



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

TİROİD HASTALIKLARI İLE
İRİSİN HORMONU ARASINDAKİ İLİşKİ

Dr. Emre ÖZGE

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2019



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİROİD HASTALIKLARI İLE
İRİSİN HORMONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Emre ÖZGE

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Esmâ GÜLDAL ALTUNOĞLU

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bize aktaran, kişiliği ve etik kurallara gösterdiği hassasiyeti ile örnek olan, değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Esmâ Güldal Altunoğlu'na ve bilgi ve hayat tecrübelerinden yararlandığım tüm değerli hocalarıma,

Güzel dostlarım; Dr. Uğur Alp Yeşilova'ya, Dr. Ahmet Kadioğlu'na, Dr. Yavuz Karahan'a ve Dr. Servet Emir'e.,

Asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen Dr. Murat Bayrak, Dr. Engin Yılmaz, Dr. Tuncer Şak, Dr. Goncağıl Akdağ, Dr. Enes Özsoy ve daha adını sayamadığım tüm poliklinik ve servis çalışanlarına,

Ve destekleriyle her zaman yanımda olan, bana güç ve moral veren sevgili eşim Dr. Hülya Nur Özge'ye üzerimdeki haklarını asla ödeyemeyeceğim annem ve babama ve sevgili oğlum Ömer ÖZGE'ye tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Dr. Emre ÖZGE

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tiroid Bezi Anatomi ve Histolojisi.....	4
2.2. Tiroid Hormonları ve Fizyolojisi	4
2.3. Tiroid Hormonlarının Etkileri.....	6
2.4. Tiroid Hastalıkları.....	10
2.4.1. Subklinik Hipotiroidi.....	10
2.4.1.1. Prevalans	10
2.4.1.2. Etyoloji	11
2.4.1.3. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar.....	11
2.4.1.4. Ayırıcı Tanı	12
2.4.1.5. Tanı.....	12
2.4.1.6. Tedavi.....	13
2.4.1.7. Tedavi Takibi	14
2.4.2. Hipotiroidi	14
2.4.2.1. Prevalans	14
2.4.2.2. Etyoloji	15
2.4.2.3. Ayırıcı Tanı.	17
2.4.2.4. Hipotiroidizm Tanısı.	17
2.4.2.5. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar.....	18
2.4.2.6. Hipotiroidizm Tedavisi	23

2.4.2.7. Tedavi Takibi	25
2.4.3. Subklinik Hipertiroidi	25
2.4.3.1. Prevalans	25
2.4.3.2. Etyoloji	26
2.4.3.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı	27
2.4.3.4. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar.....	27
2.4.3.5. Tedavi.....	28
2.4.4. Hipertiroidi	29
2.4.4.1. Prevalans	30
2.4.4.2. Etyoloji	30
2.4.4.3. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçları	31
2.4.4.4. Hipertiroidizm Tanı ve Ayırıcı Tanısı.....	32
2.4.4.5. Hipertiroidizm Tedavisi.	34
2.4.4.6. Graves Hastalığı.	37
2.5. İrisin.	40
2.5.1. İrisin yapısı.	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Hasta Seçimi.	43
3.2. İstatistiksel Analizler.....	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA.	53
6. KAYNAKLAR	58

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Tiroid hormonlarının etkileri.....	9
Tablo 2. Subklinik hipotiroidide bildirilen bazı anormallikler.....	12
Tablo 3. Hipotiroidi Nedenleri.....	16
Tablo 4. Hipotiroidi Semptom ve Bulguları.....	20
Tablo 5. Hipertiroidi ve Nedenleri.....	20
Tablo 6. Hipertiroidi Semptom Ve Bulguları.....	31
Tablo 7. Hipertiroidi ve hipotiroidi hastaları ile kontrol grubundaki hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılma.....	45
Tablo 8. Hasta gruplarının irisin düzeyi ile metabolik parametrelerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 9. İrisin hormon düzeyi ile TSH, T4, T3, ALT, Kreatin, Anti-TPO ve Anti-Tg ilişkisinin gösterilmesi.....	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1. Hipertiroidi ve hipotiroidi ile kontrol grubundaki kişilerin serum irisin düzeylerinin karşılaştırılması.....47
- Şekil 2. Hipertiroidi ve hipotiroidi ile kontrol grubundaki kişilerin serum TSH düzeylerinin karşılaştırılması.....48
- Şekil 3. Hipertiroidi ve hipotiroidi ile kontrol grubundaki kişilerin serum T4 düzeylerinin karşılaştırılması.....48
- Şekil 4. Hipertiroidi ve hipotiroidi ile kontrol grubundaki kişilerin serum T3 düzeylerinin karşılaştırılması.....49
- Şekil 5. Hipertiroidi ve hipotiroidi ile kontrol grubundaki kişilerin serum Anti-Tg düzeylerinin karşılaştırılması.....49
- Şekil 6. Hipertiroidi ve hipotiroidi ile kontrol grubundaki kişilerin serum Anti-TPO düzeylerinin karşılaştırılması.....50
- Şekil 7. Serum irisin düzeyi ile TSH arasındaki ilişki.....51
- Şekil 8. Serum irisin düzeyi ile T4 arasındaki ilişki.....52
- Şekil 9. Serum irisin düzeyi ile T3 arasındaki ilişki.....52

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABD** : Amerika Birleşik Devletleri
ACTH : Adrenokortikotropik hormon
AF : Atrial fibrilasyon
AHEI : Alternatif sağlıklı beslenme indeksi
ALT : Alanin aminotransferaz
aMed : Alternatif akdeniz diyeti skoru
Anti Tg : Anti tiroglobulin
Anti TPO : Antitiroid peroksidaz antikor
AST : Aspartat aminotransferaz
ATI : Anti tiroid ilaç
AV : Atriyoventriküler
BAT : Kahverengi adipoz doku (brown adipose tissue)
BMI : Body mass index (vücut kitle indeksi)
BMR : Bazal metabolik hız
CK : Kreatin kinaz
DIT : Diiyodotirozin
DM : Diabetes mellitus
ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay
FNDC5 : Fibronectin type III domain containing protein 5
GDM : Gestasyonel diabetes mellitus
HCG : Human koryonik gonadotropin
HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein (high density lipoprotein)
HOMA-IR : The homeostasis model assessment for insulin resistance
KBH : Kronik böbrek hastalığı
LDH : Laktat dehidrogenaz
LDL : Düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein)
MIT : Monoiyodotirozin
MMI : Metimazol
MNG : Multinodüler guatr
mRNA : Mesajcı ribonükleikasit

NAFLD : Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (nonalcoholic fatty liver disease)
Na-K ATPaz : Sodyum-potasyum adenozin trifosfataz
NASH : Nonalkolik steatohepatit
NHANES III : Third National Health and Nutrition Examination Survey (3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması)
NIS : Na⁺/I symporter
OTN : Otonom toksik nodül
PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction)
PGC-1a : Peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1a
PPAR α : Peroxisome proliferator-activated receptor α
PPAR γ : Peroxisome proliferator-activated receptor γ
PTH : Parathormon
PTU : Propiltiyourasil
RAI : Radyoaktif iyot
RAI-131 : Radyoaktif iyot 131
rT3 : Revers T3
sT3 : Serbest T3
sT4 : Serbest T4
T3 : Triiodotironin
T4 : Tetraiodotironin (Tiroksin)
TBG : Tiroksin bağlayıcı globülin
TEMĐ : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TETRAC : Tetraiyodothyroasetik asit
Tg : Tiroglobulin
TMNG : Toksik multinodüler guatr
TPO : Tiroid peroksidaz
TRAb : TSH reseptör antikoru
TR Beta : Tiroid Beta Reseptörü
Transtyretin : Tiroksin bağlayıcı prealbümin
TRH : Tirotropin salgılatıcı hormon
TSAb : Tiroid stimulan antikoru
TSH : Tiroid stimulan hormon (Tirotropin)

TSH-R : TSH reseptörü

UCP1 : Uncoupling protein-1

USG : Ultrasonografi

WAT : Beyaz adipoz doku (white adipose tissue)

1-25 (OH) 2D3: 1-25 dihidroksi vitamin D3

25 (OH) D3 : 25 hidroksi vitamin D3



ÖZET

Amaç: Tiroid hastalıkları tüm Dünya’da ve ülkemizde sık görülen, önemli morbidite ve mortalite oluşturabilen ve tedavi edilebilen bir hastalıktır. Bu çalışmada amacımız, tiroid hastalıklarının semptomlarının erken tespitinde, tanısında ve takibinde İrisin hormonunun kullanılabilirliğinin araştırılması ve tiroid hastalıklarının tanısında ve tedavi takibinde kullanılacak yeni moleküllerin bulunmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, 02.15.2018 – 06.15.2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimler Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrin Poliklinikleri’nde hipotiroidi ve hipertroidi tanısı alan hastalar ile tiroid hastalığı olmayan kontrol grubu arasında yapılmıştır. Hastaların İrisin Hormonu ölçümü, Sağlık Bilimler Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği’nde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya polikliniğe başvuran, tiroid hastalıkları açısından yeni tanı alan 30 hipotiroidik ve 28 hipertroidik hasta alındı. 28 ötiroid birey kontrol grubu olarak alındı. Gebe, tiroid hastalığı tedavisi için ilaç kullanan, diabetes mellitus, obezite, akut enfeksiyon, kronik böbrek yetmezliği, akut vasküler olay, metabolik sendrom ve malignite hikayesi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Çalışmamıza alınan tiroid hastaları ve kontrol grubu bireylerin serum irisin düzeyleri ELISA yöntemiyle çalışıldı. Hipotiroidik, ötiroidik ve hipertroidik hasta gruplarının serum irisin düzeyleri ile TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Kontrol ve hasta gruplarının sT4 ve sT3 seviyesi ile serum irisin düzeylerinin kendi aralarında karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Anti-TPO, anti-TG, ALT ve CK ile irisin hormonu düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: İrisin hormon düzeyi ile TSH, sT3 ve sT4 arasındaki güçlü ilişki görülmektedir. Tiroid hastalıklarının tanısında ve takibinde direkt ve dolaylı olarak

kullanılan diğer parametreler ile serum irisin hormonu arasındaki ilişkinin net olarak ortaya ıkarılabilmesi için daha kapsamlı alışmalara ihtiya vardır.

Anahtar Kelimeler: İrisin hormonu, Hipotiroidi, Hipertiroidi, Ötiroidi



ABSTRACT

Aim: Thyroid diseases are common in the world and in our country, is a disease that can cause mortality and can be treated. In this study, our aim is thyroid early detection, diagnosis, and follow-up of the disease in the diagnosis and follow-up of thyroid diseases the presence of new molecules that can be used.

Materials and Methods: This study was conducted in between 02.15.2018 - 06.15.2018 Health Sciences University Istanbul Education and Research Hospital Internal Medicine and Endocrine Patients diagnosed with hypothyroidism and hyperthyroidism in outpatient clinics with no thyroid disease control group. Irisin Hormone Measurement of Patients, Health Sciences University Istanbul Training and Research Hospital Biochemistry Clinic.

Thirty hypothyroid and newly diagnosed thyroid diseases were included in the study. 28 hyperthyroid patients were taken. 28 euthyroid individuals were taken as control group. Pregnant, thyroid disease drug for the treatment of diabetes, diabetes mellitus, obesity, acute infection, chronic kidney those who have a history of failure, acute vascular event, metabolic syndrome and malignancy not included.

Results: In our study, thyroid patients and control group individuals had iris levels were studied by ELISA method. Hypothyroid, euthyroid and hyperthyroid patients There was a statistically significant difference between serum iris levels and TSH levels. The levels of sT4 and sT3 and serum iris levels between the control and patient groups There was a statistically significant difference between the two groups. A statistically significant difference between anti-TPO, anti-TG, ALT and CK levels no relationship was found.

Conclusion: Irisin hormone level and TSH, sT3 and sT4 between the strong relationship is seen. Thyroid with other parameters used directly and indirectly in the diagnosis and follow-up of more comprehensive in order to make clear the relationship between serum iris's hormone studies are needed.

Key Words: Írisin, Hypothyroid, euthyroid, hyperthyroid



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezi insan vücudundaki en büyük endokrin organ olup, ana görevi vücuttaki metabolik süreçleri etkileyen ve çeşitli homeostatik mekanizmaların düzenlenmesinde rol oynayan tiroid hormonlarının salgılanmasıdır. Salgılanan tiroid hormonlarının büyük kısmını tiroxin oluşturmakta olup daha az oranlarda triiodotironin ve kalsitonin salgılamaktadır.

Tiroid fonksiyon bozuklukları toplumda yaygın görülen, özellikle de yaşlı popülasyonlarda morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilen önemli endokrin bozukluklardandır. (1).

Tiroid hormonları vücudumuzdaki hemen her hücre ve dokunun fonksiyonlarında düzenleyici rolde görev yapmaktadır. Az miktarlarda salgılanmaları vücut fonksiyonlarının yavaşlamasına, fazla miktarlarda salgılanmaları ise vücut fonksiyonlarının hızlanmasına neden olmaktadır.

Hipertiroidizm, artan oksijen kullanımının eşlik ettiği ve reaktif oksijen ürünlerinin meydana gelmesi sonucunda anti-oksidatif faktörlerde değişikliklerin görüldüğü bir hipermetabolik durumdur. Isı oluşumu mekanizması ve enerji metabolizması normale nazaran daha çok uyarıldığı için bazal metabolizma hızı artmaktadır (2). Hipertiroidizm, aşırı miktarlardaki tiroid hormonlarının vücut dokuları üzerine olan etkilerinden kaynaklanan bir durumdur. Klinik (aşikâr) hipertiroidi, laboratuvar olarak baskılanmış tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi, yüksek serbest triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) düzeyinin yanında, bir takım semptomların birlikteliği olarak tanımlanmıştır. Bu semptomlar arasında anksiyete, duygu-durumda değişkenlik, kilo kaybı, tremor, çarpıntı, sıcak intoleransı, artmış ya da normal iştaha karşın kilo alamama, atriyal fibrilasyon, yaşlı hastalarda ödem ve osteoporoz sayılabilir (3, 4). Subklinik hipertiroidi ise, laboratuvar olarak baskılanmış TSH düzeyine karşın normal serbest T3 ve T4 düzeyi vardır ve klinik olarak ya semptom yoktur yada non-spesifik semptomları vardır. Hipertiroidizm erkeklere göre kadınlarda daha yaygındır (K/E: 5/1). Hipertiroidizm prevalansı yaklaşık %1-3 tür ve yaşlı popülasyonlarda %4-5 e kadar yükselebilir (5). Hipertiroidi sigara içen

popülasyonlarda daha sık görülebilir (6). Hipertiroidizmin en sık nedeni Graves Hastalığı'dır (7).

Hipotiroidizmde ise genel bir metabolik yavaşlama sözkonusudur. Enerji metabolizmasında oluşan yavaşlama O₂ tüketiminde azalmaya, bazal metabolizma hızının düşmesine ve dolayısıyla metabolik baskılanmaya neden olmaktadır (8). Hipotiroidizm hastalarının yaklaşık %99'unda etyoloji primer hipotiroidizm olup, olguların %1 ve daha azında etken TSH eksikliği (santral) veya diğer nedenlerdir (9). Tiroid hormonu eksikliğinde; oral glukoz tolerans testinde glukoz insülin cevabı gecikmiştir. Dokuların glukoz alımı da yavaşlamıştır ve dokularda insülin direnci görülmektedir (10).

Yakın zamanda kaslardan salgılandığı keşfedilen peptidik myokin İrisin hormonu, tip 1 membran proteini fibronectin type III domain containing protein 5 (FNDC5)'in parçalanma ürünü olup, yaklaşık 12 kDa ağırlığında ve 112 aminoasitten oluşan bir moleküldür (11).

İrisinin enerji ve glukoz metabolizması gibi birçok metabolik yoldan etkili olduğu ve egzersizin yararlı etkilerine aracılık ettiği gösterilmiştir (11-13). İrisin, myositlerden salgılanan, metabolizmada egzersizin faydalı etkilerini düzenleyen yeni bir hormondur. İrisin, PGC-1 alfa aktivasyonu ile kas dokusundan salınan ve kas ile yağ doku arasında mesajcı rolü olan bir moleküldür. Egzersizin, bir transkripsiyon kofaktörü olan PGC-1 alfa aracılığı ile enerji metabolizmasını ve ilgili çok sayıdaki biyolojik süreci düzenlediği belirlenmiştir (14). Egzersiz sonucu kas hücresinde PGC-1 alfa ekspresyonunun artması durumunda Fndc5 geninin aktive olduğu ve oluşan FNDC5 (fibronectin type III domain containing 5) proteininin kas hücresinden bir hormon olarak kana salındığı gösterilmiştir. Beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşmesine yol açan ve enerji ve glukoz metabolizmasında etkili olan bu protein "irisin" olarak adlandırılmıştır (11).

İrisin metabolizmanın total enerji harcamasını artırarak vücut ağırlığını düşürür, diyet ile ilişkili insülin direncini azaltır ve sonuç olarak obezite insidansını ve insülin direncini azaltır (11).

Bütün bu olumlu etkiler göz önüne alındığında irisin konsantrasyonunun metabolik bozukluklardan muzdarip olan hastalarda metabolik durumu daha iyi yansıtabileceği düşünülmektedir. Yakın gelecekte irisin gibi yeni keşfedilen

myokinlerin tiroid hastalıkları, obezite, diabetes mellitus, non-alkolik karaciğer yağlanması ve kronik böbrek yetersizliği gibi metabolik hastalıkların erken tanısında, önlenmesinde ve tedavi takibinde kullanılmasıyla ilgili umut verici çalışmalar vardır ve yapılacak çalışmaların halk sağlığı üzerine anlamlı katkıları olacaktır.

Tiroid hastalıkları toplumda yaygın görülen, önemli morbidite ve mortaliteye sebep olan endokrin hastalıktır. Tiroid hormonlarının metabolik durumları, bazal metabolizma hızını ve enerji dengesini etkilediği ve bunların üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmada hemen hemen bütün sistemler üzerine etkili olan tiroid hormonlarının irisin molekülü ile olan ilişkisini inceledik. Çalışmamızda organizmada enerji metabolizmasını ve vücut metabolizma hızını etkileyen tiroid hormonu ile yeni yapılan çalışmalarda benzer sistemler üzerine etkili olduğu gösterilen irisin molekülü arasındaki ilişkiyi niceliksel olarak ortaya koymayı hedefledik.

İlerleyen dönemlerde yapılacak benzer çalışmalar ile bu niceliksel ilişkinin net olarak ortaya koyulması ve çerçevesinin çizilmesi ile tiroid hastalıkları ve metabolik hastalıkların tanı, takip ve tedavisinde kullanılabilecek yeni moleküllerin, toplumun hizmetine sunulmasındaki izlediği süreçlerde yer almayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi Anatomi ve Histolojisi

Tiroid bezi kahverengi renkte olup, sert kıvamlı ve servikal 5. ve torakal 1. vertebra arasında boynun ön-alt kısmında yer alır. Tiroid bezinin normal ağırlığı yaklaşık 20 gram olmakla beraber, vücut ağırlığı ve iyot alımına bağlı olarak değişmektedir. Endokrin bezlerin en büyüklerinden biri olan tiroid bezinin farenks, larenks, özefagus, trakea, iki çift paratiroid bezi ve rekürren larengeal sinir ile komşuluğu bulunmaktadır. Tiroid iki lobdan oluşur ve krikoid kıkırdağın hemen altında isthmusla orta hatta birbirine bağlanır (15, 16). İçi kolloid dolu 15-500 µm çapındaki foliküller fonksiyonel birimleridir. Bir tiroid bezinde ortalama 3×10^6 folikül vardır. Her bir folikül, küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur ve merkezinde TSH kontrolü altında epitel hücreleri tarafından salgılanan kolloid vardır (17, 18). Epitel hücrelerinin boyu tiroidin stimülasyonuna göre değişir; aktif iken kolumnar şekle girerler, inaktif iken düzdürler. Tiroid bezinde follikül hücrelerinden başka bir hücre grubu daha vardır. Bunlara parafoliküler hücreler ya da C hücreleri denilir. Kalsitonin salgılayarak vücut kalsiyum dengesinin korunmasına yardımcı olurlar (19, 20).

2.2. Tiroid Hormonları ve Fizyolojisi

Tiroid fonksiyonları hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ve tiroid içi otoregülasyon mekanizmaları ile ayarlanır. Tiroidin yapısını ve fonksiyonunu ayarlayan başlıca düzenleyici TSH' dir. Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler nöronlarında yapılan tirotropin releasing hormon (TRH), ön hipofizdeki tirotrop hücrelere etki ederek TSH salgılanmasını uyarır. TRH, hedef hücre yüzeyinde adenilat siklazı uyararak etkisini gösterir. TRH, TSH sentezini hem transkripsiyon hem de translasyon düzeyinde artırır (21-23).

TSH ise anterior hipofizdeki tirotroplarda yapılır ve salgılanır. TSH, tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranında yer alan TSH reseptörlerine bağlanarak etki eder. Adenilat siklaz aracılığı ile tiroid fonksiyonlarını uyarır. Tiroid hormonları ile TSH ve TRH arasında negatif feedback mekanizması mevcuttur.

Serbest T3 (sT3), prepro-TRH geninin transkripsiyonunu ve böylece TRH'nun hipotalamustaki sentez ve sekresyonunu önler. Diğer taraftan sT3, TSH yapımı üzerine de inhibitor etkilidir (23-25).

Tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde tiroid içi mekanizmalar (otoregulasyon) da önemli rol oynar. Tiroid içi organik iyot miktarı ile iyodun tiroide transportu arasında tersine bir ilişki vardır. Tiroid içindeki organik iyot miktarı artan iyot alımına bifazik yanıt verir; başlangıçta artar, daha sonra azalır. İyot alımının artmasıyla organik iyot miktarındaki azalma Wolff Chaikoff etkisi olarak bilinir (22).

Tiroid hormonu bir glikoprotein olan tiroglobulinin tirozil kısmının iyotlanması ile sentezlenir. İyot tutulması tiroid hormonlarının sentezinde ilk basamağı oluşturmaktadır. İyodun günlük gereksinimi çocuklar için 90-120 mcg/gün, yetişkinler için 150 mcg/gün, gebe kadınlarda 200 mcg/gün'dür. Yeterli iyot alan toplumlarda idrar iyotu 10 mcg/dL'nin üzerindedir. İyot tutulumu tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranında ekspresse olan Na⁺ /I⁻ simporter aracılığıyla olur. Bunu takiben tiroid peroksidaz enzimi aracılığıyla iyodun oksidasyonu gerçekleşir. Bu oksidasyon sonucunda öncül hormonlar olan monoiyodotirozin ve diiyodotirozin oluşur. Ardından tiroid peroksidaz aracılığıyla iki diiyodotirozin'in birleşmesiyle tiroksin (T4), bir diiyodotirozin ve bir monoiyodotirozin'in birleşmesiyle triiyodotironin (T3) meydana gelir. Bu sentez sonrasında serbestlenen T4 ve T3 tiroid tarafından kan dolaşımına verilir. Tiroid bezinden salgılanan ana hormon T4'dür. T3'ün sadece %20'si tiroidden salgılanırken kalanı periferde T4'den üretilir (26, 27). T3, T4'ten dört kat daha güçlüdür fakat yarı ömrü daha kısadır (28).

Tiroid ven akımında az miktarda reverse triiyodotironin (rT3) bulunur, rT3 inaktiftir (29). Reverse T3 de, T3 gibi, T4'ün deiodinasyonu ile ortaya çıkar. Deiodinasyon reaksiyonlarında rol oynayan enzimler en az üç tanedir. Tip 1 5'-deiodinaz en yaygın olanıdır ve büyük ölçüde böbrek ve karaciğerde, daha az oranda da iskelet ve kalp kasları ve diğer dokularda bulunur. Plazmadaki T3'ün oluşumunu sağlar, propiltiourasil tarafından inhibe edilir, ancak metimazolden etkilenmez. İnhibisyonu sonucunda T4'ün T3'e dönüşümü azalır. Çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda ve bazı ilaçların kullanımında tip 1 5'-deiodinaz enzimi inhibe olabilir. İntrauterin dönemde, gıda alımında yetersizlikte, karaciğer hastalıklarında, ağır sistemik hastalıklarda, selenyum eksikliğinde, propiltiourasil, glukokortikoid,

propranolol, iyotlu kontrast ajanlar ve amiodaron kullanımında bu inhibisyon sonucu T4'ün T3'e dönüşümü azalabilir. Propiltiorasil, amiodaron ve ipodat intraselüler ortamdaki T4'ün T3'e dönüşümünü de bloke ederler, diğerleri ise sadece serum düzeylerini etkilerler. Tip 2 5'-deiodinaz büyük oranda beyin ve hipofizde bulunur. Propiltiourasil dirençli, fakat dolaşımdaki T4'e çok duyarlıdır. En önemli fonksiyonu santral sinir sisteminde intraselüler ortamdaki T3 düzeyini sabit tutmaktır. Serum T4 düzeyi yükselince tip 2 5'-deiodinaz düzeyi düşer ve bu şekilde beyin hücreleri fazla miktarda T3'e maruz kalmazlar. Tip 3 5'-deiodinaz plasentada ve santral sinir sistemindeki glial hücrelerde bulunur. T4'ü rT3, T3'ü de 3,3'-diiodotironin'e dönüştürerek inaktive eder. Fetusu ve beyin dokusunu tiroid hormon fazlalığından korur (20).

Tiroid hormonları salgılandıktan sonra dolaşımda proteinlere bağlanır. Bunlar; albümin, tiroksin bağlayan prealbümin ve tiroksin bağlayan globülin (TBG)'dir. Fizyolojik koşullarda tiroksin bağlanma afinitesi en yüksek olan TBG'dir. Dolayısıyla dolaşımdaki T4'ün çoğu TBG'ye bağlıdır. Daha az oranda tiroksin bağlayan prealbümin ve albümine bağlanmıştır. T3 ise % 99,8 oranında proteinlere bağlıdır (% 46'sı TBG'ye, % 53'ü albümine, % 1'i tiroksin bağlayan prealbümine bağlanır). Reverse T3 de TBG'ye bağlanır (29).

TBG düzeyini arttıran nedenler arasında gebelik, klofibrat, trankilizanlar, eroin kullanımı sayılmaktadır. TBG düzeyini azaltan nedenler arasında ise glukokortikoidler, androjenler, danazol, L-asparajinaz kullanımı vardır. TBG arttığında total tiroid hormon düzeyi artar, dolaşımdaki serbest tiroid hormon düzeyleri azalır. Bunun sonucunda negatif feed-back yolu ile TSH düzeyi artarak dolaşımdaki serbest tiroid hormon düzeyi tekrar normal düzeye ulaşır. Sonuç olarak hasta ötiroid halde kalır. TBG düzeyinin azaldığı durumlarda da tersi fizyolojik olaylar geçerlidir (29).

2.3. Tiroid Hormonlarının Etkileri

Protein Sentezi Üzerine Etkileri: Tiroid hormonları, hücrelerin DNA yakınında bulunan reseptörüne bağlanması sonucu bu reseptörler aktive olur ve çok

sayıda değişik tipte haberci RNA (mRNA) oluşur. Ribozomlarda RNA translasyonu sonucu yeni protein, enzim ve transport proteinler sentezlenir. Bu nedenle tiroid hormonları, vücut gelişimi ve büyümesinden sorumlu temel hormonlardandır (30).

Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri: Tiroid hormonu, karbonhidrat metabolizmasını hemen hemen her yönüyle uyarır. Bunlar, glukozun hücreler tarafından tutulmasında artma, glikolizde artma, glikoneogenezde artma, sindirim sisteminden emilim hızında artma, hatta karbonhidrat metabolizmasında ikincil etkiler oluşturan insulin salgılanmasında artmadır. Bütün bu etkiler olasılıkla, tiroid hormonu tarafından hücrel metabolik enzimlerin hepsinde oluşturulan artışın sonucudur (28).

Lipid ve Vitamin Metabolizması Üzerine Etkileri: Aslında yağ metabolizması, tiroid hormonunun etkisiyle hemen hemen her yönüyle artar. Özellikle lipitlerin hızla yağ dokusundan mobilize edilmesi, vücuttaki yağ depolarının herhangi bir doku elemanından çok daha fazla oranda azalmasına yol açar. Bu durum, plazma serbest yağ asidi düzeyini de artırır ve hücrelerde serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu önemli ölçüde hızlandırır. Tiroid hormonunun artışı, serbest yağ asitlerini artırmasına rağmen, plazmadaki kolesterol, fosfolipit ve trigliseritlerin miktarını azaltır. Bunun aksine, tiroid salgısının azalması, kolesterol, fosfolipit ve trigliseritlerin plazma düzeyinin büyük oranda artmasına ve hemen hemen daima karaciğerde aşırı yağ depolanmasına da yol açar. Uzun süreli hipotiroidizmde, plazma kolesterolündeki büyük artış ileri derece aterosklerozla birlikte dir. Tiroid hormonunun plazma kolesterol düzeyini azaltma mekanizmalarından birisi, safrayla kolesterolün salgılanma hızını belirgin şekilde artırması ve sonunda feçesle kaybına yol açmasıdır. Tiroid hormonunun kolesterol salgısını artırmasındaki olası mekanizma, karaciğer hücrelerindeki düşük dansiteli lipoprotein reseptörlerini artırması, bunun düşük dansiteli lipoproteinlerin plazmadan hızla uzaklaşmasına yol açması ve sonunda karaciğer hücreleri tarafından bu lipoproteinlerdeki kolesterolün salgılanmasıdır (28).

Tiroid hormonu birçok enzimin miktarını arttırdığından ve vitaminler bazı enzim ve koenzimlerin gerekli parçaları olduklarından, tiroid hormonu vitamin

gereksinimini de artırır. Bu yüzden tiroid hormonu aşırı salgılandığında, aynı zamanda fazla miktarda vitamin alınmazsa göreceli bir vitamin yetersizliği oluşabilir (28).

Büyüme Üzerine Olan Etkileri: Büyüme hormonunun (GH) sentezinden sorumlu genleri aktive etmeleri, hedef hücrelerde GH'nun reseptörlerini artırması, protein sentezini arttırmaları ile büyüme ve gelişmeyi arttırmaları. İnsanda tiroid hormonunun büyüme etkisi esas olarak büyüme dönemindeki çocuklarda belirgindir. Hipotiroid olanlarda büyüme hızı büyük oranda geri kalır. Hipertiroid olanlarda ise çocuğun daha erken yaşlarda oldukça uzun boylu olmasına yol açan aşırı iskelet büyümesi gözlenir. Ancak kemikler daha hızlı olgunlaştığı ve epifizler erken yaşta kapandığından, büyüme süresi ve erişkinin sonunda ulaşacağı boy aslında kısalmıştır. Tiroid hormonunun önemli bir etkisi de, fetal hayatta ve doğumdan sonraki ilk birkaç yılda beynin büyüme ve gelişmesini sağlamaktır. Eğer fetus yeterli miktarda tiroid hormonu salgılamazsa, hem doğumdan önce hem de sonra beynin büyüme ve gelişmesi büyük oranda geri kalır ve beyin normalden küçük olur. Eğer doğumdan sonraki günler veya haftalar içinde özel tiroid tedavisi yapılmazsa tiroid bezi olmayan çocuk, hayatı boyunca zihinsel olarak yetersiz kalır (28).

Metabolik Aktivite Üzerine Etkileri: Tiroid hormonları hemen hemen bütün vücut dokularının metabolik aktivitesini artırır. Büyük miktarlarda hormon salgılandığı zaman, bazal metabolizma hızı normalin %60-100'ü oranında artabilir. Bu durumda besinlerin enerji için kullanım hızı da büyük oranda artar. Protein sentez hızındaki artışla eşzamanlı olarak protein katabolizma hızında da artış gözlenir. Genç kişilere büyüme hızı büyük oranda artma gösterir. Zihinsel işlevler hızlandırılır ve diğer endokrin bezlerin çoğunun aktivitesi artırılır. Tiroid hormonları mitokondrilerin sayısını ve aktivitesini artırır. Tiroid hormonlarına cevap olarak artan enzimlerden biri Na⁺-K⁺-ATPaz' dır. Bu enzim, bazı dokularda sodyum potasyumun her ikisinin de hücre zarından taşınmasını artırır. Bu olay enerji kullandığından ve vücutta ısı üretimini arttırdığından, tiroid hormonunun vücudun metabolik hızını artırma mekanizmalarından birisinin de bu olabileceği

düşünülmektedir. Gerçekten de, tiroid hormonu ile hücrelerin birçoğu sodyum iyonuna karşı geçirgen hale gelir, bu da sodyum pompasını daha fazla aktive ederek ısı oluşumunu daha da artırır (28). Beyin, dalak ve testis dışındaki tüm organlarda kalorijenik etki görülür. Tiroid hormonları süperoksit dismutaz enzim düzeyinin düşürerek serbest radikal üretiminde artışa neden olur (31).

Tiroid hormon düzeyinin çok artması hemen daima vücut ağırlığını azaltır, hormon düzeyinin çok azalması ise neredeyse daima vücut ağırlığını artırır. Bu etkiler her zaman oluşmaz; çünkü tiroid hormonu iştahı artırır ve bu da metabolizma hızındaki değişiklikleri fazlasıyla karşılar (28).

Sistem	Etkileri
Kardiyovasküler sistem	Kan akımında ve kalp debisinde artma, kalp hızında artma, kalbin atım gücünde artma, sistolik basınçta artış – diyastolik basınçta düşüş
Solunum sistemi	Solunum derinliğinde ve hızında artma
Gastrointestinal sistem	İştah artışı, sindirim salgılarında ve mide-barsak kanalının hareketlerinde artma
Nöromuskuler sistem	Sinapslarda uyarıcı etkiler, kaslarda protein katabolizması
Endokrin sistem	Endokrin bezlerin çoğunda salgı hızında artma, dokuların hormon ihtiyacında artma
Hematopoetik sistem	Eritrosit ve kan kitlesinde artma

Tablo 1. Tiroid hormonlarının etkileri (26, 32)

2.4. TİROİD HASTALIKLARI

Tiroid fonksiyon bozuklukları toplumda sık olarak görülen, özellikle yaşlılarda morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilen önemli bozukluklardır (33-37). Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılan parametreler genel olarak TSH, serbest T4 ve serbest T3 düzeyleridir. Genel görüş hipotalamik ve hipofizer hastalık durumları hariç serum TSH değerinin hedef organlardaki tiroid hormon aktivitesinin en sensitif indikatörü olduğu yönündedir (38). Tiroid stimulan hormon düzeyi yaşla azalmakla birlikte, toplum tarama sonuçlarına göre aşağıdaki değerlerin kabul edilebileceği bildirilmektedir:

- Sağlıklı genç bireylerde TSH üst sınırı 4 mIU/L
- 70–79 yaş arası TSH üst sınırı 6 mIU/L
- 80 yaş üzeri TSH üst sınırı 7,5 mIU/L
- Gebelik planlayanlarda TSH üst sınırı ilk trimester için 2,5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimester için 3,0 mIU/L.

2.4.1. Subklinik Hipotiroidi

En sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur (39, 40). Serum sT3 ve sT4 düzeyleri normal değerlerdeyken, serum TSH düzeylerinin yüksek (>4 mIU/L) olduğu klinik durumu ifade etmektedir (41-45). Bu hastalarda klinik belirti hiç yoktur ya da tiroid hormonlarının hafif yetersizliğinden kaynaklanan çok az klinik belirti bulunur. Bu nedenle subklinik hipotiroidiyi tanımlamak için ‘hafif hipotiroidi’, ‘kompanse hipotiroidi’, ‘erken, latent, minimal semptomatik, asemptomatik hipotiroidi’ ve ‘preklinik hipotiroidi’ gibi isimler de kullanılmıştır (46-52).

2.4.1.1. Prevelans

Yapılan çalışmalarda subklinik hipotiroidinin prevalansı toplumun demografik yapısına, yaş ve cinsiyete bağlı olarak %4-10 arasında değişmektedir (5, 40, 50, 53, 54). Bazı kaynaklarda prevalansı %5–15 olarak raporlanmıştır. Yaşla birlikte subklinik hipotiroidi sıklığı belirgin olarak artmaktadır (5, 40, 50, 55-60).

Kadınlarda erkeklere göre iki kat fazla görülür. Özellikle 60 yaş üzerindeki kadınlarda risk artmakta ve bu oran %20'lere ulaşmaktadır (44, 45, 61-64).

Subklinik hipotiroidinin klinik hipotiroidiye gidişi %7,8-17,8 arasındadır ve bu gidişatı etkileyen çeşitli risk faktörleri vardır. Bu risk faktörleri; 60 yaş ve üzerinde olmak, kadın cinsiyet, başlangıç TSH değerinin 10 mIU/L üzerinde olması ve tiroid otoantikör titrelerinin yüksek olmasıdır (60, 65). Başlangıç TSH düzeyi ne kadar yüksekse klinik hipotiroidiye gidiş o kadar fazladır ve 10 yıldan sonra olguların %30'unda hipotiroidi gelişebilir. Antitiroid antikörleri yüksek pozitif olan subklinik hipotiroidili hastalarda klinik hipotiroidizm gelişme riski daha fazladır. Subklinik hipotiroidinin klinik hipotiroidiye progresyonu antikör (+) olgularda yıllık %4,3 oranındayken, antikör (-) olgularda yıllık %2,1 oranındadır (51). Bununla birlikte TSH seviyeleri 10 mIU/L 'in üzerinde olan hastaların %80'i, TSH seviyeleri 6-10 mIU/L arasında olan hastaların %60'ı otoantikör pozitifliği gösterir (50).

2.4.1.2. Etiyoloji

Dünyada en sık karşılaşılan subklinik hipotiroidi nedeni iyot eksikliğidir. Yeterli iyot alımının olduğu durumlarda ise hashimoto tiroiditi, tiroid cerrahisi, tiroid ablasyon tedavisi, boyun bölgesine eksternal radyoterapi uygulanması ve ilaçlar (lityum, amiodaron ve interferon alfa) subklinik hipotiroidiye neden olabilirler (66).

2.4.1.3. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar

Subklinik hipotiroidisi olan hastalar genellikle asemptomatiktir, ancak hastaların %30'unda tiroid hormon eksikliğini düşündürecek bulgular olabilir (51).

Yirmibeş bin kişiyi kapsayan Colorado çalışmasında (40) TSH seviyesi 5-10 mIU/L arasında olan subklinik hipotiroidili hastalarda klinik hipotiroidi ile ilişkili semptomların sıklığı değerlendirilmiş ve hastaların %28'inde ciltte kuruluk, %24'ünde hafızada zayıflama, %22'sinde düşünce yavaşlaması, %22'sinde kas güçsüzlüğü, %18'inde halsizlik, %17'sinde kas krampları, %15'inde soğuk intoleransı, %12'sinde gözlerde şişlik, %8'inde kabızlık ve %7'sinde ses kalınlaşması gibi şikayetlerin olduğu tespit edilmiştir.

Subklinik hipotiroidisi olan hastalarda genellikle semptom ve bulgu beklenmemekle birlikte bazı çalışmalarda Tablo 2'de gösterilen anormallikler bildirilmiştir (31).

Tablo 2. Subklinik hipotiroidide bildirilen bazı anormallikler

SEMPTOMLAR

Kognitif fonksiyonların azalması
Ruhsal durum bozuklukları (depresyon gibi)
Hipotiroidik somatik yakınmalar

BULGULAR

Azalmış miyokard kontraktilitesi
Uzamış sistolik zaman intervalleri
Sinir ileti bozuklukları
Uzamış aşil tendon refleksi zamanı
Düşük istirahat enerji harcanması
Azalmış stapedial refleks

BİYOKİMYA

Yüksek LDL kolesterol
Düşük HDL kolesterol
Yüksek CK seviyesi
Yüksek prokollajen 2 peptid düzeyi
Yüksek myogloblin düzeyi

2.4.1.4. Ayırıcı Tanı

Tiroid dışı hastalıklardan iyileşme dönemi, klinik hipotiroidinin yetersiz tedavi edilmesi, TSH salgılayan hipofiz adenomu, tiroid hormonu rezistans sendromu, TSH heterofilik antikorlarına bağlı TSH yüksekliği, rekombinant insan TSH enjeksiyonları, primer adrenal yetmezlik, kronik böbrek hastalığı, metoklopramid veya domperidon gibi ilaçların kullanımı, postpartum tiroidit ve subakut granülamatoz tiroiditin iyileşme dönemleri de izole TSH yüksekliğine neden olabildiklerinden ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdırlar (51, 67).

2.4.1.5. Tanı

Subklinik hipotiroidi serum TSH düzeylerine göre ikiye ayrılır:

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

- Ağır subklinik hipotiroidi: TSH>10 mIU/L

Subklinik Hipotiroidi Tanısı-TEMD Önerisi (68)

- 35 yaş üzerindeki kişilerde her 5 yılda bir TSH ölçülmelidir.
- Subklinik hipotiroidi tanısında, TSH değeri üç aylık dönem içinde en az iki kez ölçülerek TSH yüksekliğinin kalıcı olduğuna karar verilmelidir.
- Gebelerde ve gebelik düşünenlerde risk faktörü varsa TSH ölçümü mutlaka yapılmalıdır.

2.4.1.6. Tedavi

Tedavi kararı verilmeden önce tiroid fonksiyon bozukluğunun geçici mi yoksa kalıcı mı olduğuna karar verilmelidir. Subklinik hipotiroidi tanısı için TSH değeri üç aylık dönem içinde en az iki kez ölçülerek TSH yüksekliğinin kalıcı olup olmadığına karar verilir. Tedavi kararı aşağıdaki faktörler dışlandıktan sonra verilmelidir:

- Ölçüm yöntemi ile ilgili problemler
- Heterofil antikor varlığı
- Tiroid dışı hastalıklardan iyileşme dönemi
- Santral hipotiroidi
- Tiroid hormon direnci
- Postpartum sessiz tiroidit

Serum sT3 ve sT4 düzeyi normal ve TSH>10 mIU/L olan tüm hastalar tedavi edilmelidir. Serum sT3-sT4 normal, TSH düzeyi 4–10 mIU/L olan hastalar ise aşağıdaki durumların varlığında tedavi edilmelidirler (68):

- Gebeler ve gebelik planlayanlar, ovulatuvar disfonksiyonu ve infertilitesi olanlar
- Tiroid antikorları (anti-TPO ve/veya anti-TG) pozitif olan hastalar
- Guatr varlığı
- TSH değeri giderek artan hastalar
- TSH değeri iki ölçümde 8 mIU/L bulunmuş olan hastalar
- Manik, depresif ve bipolar duygu durum bozukluğu olan hastalar

Belirtilen bu özellikleri taşımayan ve TSH düzeyi 5-10 mIU/L arasında olan

hastalarda rutin tedavi önerilmez (39, 69).

Tedavi levotiroksin ile yapılmalıdır ve genelde 25–75 mcg/gün gibi düşük dozlar yeterli olmaktadır. Tedavi sırasında iyatrojenik hipertiroididen kaçınmak gerekir.

Levotiroksin Replasmanında Hedef TSH Değerleri (68)

- Risk taşımayan gençlerde TSH 0,5–2,5 mIU/L'tur.
- Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, ileri osteoporozu olanlarda ve AF varlığında TSH 1–4 mIU/L.
- Gebelikte ilk trimesterde TSH 0,5–2,5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimesterde 0,5–3 mIU/L.

2.4.1.7. Tedavi Takibi

Hedeflenen TSH değerine ulaşıncaya kadar 6–8 haftalık aralıklarla serum TSH düzeyi takip edilir ve gerekirse doz ayarlaması yapılır. Hedeflenen TSH değerine ulaşıldıktan sonra 6–12 aylık dönemler ile serum TSH düzeyi kontrol edilmelidir.

Subklinik hipotiroidili hastalarda tedaviyle mevcut semptomların düzelebileceği, klinik hipotiroidi gelişiminin engellenebileceği ve kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınabileceği düşünülmektedir. Ancak ötiroid kontrol gruplarında da benzer semptomların görülebilmesi, subklinik hipotiroidili hastalarda tedavinin mortalite ve morbiditeye olumlu etkilerinin gösterildiği çalışmaların olmaması, tedavi edilenlerde düzenli takip gerekmesi, artmış osteopeni ve kardiyak aritmi riski tedaviye karşıt görüşlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur (70).

2.4.2. Hipotiroidi

Hipotiroidi tiroid bezi tarafından yapılan tiroid hormonlarının eksikliği olarak tanımlanır. Laboratuarda yüksek TSH ve düşük sT4, düşük sT3 düzeyleriyle karakterizedir.

2.4.2.1. Prevalans

Hipotiroidizm her yaşta görülebilir ve etyoloji ne olursa olsun kadınlarda daha sıktır. Hipotiroidi, toplumda en sık rastlanan endokrinolojik hormon

eksikliğidir. İngiltere’de yapılmış olan Whickham çalışmasında; kadınlarda %7,5, erkeklerde ise %2,8 oranında yüksek TSH düzeyleri saptanmıştır (71). Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan NHANES III araştırmasında ise %4,6 bireyde TSH değerleri yüksek saptanmıştır (5). Bu oranın %0,3’ü klinik hipotiroidi, %4,3’ü ise subklinik hipotiroidi olgularından oluşmaktadır. 65 yaş ve üstü bireyler araştırıldığında klinik hipotiroidi oranı %1,7’ye çıkmaktadır (5, 58).

Santral hipotiroidi toplumda %0,005 oranında görülürken, primer hipotiroidi kadınlarda % 2 oranında, erişkin erkeklerde ise %0,1-0,2 dolaylarında görülmektedir (26). Neonatal tarama programları ile konjenital hipotiroidizm sıklığı ise 1/4000 olarak bulunmuştur (72).

2.4.2.2. Etiyoloji

Hipotiroidizmin en sık görülen nedeni iyot eksikliğidir (73). İyodun yeterli olduğu bölgelerdeyse otoimmün hastalıklar (Hashimoto tiroiditi) ve iyatrojenik nedenler en sık nedenlerdir.

Hipotiroidi nedenleri üç başlık altında incelenebilir:

1-Primer Hipotiroidizm: Tiroid bezinden kaynaklanan nedenler sonucunda tiroid hormonlarının salınımının azalmasıdır. Tüm olguların %90-95’ini primer hipotiroidizm oluşturur. Primer hipotiroidizm, tiroid bezinde hasara yol açan nedenler, tiroid hormon biyosentezini etkileyen hastalıklar veya tedaviler sonucu meydana gelebilmektedir. Primer hipotiroidinin en sık nedeni otoimmün (Hashimoto) tiroidittir (31, 74) Tiroid stimulan hormon salınımı üzerindeki negatif “feedback”in ortadan kalkması ve bazal TSH seviyelerinde artış primer hipotiroidinin ilk laboratuvar bulgusudur. Zamanla serum sT4 ve sT3 düzeyleri düşmekte ve primer hipotiroidide klasik olarak serum TSH düzeyi yüksek, sT4 düzeyleri düşük bulunmaktadır.

2-Sekonder Hipotiroidizm: Hipofiz bezini doğrudan etkileyen faktörler sonucu gelişen hipotiroidizmdir.

3-Tersiyer Hipotiroidizm: Hipotalamik TRH eksikliği sonucu hipotiroidizm gelişmesidir.

Pratikte sekonder ve tersiyer hipotiroidi ayırımı kolay olmamakta ve bu iki hipotiroidi genel olarak santral hipotiroidizm şeklinde isimlendirilmektedir. Özetle

hipotalamik veya hipofizer hastalık ya da TSH molekülünün kendisindeki defektlere bağlı tiroid bezinin yetersiz uyarılması sonucu gelişen hipotiroidizm santral hipotiroidizmdir (75). Hem TSH hem de sT4 düşükse santral hipotiroidi düşünülmelidir (76).

Hem TSH hem de sT4 yükselmişse tiroid hormon direnci ya da TSH salgılayan hipofiz adenomu akla gelmelidir. Tiroid hormon direnci nükleer tiroid hormon reseptörü TR-Beta mutasyonu sonucunda dokuların tiroid hormonlarına cevap vermemesi sonucu gelişir (68, 77, 78, 79)

Birçok yapısal ve fonksiyonel anormallik tiroid hormon yapımını azaltarak hipotiroidizme neden olabilmektedir. Hipotiroidi nedenleri Tablo 3'de gösterilmiştir (31).

Tablo 3. Hipotiroidi Nedenleri

PRİMER HİPOTİROİDİ NEDENLERİ

Tiroid dokusunun kaybı ve hasarı

- Kronik otoimmün tiroidit
- Geçici otoimmün tiroidit (sessiz ve postpartum tiroidit)
- Cerrahi (total/subtotal tiroidektomi)
- Radyasyon (baş-boyun bölgesine radyoterapi, RAI tedavisi)
- İnfiltratif ve enfeksiyöz hastalıklar
- Tiroid agenezis ya da disgenezisi

Tiroid hormon sentez ve salınımında fonksiyonel eksiklikler

- Tiroid hormon sentezinde konjenital defektler
- İyot eksikliği ya da fazlalığı
- İlaçlar (antitiroid ilaçlar, lityum, iyot, kontrast maddeler)

SANTRAL (HİPOTALAMİK YA DA HİPOFİZER) HİPOTİROİDİ NEDENLERİ

Fonksiyonel doku kaybı

- Tümörler (hipofiz adenomu, kraniofarenjiom, meningiom, disgerminom, gliom, metastazlar)
- Travma (cerrahi, kafa travması, radyoterapi)
- Vasküler nedenler (hemoraji, iskemi nekroz, hipofiz sapı etkilenmesi)

- Enfeksiyonlar (abse, tüberküloz, sifiliz, toksoplazmozis)
- İnfiltratif nedenler (sarkoidoz, histiozis, hemokramatozis)
- Lenfositik hipofizit
- Konjenital nedenler (hipofiz hipoplazisi, septooptik displazi)

TSH sentez ve salınımında fonksiyonel bozukluklar

- TRH reseptör kodlayan gen, TSH B veya pit-1 mutasyonu
- Hipotalamik nedenlerle TRH eksikliği
- TSH'nın molekülündeki defekt sonucu etkisizliği
- Hipofizden kaynaklanan nedenlerle TSH eksikliği
- İlaçlar (dopamin, glukokortikoidler, L-tiroksin kesilmesi)

TİROİD DIŞI NEDENLER

- Tiroid hormon direnci

2.4.2.3. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda nefrotik sendrom ve hipoalbuminemiye yol açan renal hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda da yüzde şişlik, periferik ödem, soluk ve yumuşak deri, anemi ve hiperkolesterolemi görülebilir. Renal hastalığı olanlarda guatr ve tiroid nodüllerinin sıklığı artmıştır. Bu tip hastalarda TBG düzeylerindeki azalma total T4 düzeylerinin de azalmasına yol açar ancak, hipotiroidizmin aksine sT4 azalmamış ve TSH artmamıştır. Çocuklarda Down sendromu hipotiroidizmi taklit edebilir. Down sendromlu hastalarda Hashimoto tiroiditi sıklığının artması ve bu durumun hipotiroidizme neden olması ayırıcı tanıyı güçleştirmektedir (80-83).

2.4.2.4. Hipotiroidizm Tanısı

Primer Hipotiroidi: Tiroid bezi yetersizliğinden kaynaklanan nedenlere bağlı gelişen hipotiroididir.

Sekonder Hipotiroidi: TSH yetersizliğine bağlı hipotiroidi gelişmesidir.

Tersiyer Hipotiroidi: TRH yetersizliğine bağlı hipotiroidi gelişmesidir.

Primer hipotiroidi tanısı TSH ve serum sT3-sT4 düzeylerine göre konur.

TSH>10 mIU/L sT4 ve/veya sT3 düşük olması klinik hipotiroidi tanısını koydurur.

Hastaların çoğunda semptom ve bulgular genellikle hafif düzeydedir veya nonspesifik olmaları nedeniyle tanıda çok yardımcı değildir. Özgeçmiş veya soygeçmişte guatr varlığı ve/veya kronik otoimmün tiroidit hipotiroidizm için ipucu oluşturabilir. Ayrıca otoimmün hastalığı olanlarda kronik otoimmün tiroidit sıklığı da arttığından iyi bir anamnez tanıda yardımcı olur (77).

Hipotiroidizm varlığını düşündüren fakat spesifik olmayan birçok laboratuvar bulgusu vardır. Bunlar; kreatinin yüksekliği, AST/ALT yüksekliği, hiperkolesterolemi, hiperprolaktinemi, anemi, hiponatremi, homosistein yüksekliği, kreatinin kinaz (CK) ve laktat dehidrogenaz (LDH) artışıdır (68, 77). Radyolojik veya ekokardiyografik olarak perikardiyal ya da plevral effüzyon, miyokard kontraktilesinde bozulma, elektrokardiyografide T dalgalarında düzleşme ve düşük voltaj saptanabilir (84-86).

Klinik hipotiroidizmi olan hastaların çoğunda neden primer hipotiroidizmdir ve serum TSH değeri yüksek, sT3 ve/veya sT4 seviyeleri düşüktür. Nadiren görülen hipotalamik veya hipofizer kökenli hipotiroidilerde (santral hipotiroidi) düşük saptanılan sT4 değerine; düşük, normal ya da beklendiği kadar yükselmemiş TSH değerlerinin eşlik ettiği görülebilir (85).

Boyun sertliği, diffüz büyümüş guatr, otoimmün hastalık öyküsü gibi otoimmün tiroiditi düşündüren bulgular varlığında tiroid otoantikör düzeyleri istenmelidir. Kronik otoimmün tiroiditli hastaların %90'ından fazlasında anti-TPO antikoru veya anti-TG antikoru mevcuttur. Antimikrozomal antikör testi ise anti-TG testinden daha duyarlı ve özgündür (85).

Hipotiroidi tanısında USG ve tiroid sintigrafisinin yeri yoktur. Tiroid muayenesinde patolojik bulgu saptanmışsa tiroid USG ile değerlendirme önerilir.

2.4.2.5. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar

Klinik hipotiroidizm, hiç bulgusu olmayan veya az semptomu olan hastalardan miksödem komasına kadar değişebilen geniş bir klinik tablo ile karşımıza çıkabilir. Hipotiroidi bulgu ve belirtileri, tiroid hormon eksikliğinin gelişme hızına, şiddetine ve ortaya çıktığı yaşa göre değişir. Tiroid hormon eksikliği genellikle yavaş şekilde geliştiğinden hipotiroidizm sinsi ve yavaş bir başlangıç gösterir. İlk değişiklikler çok belirgin değildir; genelde yorgunluk, soğuk intoleransı,

kabızlık gibi nonspesifiktir ve iyi tolere edilir. Bu semptomlar dikkate alınmadığında hipotiroidi ilerler ve değişik organ ve sistemlerde değişik bulgu ve belirtiler gösterir.

Klinik hipotiroidide sık görülen semptom ve bulgular halsizlik, yorgunluk, uykuya eğilim, adet düzensizliği, infertilite, kas ve eklem ağrıları, tırnaklarda kırılma, seste kalınlaşma, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü, ödem, ciltte kuruluk ve sarı renk, kilo alımı, soğuk intoleransı, konstipasyon, bradikardi ve mental fonksiyonlarda yavaşlama şeklinde sıralanabilir.

Hastalarda genellikle hareketlerde ve konuşmada yavaşlama, bradikardi, gode bırakmayan ödem, hiporefleksi ve reflekslerin relaksasyon zamanında gecikme gözlenir (87). Bu tipik bulguların yanısıra hastalar hipotermi, konjestif kalp yetmezliği, plevral efüzyon, psödoobstrüksiyon, ileus, koagulopati, depresyon, ataksi, psikoz, nöbet, koma gibi bulgular ile de karşımıza çıkabilmektedir (45). Yaşlı hastalarda bulgular daha silik ve nonspesifiktir (88).

Bebeklik döneminde hipotiroidizm, geri dönüşümü olmayan mental ve fiziksel gelişme geriliğine yol açarken çocukluk ve ergenlik döneminde mental bozukluklar geri dönüşümlüdür. Bu semptom ve bulguların hiçbiri hipotiroidizm için spesifik değildir ve hastanın yaşına, hipotiroidizmin gelişme hızına ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak kişiden kişiye değişebilir. Hipotiroidi hastalarında şiş gözler, kuru ve kırılğan saçlar, kuru ve kaba deri mevcut olup hastalarda tipik bir yüz görünümü oluşmaktadır (78). Ayrıca hipotiroidizm iskelet gelişiminin gecikmesine ve mental bozukluklara neden olabilmektedir (89). Fizik muayenede bradikardi, ödem, kuru ve kırılğan saçlar, hipotansiyon veya hipertansiyon, derin tendon reflekslerinde azalma ve yavaş konuşma gözlenebilir (85, 86). Hipotiroidi semptom ve bulguları Tablo 4'te gösterilmiştir.(31)

Kronik otoimmün tiroidite (Hashimoto) bağlı olarak gelişen hipotiroidilere vitiligo, pernisiyöz anemi, romatoid artrit, tip 1 DM, Addison hastalığı gibi otoimmün hastalıklar eşlik edebilir (56, 68, 90-95).

Tablo 4. Hipotiroidi Semptom ve Bulguları

SEMPTOMLAR BULGULAR

- Halsizlik ve yorgunluk
- Kuru ve kırılğan saçlar
- Kuru ve kaba deri
- Soğuk intoleransı
- Kabızlık
- Miyalji
- Artralji
- Libido azalması
- Adet düzensizlikleri (menoraji, oligomenore)
- Kas güçsüzlüğü
- Guatr
- Şiş gözler
- Hafıza zayıflığı
- İştahsızlık ve kilo alımı
- Depresyon ve psikoz
- Sağırılık
- Anemi
- Kuru ve zayıf saçlar
- Kuru deri
- Hipotermi
- Kaşların dökülmesi
- Eklemlerde zayıflık
- Yavaş refleksler
- Myotomi
- Proksimal miyopati
- Muskuler hipertrofi
- Guatr
- Periorbital ödem
- Mental fonksiyonlarda yavaşlama
- Aşırı kilo

- Psikoz, demans ve ataksi
- Sağırlık
- Hipertansiyon
- Bradikardi
- Kalp yetmezliği
- Perikardiyal efüzyon
- Karpal tünel sendromu

Yüz görünümü, Cilt ve Eklemler: Hipotiroidi dermis ve diğer dokularda hyaluronik asit birikimine neden olarak ödemli görünüme (miksödem) neden olur. Saçlarda dökülme ve kabalaşma, kuru, kaba ve soluk cilt, ciltteki kurumaya bağlı kaşıntı, tırnaklarda kırılma ve tırnak uzamasında yavaşlama, avuç içleri ve tabanların soğuk ve kuru olması, ciltte sarı renkte renk değişikliği gözlenebilir (68, 78, 96, 97).

Kardiyovasküler Sistem: Tiroid hormonlarının inotropik ve kronotropik etkilerinin kaybı sonucunda kalp hızı ve atım hacmi azalır ve kardiyak atım düşer (98,99). Miyokard kontraktilesi azalır. Arteriyel kan basıncında hafif yükseklik hastaların %10-20'sinde görülür. Diyastolik hipertansiyon görülebilir ve tedavi ile normale döner. Ciddi hipotiroidide kardiyomegali ve perikard efüzyonu gelişebilir. EKG'de voltaj düşüklüğü, sinüs bradikardisi, T dalgasında düzleşme ve/veya negatifleşme, PR mesafesinde uzama ve genişlemiş QRS görülebilir, nadiren AV blok gelişebilir (84).

Gastrointestinal Sistem: İştahsızlık ve kabızlık sık görülen bulgulardır. Peristaltik aktivite azalmış, gastrik boşalma zamanı ve barsak geçiş zamanı uzamıştır. Gaza bağlı distansiyon, ileus ve megakolon görülebilir (379231-108). Asit nadiren görülür ve asit sıvısı proteinden ve glukozaminden zengindir. Serum AST, LDH ve CK düzeyleri yüksek bulunabilir Safra kesesi motilesi azalmıştır (77).

Sinir Sistemi: Baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, sağırlık, serebellar ataksi, pareteziler, karpal tünel sendromu, derin tendon reflekslerinin gevşemesinde

gecikme, kognitif bozukluklar, depresyon, şizoid veya afektif psikoz, bipolar bozukluk görülebilir (31, 45, 67, 68, 100)

Kas-İskelet Sistemi: Çabuk yorulma, myalji, kaslarda güçsüzlük, kas sertliği ve kramplar sık görülür. Artralji, eklem sertliği, eklemlerde efüzyon ve karpal tünel sendromu olabilir. Serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri normaldir, fakat azalmış kemik dönüşümü ve PTH'un etkisine direnç vardır. PTH hafifçe yüksektir ve bunun sonucu olarak da serum 1.25 (OH)₂ vitD₃ düzeyleri yüksek bulunabilir, 25 OH vitD₃ düzeyi ise normaldir (31, 67).

Genitoüriner Sistem: Renal kanlanmanın azalmasına bağlı olarak glomeruler filtrasyon hızı azalmıştır. Az su içme ve az idrara çıkma görülebilir. Nadiren hafif proteinüri olabilir. Kreatinin seviyesi normal veya hafif yüksek olabilir. Hastaların bir kısmında uygunsuz ADH salınımı nedeniyle hiponatremi görülebilir (68, 101). Her iki cinste de libido azalmıştır; erkeklerde impotans görülebilir ve kadınlarda ovulasyon düzensizliği ve buna bağlı infertilite olabilir (102, 103).

Hematopoetik Sistem: Eritrosit sedimentasyon hızı hafif yüksek olabilir. Eritropoetin yapımında azalmayla birlikte plazma volümü, eritrosit kütlesi ve kan volümü azalır (104). Hafif düzeyde anemi görülebilir ve görülen anemi normokrom normositerdir (105). Otoimmün tiroid hastalığında hipotiroidiye pernisiyöz anemi eşlik edebilir (106, 107).

Solunum sistemi: Dispne sık görülür (108). Karbondioksit azalmış santral cevap, azalmış difüzyon kapasitesi, azalmış maksimal solunum kapasitesi vardır. Solunum kaslarındaki güçsüzlük alveolar hipoventilasyona sebep olabilir. Üst solunum yolu kaslarında oluşan miyopatiler üst hava yolunda obstrüksiyona sebep olabilmektedir (109-111). Miksödemli hastalarda karbondioksit retansiyonu görülebilir. Solunum yolları infeksiyonları artmıştır. Uyku apne sendromu hipotiroidili hastalarda daha sık görülür (112). Tek ya da çift taraflı plevral efüzyon gelişebilir ve tedaviyle geriler (113-115).

2.4.2.6. Hipotiroidizm Tedavisi

Hipotiroidizm tedavisi, eksik olan hormon replasmanı esasına dayanır ve dışarıdan verilen tiroid hormon preparatları ile yapılır. T4 tiroid bezinden salgılanan asıl hormondur ve tiroid hormon etkilerinden sorumlu olan T3 için bir prohormon görevi görmektedir. Hipotiroidizm tedavisi için çeşitli hormon preparatları bulunmaktadır. Bunlar; levotiroksin sodyum (L-tiroksin, LT4), liotironin sodyum (L-triiodotironin, LT3), liotriks (1/4 oranında hazırlanmış T3 ve T4 kombinasyonu) ve tiroid USP (1/4 oranında T3 ve T4 içeren domuz tiroid bezi ekstresi)'dir. T3 içeren preparatlarda T3/T4 oranı 1/4 iken normalde tiroid bezinden salgılanan T3/T4 oranı yaklaşık 1/15'dir. Bunlar arasında en çok tercih edilen LT4'dür, çünkü kullanımı kolaydır ve fizyolojik olarak tiroid bezinden salgılanan T4'ü taklit etmektedir. Alınan dozun %70'i çoğunlukla jejunumdan emilir ve açken emilimi tokluğa göre daha fazladır. Yarı ömrü 7 güne kadar uzar ve serum konsantrasyonu gün içinde fazla dalgalanma göstermez. İki doz arasında serum T3 konsantrasyonu stabil kalır. T3 ve T3 içeren kombine preparatlar (liotriks ve tiroid USP) ise hızlıca emilirler ve yarı ömürleri bir gündür. 2-4 saatte en yüksek serum konsantrasyonuna ulaşarak 6-8 saatte normal düzeyin üstüne çıkarlar ve bu nedenle çarpıntıya neden olabilirler.

Tedavide amaç hastayı ötiroid hale getirmektir. Yeterli LT4 replasmanı ile primer hipotiroidizmlili hastalarda serum TSH normale dönmektedir. Belirli aralıklarla TSH ölçümü, hastanın yeterli tiroid hormon replasmanı alıp almadığını tespit etmek için en iyi yöntemdir. Santral hipotiroidizmlili hastalarda ise tedavinin değerlendirilmesi için TSH yerine sT4 kullanılmalıdır.

Genç ve sağlıklı hastalarda tedaviye ortalama tam replasman dozu olan 1,6 mcg/kg/gün ile başlanabilir (116). Yaşlı hastalarda ise doz 1 mcg/kg olarak hesaplanmalıdır (74). 60 yaşın üstünde ve belirgin kalp hastalığı olmayanlarda tedaviye 50 mcg/gün ile başlanabilir. Yaşlı hastalar yüksek dozda T4'ün etkilerini iyi tolere edemeyebileceklerinden levotiroksin kullanan ve özellikle tremor, çarpıntı, göğüs ağrısı yakınmaları olan hastalarda ilaç dozu kontrol edilmeli, eğer hipertiroidi saptanırsa ilaç bir hafta kesilerek eskisinden daha düşük dozda tedaviye başlanılmalı ve ötiroidi sağlanana kadar kontrol aralıkları sıklaştırılmalıdır (85). Kalp hastalığı varlığında ise başlangıç dozu 25 mcg/gün'ü geçmemelidir. Serum TSH seviyesindeki

değişmeler 6-8 haftayı bulabileceğinden dozun arttırılması için bu süre beklenmeli ve doz yetersizse her seferinde 12,5-25 mcg/gün arttırılmalıdır. Tedavide amaç TSH değerinin 0,5-2,0 mUI/L arasında tutulmasıdır. Bu değerlerin sağlandığı hastalarda 6 12 ayda bir TSH ve sT4 ölçümü yeterli olmaktadır. Gebelik durumundaysa hipotiroidili hastaların levotiroksin ihtiyaçları artar (117). Bu nedenle gebelerde TSH düzeyleri normale gelene kadar her 3-4 haftada bir kontrol yapılmalı ve sonrasında kontroller her trimesterde tekrarlanmalıdır.

Levotiroksin preparatları asit ortamda çözüldüğünden tiroid hormon emilimi proton pompa inhibitörleri, çöliak hastalığı ve malabsorbsiyondan etkilenebilir. Birçok ilaç da (demir preparatları, kalsiyum karbonat, kolestiramin, sukralfat, alüminyum hidroksit gibi antiasitler, rifampin, fenitoin, fenobarbital) LT4'ün biyoyararlanımını azalttığından bu ilaçlar levotiroksin dozundan en az 4 saat sonra alınmalıdır. En sık yan etki fazla miktarda LT4 tedavisinin verilmesi ve buna bağlı gelişen kalça ve vertebra kırıkları, atrial fibrilasyon, taşikardi, sol ventrikül kütlelerinde artış gibi dolaylı yan etkilerdir (118-122).

Primer Hipotiroidi Tedavisi – TEMD Önerisi (68)

- Hipotiroidide replasman tedavisi levotiroksin ile yapılmalıdır
- Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde levotiroksin 12,5 mcg/gün şeklinde düşük dozla başlanıp 6–8 haftalık aralıklarla doz ayarlaması yapılarak hedeflenen TSH düzeyine ulaşılmalıdır. Riski olmayan genç olgularda levotiroksin yarı dozda başlanıp 4–6 hafta içinde tam doza çıkılabilir.

Miks Ödem Koması: Miks ödem koması mevcut olan uzun seyirli hipotiroidinin ağırlaştığı ve hayatı tehdit eden klinik bir durumdur. Sepsis, soğuğa maruz kalma, santral sinir sistemi hasarları ve travma miks ödem komasını presipite edici faktörlerdir. TSH>10 mIU/L, sT3-sT4 düşük ve organ yetersizliği varlığı miksödem komasını akla getirir. Görülen fizik bulgular hipotermi, bradikardi, solunum yetersizliği ve kardiyovasküler kollapsdır (85). Hastalar yoğun bakım ünitelerinde takip edilmeli ve kortikosteroidlere ek olarak intravenöz levotiroksin ve/veya liotironin sodyum verilmelidir.

2.4.2.7. Tedavi Takibi

Dozun uygunluğunu değerlendirmek için tedaviye başladıktan 6–8 hafta sonra TSH düzeyine bakılmalıdır. Doz ayarlaması 6–8 haftalık periyodlar ile yapılmalı ve doz arttırımı gerekiyorsa 12,5–25 mcg/kg arasında artışlar yapılmalıdır.

Serum TSH düzeyi normal olana kadar izlemler 6–8 haftalık aralıklar ile yapılmalı ve hedeflenen aralığa ulaşıldıktan sonra 6 ay–1 yıllık periyodlar ile TSH takibi yapılması önerilmektedir. Sekonder hipotiroidide ise izlemler serum sT4 düzeyi ile yapılmalıdır (68).

Erken TSH takibi yapılması gerektiren durumlar ise cerrahi, gebelik, araya giren hastalıklar, ilaç değişimi, tiroid metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanımınıdır (68).

Levotiroksin Replasman Tedavisinde TSH Hedefleri (68)

- Risk taşımayan gençlerde TSH 0,5–2,5 mIU/L'dir.
- Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, 65 yaş üzerinde, ileri osteoporozu olanlarda, atrial fibrilasyon varlığında TSH 1–4 mIU/L'dir.
- Gebelerde TSH: İlk trimester 0,1–2,5 mIU/L, ikinci trimester için 0,2–3 mIU/L ve üçüncü trimester için 0,3–3 mIU/L'dir.

2.4.3. Subklinik Hipertiroidi

Serum sT3 ve sT4 düzeylerinin normal sınırlar içinde olmasına karşılık TSH düzeyinin düşük olması (genellikle $TSH < 0,5$ mIU/L) ile karakterize bir durumdur (123, 124).

Subklinik hipertiroidi olgularında semptom yoktur veya ılımlı düzeyde semptomlar vardır (125-128). Serbest tiroid hormonları semptomatik olan olguların çoğunda asemptomatik olanlara göre biraz daha yüksek ve TSH düzeyleri daha fazla baskılanmış olarak saptanır.

2.4.3.1. Prevalans

Bilinen tiroid hastalığı olmayan kişilerde yapılan çalışmalarda subklinik hipertiroidi prevalansı %2-16 arasında bulunmuştur (123). Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Önceden mevcut olan nodüler tiroid hastalığı ve ileri yaş hastalığın görülme sıklığını arttırmaktadır.

İngiltere’de yapılmış bir çalışmada insanların %6’sında TSH<0,5 mIU/L (60) bulunmuşken ABD’de insanların %1,8’inde TSH<0,1 mIU/L saptanmıştır (129).

ABD’de yapılan diğer bir çalışma olan ulusal sağlık ve beslenme araştırmasında (NHANES III), bilinen tiroid hastalığı olan insanlar dışında araştırılan 16.533 kişinin %0,7 sinde subklinik hipertiroidi saptanmıştır (379231-62). Yine NHANES III kapsamında farklı bir grup tarafından yapılan çalışmada TSH konsantrasyonunun sigara içenlerde içmeyenlere göre iki kat fazla baskılanmış olduğu bulunmuştur (130).

Subklinik hipertiroidinin klinik hipertiroide ilerlemesi nadiren görülür. 4 yıllık izlem sonucunda yapılan bir çalışmada bu oran %4,3 olarak saptanmıştır (129). Multinodüler guatrı olan hastalarda ise subklinik hipertiroidinin klinik hipertiroide ilerleme riski yıllık yaklaşık %5 dolaylarındadır.

Subklinik hipertiroidisi olan hastaların yaklaşık %40-60’ında TSH bir haftadan bir yıla kadar olan bir sürede normale dönmektedir. Bu durum özellikle TSH düzeyi minimal olarak baskılanmış kişilerde görülmektedir (60, 131).

2.4.3.2. Etyoloji

Subklinik hipertiroidi etyolojisi endojen ve ekzojen nedenler olmak üzere iki ana grupta incelenebilir. En sık neden ise ekzojen neden olan levotiroksin tedavisidir.

Ekzojen Subklinik Hipertiroidi: Dışarıdan verilen tiroid hormon tedavisi, kortikosteroid ve dopamin kullanımı ve aşırı iyot alımı gibi nedenler ekzojen subklinik hipertiroidi nedenlerini oluşturmaktadır (123). Tiroid hormon replasmanı alan hastaların yaklaşık %25’inde serum TSH düzeyleri düşük saptanmıştır (132).

Endojen Subklinik Hipertiroidi: Endojen nedenler arasında, yeterli tedavi edilmemiş hipertiroidi, erken dönem Graves hastalığı, toksik soliter adenom ve tiroiditler sayılabilir (133). En sık rastlanan sebep ise otonomi kazanmış tiroidbadenomları ve multinodüler guatrıdır. Yapılan bir çalışmada MNG’si olan hastaların %22’sinde subklinik hipertiroidi tespit edilmiş, bunların da %28’inde görüntüleme ile otonomi kazanmış alanlar saptanmıştır (134). Yapılan başka bir çalışmada da 55 yaşın üstünde MNG’ye bağlı hipertiroidilerin %57’si, graves hastalığına bağlı olanların ise sadece %6’sı subklinikdir (135). Ayrıca hiperemesis

gravidarumu veya trofoblastik hastalığı olan kadınlarda serum koryonik gonadotropin düzeyi çok yüksek ise subklinik hipertiroidi görülebilir (136).

2.4.3.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Serum TSH düzeyinin düşük, sT3 ve sT4 düzeylerinin ise normal olmasıyla tanı konur. Tanı konulurken santral hipotiroidi, nontiroidal hastalıklar ve hipertiroidinin iyileşme evresinin de bu klinik tabloya yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (74).

İzole düşük TSH düzeyleri saptandığında ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken nedenler şu şekilde sıralanabilir:

1. Subklinik hipertiroidi
2. Santral hipotiroidi
3. Düşük TSH ile seyreden kritik hasta sendromu
4. Gebelik seyri esnasında (Gebeliğin ilk trimestrinin sonunda TSH değerlerinde fizyolojik bir düşme olmaktadır.)
5. Bazı sağlıklı yaşlılar (Yaşın ilerlemesiyle hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ayar noktasındaki değişimler düşük TSH düzeylerine yol açabilmektedir (127, 137).

Subklinik hipertiroidi TSH düzeylerine göre iki gruba ayrılır:

1. TSH düşük ama saptanabilir düzeyde olan subklinik hipertiroidi ($0,1 < TSH < 0,5$ mIU/L).
2. TSH saptanamaz düzeyde olan subklinik hipertiroidi ($TSH < 0,1$ mIU/L).

Bu iki durumun ayrılması hastanın takibi ve tedavi kararı bakımından önemlidir (68).

2.4.3.4. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar

İskelet sistemi ve kardiyovasküler sistem subklinik hipertiroididen en çok etkilenen sistemlerdir. Kardiyovasküler açıdan taşikardi, atriyal ve ventriküler erken vurular görülebilir (138-141). Subklinik hipertiroidisi olan hastaların birçoğu hipertansiftir. Esas önemli olan durum ise atrial fibrilasyon gelişmesidir ve subklinik hipertirodide AF sıklığı artmıştır (142-144). Ancak ötiroidinin sağlanması ile hastaların yakınmalarında azalma sağlanabilir (145). Plazma fibrinojen düzeyleri artmaktadır ve bu hastalarda tromboembolik olay riskinin de artmış olduğu

gösterilmiştir (139). Klinik hipertiroidinin; kemik yapım ve yıkımını (turnover) arttırdığı, osteoporoz ve kemik kırıkları için bir risk faktörü olduğu bilindiğinden subklinik hipertiroidizmde de kemik bütünlüğünde bozulma ve mineral yoğunluğunda azalma beklenmektedir. Serum TSH düzeyi 0,1 mIU/L ve altında olanlar hastalarda kalça kırığı riski normal TSH düzeyleri olan bireylerden daha yüksektir (137, 146). Ekzojen subklinik hipertiroidisi olan hastalarda serum osteokalsin düzeyleri artmıştır ve serum TSH düzeyi ile ters yönde koreledir (147, 148). İdrarla kemik kollajeninden oluşan pyridinoline ve hidroksiprolin atılımı artar (149, 150). Kemik rezorpsiyon markerı olan serum karboksi-terminal-I-telopeptide düzeyinin arttığı da gösterilmiştir. Subklinik hipertiroidisi olan hastalarda anksiyete, irritabilite, dikkat azalması gibi psikiyatrik yakınmalar da olabilir ve bunlar yaşlılığa bağlı değişimler olarak algılanabilir (61, 151).

Egzersiz toleransında azalma (152) ve egzersiz sırasında fonksiyonların zayıfladığı gösterilmiştir (153). Serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri azalmıştır (154). Kas gücünde azalma görülmüş ve bu durumun tedaviyle düzeldiği saptanmıştır (155). Serum CK düzeyleri azalmıştır (156). Subklinik hipertiroidi mortaliteyi arttırabilmektedir.

2.4.3.5. Tedavi

Tedavi açısından öncelikle subklinik hipertiroidinin kalıcı olup olmadığını karar verilmelidir. Bu nedenle tiroid hormonlarının takibinin yapılması gerekir. Takip için aylık periyodlar ile en az 3 kez TSH düzeyi ölçümü önerilmektedir. İyot uptake'ı ve tiroid sintigrafisi ayırıcı tanıda yardımcı olur.

Asemptomatik genç hastalar tedavi edilmeden izlenebilir.

Yaşlılarda subklinik hipertiroidinin ilk bulgusu atrial fibrilasyon olabileceğinden yaşlı hastalar zaman kaybetmeden tedavi edilmelidirler. Tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi 0,1-0,5 mIU/L arasında olan hastalar 3–6 aylık periyodlar ile takip edilmelidir.

Tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi 0,1 mIU/L'nin altında olan hastalarda aşağıdaki faktörlerden en az birinin varlığında tedavi önerilmektedir:

- AF ve/veya AF riski olan hastalar (kapak hastalığı, atrium genişlemesi)
- 60 yaşın üstünde olan hastalar

- Kanıtlanmış osteoporoz ve/veya osteopenisi olan hastalar

Komplikasyonlar açısından yüksek riskli hastalar: İskelet sistemi ve kardiyak komplikasyonlar açısından yüksek riskli hastalarda (yaşlılar ve östrojen tedavisi almayan postmenapozal kadınlar) uygulama şu şekilde yapılabilir:

- Serum TSH<0,1 mIU/L olan hastalar tedavi edilmelidir.
- Serum TSH düzeyi 0,1-0,5 mIU/L ise uygulama şu şekildedir:

-Kemik yoğunluğunda azalma varsa veya radyonüklid incelemede yüksek uptake'e sahip alan mevcutsa hasta tedavi edilmelidir.

-Hasta beta bloker alıyorsa, kemik yoğunluğu normalse, sintigrafide yüksek uptake'i olan alan saptanmazsa, radyoaktifiyot uptake'i düşükse hasta izlenmelidir.

Komplikasyonlar açısından düşük riskli hastalar:

- Serum TSH<0,1 mIU/L ise özellikle kemik yoğunluğunda azalma varsa veya radyonüklid incelemede yüksek uptake'e sahip alan mevcutsa hasta tedavi edilmelidir.

- Serum TSH düzeyi 0,1-0,5 mIU/L olan genç ve orta yaş hastalarda tedavisiz izlem yeterlidir (51).

Tüm subklinik hipertiroidi olgularında iyot alımı kısıtlanmalıdır (68). Genç semptomatik ve/veya kardiyak riski olan hastalarda düşük doz antitiroid ilaç kullanılmalıdır. İlk tercih edilen ilaç metimazol'dür ve 5-15 mg/gün metimazol semptomları kontrol altına almaktadır. Metimazolün kullanılmadığı durumlarda ise ikinci tercih olarak propiltiourasil 50-150 mg/gün kullanılabilir.

Subklinik hipertiroidinin tedavisinde beta blokerler adrenerjik hiperaktiviteyi azaltırlar ve bu nedenle semptomatik tedavide (taşikardi, anksiyete gibi) etkilidirler. Osteoporoz ve/veya osteopenisi olan hastalarda bisfosfonatlar kullanılabilir. Cerrahi ve radyoaktif iyot ile tedavi seçenekleri ise etyolojik nedene bağlı olarak düşünülebilir.

2.4.4. Hipertiroidi

Tiroid bezinden salgılanan tiroid hormon konsantrasyonlarının artması sonucu dokuların, bu hormonlar ile yüksek oranda karşılaşmaları durumudur (157).

Klinik hipertiroidi baskılanmış TSH ile birlikte serumda yüksek sT3 ve sT4 düzeylerinin bulunmasıyla karakterizedir (68). Tirotoksikoz ise nedeni ne olursa

olsun serumda tiroid hormon fazlalığının neden olduğu biyokimyasal ve/veya klinik bulguları ifade eden genel terimdir. Tiroid hormonları bazı durumlarda ektopik olarak struma ovarii ve metastatik folliküler kanser gibi dokulardan da salgılanır ve bu durumda hepsine birden tirotoksikoz denir (78).

2.4.4.1. Prevalans

Hipertiroidi prevalansı değişmekle birlikte daha çok iyot alımına bağlı olmak üzere, tirotoksikozların %60-80'inde Graves hastalığı ile bulunur. Tipik olarak 20-50 yaşları arasında ortaya çıkar (78). Hipertiroidizm prevalansı kadınlarda %0,5-2,0 arasındadır ve erkeklere oranla 10 kat daha sık görülür (158, 159). Altmış yaş ve üstündeki populasyonda ise hipertiroidi insidansının daha genç popülasyona oranla yedi kat arttığı bildirilmiştir (86).

2.4.4.2. Etiyoloji

Hipertiroidinin en sık nedenleri Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr ve toksik adenomlardır. Otonom fonksiyon gösteren tiroid adenomu, tiroditler ve aşırı T4 tedavisi de nadiren tirotoksikozu neden olabilir. Tablo 5'te tirotoksikoz nedenleri gösterilmiştir (31).

Tablo 5. Hipertiroidi Nedenleri

1-Artmış RAI Tutulumu Olanlar

a-Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Graves Hastalığı

Hashitoksikozis

b-Otonomi Kazanmış Tiroid Dokusu

Toksik adenom

Toksik Multinodüler Guatr

c-TSH Bağımlı Hipertiroidizm

TSH salgılayan hipofizer adenom

Nonneoplastik TSH bağımlı hipertiroidizm

d-HCG Bağımlı Hipertiroidizm

Hiperemezis gravidarum
Trofoblastik hastalık (hidatiform mol, koriyokarsinom)
2-Düşük RAI Tutulumu Olanlar
a-Subakut Tiroiditler
Subakut granülomatöz tiroidit (de Quervain's)
Subakut lenfositik tiroidit
Postpartum tiroidit
b-Eksojen Tiroid Hormon Alımı
Aşırı replasman tedavisi
Yetersiz supresyon tedavisi
Tirotoksikozis Factitious
c-Ektopik Hipertiroidizm
Struma ovarii
Metastatik folliküler tiroid kanseri

2.4.4.3. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçları

Hipertiroidili hastaların anamnezlerinde ve fizik muayenelerinde hipertiroidi ile uyumlu bulgular saptanmaktadır. İştah artışı, artmış iştaha rağmen artan metabolik hıza bağlı olarak kilo kaybı, çarpıntı, tremor, sinirlilik, hiperaktivite, sıcak intoleransı, aşırı terleme, irritabilite, uyku bozuklukları, yorgunluk, kas güçsüzlüğü barsak motilitesinde artış, diplopi, dispne, fotofobi, kadınlarda menstrüel kanamayla ilgili değişiklikler, tiroid bezi boyutlarında artış yardımcı bulgular olabilir.

Uykusuzluk ve konsantrasyon bozukluğu siktir; bu nedenle apathetic tirotoksikozis yaşlı hastalarda yanlışlıkla depresyonla karıştırılabilir (78). Hipertiroidi semptom ve bulguları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Hipertiroidi Semptom Ve Bulguları

SEMPTOMLAR BULGULAR

- Sinirlilik
- Çarpıntı
- Kilo kaybı
- Terleme artışı

- Sıcak intoleransı
- İştah artışı
- Güçsüzlük ve halsizlik
- Göz yakınmaları
- Hiperaktivite ve irritabilite
- Dispne
- İshal
- Taşikardi
- Tremor
- Guatr
- Göz bulguları (egzoftalmus, göz kapağı retraksiyonu)
- Atriyal fibrilasyon
- Cilt değişiklikleri (sıcak ve nemli cilt)
- Hepatosplenomegali
- Kas zayıflığı ve proksimal myopati
- Oligomenore
- Libido azalması

Tedavi edilmeyen hastalarda klinik kötüleşir. Uygun tedaviler öncesinde mortalite %10-30 arasındaydı. Antitiroid ilaçlarla tedavi sonrası remisyona giren hastaların %15'inde destrüktif otoimmün süreç sonucu olarak hipotiroidizm gelişebilmektedir. Graves hastalarında oftalmopati, başlangıçtaki 3-6 ayda kötüleşir ve bunu takiben 12-18 ayda özellikle yumuşak doku değişikliklerinde düzelmelerin olduğu plato fazı ile stabilize olur. Tiroid dermopatisi sıklıkla Graves hipertiroidizmin gelişiminden 1-2 yıl sonra görülür ve spontan olarak düzelebilir.

2.4.4.4. Hipertiroidizm Tanı ve Ayırıcı Tanısı

Hipertiroidizm tanısı iyi bir anamnez ve detaylı bir fizik muayene ile başlar. Hipertiroidiyi düşündürülen semptomlarla başvuran bir hastada, tanıyı kesinleştirmek için ilk yapılacak laboratuvar tetkikleri serum TSH ve sT4 ölçümü olmalıdır. sT4 düzeyi normal olarak saptandığında sT3 düzeyi bakılmalıdır. Hipertiroidi tanısında serum sT3 ve sT4 seviyeleri yüksek, TSH seviyesi düşüktür (124, 160). Normal TSH ve yüksek sT4 düzeyi tespit edilmesi, TSH adenomu veya tiroid hormon direncini

düşündürür. Laboratuvar olarak hipertiroidi tanısı doğrulandıktan sonra etyolojiye yönelik ayırıcı tanı testleri yapılır ve bunların başında RAIU (veya Tc uptake) gelir. Böylece düşük uptake'li hipertiroidler (tirotoksikoz, tiroiditler, ekzojen tiroid hormon kullanımı) ile normal ya da yüksek uptake'li hipertiroidler (Graves hastalığı, TMNG, OTN) birbirinden ayrılır. Tiroid sintigrafisi, toksik multinodüler guatr (TMNG) ve otonom toksik nodül (OTN) tanısında hiperaktif nodülleri göstermede yararlı olabilir (68).

Tiroid stimulan hormon reseptörü antikoru, Graves tanısının kesin olmadığı durumlarda (özellikle sessiz tiroidit ile Graves hastalığı ayırıcı tanısında) kullanılabilir (161). Tg, ekzojen tiroid hormon kullanımına bağlı tirotoksikozun tespit edilmesinde faydalıdır (68).

Biyokimyasal olarak kesinleşmiş hipertiroidi hastasında, palpasyonda diffüz guatr, oftalmopati, TPO antikor pozitifliği ve bireysel ya da ailesel otoimmün bozukluk öyküsü de mevcutsa Graves hastalığının tanısı aşıkardır. Bu özelliklerin eksik olduğu hastalarda ayırıcı tanıda Graves hastalığındaki diffüz ve artmış tutulum, diğer nodüler tiroid hastalığı, destrüktif tiroiditis, ektopik tiroid dokusu ve factitious tiroiditisten radyonükleid incelemeler ile ayrılabilir. TSH salgılayan hipofiz adenomuna bağlı gelişen sekonder hipertiroidizmde de diffüz guatr görülebilmektedir. Tirotoksikozun klinik özellikleri, panik atak, feokromasitoma ve malignite ile birlikte olan kilo kaybı gibi diğer bozukluklarla da karışabilmekte ve TSH düzeyinin normal olmasıyla ekarte edilebilmektedir. Normal TSH düzeyi, diffüz guatr nedeni olan Graves hastalığını da ekarte ettirmektedir (78).

Hipertiroidi Tanısı – TEMD Önerisi (68)

- Hipertiroidi tanısı baskılı TSH, yüksek sT3 ve sT4 düzeyleri ile konulur.
- Hipertiroidi ayırıcı tanısında kuşku varsa RAIU (veya ^{99m}Tc uptake) yapılmalıdır.
- Uptake yapılamadığı durumlarda tiroid sintigrafisi kullanılabilir.
- Otoimmün tiroid hastalığı düşünüldüğünde anti-TPO ölçülmelidir.
- Tg ölçümü faktisiyöz hipertiroidi ayırıcı tanısında önemlidir, düşük/ölçülemez Tg düzeyleri dışarıdan fazla tiroid hormon alımına işaret etmektedir.

2.4.4.5. Hipertiroidizm Tedavisi

Hipertiroidizmin tedavi seçenekleri arasında antitiroid ilaçlar, tiroid cerrahisi ve radyoaktif iyot tedavisi bulunmaktadır (85).

Tedavi için en sık kullanılan antitiroid ilaçlar tiyoüre grubu olan propiltiourasil (PTU) olup, metimazol (MMI) ve karbimazol ise kullanılan diğer ajanlardır. Bu ilaçlar tiroid bezi tarafından aktif olarak tutulurlar. Bu ilaçların temel etkileri tiroid peroksidazı baskılayarak tiroid follikül hücrelerinden T4 ve T3 yapımını engellemektir. PTU bu etkisine ek olarak tip 1 deiyodinazı da inhibe ederek periferik dokularda T4'den T3'e dönüşümü baskılar (78) ve T3 düzeylerinde %10-20 arasında azalma sağlar. Bu etki MMI ile görülmez, ancak MMI PTU'dan en az 10 kat daha potenttir. Antitiroid etkilerinin yanısıra MMI ve PTU'nun immünsüpresif etkileri olduğu da düşünülmektedir (162).

Hem MMI'nin hem de PTU'nun tamamına yakını gastrointestinal sistemden emilmektedir. MMI'nin yarı ömrü 6-8 saat, PTU'nun yarı ömrü ise 1-2 saat kadardır. PTU'nun etki süresi 12-24 saat arasındayken MMI'nin etkisi 24 saatten uzun devam edebilir. PTU çoğunlukla karaciğerde glukoronid ile konjuge edildikten sonra idrarla atılır. MMI'nin atılımı da karaciğer hastalığı olanlarda yavaşlamışken renal hastalığı olanlarda değişmez. Serbest halde dolaşımda bulunan MMI'dan farklı olarak PTU %80-90 oranında proteine bağlı halde bulunur. Bu özelliği nedeniyle serbest halde bulunan ilaç konsantrasyonu düşük olduğundan ve zırları geçemediğinden PTU'nun gebe ve emziren kadınlarda kullanımı kolaylaşmaktadır (379231-68, 117, 163).

Genelde kullanılan başlangıç dozu MMI ile 20-30 mg/gün iken PTU ile 300 mg/gündür. Her iki ilaç da bölünmüş dozlarda günde 3 kere kullanılabilirse de MMI daha düşük dozlarda günde tek doz olarak verilebilmektedir. Antitiroid ilaç kullanan hastalar serum sT4 ve sT3 ölçümleri ile 4-12 haftalık aralıklarla takip edilmeli, ötiroidi sağlandıktan sonra dozlar azaltılmalı, bir kaç aylık aralarla tiroid fonksiyon testleri kontrol edilmeli ve sonrasında da ilaç kesilmelidir (85). Tiroksin ile kombinasyonlarında antitiroid ilaçların iki yıllık tedavi sonrası remisyon sağlama oranları %40-%65 arasında saptanmıştır (160).

Gebelerde görülen hipertiroidi; annede kalp yetersizliği, tiroid fırtınası, preeklampsi, erken doğum, düşük ve ölü doğum gibi komplikasyonlara neden

olabilir (163). Gebelerde antitiroid ilaçlar optimal tedavi seçeneğidirler ve propiltiourasil plasentadan daha az geçtiğinden tercih edilmelidir (117, 163). Amaç annenin hipertiroidisini bebekte hipotiroidi oluşturmamak için mümkün olan en düşük dozla kontrol altına almaktır. Hastalar doğumdan önce her hafta, doğum sonrası da altıncı haftaya kadar takip edilmelidir; çünkü doğum sonrası annede hipertiroidi seyri kötüleşebilir. Eğer düşük doz antitiroid tedavi yetersizse ya da anne bu tedaviyi tolere edemiyorsa ikinci trimesterde bilateral subtotal tiroidektomi uygulanabilir (117, 163).

Antitiroid ilaçların kullanılması ilaç ve doza bağımlı olarak %3-12 hastada toksik reaksiyon gelişmesine neden olabilir. En sık görülen yan etkiler artralji, ateş, cilt döküntüsü ve kaşıntı şeklindeki alerjik reaksiyonlardır (85). Nötropeni ve agranülositoz ise en ciddi komplikasyonlardır (85). PTU başlandıktan yaklaşık 2 ay sonra hastaların 1/3'ünde aminotransferaz seviyelerinde hafif artış görülebilir. Daha ciddi yan etkiler olan agranülositoz, aplastik anemi, hepatit, kolestaz, lupus benzeri sendrom ve vaskülit ise oldukça nadirdir (164-166).

Beta antagonistleri tirotoksikozlu hastaların tedavisinde yardımcı ajanlardır. Adrenerjik reseptör blokajı ile anksiyete, çarpıntı, tremor gibi birçok tirotoksikoz semptomunu baskılayabilirler. Ayrıca beta antagonistlerin klinik açıdan da önemsiz derecede T4'ün T3'e dönüşümünü engelleme ve T3 seviyelerini az oranda düşürme etkileri de mevcuttur. Semptomatik iyileşme amaçlı en sık kullanılan ilaç propranololdür. Başlangıç dozu 80 mg/gün olmakla birlikte doz 240-360 mg/güne kadar çıkılabilir. Beta blokerleri tolere edemeyen hastalar diltizem benzeri kalsiyum kanal blokerlerinden fayda görebilirler (85).

Radyoaktif iyot tedavisi (I131) orta düzeyde hipertiroidisi ve tiroid büyümesi olan yaşlı hastalarda, daha önce antitiroid ilaçlara alerjik ya da toksik reaksiyon gelişen hastalarda ve ilaç alımının sağlanamadığı durumlarda tercih edilir. RAI tedavisi için I131 kullanılmakta olup bu tedavi sıklıkla Graves hastalığı, toksik otonom nodüller ve toksik multinodüler guatrın tedavisinde kullanılmaktadır. Cerrahi tedavi endikasyonları arasında, uzun süreli antitiroid ilaç tedavisine rağmen cevap alınamayan ya da ilaca karşı toksik reaksiyon geliştiren ve RAI tedavisine uygun olmayan hastalar, aşırı tiroid büyümesi olup obstrüksiyona ya da kozmetik

bozukluğa neden olan durumlar ve tiroid ince iğne aspirasyonunda malign ya da şüpheli olarak tanımlanan nodüllerin varlığı yer alır (76, 78).

Yaşlı Hastalarda Hipertiroidi Tanı ve Tedavisi – TEMD Önerisi (68)

- Yaşlı hastalarda hipertiroidi tanısı düşük TSH, yüksek sT4 ve/veya yüksek sT3 ile konur.
- Tanıyı değerlendirirken TSH düşüklüğü yapabilecek ilaçlar (özellikle iyotlu ilaçlar) ve tiroid dışı hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır.
- Hastaların hızlı bir şekilde ATİ ile (öncelikle metimazol ile) ötiroid hale gelmeleri sağlanmalıdır.
- Toksik adenomlar için, ötiroidizm sonrası RAI-131 ve seçilmiş hastalarda cerrahi ile kesin tedavi düşünülmelidir.
- Kesin tedaviyi istemeyen ve genel durumu buna izin vermeyen hastalarda uzun süreli düşük ATİ seçeneklerinden biri olabilir.

Toksik Multinodüler Guatr ve Otonom Nodül Tedavi Yaklaşımı – TEMD Önerisi (68)

- TMNG ve OTN’de hipertiroidi tedavisi kalıcı (ablatif) tedavi olmalıdır.
- TMNG tedavisi, ATİ ile ötiroidi sağlandıktan sonra cerrahi veya RAI-131 ile olmalıdır.
- Genç, asemptomatik, hafif hipertiroidisi olan hastalar ATİ almadan RAI tedavisi alabilirler.
- Kalıcı tedavi öncesi hazırlık amacı ile ötiroidi sağlanıncaya kadar ATİ verilebilir.
- Genç ve sağlıklı erişkinde, büyük ve intratorasik guatr veya kanser şüphesi bulunan hastalarda cerrahi tedavi seçilmesi daha uygundur.
- Tek veya sınırlı sayıda hiperaktif nodül varlığında ve bası belirtisi olmayan hastalarda RAI-131 verilebilir.

Gebelikte Hipertiroidi Tanı ve Tedavisi – TEMD Önerisi (68)

- Gebelikte hipertiroidi tanısı düşük TSH, yüksek T4/sT4, sT4 indeksi ve yüksek sT3 düzeylerine göre konur.

- Gebelikte total T4'ün üst sınırı normalin 1,5 katı olarak kabul edilmelidir.
- Geçici gestasyonel tirotoksikoz ayırımı ilk 12 hafta için yapılmalıdır. 12 haftadan uzun hipertiroidisi olan vakalar hipertiroidi tedavisi açısından değerlendirilmelidir.
- Gebelikte hipertiroidi tedavisi, tanı kesinleştikten ve özellikle geçici gestasyonel tirotoksikoz ile ayırıcı tanı yapıldıktan sonra 150–300 mg/gün PTU ile yapılmalıdır.
- Amaç hastanın hafif hipertiroid/ötiroid durumda tutulmasıdır. Sık aralıklarla (4 hafta) kontrol yapılmalı ve hipotiroidiye (T4'ün düşmesine) izin verilmemelidir.
- İdame yüksek doz (PTU>150 mg/gün) ilaç ihtiyacı gösteren ağır hipertiroidide uygun dönemde cerrahi tedavi düşünülebilir.
- İlk trimesterde PTU tercih edilmelidir.
- Gestasyonel tirotoksikozu ekarte etmek ve neonatal hipertiroidi riskini azaltmak için 2. trimesterde TSH reseptör antikoru bakılmalıdır.
- Perinatoloji takibi sağlanmalıdır.

2.4.4.6. Graves Hastalığı

Graves hastalığı tiroidin otoimmün bir hastalığıdır. Hipertiroidinin en sık formu olan Graves hastalığında hipertiroidiye tiroid stimulan immunglobulinlerin varlığı yol açmaktadır (163). Graves hastalığında hem B hem de T lenfositler bilinen üç tiroid otoantijenine karşı yönelmişlerdir. Bu antijenler; Tg, TPO ve TSH reseptörüdür. TSH reseptörü, Graves hastalığında primer otoantijen iken diğer tiroid otoantijenlerinin sekonder olarak olaya katıldığı düşünülmektedir (167, 168).

Hastalarda gözlenen hipertiroidi TSH reseptörüne (TSH-R) karşı gelişmiş, tiroisitler üzerinde TSH gibi etki gösteren, tiroksin ve triiyodotironin yapımını uyarıcı otoantikolar (TRAb veya TSAb) nedeniyle meydana gelmektedir. Tiroid bezi TSHR aracılığıyla bu antikolar tarafından uyarılmakta ve hormon yapmaktadır. Bu tip antikolar normal popülasyonda bulunmadıklarından hastalığa özgü oldukları kabul edilmektedir. Tedavi edilmemiş Graves hastalarının %80-100'ünde bu antikolar pozitif saptanmaktadır. Graves hastalarında saptanan diğer otoantikolar TPO ve Tg'dir (74). Birçok otoimmün hastalıktan farklı olarak bu otoantikolar sadece hastalığın belirteci değil, aynı zamanda hastalığın temel özelliği olan

hipertiroidizmden de sorumlu olan faktörlerdir. Ayrıca, sodyum iyodür taşıyıcı gibi bazı minör antijenlere karşı da antikor gelişebilmektedir.

Graves hastalığı 40 yaşından önce ortaya çıkan hipertiroidizmin en sık nedenidir, ancak her yaşta görülebilir. Kadınlarda erkeklerden daha fazla gözlenmektedir (31). Hayatın 3. ve 4. dekadlarında en sıktır ve 10 yaşından önce nadirdir. Kadın erkek oranı 7-10/1'dir.

Graves hastalığı diffüz guatr, tirotoksikoz, infiltratif oftalmopati ve nadiren de infiltratif dermopati ile karakterizedir.

Tanıda yüksek serum sT4 ve sT3 değerleri ile baskılanmış TSH düzeyi bulunmaktadır (160). Tiroid otoantikorları ve radyoaktif iyot uptake testleri Graves hastalığı ile ağrısız, postpartum ve subakut tiroiditlerin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir (85). Graves hastalığında RAIU artmıştır. TSAb pozitifliği Graves için diagnostiktir, fakat her zaman klinik durumla korelasyon göstermez (169).

Sadece sT4 düzeyinin yüksek olduğu (T4 toksikozu) ya da nadiren sadece sT3 düzeylerinin yüksek saptandığı (T3 toksikozu) hastalar görülebilmektedir. Bu hastalarda da TSH mutlaka baskılı bulunmaktadır.

Graves hastalığı tedavi seçenekleri arasında antitiroid ilaçlar, tiroid cerrahisi ve radyoaktif iyot tedavisi bulunmaktadır (85). Bütün tedavi seçeneklerinin olumlu ve olumsuz yanları vardır ve hiçbiri ideal bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmemektedir. Bu yöntemlerin her hastaya göre gözden geçirilmesi ve hastaya göre uygulanması en doğru olanıdır. Tedavi seçenekleri hastalara ayrıntılı olarak anlatılmalı, olası tüm yan etkiler belirtilmeli ve tedavi öncesi hastanın onayı alınmalıdır.

Graves hastalığında, antitiroid ilaçlar ilk tedavi seçeneğidir. Tiyonamid türevleri PTU ve MMI kontrendikasyon yoksa ilk seçenektir. Hem MMI hem de PTU Graves hastalığında tirotoksikozun kontrol edilmesinde oldukça etkilidir ve iki ilaç arasındaki seçim kişisel tercihlere dayanır. PTU'nun periferde ek olarak T4-T3 dönüşümünü baskılama özelliği olsa da, MMI ile serum T4 ve T3 konsantrasyonlarının daha hızlı normale döndüğü düşünülmektedir (170, 171).

Tedaviye 8 saatte bir 100-150 mg PTU veya 12 saatte bir 10-30 mg metimazol ile başlanmalıdır. Başlangıç dozu tiroid bezinin büyüklüğüne, hastalığın

ağırlığına ve tıbbi aciliyete göre ayarlanmalıdır. Birçok hastada ötiroid durum 4-12 haftada sağlanmaktadır (76).

Graves hastalığında sıklıkla kullanılan bir diğer tedavi seçeneği radyoaktif iyot tedavisidir. RAI tedavisi antitiroid ilaçlara oranla daha yavaş etki gösterse de etkinlik, güvenilirlik ve maliyet açısından oldukça ideal bir tedavi yöntemidir. Başlıca dezavantajları ise oftalmopatinin kötüleşmesi, sıklıkla ortaya çıkan ve geç dönemde artan hipotiroididir. RAI tedavisinde hastaya kapsül olarak veya su içinde tek doz oral I131 verilir. Doz, tiroid bezinin büyüklüğüne, radyoaktif iyot tutulum oranına, tirotoksikozun ciddiyetine ve antitiroid ilaç kullanımına bağlı olarak 5-15 mCi arasında değişebilmektedir. Günümüzde tedavi için standart bir doz belirlenmemiştir ve radyoaktif iyot sonrası yüksek oranda hipotiroidi ortaya çıkmaktadır (172).

Graves hastalığı tedavisinde eskiden sıklıkla kullanılan tiroid cerrahisi ise günümüzde çocukluk veya ergenlik dönemi tirotoksikozu, diğer tedavi yöntemlerini tolere edemeyen gebeler, ciddi oftalmopati ve büyük, bası semptomları olan guatr varlığı gibi özel durumlarda tercih edilmektedir (173). Graves hastalığında, komplikasyonların en aza indirilmesi için cerrahi yöntem olarak subtotal tiroidektomi daha sık uygulanmaktadır.

Graves Hastalığında Tedavi Seçimi – TEMD Önerisi (68)

- Tedavi seçeneklerinin olumlu ve olumsuz yönleri hastaya ayrıntılı olarak anlatılmalı ve tedavi kararı hastayla birlikte verilmelidir.

- İlk başvuruda her üç tedavi için gerekli olan endikasyonlar (gebelikte ATİ kullanımı, büyük veya nodüllü guatrdaki cerrahi seçimi gibi) dışında ATİ, RAI-131 ve cerrahi tedavi tercih sırası tavsiye edilir.

- Yeterli süre ATİ kullanımı sonrasında nüks geliştiğinde sırası ile RAI-131 ve cerrahi tedavi önerilir.

- Anti tiroid ilaç tedavisi sırasında takip başlangıçta 3–6 haftalık aralıklar ile sonrasında ise 2 ayda bir TSH ve sT4, sT3 düzeyi ölçümü ile yapılmalıdır.

- Tedavi öncesinde tam kan sayımı AST/ALT bakılmalıdır, sonuçlarda bozukluk varsa takip edilmelidir.

- Yüksek ATİ dozlarında AST, ALT takibi yapılmalıdır.

2.5 İRİSİN

Memelilerde egzersizin çeşitli organ sistemleri üzerine faydalı etkileri olduğu bilinmekteydi (174). İskelet kası son yıllarda sadece metabolik açıdan önemli hormonları içermesi ile değil, aynı zamanda başka organ ve dokularla bağlantı kuran, metabolizmada değişikliğe yol açan, egzersiz sonrası dolaşıma salınan, myokinin olarak bilinen, salgıladığı hormonlar ile de bir endokrin olarak kabul edilmiştir (175).

2.5.1. İrisin yapısı

İrisin, Boström ve arkadaşları tarafından ilk kez kas dokusundan izole edilen 12 kDa ağırlığında ve 112 aminoasitten oluşan glikoprotein yapıda bir hormondur (11). İrisin; FNDC5 molekülünün proteolitik bir ürünüdür. İrisin bir membran proteini olup reseptörün kolay bağlanmasını sağlayan ve sinyal sekansını alan bir N-terminal bölge ve esnek yapıda C-terminal kuyruk bölge içerir. İrisin domaini kısa bir transmembranel bölge ile sitozolik bölgeye bağlıdır. İrisin domaininin matür FNDC5' in proteolitik bir ürünü olduğu varsayılmaktadır (176). İrisin hormonunun yapısı insan ve farelerde %100 benzerdir (11). İrisin ilk defa iskelet kasında keşfedilmiş bir myokindir. Son yapılan çalışmalar sonucu irisinin birçok dokuda sentezlendiği görülmüştür fakat esas kaynağı iskelet kası ve yağ dokusudur. İrisin salgılanması soğuk ve egzersiz ile uyarılır. İrisin beyaz yağ dokusu hücrelerinde bir mitokondri pompası olan ve ayırıcı protein 1 (UCP1) olarak adlandırılan pompaların ekspresyonunu artırır. Artan UCP1 ekspresyonu ile hücrede ısı üretimi artar, termogenez ve glikoz homeostazisi sağlanmış olur (177). İrisin hormonu, enerji harcanmasını artırıp kilo kaybına neden olduğu için metabolik hastalıkların tedavisinde umut verici bulunmuştur.

İrisinin salgılanması ve proteolizi EGF ve TGF- gibi transmembran polipeptitleri ile benzerdir. FNDC5 gen ekspresyonunun artması, enerji harcanmasını sağlayan ve egzersiz ile uyarılan kas tabakasından salınan PPAR γ ve PGC1- ile

doğrudan ilişkilidir. PGC1- , biyolojik sistemlerde enerji metabolizmasının programlanmasını, çeşitli hücre tiplerinde oksidatif metabolizma ve mitokondriyal biyogenezi kontrol etmektedir. Kas dokusunda PGC1 ekspresyonu ve salınımı ile ilişkili olan FNDC5, IL-15, VEGF β , Lrg1 ve TIMP4 olmak üzere beş çeşit protein bulunmaktadır (11). FNDC5, kahverengi yağ dokusundan Elov 13, Cox 7ave Otop1 gibi genlerin ekspresyonunu artırırken, beyaz yağ dokusunun ürünü olan leptinin salınımını azaltmaktadır. FNDC5 ve UCP1 mRNA ekspresyonunu 7-1500 kez artırır. UCP1 artışı ATP sentezini durdururken ısı artışına neden olur ve böylece enerji harcanmış olur. Kahverengi yağ dokusunda termogenezin aktifleşmesini FNDC5 düzenler (11). Ayak değirmeni ile egzersiz yaptırılan farelerin rectus femoris kasından alınan biyopsilerde FNDC5 ve irisin hormonunun hücresel lokalizasyonu incelenmiş, krio kesitleri immunhistokimyasal olarak yapılmıştır. FNDC5' in kas hücrelerinin membranında bulunduğu görülürken, irisinin interselüler alanda lokalize olduğu görülmüştür (178). İrisin egzersiz ve soğukun etkisi ile salınarak beyaz yağ dokusu hücresinde UCP1 artışına sebep olur. Mitokondrilerinde UCP1 pompaları artan beyaz yağ dokusu hücreleri, bej yağ dokusu olarak adlandırılır. Bu hücreler kahverengi yağ dokusu hücreleri gibi çalışır ve termogenez sağlarlar (176).

İrisinin öncülü olan FNDC5' in overekspresyonu; oksijen kullanımını, karbondioksit ve ısı üretimini artırır. İrisin; enerji harcanmasını arttırmak ve ısı açığa çıkışını arttırmak için hücre içinde iki şekilde etki eder. Birinci yolda irisin hormonu reseptörüne bağlandığında lipolizi aktive eden siklik adenosin mono fosfat (cAMP)-protein kinaz A(PKA)-hormon sensitif lipaz HSL /perilipin yolağı aktive olur. Öncelikle hücre membranındaki adenilat siklaz enzimi aktive olur ve hücre içinde cAMP artışı gerçekleşir. Artan cAMP protein kinazı aktive ederek hormon sensitif lipazın aktive edilmesini sağlar. Aktive olan hormon sensitif lipaz etkisi ile lipoliz ve enerji harcanması artar. Diğer bir yol ise; FNDC5/irisin, nükleusu bilinmeyen bir şekilde uyarır. UCP1 ekspresyonunu arttırarak elektron transport sisteminde ATP üretimini azaltarak ısı açığa çıkmasını sağlar. UCP1' in ekspresyonunun artması ve dolayısıyla ısı üretiminin artması insülin rezistansı olan bireylerde ve obezlerde glikoz/yağ metabolizması açısından enerji harcanmasını sağlayan bir olaydır (178). İrisin adipositteki reseptörüne bağlandıktan sonra iki yoldan etki edebilir. Birincisi; adenilat siklaz aktivasyonu ile cAMP artışına sebep

olur. Hücre içinde artan cAMP, HSL/PKA aktivasyonu sağlar. Bu enzimlerin aktivasyonu sonucu hücrede lipoliz artar. İkincisi; hücrenin nükleusunu UCP1 ekspresyonunu arttırmak için uyarır. Mitokondrilerin yüzeyinde artan UCP1 pompaları elektron transport sisteminde enerji harcanmasını arttırır (178).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu onayı alınarak, Sağlık Bilimler Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrin Polikliniği'ne 15/02/2018 ile 15/06/2018 tarihleri arasında başvuran, çalışma için onam veren, Hipotiroidi ve Hipertiroidi tanısı alan hastalar ile tiroid hastalığı olmayan kontrol grubu ile yapılmıştır. İrisin Hormonu ölçümü Sağlık Bilimler Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir.

Rutin olarak bakılmış olan (veya son 1 ay içinde başka bir nedenle bakılmış olan) sistemde kayıtlı açlık plazma glukozu, böbrek fonksiyon testi (kreatinin), karaciğer fonksiyon testi (ALT), tiroid fonksiyon (TSH, fT4, fT3, anti-TPO, anti-TGG) testlerinin verileri kullanılmıştır. Alınan kan örneklerinden Sağlık Bilimler Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği Merkez Laboratuvarında hizmet satın alımı şeklinde serum irisin bakıldı. Alınan kan örnekleri irisin analizi için -80 C derin dondurucuda saklandı. Hasta alımı tamamlandıktan sonra irisin elisa kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile analiz yapıldı. Sensitivite % 8-10 ng/ml ve ölçüm aralığı: 0,66-1024 ng/mL idi.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışma için gerekli olan hasta sayısı yüzde 5 yanılma payı, yüzde 80 güç yeterliliği kriter alınarak hesaplandı. Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları ve Endokrin Polikliniklerine başvuran, tiroid disfonksiyonu olup tedavi başlanması gereken toplam 58 hastayla (28 hipertiroidi, 30 hipotiroidi) sağlıklı kontrol grubunu oluşturan 30 birey olmak üzere toplam 86 denek dahil edildi.

Her iki grupta da troid hastalıkları için farmakolojik ajan kullananlar, tiroid malignitesi öyküsü olanlar, hipofiz hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom, kronik karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, malabsorbsiyonu, inflamatuvar barsak hastalığı, hipo-hiperparatiroidisi, malignitesi, non-koopere, immobil olanlar çalışmaya alınmadı. Poliklinik takip dosyasında veya biyokimyasal parametrelerinde eksik veri bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaşı, hastalık öyküsü, kullandığı ilaçlar, sigara-alkol öyküsü ve son 3 ay içerisinde bakılmış olan TSH, ST4, ST3, Anti-TG, Anti-TPO, üre, kreatinin, transaminazlar, kreatin kinaz değerleri hasta dosya bilgilerinden ve hastane otomasyon sisteminden kaydedildi. Ayrıca hastaların yaşı, hastalık öyküsü, kullandığı ilaçlar ve sigara-alkol öyküsü hastalara sorularak teyit edildi.

Hastalar TSH ve ST4 değerlerine göre ötiroid, hipotiroid ve hipertiroid olmak üzere gruplara ayrıldı. ST4 normal olup TSH<0.5 mIU/L olanlar hipertiroidi, ST4 normal olan 51-69 yaş arası için TSH>4 mIU/L olanlar, 70-79 yaş arası için TSH>6 mIU/L olanlar, 80 yaş ve üzeri için TSH>7.5 mIU/L olanlar hipotiroidi olarak sınıflandırıldı.

Tiroid hastalığı olan grup ile kontrol grubu kendi arasında karşılaştırıldıktan sonra, diğer parametrelerin irisin hormon seviyesi ile ilişkisi çalışıldı. Daha sonra tiroid durumu ötiroid olanlar, hipotiroid olanlar ve hipertiroid olanların irisin hormon seviyeleri karşılaştırıldı.

3.2. İSTATİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-wallis, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Toplam 86 deneğin %51.2'si hipertiroidi, %50.3'i hipotiroidi ve %44'ü kontrol grubundaydı. Deneklerin %59.3'si kadın, %40.7'i erkekti. Deneklerin yaş ortalaması 48.5±18.8'ti.

Hasta gruplarının ve çalışma grubunun yaş, cinsiyet, TSH, sT3, sT4, irisin düzeyleri, anti-Tg, Anti-TPO, CK, ALT ve Kreatin Tablo 7'de gösterildi.

Tablo-7 hipertiroidi ve hipotiroidi hastaları ile kontrol grubundaki hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş	17.0 - 91.0	46.5	48.5 ± 18.8
Cinsiyet	Kadın		61 70.9%
	Erkek		25 29.1%
İrisin	2.4 - 18.4	10.3	11.0 ± 4.3
TSH	0.0 - 50.0	1.8	5.3 ± 8.2
T4	0.2 - 4.4	0.8	0.9 ± 0.6
T3	0.2 - 18.7	3.2	3.4 ± 2.0
Anti-Tg	0.1 - 669.0	0.9	37.3 ± 113.7
Anti-TPO	0.1 - 1192.0	1.0	113.8 ± 280.6
CK	9.0 - 559.0	70.0	88.0 ± 76.0
ALT	3.0 - 161.0	18.5	21.8 ± 21.7
Kreatin	0.33 - 1.70	0.62	0.69 ± 0.21

Hipertiroidi, hipotiroidi ve ötroidi grubunda hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 8).

Hipertiroidi grubunda irisin değeri hipotiroidi ve ötroidi grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Ötroidi grubunda irisin değeri hipotiroidi grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 8).

Hipotoridi grubunda TSH değeri hipertiroidi ve  tirodi grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.  tiroidi grubunda TSH değeri hipertiroidi grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 8).

Hipertiroidi grubunda T4 değeri hipotiroidi ve  tirodi grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Hipotiroidi grubunda T4 değeri  tirodi grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 8).

Hipotoridi grubunda T3 değeri hipertiroidi ve  tirodi grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.  tiroidi ve hipertiroidi grubundan T3 değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 8).

Hipotoridi grubunda anti-tg değeri hipertiroidi ve  tirodi grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.  tiroidi ve hipertiroidi grubundan anti-tg değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 8).

Hipertiroidi grubunda anti TPO değeri hipotiroidi ve  tirodi grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Hipotiroidi ve hipertiroidi grubundan anti TPO değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 8).

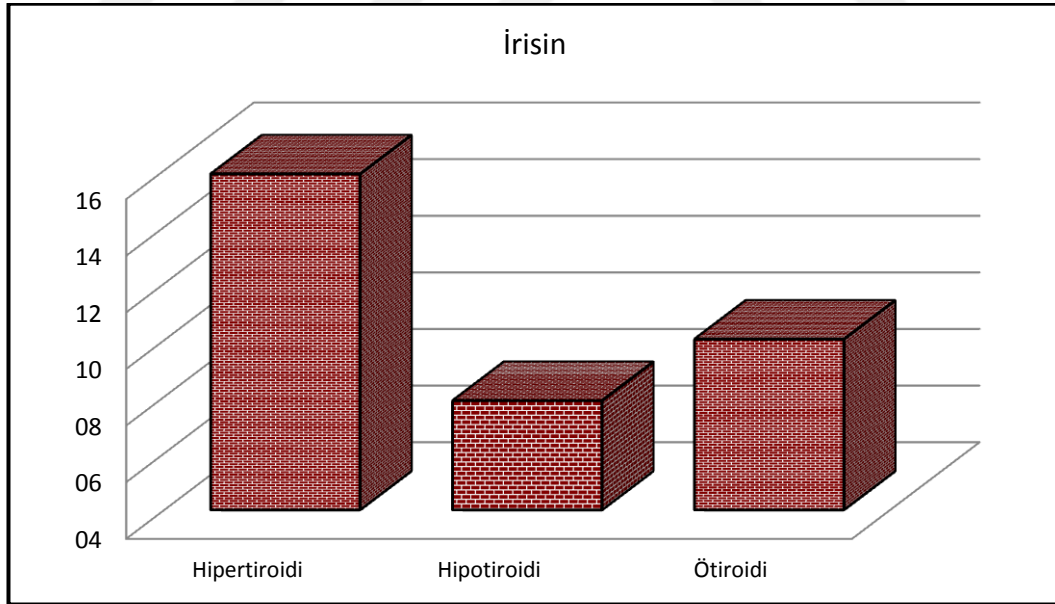
Hipertiroidi, hipotiroidi ve  tirodi grubunda CK değeri, ALT değeri, kreatin değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 8).

Tablo-8 Hasta gruplarının irisin düzeyi ile metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

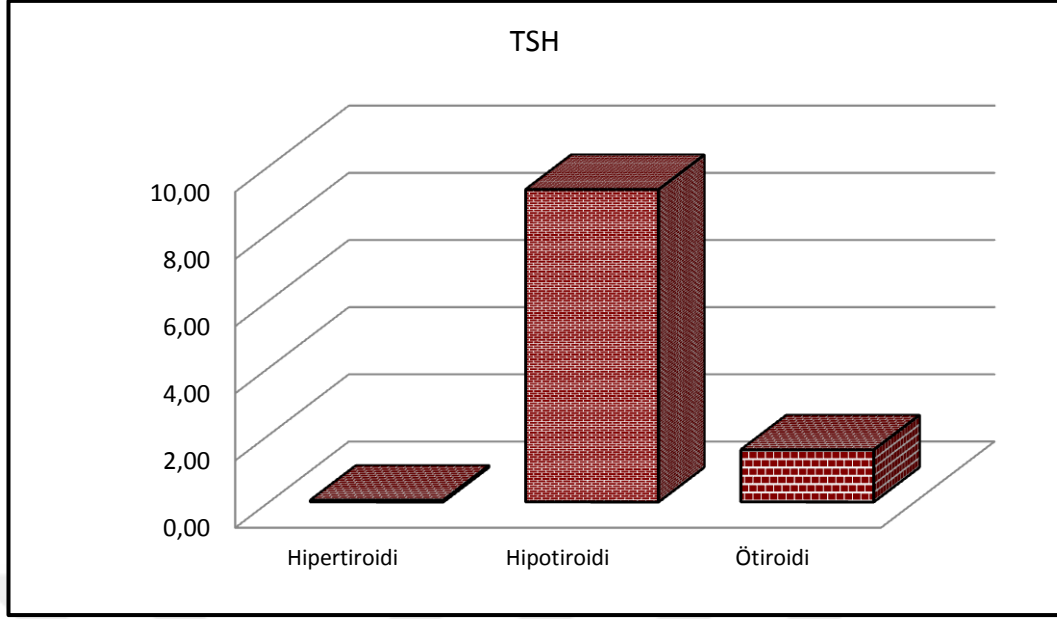
	Hipertiroidi		Hipotiroidi		Ötiroidi		p
	Ort.±s.s./n-%	Med	Ort.±s.s./n-%	Med	Ort.±s.s./n-%	Med	
Yaş	51.2 ± 19.1	49.0	50.3 ± 20.1	47.0	44.0 ± 16.8	45.5	0.290 ^K
<i>Cinsiyet</i>							
Kadın	17	60.7%	23	10.0%	21	75.0%	0.346 ^{X²}
Erkek	11	39.3%	7	3.0%	7	25.0%	
İrisin	15.8 ± 1.7	15.9	7.6 ± 2.1*	7.9	9.6 ± 3.4*‡	10.0	0.000 ^K
TSH	0.14 ± 0.24‡	0.05	13.4 ± 9.6	9.3	1.8 ± 1.0*‡	1.6	0.000 ^K
T4	1.4 ± 0.8	1.1	0.6 ± 0.2*	0.6	0.8 ± 0.2*‡	0.8	0.000 ^K
T3	4.1 ± 3.2‡	3.3	2.8 ± 0.8	3.0	3.4 ± 0.5‡	3.3	0.012 ^K
Anti-Tg	54.5 ± 141.9‡	0.9	47.1 ± 127.9	2.4	9.7 ± 42.2‡	0.5	0.002 ^K
Anti-TPO	87.2 ± 233.8	1.4	200.1 ± 342.5	8.7	45.5 ± 229.1*‡	0.3	0.000 ^K
CK	67.1 ± 38.2	60.0	101.3 ± 103.8	66.5	94.7 ± 66.8	75.5	0.217 ^K
ALT	21.1 ± 16.0	19.5	17.8 ± 8.4	16.0	26.8 ± 33.2	19.0	0.580 ^K
Kreatin	0.70 ± 0.28	0.66	0.66 ± 0.16	0.60	0.70 ± 0.15	0.69	0.538 ^K

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{X²} Ki-kare test

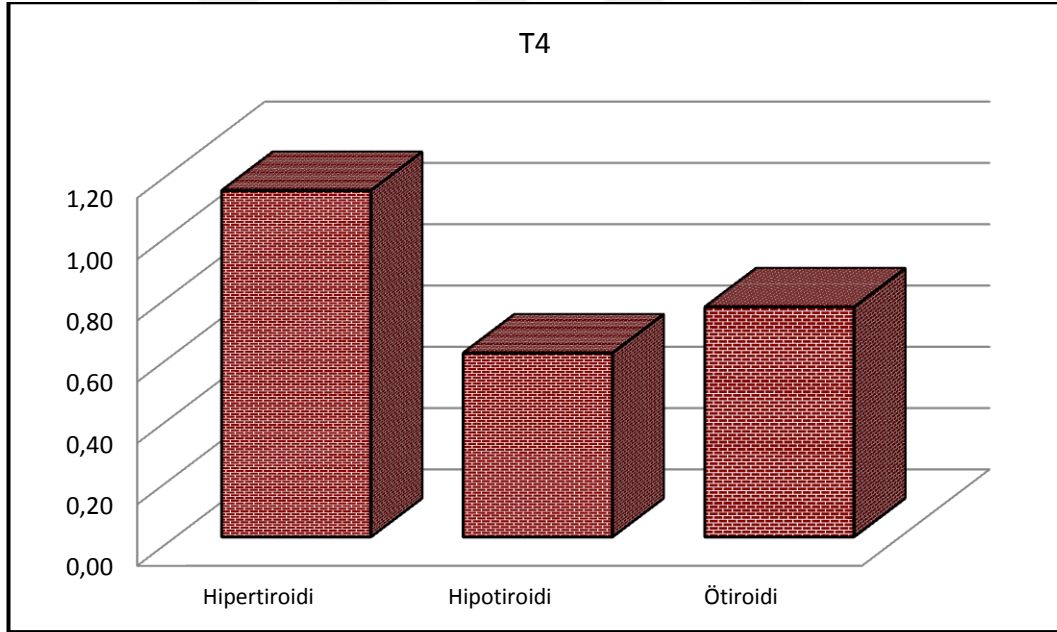
* Hipertiroidi grubu ile fark p < 0.05 / ‡ Hipotiroidi grubu ile fark p < 0.05



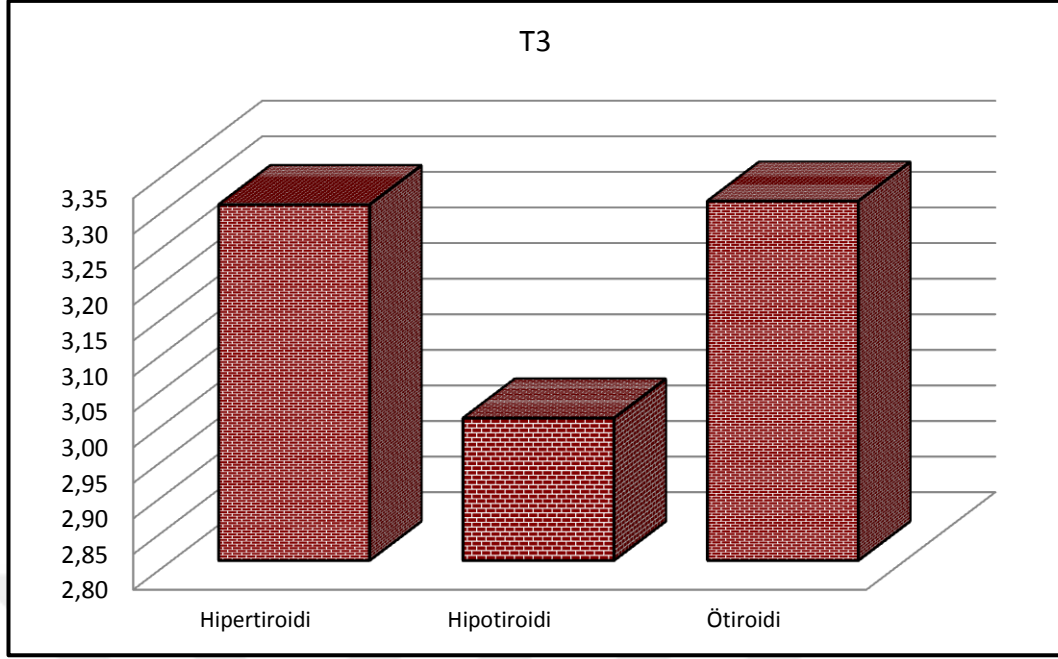
Şekil 1. Hipertiroidi ve hipotiroidi ile kontrol grubundaki kişilerin serum irisin düzeylerinin karşılaştırılması



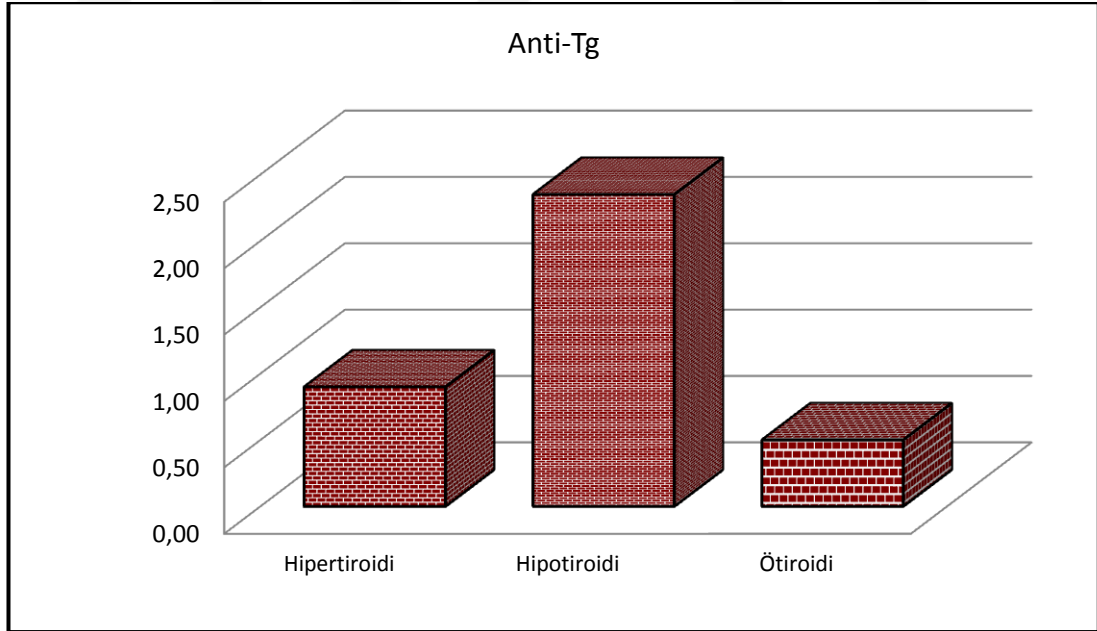
Şekil 2. Hipertiroidi ve hipotiroidi ile kontrol grubundaki kişilerin serum TSH düzeylerinin karşılaştırılması



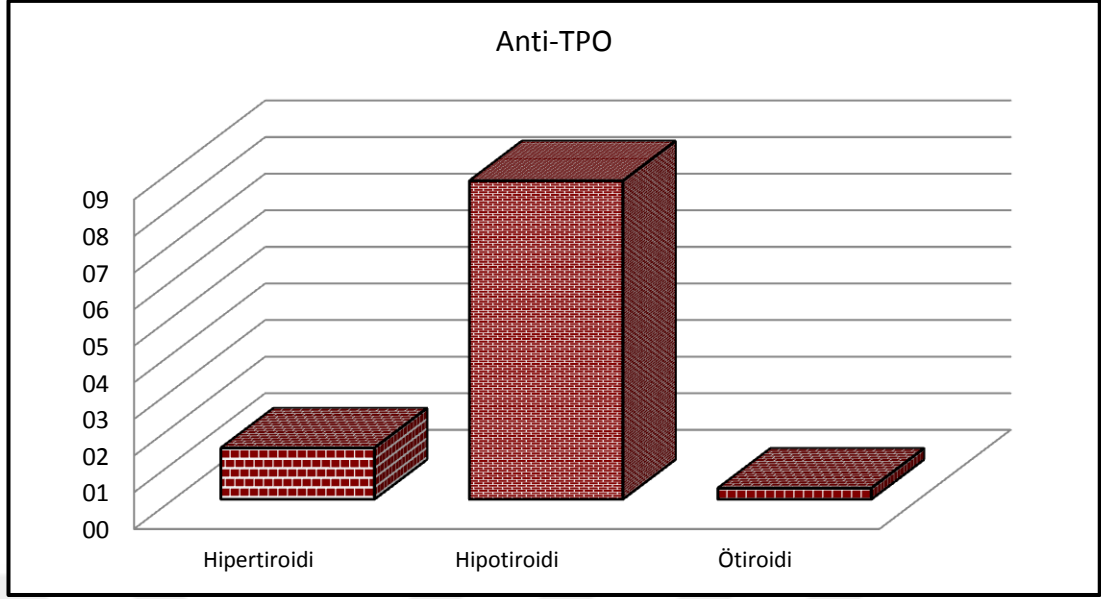
Şekil 3. Hipertiroidi ve hipotiroidi ile kontrol grubundaki kişilerin serum T4 düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 4. Hipertiroidi ve hipotiroidi ile kontrol grubundaki kişilerin serum T3 düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 5. Hipertiroidi ve hipotiroidi ile kontrol grubundaki kişilerin serum Anti-Tg düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 6. Hipertiroidi ve hipotiroidi ile kontrol grubundaki kişilerin serum Anti-TPO düzeylerinin karşılaştırılması

İrisin değeri ile TSH değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir.

İrisin değeri ile T4 değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir.

İrisin değeri ile T3 değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir.

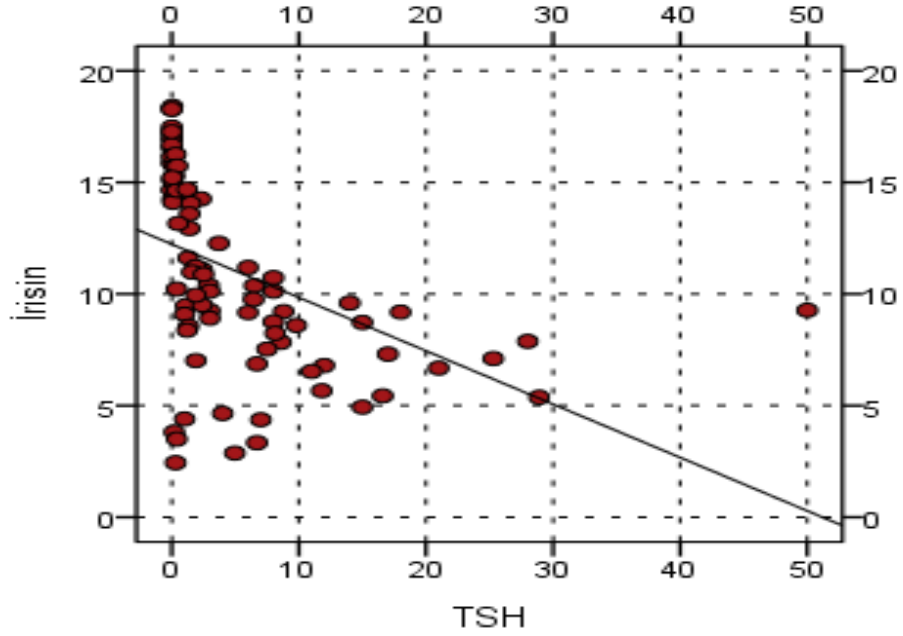
İrisin değeri ile anti Tg, Anti-TPO, CK, ALT, kreatin değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 9).

Tablo 9. İrisin hormon düzeyi ile TSH, T4, T3, ALT, Kreatin, Anti-TPO ve Anti-Tg ilişkisinin gösterilmesi

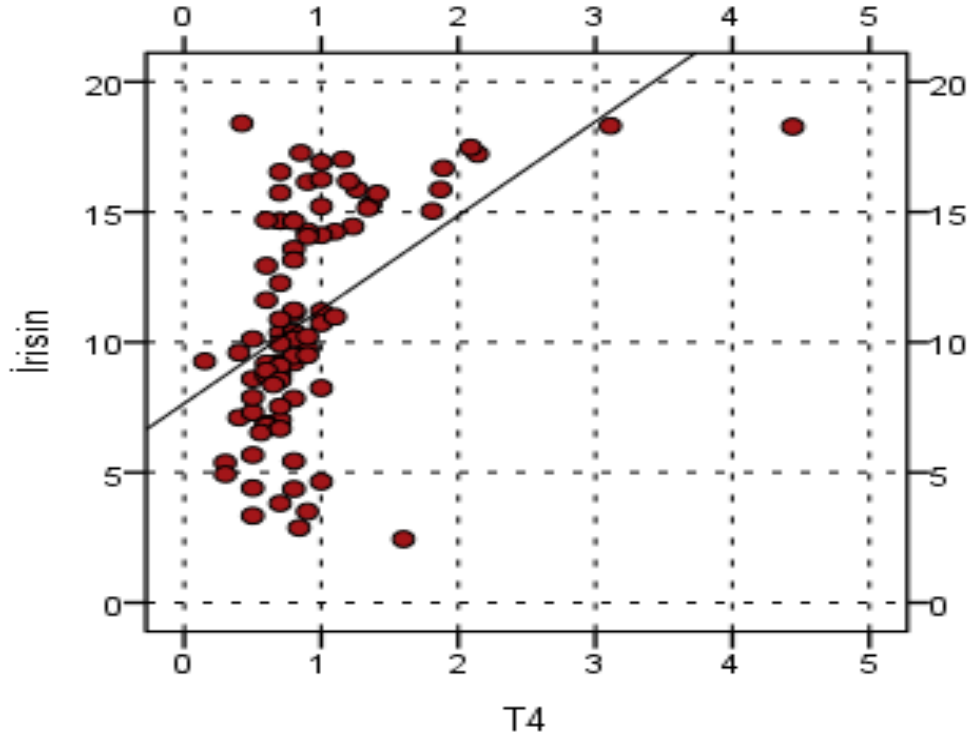
		TSH	T4	T3	Anti-Tg
İrisin	r	-0.742	0.536	0.271	-0.135
	p	0.000	0.000	0.012	0.215

		Anti-TPO	CK	ALT	Kreatin
İrisin	r	0.018	-0.081	0.130	0.083
	p	0.867	0.458	0.234	0.446

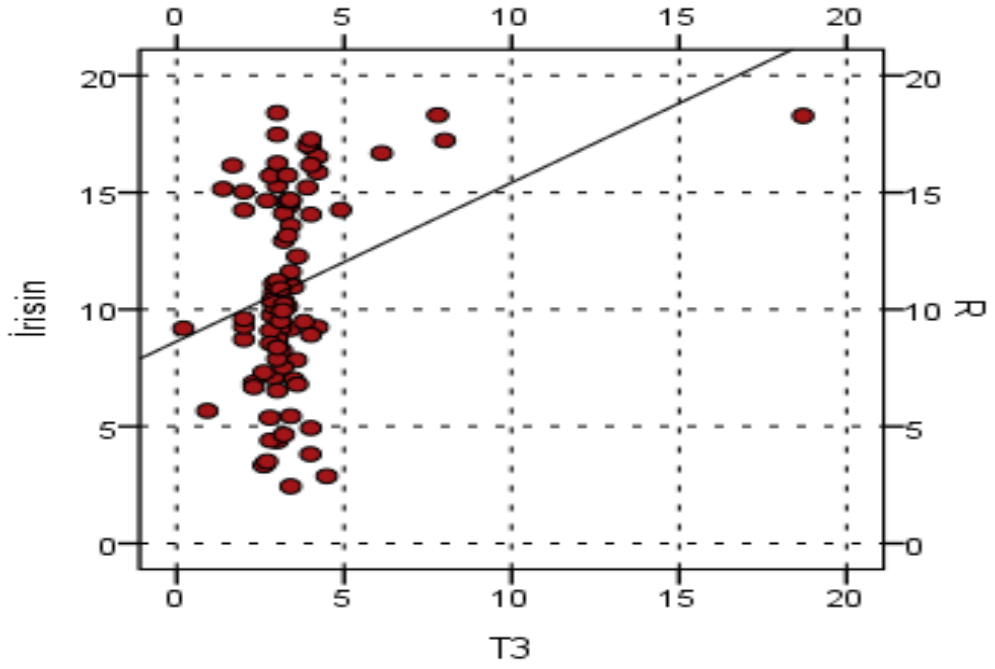
Spearman Korelasyon



Şekil 7. Serum irisin düzeyi ile TSH arasındaki ilişki



Şekil 8. Serum irisin düzeyi ile T4 arasındaki ilişki



Şekil 9. Serum irisin düzeyi ile T3 arasındaki ilişki

5.TARTIŞMA

Tiroid disfonksiyonları toplumda sık görülen, kronik, çoğu zaman ömür boyu tedavi gerektiren, özellikle yaşlılarda mortalite ve morbiditeyle ilişkili olabilen önemli endokrin bozukluklardır. Çeşitli nedenlerden kaynaklanan bu bozukluklar sonucu dolaşımdaki tiroid hormonlarının konsantrasyonları değişmekte ve bu değişim sonucu metabolik değerlerin bozulmasıyla hastalar hafif dereceden ciddi şikayet ve komplikasyonlara kadar uzanan geniş bir yelpazede karşımıza gelebilmektedir. Bu nedenle her geçen gün, tiroid hastalıklarının da içinde bulunduğu DM, KBH, obezite gibi kronik ve metabolik hastalıkları önleyici ve tedavi edici yeni ajanlar keşfedilmeye çalışılmakta ve bunlara yönelik çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Özellikle tiroid hastalıklarının toplumda yaygın görülen bir hastalık olmasına rağmen tedavi takibi amaçlı kullanılan parametrelerde kısıtlılık göze çarpmaktadır. Son zamanlarda pcos, obezite, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, iskemik kalp hastalıkları ve hipertansiyon gibi toplumda sık görülen metabolik hastalıkların önlenmesinde, takibinde ve tedavi edilmesinde kullanılması öngörülen ajanlardan birisi de irisin molekülüdür.

Tiroid hormonu birçok mekanizma ile dokuların enerji tüketimini artırarak termogenezis ve enerji tüketimine neden olmaktadır. Tiroid hormonlarının termogenezis üzerine olan etkisi özellikle çeşitli düzeylerde sempatik sinir sistemi ile olan ilişkisi ile oluşmaktadır. Ayrıca birçok araştırmada tiroid hormonlarının yağ dokusunda metabolizma üzerine etkili bazı genleri düzenlediği gösterilmiştir (179, 180). UCP-1 kahverengi adipoz dokudan eksprese edilen ve termogeneziste önemli etkileri olan anyon taşıyıcılarıdır. Mitokondri iç zarında eksprese edilirler ve solunum zincirinde oksijen tüketimine neden olurlar (181). UCP-1 mitokondrial iç membranından protonun geçmesine neden olarak ATP üretimi olmaksızın ısı üretimine neden olmaktadır (182). Tiroid ve irisin hormonları UCP-1 ekspresyonunu arttırmaktadır (11, 183).

İrisin total enerji harcanmasını arttırarak vücut ağırlığını düşürür, diyet ilişkili insülin direncini azaltır ve kilo kaybı sağlayabilir (11). Araştırmamızda enerji tüketimi ve termogenezis üzerine benzer yönde etkileri olan ve aynı zamanda benzer fizyolojik yollar ile etkileri gösterilmiş bu iki hormonun birbiriyle ilişkisini inceledik.

Çalışmamızda hipertiroidik hastaların serum tiroid hormon düzeyleri ile irisin hormonu düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Ek olarak hipertiroidi grubunda ölçülen irisin değeri hipotiroidi ve ötiroidi grubunda ölçülen irisin değerlerinden anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Ötiroidi grubunda ölçülen irisin değeri, hipotiroidi grubunda ölçülen irisin değerinden anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Çalışmamız anlamlı büyüklükteki hipertiroidik, hipotiroidik ve ötiroidik hasta gruplarında serum irisin düzeylerinin eş zamanlı incelendiği ilk çalışmadır. Bu açıdan çalışmamızın sonuçları önemli idi.

Çalışmamızda irisin değeri ile TSH değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. İrisin değeri ile T4 değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. İrisin değeri ile T3 değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. Çalışmamız bu noktada birçok yayın ile aynı sonuçları vermektedir (184)

Çalışmamıza böbrek yetmezliği olan hastalar alınmamıştır. Çalışmamıza katılan ve normal aralıklarda değişen kreatin değerine sahip bireylerde (0 - 1,1) kreatin değeri ile irisin değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda serum irisin düzeyleri, artan kbh evresi ile anlamlı olarak azaldığı ve kbh evre 5'li hastalarda en düşük konsantrasyonlarda olduğunu gösteren çalışmalar vardır (185). Kronik böbrek hastalıklarının etiolojisinde birçok sebep olması ayrıca irisin konsantrasyonlarının, diyastolik kan basıncı, kbh evresi, bozulmuş belirteçleri içeren metabolik sendrom, glukoz toleransı ve dislipidemi gibi birçok parametreden etkilenmesi nedeni ile 'kreatin-irisin hormonu arasındaki ilişki' araştırmaları spesifik hasta gruplarında incelenmelidir.

Çalışmaların çoğu tip 2 DM hastalarında irisin düzeylerinin düşük olduğunu göstermektedir (186, 187). Değişmiş enerji harcanması, yüksek metabolik

dengelesizlik prevalansı ve anormal enerji dengesinin olduğu KBH'de de hastaların yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü seviyelerinden bağımsız olarak istirahatte düşük irisin düzeylerine sahip olduğu gözlemlenmiştir (188).

Park ve ark. (189) tarafından yapılan araştırmada ise dolaşan irisin seviyelerinin insülin direnci ve metabolik sendrom belirtileriyle ilişkili olduğunu göstermiştir. İrisin total enerji harcanmasını arttırarak vücut ağırlığını düşürür, diyet ilişkili insülin direncini azaltır ve böylece obezite ve insülin direnci üzerine etkilidir (11). Ek olarak yapılan bazı çalışmalarında TG ve LDL ile serum irisin düzeyi arasında negatif ilişki gösterilmiştir. Çalışmamızda lipid paneli ile irisin hormonu arasındaki ilişki incelenmemiştir. (186).

Kaneda H. ve ark. (190) tarafından yapılan çalışmada irisin düzeyi ile HOMA-IR ve obezite arasında negatif korelasyon görülmüştür. Çalışmamıza obez hasta alınmamıştır ve hastaların HOMA-IR düzeyleri incelenmemiştir.

Çalışmamızda deneklerin insülin direnci, BMI, kan lipid profilleri, egzersiz durumları gibi bazı özelliklerini çalışmaya dahil etmediğimizden bu parametrelerin irisin hormonu ile ilişkisi değerlendirilememiştir. Bu açıdan bakıldığında çalışmamız sınırlı bir çalışma olmuştur.

Ruchala M. ve ark. (184) tarafından yapılan çalışmada CK düzeyi ile irisin, FT4 ve FT3 konsantrasyonları arasında negatif korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda azalmış serum T3 düzeyi olan hastalarda CK' da anlamlı yükselme görülmüş olup hipotiroidi hastalarında tarama amaçlı kullanımının faydalı olabileceği gündeme gelmiştir. Çalışmamızda ise tiroid disfonksiyonu olan hastalarda irisin hormonu ile T3 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmasına rağmen irisin hormonu ile CK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak üç farkı tiroid hasta grubunda CK, T3 ve irisinin birlikte irdelendiği ilk çalışma olması ve yeni sorulara ve incelenmesi gereken yeni konulara dikkat çekmesi açısından önemlidir.

Ateş İ. ve ark (191) tarafından yapılan 'hipotiroidik hastalarda irisin düzeyi' çalışmasında erkek bireylerin ortalama irisin düzeyinin kadın bireylerin ortalama irisin düzeylerine göre anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda erkek bireyler ile kadın bireyler arasında irisin hormonu düzeyi açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Çalışmamızın heterojen hasta gruplarını içermesi bu anlamlı ilişkinin ortaya çıkarılmaması nedenlerinden olabilir. Ek olarak aynı çalışmada irisin düzeyi ile yaş arasında negatif korelasyon görülmesine rağmen çalışmamızda deneklerin yaşı ile irisin hormonu düzeyi arasında anlamlı ilişki görülmemiştir.

Rizk FH ve ark. (192) tarafından yapılan çalışmada, ALT enzimleri yüksek MetS' lu hastalarda serum irisin düzeylerinin, ALT enzimleri normal olan MetS' lu hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ise MetS' u olmayan hasta gruplarında bakılan ALT düzeyi ile irisin hormonu seviyesi arasında ilişki gösterilememiştir.

Çalışmamızda her ne kadar, tiroid disfonksiyonu olan hastaların irisin düzeyleri ile anti-Tg ve anti TPO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da bu bağlamda yapılan çalışmaların ilki olması açısından önemlidir.

İrisin ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda irisinin egzersiz kaynaklı adipoz dokunun kahverengileşmesine etki ettiği ve buna bağlı olarak termogenez artışına neden olduğuyla ilgilidir. Bu nedenle irisin vücut ağırlığının düzenlenmesinde altta yatan mekanizmaların anlaşılmasına daha çok katkı sağlamaktadır. Tiroid hormonu birçok mekanizma ile dokuların enerji tüketimini artırarak termogenezis ve enerji tüketimine neden olmaktadır. Tiroid hormonlarının termogenezis üzerine olan etkisi özellikle çeşitli düzeylerde sempatik sinir sistemi ile olan ilişkisi ile oluşmaktadır. Ayrıca birçok araştırmada tiroid hormonlarının yağ dokusunda metabolizma üzerine etkili bazı genleri düzenlediği gösterilmiştir (179,180). Araştırmamızda enerji tüketimi ve termogenezis üzerine etkileri olan iki ayrı hormonun birbirleri ile olan ilişkisini inceledik.

Çalışmamızda hastaların lipid paneli, BMI, egzersiz durumları gibi bazı özellikleri çalışmaya dahil edilmediğinden kısmen sınırlı bir çalışma olmuştur. İrisin hormon seviyesini etkileyebilecek intrensek-ektrensek ve fenotipik-genotipik farklılıkların olabileceğide dikkate alınmalıdır.

Tiroid hastalıklarının tanısında ve takibinde direkt ve dolaylı olarak kullanılan parametreler ile serum irisin hormonu arasındaki ilişkinin net olarak

ortaya çıkarılabilmesi ve niceliksel değer aralığının ortaya koyulabilmesi için daha büyük ve farklı klinik durumlara sahip hasta gruplarında çalışmalara gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.



6.KAYNAKLAR

1. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid: thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch Intern Med* 1985;145: 1386-1388.
2. Kologlu S. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Medical Network & Nobel. 1.Baskı: s. 139-158,1996
3. Nordyke RA, G.F.J., Harada AS, Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med*, 1988(148): p. 626.
4. Trzepacz PT, K.I., Roberts M, et al., Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med*, 1989(87): p. 558.
5. Hollowell JG, S.N., Flanders WD, et al. , Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*, 2002(87): p. 489.
6. Asvold BO, B.T., Nilsen TI, Vatten LJ, Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med*, 2007(167): p. 1428.
7. Brent, G.A., Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med*, 2008. 358(24): p. 2594-605.
8. Ozata M. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavisi. Tiroid hormonları ve tiroid hastalıklarının fizyopatolojisi. Gata Basımevi:1-15, 2003
9. Gardner DG, Shoback D. Greenspan 's Basic and Clinical Endocrinology, San Francisco: McGraw-Hill 2007; 210.
10. Koloğlu S, Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2 ed. Tiroid Genel Görüş ve Bilgiler, ed. G. Erdoğan, Ankara, Nobel Tıp Kitabevi 2005; 155.
11. Boström P, Wu J, Jenderchowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PCG1 -alphadependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463-468.
12. Roberts MD, Bayless DS, Company JM, Jenkins NT, Padilla J, Childs TE, et al. Elevated skeletal muscle irisin precursor FNDC5 mRNA in obese OLETF rats. *Metabolism* 2013; 62: 1052-1056.
13. Swick AG, Orena S, O'Connor A. Irisin levels correlate with energy expenditure in a subgroup of humans with energy expenditure greater than predicted by fat free mass. *Metabolism* 2013; 62: 1070-1073.

14. Narkar, V.A., et al., AMPK and PPARdelta agonists are exercise mimetics. *Cell*, 2008. 134(3): p. 405-15.
15. Cochard L. Head and neck. In: *Netter's Atlas of Human Embryology*. Philadelphia: Saunders; 2002. Chapter 9, p. 215-228.
16. Gray H. *Anatomy of the Human Body*. 20th ed. Philadelphia: Lea Febiger; 2000; 1918-2000.
17. Georg-Hennemann MD. Theo-Visser PhD. Cellular uptake of thyroid hormones. *The Thyroid and Its Diseases*. www.thyroidmanager.org. 2005.
18. Cotran R.S, Kumar V. *Robbins Pathologic Basis of Disease:6 th ed*. Philadelphia, Pennsylvania; USA Collins; WB Saunders Company, 1999; 1130-131.
19. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. Gardner DG, Shoback D. 8nded, Chapter 8, Lange Med. book, Mc Graw Hill, New York, 2007: 209-280.
20. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G. *İç Hastalıkları cilt 2 3. Baskı* Ankara: Güneş Kitapevi, S:1967.
21. 10. Kologlu EG, *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. 2 ed. 2005, Ankara: MN Medikal & Nobel. 158-168,240
22. Alagol M, *Tiroid hastalıkları. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*, ed. E. Sencer. 2001: Nobel Tıp Kitabevleri. 95-103, 121.
23. Ede B. *Tiroit cerrahisinde tiroit hormonlarının peroperatif değişimleri.Uzmanlık Tezi*, İstanbul, 2006
24. Kologlu S. *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. Medical Network & Nobel. 1.Baskı: s. 180-183, 1996
25. Jameson JL WA, *Tiroid bezi hastalıkları*. 15. ed. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, ed. F.A. Braunwald E, Kasper DL. 2004: Nobel Tıp Kitabevleri & McGraw-Hill Companies. 2061-2069.
26. Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. Disorders of the Thyroid Gland. In: *Harrisons's Principles of Internal Medicine (19th Edition)*. McGraw-Hill Education; 2015. Volume:2, P. 2283-2308.
27. Alagöl M, *Tiroid hastalıkları. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*, ed. E. Sencer. 2001: Nobel Tıp Kitabevleri. p. 137, 151.
28. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. Çeviri editörleri: Çavuşoğlu H., Yeğen B.Ç., Aydın Z., Alican İ. (11. Basım). 2007: Nobel Tıp Kitabevleri. S. 931-943.

29. William F Ganong. Ganong Medical Physiology 16nded, Prentice Hall Int. Inc. USA, Part IV. 2002: 345-356.
30. Cnop, M., et al., Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*, 2003. 46(4): p. 459-69.
31. İliçin, B., Süleymanlar, Ünal., İç Hastalıkları, in *Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları 2012*, Güneş Tıp Kitabevleri.: Ankara.
32. Attia J , Margetts P , Guyatt G. Diagnosis of Thyroid Disease in Hospitalized Patients: A Systematic Review. *Arch Intern Med*. 1999;159:658-665.
33. Rehman SU, Cope DW, Senseney AD, Brzezinski W. Thyroid disorders in elderly patients. *Southern Med J* 2005; 98: 543-549.
34. Bossoni S, Cossi S, Marengoni A, De Martinis M, Calabrese P, Leonardi R, et al. The negative role of subclinical thyrotoxicosis on the outcome of hospitalized geriatric patients. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 64-65.
35. Bossoni S, Cossi S, Marengoni A, De Martinis M, Calabrese P, Leonardi R, et al. Low T3 syndrome and outcome in elderly hospitalized geriatric patients. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 73-74.
36. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid function, activities of daily living and survival in extreme old age: the 'Leiden 85-plus Study'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 90-96.
37. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292: 2591-2599.
38. Carr D, McLeod DT, Parry G, Thornes HM. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotropin releasing hormone test using a sensitive thyrotropin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 28: 325-333.
39. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: how should it be managed? *Treat Endocrinol* 2002; 1: 211-216.
40. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-534.
41. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 1-9.
42. Ross D. Subclinical hypothyroidism. Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1070-1078.
43. Surks M, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 1996; 100: 217-223.

44. Singer P. Primary hypothyroidism due to other causes. Braverman LE, Utiger RD (eds). Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 745-754.
45. Cooper DS. Clinical practice. subclinical hypothyroidism. N Eng J Med 2001; 345: 260-265.
46. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: a clinician's perspective. Ann Intern Med 1998; 129: 135-138.
47. Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW. When to treat mild hypothyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 399-415.
48. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. Arch Intern Med 2000; 160: 1573-1575.
49. Kim G, Davis TF. Hypothyroidism. Beser GM, Thorner MO (eds). Comprehensive clinical endocrinology, Third Edition, London: Mosby, 2002: 145-149.
50. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the whickam survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1977; 7: 481-493.
51. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004; 291: 228-238.
52. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 581-585.
53. Geul KW, van Sluisveld IL, Grobbee DE, Docter R, de Bruyn AM, Hooykaas H, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: association with serum lipids. Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 39: 275-280.
54. Rivolta G, Cerutti R, Colombo R, Miano G, Dionisio P, Grossi E. Prevalance of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area. J Endocrinol Invest 1999; 22: 693-697.
55. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. Arch intern Med 1990; 150: 785-787.
56. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. JAMA 1979; 242: 247-250.
57. Lindeman RD, Schade DS, LaRue A, Romero LJ, Liang HC, Baumgartner RN, et al.

- Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc* 1999;47: 703-709.
58. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-278.
59. Rosenthal MJ, Hunt WC; Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly. Microsomal antibodies as discriminant for therapy. *JAMA* 1987; 258: 209-213.
60. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up abnormal TSH concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin endocrinol (Oxf)* 1991; 34: 77-83.
61. Wilson S, Parle JV, Roberts LM, Roalfe AK, Hobbs FD, Clark P, et al. Prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its relation to socioeconomic deprivation in the elderly: a community- based cross-sectional survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 4809-4816.
62. Çoban E, Yazıcıoğlu G, Özdoğan M. Platelet activation in subject with subclinical hypothyroidism. *Med Sci Monit* 2007; 13: 211-214.
63. Robert LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, Parle JV. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006; 145: 573-581.
64. Squizzato A, Gerdes VE, Brandjes DP, Büller HR, Stam J. Thyroid Diseases and cerebrovascular diseases. *Stroke* 2005; 36: 2302-2310.
65. Kabadi UM. 'Subclinical hypothyroidism'. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch Intern Med* 1993; 153: 957-961.
66. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 839-847.
67. Koloğlu Endokrinoloji (Temel ve Klinik). Erdoğan G (ed). İstanbul: MN Medikal ve Nobel 2005: 169-172.
68. TEMD. Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Klavuzu, 2017.
69. Haddow JE, Palomaki GE, Alan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-555.
70. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4591-4599.
71. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.
72. Weetmann AP. Tiroid bezi hastalıkları. Braunwald E, Fauci A, Kasper DL (eds). *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. Sağlık Y (çev. ed) 15. Baskı, Nobel

Tip kitabeveleri & McGraw-Hill Companies, 2004: 2061-2069.

73. Schmid C, Zwimpfer C, Brandle M, Kraysenbühl PA, Zapf J, Wiesli P. Effect of thyroxine replacement on serum IGF-I, IGFBP-3 and the acid-labile subunit in patients with hypothyroidism and hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 706-711.

74. Lee Goldman, Dennis Ausiello. Thyroid. *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Comp, 2010.

75. Kek PC, Ho SC, Khoo DH. Subclinical Thyroid disease. *Singapore Med J* 2003; 44; 595-600.

76. Maxine AP, Stephen JM (eds). Michael W. Rabow, Associate (Ed). *Current Med Diagnosis & Treatment*, 2013.

77. İliçin G, Biberöglu K, Süleyman G, Ünal S. İç Hastalıkları cilt 2 3. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi, S:2024-2028.

78. Fauci A, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition, 2010.

79. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993; 14: 348-399.

80. İliçin G, Biberöglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları cilt 2 3. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi, S:1883-1993.

81. Cutler AT, Benezre-Obeiter R, Brink SJ. Thyroid function in young children with Down syndrome. *Am J Dis Child* 1986; 140: 479-483.

82. Yunis KA, Nasr MR, Lepejian G, Najjar S, Daher R. False-negative primary neonatal thyroid screening: the need for clinical vigilance and secondary screening. *J Med Screen* 2003; 10: 2-4.

83. Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr* 1972; 81: 912-915.

84. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992; 327: 94-98.

85. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995; 273: 808-812.

86. Mehta V, Savino JA. Surgical management of the patient with a thyroid disorder. *Clin Geriatr Med* 1995; 11: 291-309.

87. Zulewski H, Müller B, Exer P, Miserez AR ve Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 771-776.

88. Doucet J, Trivalle C, Chassagne P, Perol MB, Vuillermet P, Manchon ND, et al. Does age play a role in clinical presentation of hypothyroidism? *J Am Geriatr Soc* 1994; 42:984-986.
89. Yuan PQ, Yang H. Hypothyroidism increases Fos immunoreactivity in cholinergic neurons of brain medullary dorsal vagal complex in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289: 892-899.
90. Caraccio N, Dardano A, Manfredonia F, Manca L, Pasquali L, Iudice A, et al. Longterm follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta 1a or 1b therapy: predictive factors of thyroid disease development and duration. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4133-4137.
91. Sarvghadi F, Hedayati M, Mehrabi Y, Azizi F. Follow up of patients with postpartum thyroiditis: a population-based study. *Endocrine* 2005; 27: 279-282.
92. Hansen D, Bennedbaek FN, Hoier-Madsen M, Hegedüs L, Jacobsen BB. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 245-251.
93. Frey HM, Haug E. Influence of dopaminergic inhibition on serum levels of thyrotrophin and prolactin in patients with hypothyroidism before and after prolonged oral administration of TRH. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983; 104: 183-188.
94. Tonacchera M, Agretti P, De Marco G, Perri A, Pinchera A, Vitti P, Chiovato L. Thyroid resistance to TSH complicated by autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4543-4546.
95. Alberti L, Proverbio MC, Costagliola S, Romoli R, Boldrighini B, Vigone MC, et al. Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2549-2555.
96. Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 885-902.
97. Weiss M, Milman B, Rosen B, Zimlichman R. Quantitation of thyroid hormone effect on skin perfusion by laser Doppler flowmetry. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 680-682.
98. Klein I, Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 51-62.
99. Graettinger JS, Muenster JJ, Checchia CS, Grissom RL, Campbella JA. A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hypothyroidism. *J Clin Invest* 1958; 37: 502-510.
100. William F Ganong. *Ganong's Review of Medical Physiology*, 20. Edition Part IV 2002: 308-321.
101. Aikawa JK. The nature of myxedema: alteration in the serum electrolyte concentrations and radiosodium space and in the exchangeable sodium and potassium contents. *Ann Intern Med* 1956; 44: 30-39.
102. Van Wyk J, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea

- in Juvenile hypothyroidism, an example of hormone overlap pituitary feedback. *J Pediatr* 1960; 57: 416.
103. Cavaliere H, Abelin N, Medeiros-Neto G. Serum levels of total testosterone and sex hormone binding globulin in hypothyroid patients and normal subjects treated with incremental doses of L-T4 or L-T3. *J Androl* 1988; 9: 215-219.
104. Das KC, Mukherjee M, Sarkar TK, Dash RJ, Rastogi GK. Erythropoiesis and erythropoietin in hypo and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 211-220.
105. Green ST, Ng JP. Hypothyroidism and anaemia. *Biomed Pharmacother* 1986; 40 (9): 326-331.
106. Hines JD, Halsted CH, Griggs RC, Harris JW. Megaloblastic anemia secondary to folate deficiency associated with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1968; 68: 792-805.
107. Irvine WI. The association of atrophic gastritis with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 4: 351.
108. Laroche CM, Cairns T, Moxham J, Green M. Hypothyroidism presenting with respiratory muscle weakness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 472-474.
109. Jauregui R, Lilker ES, Bayley A. Upper airway obstruction in euthyroid goiter. *JAMA* 1997; 238: 2163-2166.
110. Alfonso A, Christoudias G, Amaruddin Q, Herbsman H, Gardner B. Tracheal or esophageal compression due to benign thyroid disease. *Am J Surg* 1981; 142: 350-354.
111. Ward MJ, Davies D. Riedel's thyroiditis with invasion of the lung. *Thorax* 1981; 36: 956-957.
112. Skatrud J, Iber C, Ewart R, Thomas G, Rasmussen H, Schultze B. Disordered breathing during sleep in hypothyroidism. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 325-329.
113. Gottehrer A, Roa J, Stanford GG, Chernow B, Sahn SA. Hypothyroidism and pleural effusions. *Chest* 1990; 98: 1130-1132.
114. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-1218.
115. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990; 88: 631-637.
116. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med* 1987; 316: 764-770.
117. Mazafferi EL. Evaluation and management of common thyroid disorders in women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 507-514.
118. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*

2001; 86: 1110-1115.

119. Tárraga López PJ, López CF, de Mora FN, Montes JA, Albero JS, Mañez AN, Casas AG. Osteoporosis in patients with subclinical hypothyroidism treated with thyroid hormone. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2011; 8: 44-48.

120. Faber J, Galløe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 350-356.

121. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4278-4289.

122. Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA, Lipscombe LL. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested casecontrol study. *BMJ* 2011; 342: 2238.

123. İşgör A. Tiroid fizyolojisi. İşgör A (ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1. Baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000; 1: 69-122.

124. Caldwell G, Kellett HA, Gow SM, Beckett GJ, Sweeting VM, Seth J, Toft AD. A new strategy for thyroid function testing. *Lancet* 1985; 1: 1117-1119.

125. Shrier DK, Burman KD. Subclinical hyperthyroidism: controversies in management. *Am Fam Physician* 2002; 65: 431-438.

126. *Surgical Anatomy and Technique*. New York: Springer-Verlag 1995: 31-44.

127. Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3-9.

128. Braverman LE, Utiger RD. *The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*, Werner and Ingbar's, 9th ed. 2005; 22: 453-456.

129. Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PW, Hershman JM. Low serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) in older patients without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1991; 151: 165-168.

130. Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW. Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6077-6086.

131. Eggertsen R, Petersen K, Lundberg PA, Nyström E, Lindstedt G. Screening for thyroid disease in a primary care unit with a thyroid stimulating hormone assay with a low detection limit. *BMJ* 1988; 297: 1586-1592.

132. De Whalley P. Do abnormal thyroid stimulating hormone level values results in treatment changes? A study of patients on thyroxine in one general practice. *Br J Gen*

Pract 1995; 45: 93-95.

133. Charkes ND. The many causes of subclinical hyperthyroidism. *Thyroid* 1996; 6: 391-396.

134. Rieu M, Bekka S, Sambor B, Berrod JL, Fombour JP. Prevalence of subclinical hyperthyroidism and relationship between thyroid hormonal status and thyroid ultrasonographic parameters in patients with non-toxic nodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 67-71.

135. Diez JJ. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. *Gerontology* 2003; 49: 316-323.

136. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1333-1337.

137. Ross DS. Subclinical thyrotoxicosis. *Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2. Ed. EL Mazzaferri, RS Bar, Kreisberg RA. St. Louis: Mosby-Year Book, 199: 89-106.

138. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5489-5496.

139. Dörr M, Robinson DM, Wallaschofski H, Schwahn C, John U, Felix SB, Völzke H. Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 530-534.

140. Ringel MD, Mazzaferri EL. Subclinical thyroid dysfunction-can there be a consensus about the consensus? *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 588-590.

141. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a communitybased study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 486-491.

142. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-1252.

143. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteiger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142: 838-842.

144. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295: 1033-1041.

145. Völzke H, Robinson DM, Schminke U, Lüdemann J, Rettig R, Felix SB, et al. Thyroid function and carotid wall thickness. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2145-2149.

146. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, Kurioka Y, Ishikawa T, Morii H, Nishizawa Y. Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4157-4161.

147. Faber J, Perrild H, Johansen JS. Bone Gla protein and sex hormone-binding globulin in nontoxic goiter: parameters for metabolic status at the tissue level. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 49-55.

148. Ross DS, Ardisson LJ, Nussbaum SR, Meskell MJ. Serum osteocalcin in patients taking L-thyroxine who have subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 507-509.
149. Harvey RD, McHardy KC, Reid IW, Paterson F, Bewsher PD, Duncan A, Robins SP. Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1189-1194.
150. Krakauer JC, Kleerekoper M. Borderline-low serum thyrotropin level is correlated with increased fasting urinary hydroxyproline excretion. *Arch Intern Med* 1992; 152:360-364.
151. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, Parle JV. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006; 145: 603-611.
152. Mercurio G, Panzuto MG, Bina A, Leo M, Cabula R, Petrini L, et al. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 159-164.
153. Biondi B, Fazio S, Cuocolo A, Sabatini D, Nicolai E, Lombardi G, et al. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4224-4228.
154. Franklyn JA, Daykin J, Betteridge J, Hughes EA, Holder R, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine replacement therapy and circulating lipid concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38: 453-459.
155. Brennan MD, Powell C, Kaufman KR, Sun PC, Bahn RS, Nair KS. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle. *Thyroid* 2006; 16: 375-380.
156. Gow SM, Caldwell G, Toft AD, Seth J, Hussey AJ, Sweeting VM, Beckett GJ. Relationship between pituitary and other target organ responsiveness in hypothyroid patients receiving thyroxine replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 364-370.
157. Sandalcı Ö, Moldovyalı S, Azizlerli H, Alagöl M, Orhan Y. Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji 2001: 129-149.
158. Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 239-253.
159. Vanderpump MP, Tunbridge WM. The epidemiology of thyroid diseases. Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's the thyroid*, 7th edn. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996: 474-482.
160. Wang DH, Koehler SM, Mariash CN. Detecting graves' disease: presentations in young athletes. *Physician Sportsmed* 1996; 24: 35-40.
161. Wall JR, Strakosch CR, Bandy P, Bayly R. Nature of thyrotropin displacement activity in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 349-353.

162. Volpe R. Evidence that the immunosuppressive effects of antithyroid drugs are mediated through actions on the thyroid cell, modulating thyrocyte- immunocyte signaling. *Thyroid* 1994; 4: 217-223.
163. Atkins P, Cohen SB, Phillips BJ. Drug therapy for hyperthyroidism in pregnancy: safety issues for mother and fetus. *Drug Saf* 2000; 23: 229-244.
164. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, Ladenson PW, Daniels GH, Molitch ME, Ridgway EC. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med* 1983; 98: 26-29.
165. Gürlek A, Cobankara V, Bayraktar M. Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 180-183.
166. Dolman KM, Gans RO, Vervaat TJ, Zevenbergen G, Maingay D, Nikkels RE, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 1993; 342: 651-652.
167. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. Wilson GM, Foster D, Kronenberg M, Larsen PR (Eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 2002.
168. Rees Smith B, McLachlan SM, Furmaniak J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr Rev* 1988; 9: 106-121.
169. Parveen Kumar, Michael Clark. *Clinical Medicine*, 2010.
170. Okamura K, Ikenoue H, Shiroozu A, Sato K, Yoshinari M, Fujishima M. Reevaluation of the effects of methylmercaptoimidazole and propylthiouracil in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 719-723.
171. Nicholas WC, Fischer RG, Stevenson RA, Bass JD. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. *Southern Med J* 1995; 88: 973-976.
172. Graham GD, Burman KD. Radioiodine treatment for Graves' disease. An assessment of its potential risks. *Ann Intern Med* 1986; 105: 900-905.
173. Winsa B, Rastad J, Larsson E, Mandahl A, Westermarck K, Johansson H, et al. Total thyroidectomy in therapy-resistant Graves' disease. *Surgery* 1994; 116: 1068-1074.
174. Nocon, M., et al., Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008. 15(3): p. 239-46.
175. Pedersen, B.K., A muscular twist on the fate of fat. *N Engl J Med*, 2012. 366(16): p. 1544-5.
176. Aydin, S., Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*, 2014. 56: p. 94-110.
177. Guardiola-Diaz, H.M., et al., Rat peroxisome proliferator-activated receptors and brown adipose tissue function during cold acclimatization. *Journal of Biological Chemistry*, 1999. 274 (33): p. 23368-23377.
178. Erickson, H.P., Irisin and FNDC5 in retrospect: an exercise hormone or a transmembrane receptor? *Adipocyte*, 2013. 2 (4): p. 289-293.

179. Jiang, W., et al., Expression of thyroid hormone receptor alpha in 3T3-L1 adipocytes; triiodothyronine increases the expression of lipogenic enzyme and triglyceride accumulation. *J Endocrinol*, 2004. 182(2): p. 295-302.
180. Viguerie, N., et al., Regulation of human adipocyte gene expression by thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(2): p. 630-4.
181. Liu, J., et al., The role of uncoupling proteins in diabetes mellitus. *J Diabetes Res*, 2013. 2013: p. 585897.
182. Rousset, S., et al., The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes*, 2004. 53 Suppl 1: p. S130-5.
183. Lee, J.Y., et al., Triiodothyronine induces UCP-1 expression and mitochondrial biogenesis in human adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012. 302(2): p. C463-72.
184. Ruchala M, Zybek A, Szczepanek-Parulska E. Serum irisin levels and thyroid function-newly discovered association. *Peptides* 2014; 60: 51-55
185. Wen MS, Wang CY, Lin SL, Hung KC. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2013; 8: 64025.
186. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100: 96-101.
187. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 769-778.
188. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J of Diabetes Complications* 2013; 27: 365-369.
189. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4899-4907.
190. Kaneda H, Nakajima T, Haruyama A, Shibasaki I, Hasegawa T, Sawaguchi T, Kuwata T, Obi S, Arikawa T, Sakuma M, Amano H, Toyoda S, Fukuda H, Inoue T. Association of serum concentrations of irisin and the adipokines adiponectin and leptin with epicardial fat in cardiovascular surgery patients. *PLoS One*. 2018 Aug 2;13(8):e0201499. doi: 10.1371/journal.pone.0201499. eCollection 2018.
191. Ateş İ, Altay M, Topçuoğlu C, Yılmaz FM. Circulating levels of irisin is elevated in hypothyroidism, a case-control study. *Arch Endocrinol Metab*. 2016 Apr;60(2):95-100. doi: 10.1590/2359-3997000000077. Epub 2015 Jul 21.
192. Rizk FH, Elshweikh SA, Abd El-Naby AY. Irisin levels in relation to metabolic and liver functions in Egyptian patients with metabolic syndrome. *Can J Physiol Pharmacol*. 2016 Apr;94(4):359-62. doi: 10.1139/cjpp-2015-0371. Epub 2015 Nov 10.