu parametrelerin HOMA-IR ve QUICKI ile birlikte insülin direncinin dışlanmasına katkı sağlayabileceği gösterilmiştir. Upadya ve ark. (76) 20 klinik ve 20 subklinik hipotiroidili hastada yaptığı çalışmada SH grupta TSH düzeyleri kolesterol ile korele idi. HOMA, SH'li grupta TSH ile korelasyon göstermemiş. HOMA ile kolesterol, LDL, VLDL ve trigliseritler arasında anlamlı korelasyon vardı, ancak hem klinik hem de subklinik hipotiroidili hastalarda HOMA ve HDL arasındaki korelasyon anlamlı değildi. Çalışmamızda Upadya ve arkadaşlarındakinden farklı olarak HDL ile HOMA ($r=-0,253$) arasında negatif yönlü ilişki katsayıları bulunmuştur. Çalışmamızda SH'li grupta TSH, T4 ile diğer değişkenler arasında bulunan ilişkili katsayıları istatistiksel olarak önemsiz ve çok düşük olarak bulduk. Bizim çalışmamızda SH'li grupta AKŞ ile TG ($r=0,239$), AIP ($r=0,225$), VKİ ($r=0,242$) ve HOMA ($r=0,464$) arasında aynı yönlü ilişki katsayısı tespit edildi. AKŞ ile HDL ($r=-0,272$) ve QUICKI ($r=-0,261$) arasında negatif yönlü korelasyon vardır. TG ile HOMA ve VKİ arasında aynı yönlü korelasyon tespit ettik ($r=0,313$; $r=0,309$). TG ile QUICKI arasında negatif yönlü korelasyon tespit ettik ($r=-0,235$). Kolesterol ile TG/HDL oranı arasında aynı yönlü korelasyon görüldü ($r=0,243$). HDL ile QUICKI arasında aynı yönlü korelasyon ($r=0,249$) bulundu. AIP ile TG/HDL ($r=0,878$), VKİ ($r=0,322$) ve HOMA ($r=0,274$) arasında pozitif yönlü korelasyon bulunmuştur. AIP ile TG/HDL arasındaki ilişki katsayıları önemli ve kuvvetli bulunmuştur. AIP ile QUICKI arasındaki negatif yönlü ilişki katsayıları

önemli ve zayıf bulunmuştur ($r=-0,251$). HOMA ile QUICKI arasında negatif yönlü ($r=-0,855$) ilişki katsayısı varken TG/HDL ile arasında pozitif korelasyon ($r=0,362$) vardır. HOMA ile QUICKI arasındaki ilişki katsayısı istatistiksel olarak önemli ($p<0,05$) ve kuvvetliydi. QUICKI ile TG/HDL arasında negatif yönlü ($r=-0,288$) korelasyon bulunmuştur.

Liu ve arkadaşlarının (84) obez olmayan 1402 ötiroid otoimmün tiroiditli hastada yaptığı çalışmada AMA seviyeleri HOMA ile ilişkiliydi. Özellikle yüksek AMA titresi olan hastalarda levotiroksin tedavisinin ateroskleroz riskini azaltmada yararlar sağlayacağı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda SH grupta AMA ile diğer değişkenler arasında bulunan ilişkili katsayılar istatistiksel olarak önemsiz ve çok düşük olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ötiroid hasta grubunda ise Liu ve arkadaşlarınıninkine benzer olarak AMA ile HOMA arasında aynı yönlü korelasyon ($r=0,301$) bulduk. Ek olarak AMA ile QUICKI ile arasında negatif yönlü ($r=-0,269$) korelasyon olduğunu tespit ettik.

Brenta ve ark. (85) 21 SH'li kadında TSH seviyesindeki artış ile hepatik lipaz aktivitesindeki azalmanın ilişkili olduğu ve aterojenik LDL artışındaki mekanizmasının bu olabileceğini açıklamışlardır. Buna karşın levotiroksin replasmanı ile plazma lipid değerlerinde belirgin değişme görülmemiş olmasına rağmen TSH >12 olanlarda levotiroksin tedavisi ile kolesterolde azalmanın daha iyi olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda SH'li grupta TSH ile diğer değişkenler arasında anlamlı olabilecek bir korelasyon yoktu. Bazı çalışmalarda sT4 ile VKİ negatif ilişkili bulunmuştur ve kilo artışı ile T4 pozitif körele bulunmuştur (86). Çalışmamızda SH'li grupta T4 ile VKİ arasında bulunan ilişkili katsayılar istatistiksel olarak önemsiz ve çok düşük olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ötiroid hasta grubunda ise LDL ile T4 arasında negatif yönlü korelasyon vardı ($r=-0,216$). TSH ile T4 arasında negatif yönlü korelasyon bulundu ($r=-0,291$). SH'li grupta olduğu gibi ötiroid hasta grubunda da T4 ile VKİ arasında anlamlı olabilecek korelasyon saptanmadı.

Bazı klinik çalışmalar D vitamin konsantrasyonu ile insülin duyarlılığı arasında pozitif korelasyon olduğu ve D vitamin eksikliğinde ek olarak beta hücre fonksiyonunda olumsuz etkilerin ortaya çıktığı gösterilmiştir. Agbaht ve ark. (87) metabolik sendromu olan ve metabolik sendromu olmayan obez hastalarda yaptığı

çalışmada TSH değerleri, D vitamin seviyeleri, AMA titreleri ve AMA pozitifliğinin yaygınlığı gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Fakat VKİ, HOMA ve D vitamin düzeyleri güçlü korelasyona sahipti. Bizim çalışmamızda D vitamini değerleri karşılaştırıldığında normal ile ötiroid hasta, ötiroid hasta ile SH arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$) normal ile SH grupları arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). SH'li grupta D vitamini, TSH, T4 ve AMA ile diğer değişkenler arasında anlamlı olabilecek bir korelasyon yoktu. Ötiroid hasta grubunda ise D vitamini ile TSH arasında negatif yönlü korelasyon bulundu ($r=-0,345$). D vitamini ile diğer değişkenler arasında ek olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda SH ile insülin direnci ve kolesterol düzeyleri arasındaki korelasyon; kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom gibi insülin direnci bozuklukları için risk olduğunu doğrulamaktadır. Bu nedenle subklinik hipotiroidizmde, lipid metabolizması ve insülin direnci üzerindeki olumsuz etkilerini tarama ve tedavi gerekli olabilir. Çalışmamızda SH'li hastalarda HOMA ile QUICKI arasında anlamlı ve kuvvetli korelasyon olması bu gruptaki hastalarda insülin direncini tespit etmede HOMA ile QUICKI'nin birlikte kullanılabileceğini düşündürmektedir. HOMA, AIP ve VKİ arasında ilişki zayıf olup SH'li hastalarda metabolik sendrom ve insülin direncini değerlendirmedeki önemini tayin etmek için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. SH'li hastalarda aterosklerotik parametreler (kolesterol, LDL, insülin) yüksek olduğu için tarafımızca lipid metabolizma bozukluklarının tarama ve tedavisi önerilmektedir.

6.KAYNAKLAR

1. Parretti H, Okosieme O, Vanderpump M. Current recommendations in the management of hypothyroidism: developed from a statement by the British Thyroid Association Executive. *Br J Gen Pract.* 29 Ekim 2016;66(651):538–40.
2. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, vd. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* Aralık 2013;2(4):215–28.
3. Bourron O, Caron-Debarle M, Hie M, Amoura Z, Andreelli F, Halbron M, vd. Type B Insulin-resistance syndrome: a cause of reversible autoimmune hypoglycaemia. *Lancet (London, England).* 25 Ekim 2014;384(9953):1548.
4. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 29 Ağustos 1996;335(9):617–23.
5. Zhang J, Jiang R, Li L, Li P, Li X, Wang Z, vd. Serum thyrotropin is positively correlated with the metabolic syndrome components of obesity and dyslipidemia in chinese adolescents. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:289503.
6. Allen E, Bhimji SS. *Anatomy, Neck, Thyroid.* StatPearls. StatPearls Publishing; 2018.
7. Pankow BG, Michalak J, McGee MK. Adult human thyroid weight. *Health Phys.* Aralık 1985;49(6):1097–103.
8. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 04 Eylül 2012;122(9):3035–43.
9. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid.* Nisan 2000;10(4):321–30.
10. Arvan P DJB. Thyroglobulin structure, function, and biosynthesis. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2005;77.

11. Orozco A, Valverde-R C, Olvera A, Garcia-G C. Iodothyronine deiodinases: a functional and evolutionary perspective. *J Endocrinol.* 01 Kasım 2012;215(2):207–19.
12. Cioffi F, Senese R, Lanni A, Goglia F. Thyroid hormones and mitochondria: With a brief look at derivatives and analogues. *Mol Cell Endocrinol.* Ekim 2013;379(1–2):51–61.
13. McAninch EA, Jo S, Preite NZ, Farkas E, Mohácsik P, Fekete C, vd. Prevalent polymorphism in thyroid hormone-activating enzyme leaves a genetic fingerprint that underlies associated clinical syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* Mart 2015;100(3):920–33.
14. Duntas LH. Selenium and the Thyroid: A Close-Knit Connection. *J Clin Endocrinol Metab.* Aralık 2010;95(12):5180–8.
15. ENGLER D, BURGER AG. The Deiodination of the Iodothyronines and of Their Derivatives in Man. *Endocr Rev.* Nisan 1984;5(2):151–84.
16. Accorroni A, Saponaro F, Zucchi R. Tissue thyroid hormones and thyronamines. *Heart Fail Rev.* 26 Temmuz 2016;21(4):373–90.
17. S. B. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2005;97.
18. Hennemann G, Docter R, Friesema ECH, de Jong M, Krenning EP, Visser TJ. Plasma Membrane Transport of Thyroid Hormones and Its Role in Thyroid Hormone Metabolism and Bioavailability. *Endocr Rev.* Ağustos 2001;22(4):451–76.
19. Armour CM, Kersseboom S, Yoon G, Visser TJ. Further Insights into the Allan-Herndon-Dudley Syndrome: Clinical and Functional Characterization of a Novel MCT8 Mutation. Plateroti M, editör. *PLoS One.* 01 Ekim 2015;10(10):e0139343.

20. Hammes SR, Davis PJ. Overlapping nongenomic and genomic actions of thyroid hormone and steroids. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Ağustos 2015;29(4):581–93.
21. Yen PM. Genomic and nongenomic actions of thyroid hormones. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2005;135.
22. Jolin T. Diabetes decreases liver and kidney nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptors in rats. *Endocrinology.* Mayıs 1987;120(5):2144–51.
23. Ikegami K, Liao X-H, Hoshino Y, Ono H, Ota W, Ito Y, vd. Tissue-Specific Posttranslational Modification Allows Functional Targeting of Thyrotropin. *Cell Rep.* 06 Kasım 2014;9(3):801–9.
24. Bianco AC LP. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2005;109.
25. Leboeuf R, Perron P, Carpentier AC, Verreault J, Langlois M-F. L-T₃ preparation for whole-body scintigraphy: a randomized-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* Aralık 2007;67(6):839–44.
26. MAGNER JA. Thyroid-Stimulating Hormone: Biosynthesis, Cell Biology, and Bioactivity. *Endocr Rev.* Mayıs 1990;11(2):354–85.
27. Williams TC, Kelijman M, Crelin WC, Downs TR, Frohman LA. Differential effects of somatostatin (SRIH) and a SRIH analog, SMS 201-995, on the secretion of growth hormone and thyroid-stimulating hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab.* Ocak 1988;66(1):39–45.
28. Hollenberg AN. Regulation of thyrotropin secretion. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2005;197.

29. WEETMAN AP, MCGREGOR AM. Autoimmune Thyroid Disease: Further Developments in Our Understanding*. *Endocr Rev.* Aralık 1994;15(6):788–830.
30. Huber G, Staub J-J, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, vd. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* Temmuz 2002;87(7):3221–6.
31. Takasu N, Yamada T, Takasu M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T, vd. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med.* 20 Şubat 1992;326(8):513–8.
32. Marinkovic T, Garin A, Yokota Y, Fu Y-X, Ruddle NH, Furtado GC, vd. Interaction of mature CD3+CD4+ T cells with dendritic cells triggers the development of tertiary lymphoid structures in the thyroid. *J Clin Invest.* 02 Ekim 2006;116(10):2622–32.
33. Stassi G, Di Liberto D, Todaro M, Zeuner A, Ricci-Vitiani L, Stoppacciaro A, vd. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nat Immunol.* 01 Aralık 2000;1(6):483–8.
34. Fisfalen ME, Palmer EM, Van Seventer GA, Soltani K, Sawai Y, Kaplan E, vd. Thyrotropin-receptor and thyroid peroxidase-specific T cell clones and their cytokine profile in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* Kasım 1997;82(11):3655–63.
35. McLachlan SM, Feldt-Rasmussen U, Young ET, Middleton SL, Dlichert-Toft M, Siersboek-Nielsen K, vd. IgG subclass distribution of thyroid autoantibodies: a “fingerprint” of an individual’s response to thyroglobulin and thyroid microsomal antigen. *Clin Endocrinol (Oxf).* Mart 1987;26(3):335–46.
36. Chin HS, Chin DK, Morgenthaler NG, Vassart G, Costagliola S. Rarity of

- anti- Na⁺/I⁻ symporter (NIS) antibody with iodide uptake inhibiting activity in autoimmune thyroid diseases (AITD). *J Clin Endocrinol Metab.* Ekim 2000;85(10):3937–40.
37. Khoury EL, Bottazzo GF, Roitt IM. The thyroid "microsomal" antibody revisited. Its paradoxical binding in vivo to the apical surface of the follicular epithelium. *J Exp Med.* 01 Şubat 1984;159(2):577–91.
 38. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, Manganella G, Rotondi M, Tuccillo C, vd. Long-term outcome of interferon-alpha-induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* Mayıs 2001;86(5):1925–9.
 39. Davies TF. A new role for methimazole in autoimmune thyroid disease: inducing T cell apoptosis. *Thyroid.* Temmuz 2000;10(7):525–6.
 40. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab.* Şubat 2000;85(2):536–9.
 41. Menconi F, Monti MC, Greenberg DA, Oashi T, Osman R, Davies TF, vd. Molecular amino acid signatures in the MHC class II peptide-binding pocket predispose to autoimmune thyroiditis in humans and in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 16 Eylül 2008;105(37):14034–9.
 42. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun.* Kasım 2015;64:82–90.
 43. Rieu M, Richard A, Rosilio M, Laplanche S, Ropion V, Fombour JP, vd. Effects of thyroid status on thyroid autoimmunity expression in euthyroid and hypothyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* Nisan 1994;40(4):529–35.
 44. Boyages SC, Halpern JP, Maberly GF, Eastman CJ, Morris J, Collins J, vd. A comparative study of neurological and myxedematous endemic cretinism in

western China. *J Clin Endocrinol Metab.* Aralık 1988;67(6):1262–71.

45. Stan MN, Durski JM, Brito JP, Bhagra S, Thapa P, Bahn RS. Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. *Thyroid.* Mayıs 2013;23(5):620–5.
46. Alexander EK, Larsen PR. High Dose ¹³¹I Therapy for the Treatment of Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* Mart 2002;87(3):1073–7.
47. Bhandare N, Kennedy L, Malyapa RS, Morris CG, Mendenhall WM. Primary and Central Hypothyroidism After Radiotherapy for Head-and-Neck Tumors. *Int J Radiat Oncol.* 15 Temmuz 2007;68(4):1131–9.
48. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, Agosti B, Formenti AM, De Cata P, vd. Metformin-induced thyrotropin suppression is not associated with cardiac effects. *Hormones (Athens).* 13(2):252–8.
49. Makita N, Iiri T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: a review and hypothesis. *Thyroid.* Şubat 2013;23(2):151–9.
50. Hennessey J V. Clinical review: Riedel's thyroiditis: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* Ekim 2011;96(10):3031–41.
51. Yamada M, Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 21 Aralık 2008;4(12):683–94.
52. Hartoft-Nielsen M-L, Lange M, Rasmussen AK, Scherer S, Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Thyrotropin-releasing hormone stimulation test in patients with pituitary pathology. *Horm Res.* 2004;61(2):53–7.
53. Gundurthi A, Garg MK, Dutta MK, Pakhetra R. Intramuscular ACTH stimulation test for assessment of adrenal function. *J Assoc Physicians India.*

Mayıs 2013;61(5):320–4.

54. Clarke N, Kabadi UM. Optimizing treatment of hypothyroidism. *Treat Endocrinol.* 2004;3(4):217–21.
55. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The Starting Dose of Levothyroxine in Primary Hypothyroidism Treatment. *Arch Intern Med.* 08 Ağustos 2005;165(15):1714.
56. Tsuji-Hosokawa A1, Takasawa K1, Nomura R1, Miyakawa Y1, Numakura C2, Hijikata A3, Shirai T3, Ogawa Y4, Kashimada K1 MT. Molecular mechanisms of insulin resistance in 2 cases of primary insulin receptor defect-associated diseases. 2017;18 (8):917–24.
57. Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest.* 27 Nisan 2018;
58. Kanaya AM, Wassel Fyr C, Vittinghoff E, Harris TB, Park SW, Goodpaster BH, vd. Adipocytokines and incident diabetes mellitus in older adults: the independent effect of plasminogen activator inhibitor 1. *Arch Intern Med.* 13 Şubat 2006;166(3):350–6.
59. Chen A, Mumick S, Zhang C, Lamb J, Dai H, Weingarth D, vd. Diet induction of monocyte chemoattractant protein-1 and its impact on obesity. *Obes Res.* Ağustos 2005;13(8):1311–20.
60. Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Yano W, Suzuki R, Ueki K, vd. Insulin receptor substrate 2 plays a crucial role in beta cells and the hypothalamus. *J Clin Invest.* 01 Ekim 2004;114(7):917–27.
61. Chen H, Sullivan G, Quon MJ. Assessing the Predictive Accuracy of QUICKI as a Surrogate Index for Insulin Sensitivity Using a Calibration Model.
62. Bergman RN: The minimal model of glucose regulation: a biography. *Adv Exp Med Biol.* 2003;537:1–19.
63. Negami M, Takahashi E, Otsuka H, Moriyama K. Prediction of homeostasis

- model assessment of insulin resistance in Japanese subjects. *Tokai J Exp Clin Med.* 20 Aralık 2012;37(4):102–6.
64. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, vd. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* Ocak 2000;23(1):57–63.
 65. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics.* 01 Nisan 2005;115(4):e500-3.
 66. Halef Okan Doğan GD. Assessment of the relationship between insulin resistance, atherogenic index of plasma and white blood cell count: A data mining study. *Cumhur Med J.* 2017;39:479–86.
 67. Hermans MP, Amoussou-Guenou KD, Bouenizabila E, Sadikot SS, Ahn SA, Rousseau MF. The normal-weight type 2 diabetes phenotype revisited. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* Nisan 2016;10(2):S82–8.
 68. Hoffman EL, VonWald T, Hansen K. The metabolic syndrome. *S D Med.* 2015;Spec No:24–8.
 69. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, vd. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International . *Circulation.* 20 Ekim 2009;120(16):1640–5.
 70. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 23 Kasım 2016;355:i5953.

71. Meigs JB, Wilson PWF, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, vd. Body Mass Index, Metabolic Syndrome, and Risk of Type 2 Diabetes or Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* Ağustos 2006;91(8):2906–12.
72. Zhang L, Zuo L, Wang F, Wang M, Wang S, Liu L, vd. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Chinese population aged 40 years and older. *Mayo Clin Proc.* Temmuz 2007;82(7):822–7.
73. Li X, Lin J. [Clinical features, hormonal profile, and metabolic abnormalities of obese women with obese polycystic ovary syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 07 Aralık 2005;85(46):3266–71.
74. Araújo L da S, Fernandes JFR, Klein MRST, Sanjuliani AF. Obstructive sleep apnea is independently associated with inflammation and insulin resistance, but not with blood pressure, plasma catecholamines, and endothelial function in obese subjects. *Nutrition.* Kasım 2015;31(11–12):1351–7.
75. Liu C-W, Chang W-C, Lee C-C, Chen K-H, Wu Y-W, Hwang J-J. Hyperuricemia Is Associated With a Higher Prevalence of Metabolic Syndrome in Military Individuals. *Mil Med.* 10 Mayıs 2018;
76. B UU, Mn S, Km S, Prashant A, Doddamani P, Sv S. Effect of insulin resistance in assessing the clinical outcome of clinical and subclinical hypothyroid patients. *J Clin Diagn Res.* Şubat 2015;9(2):OC01-4.
77. Owecki M, Nikisch E, Sowiński J, Lachâtre G. Hypothyroidism has no impact on insulin sensitivity assessed with HOMA-IR in totally thyroidectomized patients. *Acta Clin Belg.* 09 Ocak 2006;61(2):69–73.
78. Sengupta S, Jaseem T, Ambalavanan J, Hegde A. Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR 2) in Mild Subclinical Hypothyroid Subjects. *Indian J Clin Biochem.* 18 Nisan 2018;33(2):214–7.

79. Al Sayed A, Al Ali N, Bo Abbas Y, Alfadhli E. Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women. *Endocr J. Ekim* 2006;53(5):653–7.
80. Ebrahimpour A, Vaghari-Tabari M, Qujeq D, Moein S, moazezi Z. Direct correlation between serum homocysteine level and insulin resistance index in patients with subclinical hypothyroidism: Does subclinical hypothyroidism increase the risk of diabetes and cardio vascular disease together? *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. Kasım* 2018;12(6):863–7.
81. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J. Şubat* 2005;52(1):89–94.
82. Jayanthi R, Srinivasan AR, Hanifah M, Maran AL. Associations among Insulin Resistance, Triacylglycerol/High Density Lipoprotein (TAG/HDL ratio) and Thyroid hormone levels-A study on Type 2 diabetes mellitus in obese and overweight subjects. *Diabetes Metab Syndr. Kasım* 2017;11 Suppl 1:S121–6.
83. Aksoy N, Yeler MT, Ayan NN, Ozkeskin A, OZKAN Z, Serin ON. INSULIN RESISTANCE AND BODY MASS INDEX WITH REGARD TO VARIOUS THYROID STIMULATING HORMONE REFERENCE INTERVALS. *Pakistan J Med Sci. 31 Aralık* 1969;31(6):1417–20.
84. Liu J, Duan Y, Fu J, Wang G. Association Between Thyroid Hormones, Thyroid Antibodies, and Cardiometabolic Factors in Non-Obese Individuals With Normal Thyroid Function. *Front Endocrinol (Lausanne). 05 Nisan* 2018;9:130.
85. Brenta G, Berg G, Arias P, Zago V, Schnitman M, Muzzio ML, vd. Lipoprotein Alterations, Hepatic Lipase Activity, and Insulin Sensitivity in Subclinical Hypothyroidism: Response to L-T₄ Treatment. *Thyroid. Mayıs* 2007;17(5):453–60.

86. Ren R, Jiang X, Zhang X, Guan Q, Yu C, Li Y, vd. Association between thyroid hormones and body fat in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Nisan 2014;80(4):585–90.
87. Agbaht K, Mercan Y, Kutlu S, Alpdemir MF, Sezgin T. Obesity with and without metabolic syndrome: do vitamin D and thyroid autoimmunity have a role? *Diabetes Res Clin Pract*. Ekim 2014;106(1):27–34.



EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı

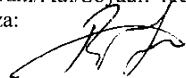
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Subklinik Hipotiroidi ve Levotiroksin Tedavisi Altındaki Ötiroid Hastalarda Tiroid Hormon Seyyeleri ile İnsülin Direnci ve Vücut Kitle İndeksi Arasındaki İlişki
-----------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 219 10 10 / Dahili: 2092
	FAKS	-
	E-POSTA	gokaek2014@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Füsün Gültekin		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim dalı		
	DESTEKLEYİCİ	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Uzmanlık tezi		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkan Vekili
Unvanı/Adı/Soyadı: Yrd. Doç. Dr. Recai Zan
İmza:



GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Subklinik Hipotiroidi ve Levotiroksin Tedavisi Altındaki Ötiroid Hastalarda Tiroid Hormon Seviyeleri ile İnsülin Direnci ve Vücut Kitle İndeksi Arasındaki İlişki
-----------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2017-07/23	Tarih: 26.07.2017		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden gerekli izin alınarak gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Helsinki Bildirgesi, Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Muhittin Sönmez

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Muhittin Sönmez	Anatomi	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	İznil
Doç. Dr. Hatice Özer	Patoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ercan Özdemir	Fizyoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yalçın Karagöz	Sayısal Yöntemler	Cumhuriyet Üniversitesi, İktisadi İdari Bilimler Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gülay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ataş	Farmasötik Mikrobiyoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	İznil
Yrd. Doç. Dr. Recai Zan	Endodonti	Cumhuriyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Binnur Bağcı	Beslenme ve Diyetetik	Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimler Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Engin Altunkaya	İç Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda bulunma

Etik Kurul Başkan Vekili
Unvanı/Adı/Soyadı: Yrd. Doç. Dr. Recai Zan
İmza:

Ek 2. Metabolik Sendrom tanı kriterleri (69,71).

Parametreler	NCEP ATP3 2005 *	IDF 2006	EGIR 1999	WHO 1999	AACE 2003
Zorunluluk		Bel ≥ 94 cm (erkek) veya ≥ 80 cm (kadın) ¶	İnsülin direnci ve açlık hiperinsülinemisi (en yüksek yüzde 25) Δ	En yüksek yüzde 25'lik insülin direnci Glikoz ≥ 110 mg/dL; 2 saatlik glikoz ≥ 140 mg / dl	Yüksek insülin direnci◊ veya VKİ ≥ 25 kg/m ² veya ≥ 102 cm (erkek) veya ≥ 88 cm (kadın)
Anormal kriterlerin sayısı	≥ 3	≥ 2	≥ 2	≥ 2	≥ 2
Glikoz	≥ 100 mg/dL veya yüksek glikoz için ilaç tedavisi.	100 mg/dL veya tanı konulmuş diyabet	110-125 mg/dL		110 mg/dL; 2 saatlik glikoz 140 mg / dl
HDL kolesterol	40 mg/dL erkek; 50 mg/dL kadın veya ilaç tedavisi HDL-C için§	40 mg/dL erkek; 50 mg/dL kadın veya ilaç tedavisi HDL-C için	40 mg/dL	35 mg/dL erkekler; 40 mg/dL kadın	40 mg/dL erkekler; 50 mg/dL kadın
Trigliserid	150 mg/dL veya yüksek trigliserit için ilaç tedavisi§	150 mg/dL veya yüksek trigliserit için ilaç tedavisi	180 mg/dL veya dislipidemi için ilaç tedavisi	15 mg/dL	150 mg/dL
Obezite	Bel ≥ 102 cm erkek veya ≥ 88 cm kadın ¥		Bel ≥ 94 cm erkek veya ≥ 80 cm kadın	Bel/kalça oranı >0.9 erkek veya >0.85 (kadın) veya VKİ ≥ 30 kg/m ²	
Hipertansiyon	$\geq 130/85$ mmHg veya hipertansiyon için ilaç tedavisi	$\geq 130/85$ mmHg veya hipertansiyon için ilaç tedavisi	$\geq 140/90$ mmHg veya hipertansiyon için ilaç tedavisi	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg

NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı; IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu;

EGIR: İnsülin Direnci Çalışması Grubu;

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; AACE: Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği;

* En sık metabolik sendrom kriterlerine (beş risk faktöründen üçü) karar verilmiştir.

Δ İnsülin kelepçesi kullanılarak ölçülen insülin direnci.

◇ İnsüline dirençli olma riski, aşağıdakilerin en az birinin varlığıyla belirtilir: KVH, hipertansiyon, polikistik over sendromu, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı veya akantoz nigrikans; Tip 2 diyabet aile öyküsü, CVD hipertansiyonu; gestasyonel diyabet veya glikoz intoleransı öyküsü; siyah ırk; sedanter yaşam tarzı; VKİ 25 kg / m² veya bel çevresi erkekler için 94 cm ve kadınlar için 80 cm ve 40 yaşında.

§ Bir veya daha fazla fibrat veya niasin ile tedavi.

¥ Asyalı hastalarda, ≥ 90 cm (erkek) veya ≥ 80 cm (kadın)

Ek 3. Kontrol grubunda değişkenler arasındaki ilişki katsayılarının incelenmesi.

		AKS	TG	KOL	LDL	HDL	TSH	T4	AMA	aip	homa	quickı	tg.hdl.oranı	DVIT	VKİ
AKS(mg/dL)	r	1	0,192*	-0,011	-0,011	-0,032	-0,008	0,024	-0,096	0,081	0,253*	-0,092	0,107	0,003	0,020
	p		0,043	0,910	0,903	0,780	0,929	,791	0,296	0,497	0,005	0,311	0,371	0,981	0,824
TG (mg/dL)	r		1	0,285*	0,378*	-0,388*	-0,034	-0,198*	-0,011	0,686*	0,193*	-0,184	0,933*	0,018	0,340*
	p			0,004	0,000	0,001	0,720	0,038	0,910	0,000	0,043	0,053	0,000	0,905	0,000
KOL (mg/dL)	r			1	0,897*	0,236*	0,083	-0,088	-0,006	-0,076	-0,203*	0,155	0,140	-0,116	0,175
	p				0,000	0,038	0,395	0,371	0,953	0,525	0,037	0,114	0,241	0,478	0,073
LDL (mg/dL)	r				1	-,141	,119	-,068	-,031	,243 (*)	-,114	,092	,342 (*)	-,070	,249 (**)
	p					0,223	0,207	0,469	0,744	0,042	0,225	0,330	0,004	0,630	0,007
HDL (mg/dL)	r					1	-0,119	-0,110	-0,064	-0,894*	-0,160	0,186	-0,637*	-0,224	-0,145
	p						0,300	0,336	0,581	0,000	0,162	0,104	0,000	0,235	0,205
TSH (µIU/mL)	r						1	0,260*	0,041	0,087	-0,091	0,075	0,009	-0,132	-0,057
	p							0,004	0,657	0,466	0,319	0,408	0,942	0,344	,528
T4 (ng/dL)	r							1	0,173	-0,028	-0,034	0,055	-0,157	-0,036	-0,164
	p								0,058	0,818	0,708	0,546	0,188	0,797	0,070
AMA (IU/mL)	r								1	0,049	0,012	-0,022	0,024	-0,018	0,315*
	p									0,683	0,898	0,814	0,844	0,898	0,000
aip	r									1	0,189	-0,217	0,882*	0,121	0,243*
	p										,111	,067	,000	,556	,040
homa	r										1	-0,909*	0,148	-0,304*	0,142
	p											0,000	0,213	0,027	0,118
quickı	r											1	-0,171	0,268	-0,156
	p												0,150	0,052	0,085
tg.hdl.oran	r												1	0,123	0,271*
	p													0,551	0,021
DVIT (ng/mL)	r													1	-0,014
	p														0,919
VKİ (kg/m ²)	r														1
	p														
		AKŞ	TG	KOL	LDL	HDL	TSH	T4	AMA	AIP	homa	quickı	tg.hdl.oranı	DVIT	VKİ

Ek 4. Ötiroid hasta grubunda değişkenler arasındaki ilişki katsayılarının incelenmesi.

		AKS	TG	KOL	LDL	HDL	TSH	T4	AMA	aip	homa	quickı	tg.hdl.oran	DVIT	VKİ
AKS	r	1	-0,002	0,262*	0,162	0,107	-0,087	0,005	-0,126	-0,046	0,410*	-0,303*	-0,064	0,087	0,066
(mg/dL)	p		0,987	0,038	0,134	0,444	0,407	0,962	0,233	0,745	0,000	0,003	0,650	0,492	0,525
TG (mg/dL)	r		1	0,394*	0,299*	-0,288*	-0,016	-0,143	0,197	0,634*	0,409*	-0,341*	0,945*	-0,087	0,211*
	p			0,001	0,005	0,036	0,886	0,182	0,070	0,000	0,000	0,001	0,000	0,507	0,049
KOL	r			1	0,833*	0,173	0,000	-0,220	-0,008	0,056	0,226	-0,202	0,346*	-0,258	0,133
(mg/dL)	p				0,000	0,233	0,999	0,083	0,950	0,703	0,075	0,113	0,015	,099	0,298
LDL	r				1	-0,188	-0,093	-0,216*	0,037	0,271	0,235*	-0,166	0,293*	0,000	0,207
(mg/dL)	p					0,182	0,394	0,044	0,738	0,052	0,029	0,125	0,035	0,997	0,054
HDL	r					1	0,192	-0,153	-0,102	-0,857*	-0,256	0,329*	-0,504*	0,033	-0,351*
(mg/dL)	p						0,168	0,275	0,471	0,000	0,065	0,016	,000	0,848	0,010
TSH	r						1	-0,291*	-0,099	-0,186	0,153	-0,028	-0,073	-0,345*	-0,134
(μIU/mL)	p							0,004	0,353	0,182	0,141	0,789	0,603	0,005	0,199
T4 (ng/dL)	r							1	0,079	0,058	-0,048	-0,053	0,002	0,136	0,115
	p								0,455	0,682	0,645	0,613	0,990	0,285	0,269
AMA	r								1	0,113	0,301*	-0,269*	0,020	-0,092	0,154
(IU/mL)	p									0,427	0,004	0,010	0,887	0,479	0,145
aip	r									1	0,387*	-0,465*	0,818*	0,037	0,404*
	p										0,004	0,000	0,000	0,832	0,003
homa	r										1	-0,846*	0,253	-0,156	0,254*
	p											0,000	0,067	0,220	0,013
quickı	r											1	-,355*	0,197	-0,208*
	p												0,009	0,118	0,044
tg.hdl.oran	r												1	0,117	0,229
	p													0,497	0,098
DVIT	r													1	0,007
(ng/mL)	p														0,956
VKİ (kg/m ²)	r														1
	p														
		AKS	TG	KOL	LDL	HDL	TSH	T4	AMA	aip	homa	quickı	tg.hdl.oranı	DVIT	VKİ

Ek- 5. Subklinik hipotiroidi grubunda değişkenler arasındaki ilişki katsayılarının incelenmesi.

		AKS	TG	KOL	LDL	HDL	TSH	T4	AMA	aip	homa	quickı	tg.hdl.oran	DVIT	VKİ
AKS (mg/dL)	r	1	0,239*	0,000	0,095	-0,272*	-0,045	-0,065	-0,036	0,225*	0,464*	-0,261*	0,186	0,075	0,242*
	p		0,005	0,997	0,270	0,007	0,579	0,425	0,672	0,027	0,000	0,001	0,068	0,453	0,003
TG (mg/dL)	r		1	0,365*	0,298*	-0,549*	0,028	-0,015	-0,004	0,812*	0,313*	-0,235*	0,972*	-0,064	0,309*
	p			0,000	0,000	0,000	0,749	0,860	0,964	0,000	0,000	0,006	0,000	0,541	0,000
KOL (mg/dL)	r			1	0,936*	0,083	-0,171	-0,075	0,076	0,108	0,059	-0,020	0,243*	0,131	0,279*
	p				0,000	0,446	0,089	0,458	0,459	0,325	0,560	0,842	0,025	0,287	0,005
LDL (mg/dL)	r				1	-0,009	-0,101	-0,068	-0,005	0,097	0,023	0,043	0,114	0,103	0,252*
	p					0,926	0,240	0,431	0,958	0,346	0,793	0,620	0,269	0,321	0,003
HDL (mg/dL)	r					1	0,050	-0,048	-0,035	-0,897*	-0,253*	0,249*	-0,639*	0,076	-0,337*
	p						0,624	0,637	0,737	0,000	0,011	0,013	0,000	0,530	0,001
TSH (µIU/mL)	r						1	-0,063	0,170	-0,039	-0,083	-0,016	-0,057	-0,058	-0,011
	p							0,441	0,052	0,702	0,304	0,848	0,580	0,562	0,897
T4 (ng/dL)	r							1	-0,046	0,049	0,057	-0,093	0,021	0,039	-0,053
	p								0,588	0,630	0,481	0,250	0,835	0,698	0,510
AMA(IU/mL)	r								1	0,018	-0,066	0,022	-0,036	-0,010	-0,045
	p									0,865	0,434	0,792	0,728	0,918	0,592
aip	r									1	0,274*	-0,251*	0,878*	-0,023	0,322*
	p										0,007	0,013	0,001	0,855	0,001
homa	r										1	-0,855*	0,362*	-0,131	0,184*
	p											0,000	0,000	0,186	0,022
quickı	r											1	-0,288 (**)	0,106	-0,198*
	p												0,004	0,287	0,014
tg.hdl.oran	r												1	-0,013	0,271*
	p													0,914	0,007
DVIT (ng/mL)	r													1	-0,152
	p														0,126
VKİ (kg/m ²)	r														1
	p														
		AKS	TG	KOL	LDL	HDL	TSH	T4	AMA	aip	homa	quickı	tg.hdl.oran	DVIT	VKİ

ÖZGEÇMİŞ

8 Aralık 1990 yılında Samsun'un Lâdik ilçesinde dünyaya geldi. İlköğretim ve Ortaöğretimi Samsun'un Bafra ilçesinde tamamladı. 2007 yılında Bafra Lisesi'nden 1. olarak mezun oldu. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2007 yılında tıp eğitimine başladı. 2010 yılında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesine geçiş yaptı. 2013 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Eylül 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında Sinop Atatürk Devlet Hastanesi Acil Servisinde pratisyen hekim olarak görev aldı. Ocak 2015'te Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladı. Halen İç Hastalıkları asistanı olarak görevine devam etmektedir.