



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Subklinik Hipotiroidi Nedeni İle İlaç Kullanmakta Olan
Hastalarda Levotiroksin Tedavisinin Lipid Profili ve
Vücut Kitle İndeksi Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi**

**İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Mikail YETMİŞ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU

**İSTANBUL
(2011)**

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen, sonsuz hoşgörü ve sabrıyla bana her zaman yol gösteren tez danışmanım ve Nefroloji Bilim Dalı Üyesi Prof. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU'na, tezimi hazırlarken önemli katkıları olan İç Hastalıkları AnaBilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Reha ERKOÇ'a, Dahiliye Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Tufan TÜKEK, Uz. Dr. Mürselin GÜNEY ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali ÇIKRIKÇIOĞLU'na, uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve manevi yönden büyük katkıları olan ve İç Hastalıkları AnaBilim Dalı'nda görevli bütün öğretim üyelerine Asistanlık günlerim boyunca iyi ve kötü günlerde beraber iç içe yaşadığımız, tez çalışmalarım boyunca vaka toplamamda yardımlarını esirgemeyen, her zaman gülümseyerek hatırlayacağım birçok anıyı paylaştığım başta değerli asistan arkadaşlarım; Neşe abla, Pınar, Muhammed, Diğdem, Aycan, Satı ve tüm yeni başlayan asistan arkadaşlarıma, iyi dostluk ilişkileri kurduğum ve uyum içinde çalıştığım kliniğimizin tüm hemşire ve personeline;

Asistanlığım süresince desteğini ve sevgisini yanımda hissettiğim, tez çalışmalarım sırasında yoğun iş günlerimde ihmal ettiğim babalık görevimi özveri ile üstlendiği annelik görevi ile hafifleten, huzurlu bir aile ortamı sağlayarak işimde daha başarılı olmamı sağlayan sevgili eşim Gönül'e ve yokluklar içinde iyi bir doktor olarak yetişmem için bütün imkanlarını ortaya koyan, bana her zaman doğruluk ve dürüstlük aşılayan anne ve babama sonsuz teşekkürler...

Dr. Mikail YETMİŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tiroid Bezi Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi	5
2.2. Tiroid Hormonlarının Patofizyolojisi.....	6
2.2.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi.....	6
2.2.2. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması ve Etkileri.....	8
2.2.2.1. Karbonhidrat Metabolizmasına Etkisi.....	8
2.2.2.2. Yağ Metabolizmasına Etkisi	8
2.2.2.3. Vitamin Metabolizmasına Etkisi.....	9
2.2.2.4. Bazal Metabolizma Üzerine Etkisi ve Vücut Ağırlığına Etkisi	9
2.2.2.5. Sempatik Sinir Sistemi ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi.....	9
2.2.2.6. Solunum Sistemine Etkisi	10
2.2.2.7. Gastrointestinal Kanala Etkisi.....	10
2.2.2.8. Sinir Sistemine Etkisi	10
2.2.2.9. Kas ve Kemik Sistemi Üzerine Etkisi	10
2.2.2.10. Hematopoetik Etkiler	11
2.2.2.11. Diğer Endokrin Bezlere Etkisi	11

2.2.2.12. Seksüel Fonksiyonlara Etkisi	11
2.2.2.13. Büyüme Gelişme Üzerine Etkileri	11
2.2.3. Tiroid Hormon Sekresyonunun Düzenlenmesi	12
2.3. Tiroid Fonksiyon Testleri ve Hipotiroidizm	12
2.3.1. Klinik Hipotiroidizm	15
2.3.2. Klinik Hipotiroidizm ve Kalp.....	18
2.3.3. Subklinik Hipotiroidizm	20
2.3.3.1. Tanım.....	20
2.3.3.2. Prevalans	20
2.3.3.3. Etiyoloji.....	22
2.3.3.4. Subklinik Hipotiroidizmin Klinik Semptom ve Bulguları	22
2.3.3.5. Subklinik Hipotiroidizm ve Lipid Parametrelerine Etkisi.....	25
2.3.3.6. Subklinik Hipotiroidizm ve Kalp	26
2.3.3.7. Subklinik Hipotiroidizmde Tedavi.....	27
3. MATERYAL VE METOD.....	31
3.1. Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi.....	31
3.2. Tiroid Durumunun ve Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	32
3.3. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
4.1. Hastaların Demografik Verilerinin Değerlendirilmesi.....	34
4.2. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi.....	35
4.3. Lipid Profillerinin Karşılaştırılması	36
4.4. Hastaların Glukoz Değerlerinin Karşılaştırılması	38
5. TARTIŞMA	41
SONUÇLAR.....	47
KAYNAKLAR.....	48

KISALTMALAR

Anti Tg	: Tiroglobulin antikor
Anti TPO	: Tiroid peroksidaz antikor (Antimikrozomal antikor)
CPK	: Kreatinin fosfokinaz
VGEAH	: Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi
DM	: Diyabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
FSH	: Follikül Situmule edici Hormon
FT3	: Serbest T3 (Triiyodotironin)
FT4	: Serbest T4 (Tiroksin)
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GH	: Büyüme hormonu (Growth hormone)
GHQ-30	: General Health Questionnaire
HA	: Hemaglutinasyon
HCG	: Human Chorionic Gonadotropin
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High-density lipoprotein)
ICMA	: Immuno-Chemiluminescent assay
IEMA	: Immunoenzymometric assay
IF	: İmmünfloresan
IRMA	: Immunoradiometric assay
İVRZ	: İzovolumetrik relaksasyon zamanı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
LH	: Luteinize edici Hormon
Lp (a)	: Lipoprotein (a)
LVET	: Sol ventrikül ejeksiyon zamanı
MI	: Miyokard İnfarküsü
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PAX 8	: Paired box containing gen
PEP	: Preejeksiyon periyodu
PTH	: Paratiroid hormon

PWD	: Pulse Wave Doppler
PWDDİ	: Pulse wave doku doppler inceleme
rT3	: Reverse Triiyodotironin (3,3',5-triiyodotironin)
RIA	: Radioimmunoassay
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörü
TBG	: Tiroksin bağlayan globulin
TBPA	: Tiroksin bağlayan prealbumin
TFT	: Tiroid fonksiyon testleri
Tg	: Tiroglobulin
TRH	: Tirotropin-salıverici hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon, tirotropin
TT3	: Total Triiyodotironin
TT4	: Total Tiroksin
TTF2	: Tiroid Transkripsiyon Faktör 2 Geni
T2	: Diiyodotironin
T3	: Liotironin sodyum
T4	: Levotiroksin sodyum
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Hasta ve kontrol grubunun 3. aydaki serum LDL değerleri	37
Şekil 2: Hasta grubunda glukoz değeri değışikliği	38
Şekil 3: Kontrol grubunda glukoz değeri değışikliği	39

TABLolar DIZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Yüksek TSH, Düşük FT4 veya FT3 (Primer hipotiroidizm) ile Seyreden Durumlar	17
Tablo 2: Hipotiroidizmde Kardiyovasküler Bulgular.....	19
Tablo 3: Subklinik Hipotiroidi Tablosuna Neden Olan Durumlar	23
Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunun demografik verilerinin karşılaştırılması	34
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun VKI'lerinin takip sonrası karşılaştırılması	34
Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunun başlangıçta TFT'lerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun 3. ayda TFT'lerinin karşılaştırılması	36
Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunun başlangıçta lipid profillerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun 3. ayda lipid profillerinin karşılaştırılması	37
Tablo 10: Hasta grubunun başlangıçta ve 3. aydaki değerlerinin karşılaştırılması	39
Tablo 11: Kontrol grubunda başlangıçtaki ve 3. aydaki değerlerinin karşılaştırılması.....	40

ÖZET

Subklinik Hipotiroidili Hastalarda Lipid Profili Ve Vücut Kitle İndeksinde Değişiklikler; L-Tiroksin Tedavisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Subklinik hipotiroidizm, serum serbest T4 (fT4) ve serbest T3 (fT3) düzeyleri referans aralıkta iken serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerinde hafif düzeyde artış ile tanımlanır. Bu hastalarda temel sorun tedavi alıp almayacaklarıdır. Birçok çalışmada, levotiroksin tedavisinin serum lipid düzeyleri ve kardiyak fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Biz prospektif klinik çalışmamızda, son bir ay içinde tanı konulmuş ve tedavi başlanmış subklinik hipotiroidili hastalardaki metabolik değişiklikleri ve bunlara tiroksin tedavisinin etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grubunu son bir ay içinde tanı konulan ve tedavi başlanmış subklinik hipotiroidili 36 hasta oluşturdu. 27 yeni tespit subklinik hipotiroidili hasta kontrol grubu olarak tedavisiz izlendi. Hastaların başlangıçta ve en az 3 ay sonra semptomları sorgulanıp, fizik muayeneleri yapıldı. Başlangıçta ve 3. ayda tedavi verilen ve tedavi verilmeyen hastaların tiroid fonksiyon testleri, lipid parametreleri ve vücut kitle indeksleri (VKI) karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastalar 32 (% 88.8) kadın, 4 (% 11.2) erkekten oluştu. Yaş ve VKI ortalamaları sırasıyla 44.66±13.34 yıl ve 29.96±5.99 kg/m² idi. Kontrol grubunda 23 (%85.2) kadın, 4 (%14.8) erkek vardı. Yaş ve VKI ortalamaları sırasıyla 42.51±11.66 yıl ve 30.68±5.61 kg/m² idi. 3. ayda hasta grubunda VKI 29.64±6.08 kg/m² olurken, kontrol grubunda VKI 30.93±5.76 kg/m² oldu. Başlangıçta hasta grubunda serum ortalama LDL kolesterol 127.55±44.69 mg/dl, kontrol grubunda ise 112.37±30.43 mg/dl idi. Tedavi almayanlara göre tedavi alanlarda ortalama LDL düzeylerinde başlangıca göre 3. ayda anlamlı bir azalma saptandı (p=0.041).

Sonuç: Biz bu çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda klinik hipotiroidi semptomlarının çoğu zaman mevcut olduğunu, hastalarda oluşan klinik ve metabolik değişikliklerin Levotiroksin tedavisi ile düzelebileceğini saptadık.

Anahtar Sözcükler: Subklinik hipotiroidi, semptomlar, lipoproteinler.

SUMMARY

Lipid Profil and Bady Mass Indeks Changes in Patients with Subclinical Hypothyroidism: Evaluation of L-thyroxine Treatment

Objectives: Subclinical hypothyroidism is defined as a mild elevation in serum thyroid stimulating hormone (TSH) level while serum free T4 (FT4) and free T3 (FT3) levels are in reference range. Main problem with these patients is whether they will receive therapy or not. In many studies, positive effects of levothyroxine treatment on serum lipid levels and cardiac functions are shown. In this prospective clinical study, we aimed to evaluate the metabolic changes in the newly diagnosed subclinical hypothyroidism patients who were administred thyroxine.

Material and Methods: Sixty-three newly diagnosed patients with subclinical hypothyroidism were included in the study group. Randomly chosen 36 patients receiving therapy constituted the study group while the remaining 27 patients formed the control group and followed without any treatment. Patients were questioned for symptoms and examined thoroughly at the beginning of the study and at the end of thirrd month. Thyroid function tests, lipid parameters and bady mass index of the patients were determined both at the beginning and end of the study.

Results: There were 32 (88.8%) female, 4 (11.2%) male patients; mean values of age and BMI were 44.66 ± 13.34 years and 29.96 ± 5.99 kg/m², respectively the control group had 23 (85.2%) female, 4 (14.8%) male patients; Their mean values of age and BMI were 42.51 ± 11.66 years and 30.68 ± 5.61 kg/m², respectively. Mean TSH levels and mean fT3 levels were significantly decreased in the third month with respect to the beginning in patients receiving treatment when compared to the control group. In the beginning mean levels of serum LDL cholesterol were 127.55 ± 44.69 mg/dl, and 112.37 ± 30.43 mg/dl in the study and control groups. Mean LDL cholesterol level showed a significant increase in the control group during three months ($p=0.041$).

Conclusions: In this study, we found that the symptoms of clinical hypothyroidism mostly existed in patients with subclinical hypothyroidism, and clinical and metabolic parameters improved with levothyroxine therapy.

Key Words: Subclinical hypothyroidism, symptoms, lipoprotein

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Subklinik hipotiroidizm, serum serbest T4 (FT4) ve serbest T3 (FT3) düzeyleri referans aralıkta iken serum TSH konsantrasyonlarında hafif düzeyde artış ile tanımlanır. Prevalansı, % 4 ila % 8.5 arasında olup Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 10 milyon insanı etkileyen bir klinik durumdur. Prevalans, yaşla birlikte artmakta ve 60 yaş üzeri kadınlarda % 20'lere ulaşmaktadır. Bu hastaların yaklaşık % 2-5'i her yıl belirgin hipotiroidizme doğru ilerlemektedir.

Subklinik (hafif düzeyde) tiroid hastalığı, özellikle orta yaşta ve yaşlılarda sıkça görülen bir hastalıktır ve laboratuvar parametreleri ile tanınır. Subklinik hipotiroidisi olan hastaların tiroid hormon düzeylerinin normal olması sebebiyle asemptomatik olması beklenir ancak bu grupta tiroid hormonu azlığında görülen klinik, biyokimyasal ve fonksiyonel bulgular ortaya çıkmaktadır. Benzer şekilde bu belirti ve bulguların olduğu bireylerde subklinik hipotiroidiye daha sık rastlanmaktadır. Hastalardaki en belirgin şikayetler; cilt kuruması, hafızada zayıflama, düşünce zayıflaması, kas güçsüzlüğü, halsizlik, kas krampları, gözlerde şişlik, soğuk intoleransı, kabızlık ve ses kabalaşması olarak tespit edilmiştir. Hastalarda tiroid disfonksiyonunun çok az klinik belirtisi veya semptomu vardır; kimi zaman da yoktur. Aşikar hipotiroidinin belirti ve bulgularının içinde subklinik hipotiroidi ile en çok ilişkilendirilenler arasında nöromusküler disfonksiyon, hayat kalitesinde bozulma, depresyon, algı ve hafıza bozuklukları, hafif derecede sistolik ve diyastolik kardiyak disfonksiyon, artmış total LDL kolesterol seviyeleri ve artmış ateroskleroz gelişimi yer almaktadır.

Subklinik hipotiroidizmin tedavi edilmemesi durumunda kardiyak disfonksiyon veya advers kardiyak sonuçlanım noktaları (aterosklerotik hastalık ve kardiyovasküler mortalite dahil), total ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyinde artış, sistemik hipotiroidi semptomları veya nöropsikiyatrik semptomlar ve belirgin semptomatik hipotiroidizme doğru progresyon, ortaya çıkabilecek sonuçlar arasındadır (1-3).

Hiperkolesterolemik hastalarda artmış TSH görülme sıklığı % 12-13'lere varırken bu oran normal populasyonda sadece % 2'dir. Aşikar hipotiroidizmin dolaşımdaki total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri ile ilişkisi bilinmesine rağmen subklinik

hipotiroidizmin hiperlipidemiyle ilişkili olup olmadığı halen net değildir (40, 45). Bazı kontrol çalışmalarında subklinik hipotiroidizmde total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri artmış olarak bildirilmişken, bazı çalışmalar bunu desteklememiştir. Hipotiroidizmde sekonder dislipideminin en önemli nedenleri kolesterol atılımının azalması ve Apo-B lipoproteinlerinin azalması nedeniyle seviyelerinin artmasıdır. LDL kolesterol tiroid hormonlarınca regüle edilen reseptörlerce plazmadan uzaklaştırılır.

Yüksek duyarlılıklı testlerin geliştirilmesi ve TSH düzeylerinin daha sıkı takibi ile günümüzde daha çok sayıda hastada subklinik tiroid hastalığı saptanmaktadır. Bu hastalarda temel sorun tedavi alıp almayacaklarıdır. Birçok çalışmada, tiroid hormon replasman tedavisinin hipotiroidizm semptomları, serum lipid düzeyleri ve kardiyak fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerinin gösterilmesine rağmen, ilaca bağlı yan etkiler ve tedavinin süresi ile ilgili veriler yetersizdir (4-6).

Biz prospektif klinik çalışmamızda, iç hastalıkları polikliniğimize başvuran TSH'sı 4.20 ile 10 mU/L arasında hem fT3 ve fT4 değerleri normal sınırlar arasında olan ve tedavi alan subklinik hipotiroidili hastalarda tiroksin tedavisinin klinik bulgular ve lipid profili üzerine olan etkilerini inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi

Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi birinci ayda başlar. Dil kökünden doğan tiro-glossal kanaldan kaynaklanır. Piramidal lob tiro-glossal kanalın bakiyesidir. Glandın kökeni "Foramen Cecum" olarak dil kökünde belirlidir. Buradan doğan kanal aşağı doğru ilerleyerek tiroid glandını oluşturur (7).

Tiroid bezi anatomik olarak boynun önünde, at nalı şeklinde iki yan lobu ve bunları birleştiren bir istmusu bulunan bir iç salgı bezidir. Tiroid istmusunun üst kenarı krikoid kıkırdağının hemen altında, tiroid lobları ise tiroid kıkırdağının alt bölümüne yapışmıştır. Normal bireylerde tiroid bezinin ağırlığı 10-20 gramdır. Her lobun uzunluğu 2.5-4 cm, kalınlığı 1-1.5 cm ve genişliği 1.5-2 cm'dir. Tiroid bezi kan damarlarından zengindir. Başlıca arterleri eksternal karotidden çıkan süperior tiroid ve tiroservikal turunkustan çıkan inferior tiroid arterlerdir. Venöz drenaj süperior, lateral ve inferior tiroid venlerle olur. Tiroidde olan kan akım hızı ortalama 5 ml/gr/dak'dır. Başka bir ifadeyle tiroid bezi dakikada kendi ağırlığının beş katı kadar kan akımına sahiptir (8). Lenfatik drenaj da fazladır. Tiroidin innervasyonu servikal ganglionlardan çıkan sempatik ve vagustan çıkan parasempatik sinirlerle olur (7).

Histolojik olarak tiroid bezi etrafı tek sıra epitel ile çevrili lümeni hematoksil-eozin ile boyanmada pembe görünen ve kolloid adı verilen protein yapısında madde ile dolu folliküllerden oluşur. Follikül çapı ortalama 200 mikrometredir. Epitel hücrelerinin şekli, bez aktif olduğunda kolumnar iken, bez inaktif olduğunda düzdür. Follikül hücreleri tiroglobulin (Tg) sentezlerler. Tg follikül hücresi yüzeyindeki mikrovillusler aracılığıyla follikül boşluğuna verilir ve kolloid içinde depolanır. Tiroid bezinde folliküler hücreden başka parafolliküler hücreler (C hücreleri) bulunur. C hücreleri kalsitonin salgılayarak vücut kalsiyum dengesinde rol alırlar (7).

2.2. Tiroid Hormonlarının Patofizyolojisi

2.2.1. Tiroid Hormonlarının Sentezi

Fetüsün tiroid bezi, gebeliğin onuncu haftasında iyodu konsantre ve organifiye etme yeteneği kazanır ve T4 üretmeye başlar. Pitüiter-tiroid aks da bu sıralarda olgunlaşmaya başlayarak gebeliğin ikinci trimesterinde olgunlaşmasını sürdürür. T4 ve TSH 10. haftadan itibaren kanda saptanır ve ikinci trimesterde artmaya devam eder. Fetal hipotalamusun olgunlaşmasıyla tirotropin-saliverici hormon (TRH) sekresyonu başlar ve TSH salgılanmasını uyarır. Fetüsün pitüiter-tiroid aksı anneden bağımsız çalışan fonksiyonel bir ünite şeklindedir. Maternal TRH plasentayı geçebilirse de, maternal TSH'nın ve maternal T4'ün plasentayı geçişi çok düşük düzeydedir. Fetal T3 ikinci trimesterden itibaren fetal plazmada saptanabilir, doğuma kadar düzeyi düşük kalır. Fetüsün kullandığı asıl tiroid hormonu T4'dür (7).

Hipotalamustan TRH ve hipofiz bezinden TSH salgılanması tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ilk basamakları oluşturur. TSH hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diurnal şekilde salgılanır. Bu sabahın erken saatleri ve akşamın geç saatlerinde pik, gün ortası ve akşamın geç saatlerinde düşük TSH konsantrasyonlarına yol açan bir durumdur. Bu değişiklikler TSH ölçümlerinde anormalliklere yol açmazlar. Tiroid bezinde hormon üretimi, tiroid bezine iyot alımı ve tiroid bezinin büyümesi, TSH'nın bez üzerindeki etkilerine bağlıdır. Dolaşımdaki tiroid hormon düzeyi değişikliklerine, hipofiz TSH salınımını azaltarak veya artırarak yanıt verir. Böylece bazal tiroid hormon düzeyleri korunmaya çalışılır (9).

TRH direkt olarak TSH salgılayıcı hücreler üzerine etkilidir ve ötiroid durumun korunmasında önemlidir. Dopamin ve somatostatin gibi nörotransmitterler TSH'yı baskırlar. İlaçlardan kortikosteroidler, TSH salınımını baskırlarken, amiodaron ise tiroid hormon üretiminde artış veya azalma yapabilir. İyot içeren bazı astım ilaçları, kontrast ajanlar ve ekspektoranlar da tiroid fonksiyonlarını etkileyebilirler (9, 10).

FT4'ün tamamı, T3'ün % 13'ü tiroid bezi tarafından salgılanır. T3'ün geriye kalanı periferik dokulardan tiroksinin deiyodinasyonu ile oluşur (8, 10). Tiroid ven akımında az miktarda reverse triiyodotironin (rT3 veya 3,3',5-triiyodotironin) bulunur. T3 ve T4 aktifken, rT3 inaktiftir (10). Triiyodotironin tiroksinden dört kat daha güçlüdür fakat yarı ömrü daha kısadır (8).

Tiroglobulin tiroid hücreleri tarafından sentezlenir ve ekzositoz yoluyla follikül içine salgılanır. T4 ve T3 salgılanıncaya kadar kolloid içinde tiroglobuline peptid bağıyla bağlı olarak kalır. T4 ve T3 salgılanacağı zaman, kolloid tiroid hücreleri tarafından alınır, peptid bağları hidrolize edilir ve serbest T3, T4 ve rT3 kapillere atılır. İnsan tiroidi günde yaklaşık olarak 80 mikrogram T4, 4 mikrogram T3 ve 2 mikrogram rT3 salgılar (10).

Tiroid hormonları salgılandıktan sonra dolaşımda değişik proteinlere bağlanır. Bunlar; Albumin, tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA) ve tiroksin bağlayan globulin (TBG)'dir. Fizyolojik koşullarda tiroksin bağlanma afinitesi en yüksek olan TBG'dir, dolayısıyla dolaşımdaki T4'ün çoğu TBG'e bağlıdır (% 67). Daha az oranda TBPA (% 20) ve albumine (% 13) bağlanmıştır. Normalde plazma tiroksinin % 99,98'i bağlıdır ve yarı ömrü yaklaşık 6-7 gündür (8, 10). Triiyodotironin ise % 99,8'i proteinlere bağlıdır (% 46'sı TBG'e, % 53'ü albumine, % 1'i TBPA'e bağlanır). rT3 de TBG'e bağlanır (10).

Değişik nedenler TBG düzeyini etkiler. TBG düzeyini arttıran nedenler arasında gebelik, östrojen, 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 (10).

Tiroid hormonları karaciğer ve böbrekler başta olmak üzere birçok dokuda deiyodine edilir. Erişkin insanlarda tiroksinin % 33'ü triiyodotironine, % 45'i rT3'e dönüşür. Dolaşımdaki rT3'ün % 5'i tiroid tarafından salgılanırken, % 95'i tiroksinin deiyodasyonu ile oluşur. Deiyodasyon iki farklı enzimle olur. T3 oluşumunu sağlayan 5'-deiyodinaz ve rT3 oluşumunu sağlayan 5-deiyodinazdır. 5'-deiyodinaz ayrıca rT3'ün diiyodotironine (T2) dönüşümünü sağlar (8,10).

Birçok durumda 5'-deiyodinaz inhibe olur. Bu enzimin inhibe olmasıyla T3 miktarı azalırken, rT3 miktarı artar. T3 miktarını, 5'-deiyodinaz enzimini inhibe ederek azaltan nedenler; yanıklar, travma, ilerlemiş kanser, siroz, böbrek yetersizliği, miyokard

infarktüsü, ateşli hastalıklar ve açlıktır. T3 azalmasıyla bazal metabolizma hızı azalır ve protein yıkımı korunur (10).

2.2.2. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması ve Etkileri

Tiroid hormonları hücre zarından geçer ve çekirdekdeki reseptörlere T3 kuvvetli, T4 daha zayıf olarak bağlanır. Daha sonra tiroid hormon-reseptör kompleksi DNA'ya bağlanır ve spesifik genlerin ekspresyonunu artırır. Sonuçta oluşan mRNA çeşitli enzimlerin ortaya çıkmasına neden olur. T3, T4'e göre plazma proteinlerine daha az bağlandığı ve reseptörlere afinitesi daha çok olduğu için etkisi daha çoktur (10).

Tiroid hormonları metabolik olarak aktif dokuların hemen hemen hepsinde oksijen tüketimini artırır. İstisna olan dokular, erişkin beyni, testisler, uterus, lenf nodülleri, dalak ve adenohipofizdir. T4 muhtemelen TSH sekresyonunu inhibe etmesinden ötürü, adenohipofizin oksijen tüketimini azaltır (10).

2.2.2.1. Karbonhidrat Metabolizmasına Etkisi

Tiroid hormonu karbonhidrat metabolizmasının her aşamasını sitümüle eder. Gastrointestinal kanaldan glikoz absorpsiyonunu artırır. Glikoliz ve glikojenolizi artırır. Glikozun hücreler tarafından kullanımını artırır. İnsülin düzeyinin artışına yol açar. Hipertiroidizmde karbohidrat alımından sonra kan glikoz düzeyi önce artar daha sonra insülin etkisiyle azalır. Hipotiroidizmde ise karbonhidrat metabolizması yavaşlayarak glukozun depolanması artar, insülin salgısı da azalır (7, 8, 10).

2.2.2.2. Yağ Metabolizmasına Etkisi

Tiroid hormonları yağ dokusunu mobilize ederek kanda serbest yağ asitlerinin artışına neden olur. Aynı zamanda serbest yağ asitlerinin hücreler tarafından kullanılmasını sağlar. Karaciğerde LDL reseptör sayısını artırarak kan kolesterol seviyesinin azalmasına neden olur. Kolesterol dışında kan fosfolipid ve trigliserid seviyesini azaltır. Ayrıca beta-lipoprotein degradasyonunu artırır. Buna karşılık tiroid salgısının azalması kolesterol, fosfolipid ve trigliserid konsantrasyonlarını artırır ve hemen daima karaciğer yağlanmasına

yol açar. Uzun süren hipotiroidizmde kanda lipidlerin ileri derecede artması ağır atherosklerozla birlikte (7, 8, 10).

2.2.2.3. Vitamin Metabolizmasına Etkisi

Tiroid hormonları birçok enzim miktarını ve aktivitesini arttırdığı için, hipertroidide bu enzimlerde kofaktör olarak rol alan vitaminlerde eksiklik görülür. Hipotiroidizmde ise enzim miktarı ve aktivitesi azaldığından, vitamin ihtiyacı da azalır (8, 10).

2.2.2.4. Bazal Metabolizma Üzerine Etkisi ve Vücut Ağırlığına Etkisi

Tiroid hormonu beyin, retina, dalak, testis, akciğer, uterus, adenohipofiz dışında vücudun büyük kısmında metabolizma hızını artırır. Tiroid hormonu iştah artışı yapmasına karşın vücut ağırlığında azalmaya neden olur. Tiroid hormon yapılamadığı zaman bazal metabolizma hızı yaklaşık normalin yarısı kadar azalır. Tiroid hormonu azlığında ise iştah azlığına rağmen kilo artışı olur. Kilo alımı başlıca miksödematöz dokulardaki sıvı birikimine bağlıdır (8).

2.2.2.5. Sempatik Sinir Sistemi ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları bazı dokuların (kalp ve iskelet kası, yağ dokusu, lenfositler vs.) katekolaminlere olan hassasiyetini ve etkilerini artırmaktadır. Bunu, bu dokulardaki katekolamin reseptörlerini artırarak gerçekleştirirler. Tiroid hormonlarının etkisiyle kalpteki beta reseptör sayısı artarak kalbin kontraktilite hızında ve kuvvetinde artışa yol açar. Tersine çok aşırı artan tiroid hormonları protein katabolizmasına bağlı olarak ve kalp hızının artması sonucu diastolik zamanın azalmasının etkisiyle kalp fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Tiroid hormonları sistolik basıncın yükselmesine, diastolik basıncın azalmasına neden olarak nabız basıncının artışına yol açar. Tiroid hormonlarının artışıyla doku metabolizmasının yükselmesi sonucu, oksijen tüketimi ve metabolik son ürünler artar. Bunun sonucunda dokulara giden kan akımı hızlanır ve artan vücut ısısını azaltmak için vazodilatasyon olur. Vazodilatasyonun etkisiyle intravasküler ortamdaki kan akımı artar. Özellikle derideki kan akım hızı, ısı kaybının sağlanması için artmaktadır (7, 8).

Tiroid hormonunun azaldığı durumlarda ise, katekolamin reseptörleri ve kalpteki beta reseptör sayısı azaldığından, kalbin kontraktilite hızı azalır, sistolik basınç azalarak diyastolik basınç artar. Doku metabolizması azaldığından, oksijen tüketimi azalır, dokulara giden kan akımı yavaşlayarak vücut ısısı azalır (8).

2.2.2.6. Solunum Sistemine Etkisi

Tiroid hormonu, metabolizma artışı sonucu oksijen tüketimini ve karbondioksit üretimini artırır. Bunların sonucunda solunum frekans ve derinliği artar. Hipotiroidide ise bunun tersi gözlenir. Özellikle şiddetli hipotiroidide hipoventilasyon oluşur (7, 8).

2.2.2.7. Gastrointestinal Kanala Etkisi

Tiroid hormonları iştah, sindirim sekresyonlarının ve motilitenin artışına neden olur. Diyare görülebilir. Ancak tiroid hormonlarının azalmaları halinde motilitede azalma ve dolayısıyla konstipasyon görülür (7, 8).

2.2.2.8. Sinir Sistemine Etkisi

Tiroid hormonları ileri derecede sinirlilik, anksiyete, aşırı endişe veya paronaya gibi psikonörotik davranışlara sebep olurken, hipotiroidide ise aşırı uyku hali (somnolans) karakteristiktir ve depresyona meyil olabilir (8).

2.2.2.9. Kas ve Kemik Sistemi Üzerine Etkisi

Tiroid hormonlarının aşırı artışı, protein katabolizmasında artış nedeniyle kaslarda kuvvetsizliğe neden olur. İnce kas tremorunun oluşmasına yol açar. Ancak tiroid hormonu eksikliğinde kaslar ileri derecede tembelleşir, bir kasılmadan sonra gevşeme yavaş olur (8).

Hipertroidizmde osteoklastik kemik formasyonunda artış, remodelingde hızlanma, trabeküler kemik hacminde azalma ve osteoporoz ve kırık riskinde artmaya yol açmaktadır. Hipotiroidide ise kemik döngüsü azalmakta, trabeküler kemik kitlesi ve korteks kalınlığı artmaktadır (11).

2.2.2.10. Hematopoetik Etkiler

Yüksek tiroid hormon düzeylerinde artmış oksijen ihtiyacını karşılamak amacı ile eritropoezde artış görülür. Ayrıca 2-3 difosfogliserat miktarı da artarak dokulara oksijen verilmesi kolaylaşır. Bunun tersi olarak, hipotiroidide eritropoezde azalma olur ve anemi görülebilir (11).

2.2.2.11. Diğer Endokrin Bezlere Etkisi

Diğer endokrin bezlerin sekresyonunda artışa yol açar. Kortizol yapımı ve klerensi tiroid hormonlarının etkisi ile artar, fakat plazma kortizol düzeyleri değişmez. Ayrıca paratiroid hormon (PTH) etkisinde artma, prolaktin düzeyinde artma olabilir (8).

2.2.2.12. Seksüel Fonksiyonlara Etkisi

Hipotiroidizm, her iki cinste de impotans, libido azalması, oligomenore, amenore, polimenore gibi bozukluklara yol açar. Fertilite azalmış ve düşük insidansı artmıştır. Prolaktin düzeylerindeki orta derecede artış galaktoreye yol açtığı gibi, libido azlığı ve infertiliteye katkıda bulunur (8).

2.2.2.13. Büyüme Gelişme Üzerine Etkileri

Tiroid hormonları postnatal dönemin ilk birkaç yılında beynin büyüme ve gelişmesini sağlar. Tiroid hormonlarının büyüme artıran etkisi protein sentezini artırmasına bağlıdır. Tersine tiroid hormonlarının aşırı miktarı, protein sentezinden daha hızlı protein yıkımına yol açar. Hipertiroidide aşırı iskelet büyümesi ve boy uzaması olur. Büyüme sırasında epifizler erken yaşta kapandığı için erişkin dönemde boy kısa kalabilir. Hipotiroidi durumunda ise protein sentezi normal olmadığından ve büyüme hormonu (GH) etkileri için tiroid hormonu gerektiğinden büyüme önemli ölçüde geri kalır. Hipotiroidili çocuklarda büyüme hızı gerilemiştir (8).

2.2.3. Tiroid Hormon Sekresyonunun Düzenlenmesi

Tiroid fonksiyonu primer olarak hipofizden salgılanan TSH tarafından düzenlenir. TSH sekresyonu hipotalamustan salgılanan TRH tarafından artırılır. TSH, tiroid bezinden serbest T3 ve T4 sekresyonunu artırır. Dolaşımdaki serbest T3 ve serbest T4 ile TSH sekresyonu arasında negatif feedback ilişkisi vardır. TSH sekresyonu stresle de inhibe olur (TRH'nın inhibisyon yoluyla). TSH soğukta artar ve sıcakta azalır. Dopamin, somatostatin, glukokortikoidler TSH sekresyonunu inhibe etmektedir (8, 10).

2.3. Tiroid Fonksiyon Testleri ve Hipotiroidizm

Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde genellikle kullanılan testler TSH, FT4 ve FT3'tür. Ancak otoimmün tiroid hastalığını gösteren antimikrozomal antikorlar (Anti-TPO, tiroid peroksidaz antikorlar) ve antitiroglobulin antikorları da (anti Tg) sık kullanılan testlerdir (12).

TSH düzeyi tiroid fonksiyonlarının iyi bir göstergesidir. Klinik uygulamada TSH ölçümleri ilk olarak Radioimmunoassay (RIA) teknikleri ile yapılmıştır. Ancak bu birinci jenerasyon yöntemlerin sensitivitesi 1 mU/L idi ve normal ile azalmış seviyeleri ayırmada değerli değildi. Bu metodlarla ilgili diğer bir sorun da gonadotropinler (FSH, LH ve hCG) gibi ortak alfa-subunit taşıyan diğer hormonlarla kros reaksiyonu. Son yıllarda birden fazla antikorun kullanıldığı "Sandviç" tip metodlar geliştirilmiştir. Bu tip yöntemler " Immunoradiometric assay (IRMA)" veya "Immunoenzymometric assay (IEMA)" veya "Immuno-Chemiluminescent assay (ICMA)" yöntemler şeklinde sıralanabilir. Günümüzde kullanılan bu modern ölçüm yöntemleriyle düşük miktardaki TSH konsantrasyonları dahi saptanabilmektedir. Serum TSH konsantrasyonlarının normal değerleri kullanılan yöntemler arasında hafif farklılıklar gösterse de bir çok laboratuvar 0.5-5.0 mU/L veya 0.3-4.0 mU/L referans aralığını kullanır. Fetal kord kanından alınan örneklerde TSH yüksek olarak bulunur. Hayatın ilk yarım saatinde bu yükseklik bazen erişkinlerin normal üst sınırının birkaç katı olabilmektedir. TSH seviyesi hayatın üçüncü gününde normal erişkin düzeyine iner. Adölesan dönemde hafif değişimler olabilmektedir. Gebelik haricinde cinsiyetler arasında seviye farkı gözlenmez (12).

Normal fonksiyon gören hipotalamo-hipofizer sistem olduğu zaman serum FT4 ve TSH seviyeleri arasında ters bir ilişki vardır. Serbest tiroid hormon seviyelerindeki

değişiklikler TSH seviyelerini logaritmik şekilde değiştirmektedir. Primer hipotiroidili hastalarda serum TSH seviyeleri yükselmekte, tirotoksikoz vakalarında ise düşük veya ölçülemez düzeyde olmaktadır. Gerçekte hipotalamo-hipofizer hastalık, ilaçlar ya da sistemik hastalıklar yok ise, serum TSH seviyesi tiroid hormon statusunun ve tiroid hormon replasman tedavisinin çok değerli bir göstergesi olmaktadır. Nedeni ne olursa olsun primer hipotiroidili hastalarda TSH seviyeleri yüksektir. TSH yüksekliğinin derecesi tiroid hormon eksikliğinin derecesi ve hastalığın süresi ile ilişkilidir. Serum serbest tiroid hormon düzeylerinin normal sınırlarda ve hastalarda hipotiroidiye ait klinik belirti ve bulguların olmadığı ancak TSH seviyelerinin normalin üstüne çıktığı tablolar olabilir (subklinik hipotiroidizm, kompanse hipotiroidizm). Hipertiroidide ise serum serbest tiroid hormon seviyeleri yüksek, TSH baskılı bulunmaktadır. Yine serbest tiroid hormonlarının normal, TSH düzeyinin baskılı olduğu tablo da subklinik hipertiroidizm olarak tanımlanır (12).

Serum serbest tiroid hormonları düşükken serum TSH düzeyinin belirgin yükselme göstermediği durumda, özellikle de hastada hipotiroidizm klinik tablosu varsa, akla santral hipotiroidi gelmelidir. Bazı santral hipotiroidili hastalarda RIA yöntemiyle ölçüldüğünde TSH seviyesinin hafif yüksek bulunması, biyolojik aktivitesinde azalma olmasına rağmen immunoreaktif TSH varlığını düşündürmelidir (13, 14).

Diğer bir grup patolojik durumda serbest tiroid hormonlarında belirgin yükseklik varken serum TSH seviyesinin baskılanmaması gözlenebilir ki bu durumlara ‘uygunsuz TSH sekresyonu’ denmektedir. Eğer bu durum tirotoksikoz klinik ve metabolik değişiklikleriyle birlikteyse TSH salgılayan pituiter adenom veya hipofizer tiroid hormon rezistansı düşünülmelidir. Serum serbest tiroid hormonları yüksekken normal veya nadiren yüksek TSH seviyesi, eğer klinik olarak hipo veya hipertiroidizm bulguları yoksa jeneralize tiroid hormon rezistansını (Refetoff Sendromu) düşündürmelidir (12).

Ciddi iyot eksikliği durumunda da TSH yüksek bulunur. Tiroid dışı hastalıkların iyileşme döneminde serum serbest tiroid hormonları normal iken TSH yüksek bulunabilir. Ciddi hastalıkların seyrinde de serum serbest T4 ve T3 düşük iken düşük ya da normal TSH düzeyi bulunabilir (12).

Serum total tiroid hormon seviyelerinin ve bunların bazı metabolik ürünlerinin ölçülebilmesi için sensitif ve spesifik RIA'lar mevcuttur. Troid hormon statusunu göstermede serbest tiroid hormon düzeyleri totallere göre daha önemli olduğu için serbest

düzeyleri de ölçülmelidir. Bu işlem ya direkt ölçümle yapılır ya da indirekt olarak “serbest hormon indeksi” ölçümü ya da TBG ölçümü ile yapılmaktadır. Eğer hastalarda bağlayıcı proteinler aynı seviyede olsaydı total tiroid hormon seviyelerinin ölçümü, serbest hormon ölçümlerinin (durumu yansıtması açısından) değerine eşit olurdu. Ancak anormal total tiroksin (TT4) ve total triiyodotironin (TT3) seviyelerine sıklıkla gerçek tiroid disfonksiyonunda değil bağlayıcı protein anormalliklerinde rastlanmaktadır. Ayrıca tiroid hormonlarına karşı gelişmiş otoantikorlar da total hormon ölçümlerini güvenilir kılmaktadır. T4’ün % 0.02’si ve T3’ün %0.3’ü serbest halde bulunmaktadır. Bu fraksiyonların normal değerleri kullanılan metoda göre değişkenlik göstermektedir. T4 tiroid bezinin ana ürünü olduğu ve TSH seviyeleri ile belirgin korelasyon gösterdiği için bir çok koşulda sadece fT4 ölçümü yeterli olmaktadır. Ölçümler için iki-basamaklı işaretli hormon metodları tek-basamaklı işaretli hormon metodlarına göre daha değerlidir. Bunlar otomatize Chemiluminescent yöntemlerdir (13, 14).

Anti-TPO ve Anti Tg ise otoimmün tiroid hastalığını varlığını gösteren testlerdir. Tiroid hasarına sekonder gelişirler ve kendileri hastalığa neden olmazlar. Poliklonal olmaları hastalık gelişiminde primer rolleri olmadığına bir göstergesidir, ancak bu antikorlar hedef-organ etkilerini ve kronikliğini göstermeleri açısından önemlidir. Her iki antikor da hastalığın başlamasında rol oynamadıkları halde kompleman-fikse eden sitotoksik aktivite gösterebilirler ve özellikle de anti-TPO tiroid hasarı ve lenfositik infiltrasyonla korelasyon gösterir. Bu antikorlar immünfloresan, hemaglutinasyon, RIA, ELISA ve ICA yöntemleriyle ölçülebilir. Ölçülebilir anti-TPO düzeylerinin patolojik olduğunu bildiren görüşlerin yanı sıra düşük seviyede antikor bulunmasının normal fizyoloji ile uyumlu olduğunu ileri süren görüşler de mevcuttur. Anormal anti-TPO düzeyleri sağlıklı populasyonda % 12-14 oranında görülmektedir. Graves hastalarının % 70-80’inde, Hashimoto tiroiditi, atrofik tiroiditi ve postpartum tiroiditi olanların neredeyse tamamında anti-TPO pozitif bulunmaktadır. Otoantikor düzeylerindeki değişiklik hastalık aktivitesindeki bir değişikliği yansıtırsa da, otoimmün tiroid hastalıklarının takibinde seri otoantikor ölçümleri önerilmemektedir. Amiodaron, interferon-alfa, interlekin-2 ve lityum tedavisi başlananlarda anti-TPO varlığı tiroid disfonksiyonunun gelişmesinde bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Tip 1 diyabetes mellitus (DM), pernisiyöz anemi, yaşlılık durumlarında anti-TPO’ da artış olmakta ve bu durum subklinik veya klinik hipotiroidi prevalansını artırmaktadır. Anti Tg antikorlar otoimmün tiroid hastalıklarında genellikle anti-TPO ile birlikte bulunmaktadır. Anti Tg pozitif olan bireylerde TSH

anormalliği ile bir ilişki saptanamadığından izole anti Tg yüksekliğinin klinik önemi belli değildir. Anti Tg ölçümü özellikle tiroglobulin ölçümü gereken bazı hastalarda önemlidir (12).

2.3.1. Klinik Hipotiroidizm

Yüksek TSH, düşük FT4 veya FT3 ile seyreden bir tablodur. Tablo 1’de hipotiroidizm ile seyreden durumlar gösterilmektedir.

İyodun yeterli olduğu bölgelerde vakaların hemen tümü tirotoksikoz nedeniyle veya tiroid kanseri nedeniyle (radyoaktif iyot veya tiroid cerrahisi) tiroid ablasyon tedavisi altındaki kişilerdir veya eğer bunlar spontan olarak ortaya çıkmış vakalar iseler bunlar otoimmün tiroditlerdir (atrofik tiroditis veya Hashimoto hastalığı şeklinde kendini gösterir). Radyoaktif iyot tedavisinden 20 yıl veya daha sonraları bile hipotiroidi görülebilir. Tiroid cerrahisinden yıllar sonra veya karbimazol ile sağlanmış olan Graves hastalığı remisyonlarından (bu multinodüler guatlarda görülmez) sonra otoimmün reaksiyonun spontan olarak destrüktif bir tabloya dönüşmesi ile veya tiroidi uyaran antikorların ortadan kalkması neticesinde hipotiroidizm görülebilir. Kronik otoimmün tiroditlerin % 90’ından fazlasında anti-TPO antikorlar görülmekle beraber, rutin klinik gözlemlerde negatif sonuçlara da sık rastlanmaktadır. Spontan iyileşen geçici tiroditlerde hipotiroid fazda kan örneği alınacak olur ise aynı tiroid fonksiyon test sonuçlarını verecektir. Otoimmün (postpartum, sessiz) ve postviral tip geçici tiroditler arasında ayırıcı tanı yapılmalıdır çünkü otoimmün tiroditler yinelenme eğilimi gösterirler. Her iki tip tiroiditte tiroksin tedavisi nadiren gereklidir. Sitoksin tedavileri (interferonlar, interlökin-2 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör), amiodarone ve lityum özellikle zeminde subklinik otoimmün tiroiditi olan kişilerde primer hipotiroidiyi uyarabilir. Tiroid bezinde fibrozisin ön planda olduğu Riedel tiroiditinde % 30 vakada hipotiroidizm gelişir. Bu vakalarda tiroid otoantikorları bulunabilir fakat otoimmünitenin patogenezindeki rolü bilinmemektedir. Tiroid fonksiyon testleri (TFT) primer hipotiroidizmi düşündürmekte, fakat anti-TPO antikorları saptanmadıysa daha nadir sebepler düşünülmelidir. İlk ekarte edilecek konu boyun bölgesine radyoterapi uygulanıp uygulanmadığıdır. İdrar ile atılan iyot miktarı ölçülmelidir. Endemik iyot eksikliği olan bölgelerde en sık rastlanan sebep budur (<45 µg/gün). İdrar ile iyot atılımının arttığı durumlarda da (>1000 µg/gün)

hipotiroidi gelişebilir. İdrar ile iyot atılımı $>100 \mu\text{g/gün}$ fakat endemik guatr mevcut ise tiroid hormon biyosentezini inhibe eden guatrojenler akla gelmelidir (12, 15).

Primer hipotiroidizme yol açan son kategori tiroid bezinin fonksiyonlarını bozan konjenital defektlerdir. TSH reseptör mutasyonları, paired box containing gen mutasyonları (PAX 8), thyroid transcription factor 2 (TTF2) gen mutasyonlarının tiroid hipoplazisi ile birlikte hipotiroidizme yol açtığı saptanmıştır ve bir vakada birlikte primer hipoadrenalizm de bulunmuştur. Sodyum/iyot transporter (simporter) veya tiroid peroksidaz enzim mutasyonları ile birlikte hipotiroidizm ile birlikte guatr saptanmıştır, tiroid peroksidaz enzim mutasyonları olan vakada pozitif perklorat atılım testi de pozitif bulunmuştur. Çeşitli derecelerde hipotiroidi ve guatr ile birlikte çok düşük T4 düzeyleri bulunan birçok tiroglobulin sentez defektleri saptanmıştır (12, 15).

Önemli olan bir husus da konjenital defektler ile tiroid disfonksiyonu daha sili olan vakaların tanınmasıdır çünkü bu vakalar da çocukluk dönemlerinin ileriki yıllarında veya erişkin çağlarda belirgin hale gelmektedirler. Bazı TSH rezistanslı ailelerin TSH reseptör defekti olan fertlerinde TSH artışı (6-120 mU/L) ile birlikte normal FT4 veya FT3 düzeyleri bildirilmiştir fakat bu durum her vakada gözlenmemiştir. Yine aynı TSH reseptör mutasyonu hem orta hem ileri düzeydeki hipotiroidizm ile birlikte olabilir. Orta düzeyde hipotiroidizm Pendred Sendromunda (sensorinöral sağırılık -tipik olarak Mondini koklear defekti- guatr, pozitif perklorat atılım testi) bazı tiroglobulin sentez defektleri ile birlikte sık olarak saptanmaktadır. Hipotiroidili kişilerde düşünüldüğünden daha fazla kalıtsal tiroid fonksiyon defektleri mevcuttur. Antitiroid antikoları negatif ailevi hipotiroidili vakalarda sintigrafi ve ultrasonografi ile tiroid bezinin lokalizasyonu ve büyüklüğü hakkında bilgi edinilmeli perklorat testi ile iyot organifikasyon defektleri araştırılmalı ve tiroglobulin düzeyleri değerlendirilmelidir. Genetik analizler için uzman kliniklere hastalar yönlendirilmelidir (12, 15).

Sık karşılaşılan bulgular soğuk intoleransı, depresyon, kuru cilt, saç dökülmesi, yorgunluk, eklem ağrıları, menstrüel düzensizlikler, kabızlık, mental yeteneklerde azalma, kas krampları, güçsüzlük, uykuya meyil ve kilo artışıdır. Fizik muayenede guatr saptanabilir veya palpabl bir gland yoktur. Bradikardi, ödem, kuru ve kırılğan saç, kuru ve kaba deri, diffüz alopesi, hipotansiyon veya hipertansiyon, hiperlipidemi, derin tendon reflekslerinde azalma ve yavaş konuşma gözlenebilir (12, 16, 17).

Tablo 1:Yüksek TSH, Düşük FT4 veya FT3 (Primer hipotiroidizm) ile Seyreden Durumlar

<p><i>I-Sık rastlanan durumlar</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Kronik otoimmün tiroiditler (Hashimoto tiroiditi, Grawes hastalığı son dönemi) 2- Radyoaktif iyot tedavisinden sonra 3- Tiroidektomi sonrası (total, subtotal) 4- Geçici tiroiditlerin hipotiroidi fazı (subakut tiroidit, ağrısız sessiz tiroidit, postpartum tiroidit) <p><i>II-Nadir rastlanan durumlar (anti-TPO negatif, cerrahi veya radyoaktif tedavinin yapılmadığı hastalar)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Boyun bölgesine uygulanan eksternal radyoterapi sonrası 2- İlaçlar; amiodarone, lityum, interferonlar, interlökin-2, sitokinler, etionamid. 3- İyot yetmezliği 4- İyot fazlalığı-Japonya'daki iyot guatrları (su temizleme ünitelerinde) 5- Amiloid guatr (büyük, sistemik amiloidoz ile birlikte sert guatr) 6- Riedel tiroidit (Tiroid otoantikörleri bulunabilir) <p><i>III- Konjenital-tiroid dokusu olmayan</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Muhtemelen TSH reseptör, PAX-8 ve TTF2 mutasyonları ile birlikte tiroid disgenезisleri <p><i>IV-Konjenital-tiroid dokusu olan</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1- İyot transport defektleri-düşük radyoaktif iyot uptaki veya tükürük bezlerinde düşük iyot 2- İyot organifikasyon defektleri <p><i>V- Konjenital- yüksek radyoaktif iyot uptaki ve pozitif perklorat atılım testi</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Tiroglobulin sentez defektleri- düşük Tg konsantrasyonları 2- TSH reseptör defektleri 3- Diğer defektler (spesifik olmayan) ile birlikte TSH'a rezistansı
--

Hipotiroidi tiroid hormon replasman preparatları ile tedavi edilir. Sentetik ürünler levotiroksin sodyum (T4), liotironin sodyum (T3) ve ikisinin kombinasyonu (liotriks) şeklindedir. Hipotiroidinin rutin tedavisinde sentetik T4 tercih edilen tedavi şeklidir. Serum TSH değerleri normalleşene kadar hastalar 6-8 haftalık aralıklarla değerlendirilmelidirler. TSH normale gelince 6-12 aylık takipler yeterlidir. Hastalar demir, sükralfat ve alüminyum hidroksitli antiasid preparatlar kullanıyorlarsa, Emilimi etkileneceğinden bu ilaçları levotiroksin ile aynı zamanda almamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Hipotiroidide bazı özel durumlar söz konusudur. Özellikle yaşlı hastalarda semptomlar rahatlıkla yaşlılığa bağlanabilir. Altmış yaş üstü kadınlarda hipotiroidi prevalansı artacağından serum TSH değerleri ile tarama yapılması tavsiye edilir (16).

Öncesinde tiroid hastalığı öyküsü bulunanlarda, tiroid dışı otoimmün bir hastalığı olanlarda, açıklanamayan depresyon, hiperkolesterolemisi veya konjestif kalp yetersizliği olanlarda yıllık TSH taramaları önerilmektedir. Yine yaşlı hastalar yüksek dozda T4 tedavisinin etkilerini iyi tolere edemeyeceklerinden özellikle tremor, palpasyon, göğüs ağrısı yakınması olan ve levotiroksin kullanan hastalarda ilaç dozu kontrol edilmeli, eğer hipertiroidi saptanırsa ilaç bir hafta kesilerek eskisinden düşük dozda başlanmalı ve ötiroidizm sağlanana kadar kontrol aralıkları sıklaştırılmalıdır (16).

Gebelik esnasında hipotiroidili hastaların levotiroksin ihtiyaçları artar. Gebe hipotiroidili hastaların TSH düzeyleri normale gelene dek her 3-4 haftada bir kontrol edilmeli, sonrasında her trimesterde kontroller tekrarlanmalıdır. Gebeliği olan veya gebelik planlayan bir hastada veya ailesinde tiroid hastalığı öyküsü varsa, fiziksel bulguları ve semptomları guatr veya hipotiroid hastalığını öngörüyorsa, tip 1 DM varsa veya otoimmün hastalık öyküsü varsa bu kadınlarda TSH düzeylerine bakılmalıdır (1).

Miksödem koması, varolan uzun seyirli bir hipotiroidinin ağırlaştığı, hayatı tehdit edici bir durumdur. Sepsis, soğuğa maruz kalma, santral sinir sistemi hasarları ve travma presipite edici faktörlerdir. Fizik bulgular hipotermi, bradikardi, solunum yetersizliği ve kardiyovasküler kollapstır (16). Hastalar yoğun bakım ünitelerinde takip edilmeli, kortikosteroidlerle beraber intravenöz levotiroksin ve/veya liotironin sodyum verilmelidir.

2.3.2. Klinik Hipotiroidizm ve Kalp

Hipotroidizmde kalp semptomları tirotoksikozun tersine siliktir ve pek fark edilmez. Uzun süreli hipotiroidizme bağlı olarak pozitif inotropik ve kronotropik etkinin kaybolması sonucu hem izovolümetrik kontraksiyon hem de preejeksiyon zamanı uzayarak kardiyak output azalır, bradikardi gelişir. Hipotiroidizmden kaynaklanan azalmış inotropiye, miyositlerin kalsiyum alımı ve salınımındaki değişiklikler katkıda bulunur. Bununla birlikte hipotiroidizm bazı kontraktıl miyokard proteinlerinin yapımında da değişiklikler oluşturur. Hipotiroidizm periferik sistemik vasküler direnci % 50-60 artırır ve böylece diyastolik kan basıncı daha da yüksek olabilir. Dokulara giden kan akımı düşer ve O2

kullanımı azalır. Bu da derideki solukluk ve soğukluğa katkıda bulunur (12, 18). Tablo 2’de hipotiroidizmin kardiyovasküler bulguları gösterilmektedir.

Tablo 2: Hipotiroidizmde Kardiyovasküler Bulgular

I-Kardiyovasküler Etkiler	II-Semptom ve Bulgular
1.Ejeksiyon fraksiyonunda düşme	1. Vücut ısısında düşme
2. Kalp debisinde azalma	2. Kalp seslerinde zayıflama
3. Nabız basıncı daralması	3. EKG’de voltaj düşüklüğü
4. Diyastolik hipertansiyon	4. Gode bırakmayan ödem
5. Kan volümünün azalması	5.Bradikardi

Hipotiroidizmin bazı semptomları doğrudan kalp tutulumuna bağlanabilir. Egzersiz dispnesi ve egzersiz intoleransı, iskelet ve kalp kaslarının fonksiyonundaki bozukluk ile ilişkili olabilir. Angina pectoris hipotiroidizmin semptomu olabilir. Miksödem tek başına konjestif kalp yetersizliğine (KKY) yol açabilir. Bu hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) riskine katkıda bulunan en önemli faktörler kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış ve hipertansiyon olmasıdır. Normotansif hipotiroidilerle kontrol grubu arasında KAH riski açısından fark bulunmamıştır (12). Kreatin fosfokinaz (CPK) aktivitesi, özellikle kas hücrelerine ait izoenzim düzeyi hipotiroidili hastaların yaklaşık % 30’unda artmıştır. Enzim aktivitesindeki bu artış, dolaşımdaki izoenzimlerin klirensindeki bozulmayla da ilişkilidir. Hipotiroidili hastaların EKG’lerinde voltaj düşüklüğü, sinüs bradikardisi, P-R uzaması, ST segment değişiklikleri, T dalga düzleşme veya negatifleşmesi görülür, hatta A-V tam blok bile gözlenebilir. Ancak hipertiroidilerin aksine atriyal ve ventriküler aritmiler yaygın değildir. EKG'deki düşük voltaj, ileri hipotiroidili hastaların % 30-50'sinde oluşan asemptomatik perikard effüzyonu ile ilişkilidir (12, 18). Perikard effüzyonunun şiddeti, hipotiroidinin boyutu ve şiddetiyle direkt olarak ilişkilidir. Perikard sıvısı, kolesterol ve protein konsantrasyonu yüksek eksuda karakterindedir. Bununla birlikte yalnızca vaka raporlarında belirtilen perikard tamponadı riski oldukça düşüktür (18). Hipotiroid hastalar tiroid hormon tedavisine alındıklarında myokarda ve periferik dokularda O₂ tüketimi arttığından, sıklıkla anjina pectoris ortaya çıkmakta veya mevcut ise şiddetlenmektedir. Nadir olarak da anjina pectoris ilaçla ötiroidiye gelindiğinde düzelmektedir (12).

Hipotiroidizm tedavisiyle kardiyak belirtilerin çoğu düzelirken, perikardiyal effüzyonunun kaybolması yıllar sürebilir. Bu durum, klinik pratikte tiroid replasman tedavisi esnasında yaşlı hastalarda aritmilerin oluşabileceği kaygısıyla düşük doz replasman tedavisi verilmesiyle ilişkili olabilir. Genellikle replasman tedavisine 0.25 µg gibi çok düşük dozlarla başlanır ve doz dereceli olarak artırılır (18).

2.3.3. Subklinik Hipotiroidizm

2.3.3.1. Tanım

Subklinik hipotiroidi, yüksek serum TSH seviyeleri ile birlikte normal FT4 ve FT3 konsantrasyonları olarak tanımlanır ve ekzojen veya endojen faktörler nedeniyle gelişebilir (19). Ancak tanı için TSH' yı yükselten diğer nedenler dışlanmalıdır. Bu nedenler; kararlı seviyeye ulaşılmamış levotiroksin tedavisi, hospitalize hastalarda ciddi hastalıkların iyileşme dönemindeki yükselişler, destrüktif tiroiditin iyileşme dönemi, tedavi edilmemiş primer adrenal yetersizlik, rekombinan TSH enjeksiyonlarının kullanımıdır. TSH düzeyi 5-25 mU/L arasında değişebilir (12). Serum TSH düzeyi yüksek ise ve FT4 ölçülmemişse, FT4 ölçümü ile birlikte ilk değerlendirmenin ardından 2-3 ay ara ile TSH ölçümü tekrarlanmalıdır. Tanının doğrulanmasının ardından hastanın hipotiroidizm belirti ve bulguları, tiroid muayenesi, daha önceden aldığı tedaviler, tiroid cerrahisi ve aile öyküsü değerlendirilmeli ve lipid parametrelerine bakılmalıdır. Subklinik hipotiroidi tanısı veya öngörülen tedavinin etkinliği için antikor varlığı veya yokluğunu değerlendirmek gerekmez.

2.3.3.2. Prevalans

Subklinik hipotiroidizm en sık rastlanan tiroid test fonksiyon bozukluğudur. Prevalans, % 1.3 ile % 17.5 arasında olup, yaş, cinsiyet ve iyot alımıyla değişkenlik gösterir (19). Colorado'da yapılan geniş, kesitsel çalışmada ortalama % 9'luk bir prevalans bildirilmiştir (2). Hashimoto tiroiditi nedeniyle tiroid antikorları olan hastalar subklinik hipotiroidiye daha yatkındırlar. Toplam 2956 hastayı içeren (izlem süreleri sırasıyla 6-, 10-, ve 20- yıl olan) 20-22 üç longitüdünel çalışmadan oluşturulan yayında (23), subklinik hipotiroidi insidansı, tiroid antikor pozitif hastalarda yılda % 2.1 ile % 3.8 ve tiroid antikorları negatif olan hastalarda yılda yaklaşık % 0.3 olarak bildirilmiştir.

Whickham çalışmasında ise, tüm kadınların % 8'inde; 55 yaş üstü kadınların % 10'unda ve erkeklerin % 3'ünde subklinik hipotiroidizm tespit edilmiştir. Bu çalışmada 20 yılın sonunda yüksek TSH konsantrasyonlu ve tiroid antikorlu kadınlarda klinik hipotiroidi oluşumunun yıllık riski % 4.3, tiroid antikorsuz subklinik hipotiroidili kadınlarda % 2.6 bulunmuş ve serum TSH düzeylerinin erkeklerde yaşla değişkenlik göstermediği, 45 yaşından sonra kadınlarda anlamlı olarak arttığı belirtilmiştir. Antitiroid antikorların yokluğunda kadınlarda yaşa bağlı olarak TSH'de artış gözlenmemiştir (22).

NHANES III (Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi) çalışmasında 1988-1994 yılları arasında iyot beslenme çalışmasının bir parçası olarak, Amerika'da yaşayan 12 yaşında veya daha büyük 17353 kişi incelenmiş ve serum TSH, TT4, Anti Tg ve Anti TPO ölçülmüştür. Bu seçili popülasyonun % 4.6'sında (bu oran Amerika'da tahmini olarak 9.597.742 kişiyi temsil ediyor) hipotiroidi saptanmıştır (% 0.3'ü klinik ve % 4.3'ü subklinik). Sonuç olarak, TSH yüksekliği ve antitiroid antikor pozitifliğinin prevalansı kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek bulunmuş, yaşla artış göstermiş, beyazlarda ve Meksikalı Amerikalılar'da siyahlara kıyasla daha fazla gözlenmiştir. TSH'nin beyazlarda, siyahlara kıyasla tiroid antikorları ve diğer risk faktörleri yokluğunda bile daha yüksek olduğu, ayrıca tüm popülasyonlarda 20 yaşından sonra median TSH konsantrasyonunun arttığı gözlenmiştir (3). Subklinik hipotiroidizm iyot alımı yüksek olan bölgelerde düşük olan bölgelere göre daha fazladır (24). NHANES III çalışmasında, idrar iyodu (I/Cr) >500 µg/g kreatinin olan kişilerde, idrar iyodu normal (50-500 µg/g kreatinin) olanlara göre TSH düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Ancak düşük idrar iyodu saptananlarda TSH düzeyinde bir farklılık saptanmamıştır. Araştırılan bu toplulukta TSH düzeyinin iyot eksikliğinin bir göstergesi olmadığı gösterilmiştir (3). Subklinik hipotiroidizmlili hastaların ortalama % 2-5'i her yıl klinik hipotiroidizme ilerlemektedir. Progresyon hızı, başlangıçtaki TSH düzeyine göre değişmekle birlikte, antitiroid antikoru olan kişilerde hastalık daha hızlı ilerler. Tiroid hormonu kullanmayan hastaların yaklaşık % 5'inde serum TSH bir yıllık takipten sonra normale döner; fakat %95'inde yükselmeye devam eder (1, 22).

2.3.3.3. Etiyoloji

Subklinik hipotiroidinin nedenleri genellikle klinik hipotiroidiyle aynıdır (12). Subklinik hipotiroidi en az beş farklı durumda görülebilir. Bunlar; hafif tiroid yetersizliği, yeterli tedavi edilmemiş klinik hipotiroidi, fazla tedavi edilmiş hipertiroidi (antitiroid tedavi altında gelişen subklinik hipotiroidi), tiroid aksının geçici bozuklukları ve ötiroid varyantlarıdır (bu terim, TSH referans aralığı dışında kalan % 2.5'luk sağlıklı toplum için kullanılır). Sıklıkla otoimmün antitiroid antikor yüksekliği ile birlikte Hashimoto tiroiditinde bulunmaktadır. Bir çalışmaya göre bu birliktelik % 54 oranında bulunmuştur. Diğer önemli bir neden de Graves hastalığı nedeniyle yapılan ablatif tedavidir ve bu, Amerika'da subklinik hipotiroidilerin %40'ını oluşturmaktadır. Klinik hipotiroidi tedavisinde çeşitli nedenlerden dolayı (yaşlılık, kardiyak problemlerin varlığı vs) yetersiz T4 replasmanı yapılması da önemli bir subklinik hipotiroidi nedenidir (12, 19, 20).

Özellikle son yıllarda diyaliz gerektirmeyen kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yapılan çalışmalarda GFR >90 ml/dk olanlarda subklinik hipotiroidizm oranı yaklaşık % 7 iken, GFR düşmesi ile birlikte subklinik hipotiroidizm oranının arttığı ve % 17.9'a kadar çıktığı görülmüştür (25). Ayrıca HIV ile enfekte ve bilinen tiroid hastalığı olmayan hastalarda antiretroviral tedavi süresince subklinik hipotiroidi geliştiğini gösteren çalışmalar vardır (26). Diğer nedenler; iyot eksikliği, boyun bölgesine radyoterapi uygulanması, ilaç kullanımı (amiodaron, lityum gibi) olarak sayılabilir. Diğer etiyolojik faktörler ve ayırıcı tanılar Tablo 3'de verilmiştir (12, 27- 29).

2.3.3.4. Subklinik Hipotiroidizmin Klinik Semptom ve Bulguları

Genel olarak tiroid yetersizliği dört evreye ayrılabilir:

Evre a: En erken evre olup normal fT4 ve TRH'ya abartılı yüksek cevap veren, normalin üst sınırında TSH ile karakterizedir.

Evre b: TSH'nın 5-10 mIU/L arasındaki hafif yükseklikleri

Evre c: TSH'nın 10 mIU/L üzerinde olduğu tiroid yetersizliğinin devam ederek ilerlediği evredir.

Evre d: fT4'ün azaldığı, TSH'nın genellikle 10mIU/L üzerine yükseldiği aşikar hipotiroidinin geliştiği dönemdir (18, 21).

Tiroid hormon seviyesi ile semptomlar arasındaki bağlantıyı da ortaya koyan çok sayıda çalışma vardır ve aslında teorik olarak asemptomatik olduğu kabul edilen subklinik hipotiroidili olgularda da çeşitli semptom ve bulgular görülebilir (2, 30).

Tablo 3: Subklinik Hipotiroidi Tablosuna Neden Olan Durumlar

<p>I-Hafif asemptomatik tiroid yetmezliği</p> <p>1- Kronik otoimmün tiroidit</p> <p>2- Boyun bölgesine eksternal radyoterapi</p> <p>3- Diğer nedenler (yaşlılık, kadın cinsiyet, diğer otoimmün hastalıklara sahip olmak, TSH salgılayan pituitier adenom, TSH heterofilik antikor varlığı, tiroid hormon rezistan sendromu, Kronik böbrek yetmezliği, HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlar)</p> <p>II- Ötiroid varyantlar</p> <p>1- TSH referans aralığı dışında kalan % 2.5 'luk sağlıklı toplum</p> <p>III- Geçici TSH yüksekliği</p> <p>1- Tiroid dışı nedenler (ötiroid hasta sendrom)</p> <p>2- Amiodarone, lityum veya iyotlu maddelerle karşılaşma, Antidopaminerjik ajanlar, valproat, üçüncü jenerasyon aromataz inhibitörlerinden Exemestan vs</p> <p>3- Postpartum ve lenfositik tiroidit</p> <p>4- DeQuervain tiroiditi</p> <p>5- Pulsatil sirkadien TSH sekresyonu</p> <p>IV-Yetersiz tedavi edilmiş klinik hipotiroidi</p> <p>1-L-tiroksin replasmanının yetersiz kalması</p> <p>V-Fazla tedavi edilmiş klinik hipertiroidi</p> <p>1- Tionamid tedavisi</p> <p>2- Tiroidektomi</p> <p>3- Radyoaktif iyot ablasyonu</p>

Subklinik hipotiroidi genellikle asemptomatiktir, ancak hastaların yaklaşık % 30'unda hipotiroidiyi düşündürecek bulgular olabilir (2, 30). 25.862 katılımcının yer aldığı sağlık fuarı formatındaki çapraz kesitsel Colorado çalışmasında, subklinik hipotiroidizmlilerde ötiroid hastalara kıyasla daha fazla hipotiroid semptomu; belirgin hipotiroidili kişilere kıyasla ise daha az semptom görüldüğü bildirilmiştir. Bu durum tiroid hormon seviyesi ile semptomlar arasındaki bağlantıyı da ortaya koymuştur. Bu çalışma popülasyona dayalı bir çalışma olmamakla birlikte, tedavi edilmemiş subklinik hipotiroidizmlilerle hastalar ile tedavi edilen belirgin hipotiroidizmlilerle hastaları birbirinden ayırmamıştır.

Bir çalışmada subklinik hipotiroidilerin hipotiroidi semptomlarını gösterme prevalansı yüksek bulunmuş ve subklinik hipotiroidili hastaların % 80'inde kilo alımı, % 83'ünde halsizlik, 20 kadında (% 50) anksiyete skorunun arttığı ve 22 kadında (% 56) General Health Questionnaire'de (GHQ-30) yükselme olduğu görülmüştür (31). Subklinik hipotiroidide anksiyete skorları ve tiroid yetmezliği semptom skor sonuçları bir çok çalışmada birbiriyle uyumsuz bulunmuştur (32, 33). Subklinik hipotiroidili hastaların (TSH düzeyleri 3.5-10 mIU/L) ötiroid bireylerle karşılaştırıldığı plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada kognitif semptomların varlığı değerlendirilmiş ve hastalarla ötiroidler arasında kognitif fonksiyonların varlığı yönünden anlamlı fark bulunmamıştır (34). Hafıza fonksiyonlarında kayıp olduğunu gösteren az sayıda vaka içeren çalışmalar da bildirilmiştir (34, 35). İngiltere'de yapılan 5865 tiroid hastasının alındığı (168 subklinik hipotiroidili) çapraz kesitsel çalışmada subklinik hipotiroidi ile kognitif fonksiyon, depresyon, anksiyete veya diğer durumlar arasında bir ilişki saptanmamıştır (36, 37). Buna zıt olarak ötiroidi, subklinik hipotiroidi ve hipertiroidisi olan bireylerde sayısal n-geri çekme, çalışma belleği görevi ve fonksiyonel MRI ile beyin işlevlerinin ölçüldüğü bir çalışmada; subklinik hipotiroidili hastalarda sadece çalışma belleğinin bozulduğu, diğer bellek işlevlerinin sağlam kaldığı ve hem bellek performansının hem de frontal yürütücü işlevlerin levotiroksin tedavisi ile düzeldiği saptanmıştır (38).

Sonuç olarak günümüzde subklinik hipotiroidizmlilerde görülen belirtiler ve bunların şiddeti ile ilgili sonuçlar halen çelişkilidir. Çoğunlukla belirtiler nonspesifiktir. Hipotiroidizm belirtilerinin varlığı hastalığın ciddiyetine, süresine ve tiroid hormon yetersizliğine bireysel duyarlılığa bağlıdır. Hastanın yaşı da hipotiroidizm belirtilerinin ortaya çıkmasında önemli bir rol oynayabilir. Tipik hipotiroidizm bulguları yaşlılarda,

kronik hastalığı olanlarda, ilaç kullananlarda ve depresyonu olanlarda daha sık ortaya çıkarken, belirti ve bulgular genç ve orta yaşlı subklinik hipotiroidizmlilerde minimal veya nonspesifiktir.

2.3.3.5. Subklinik Hipotiroidizm ve Lipid Parametrelerine Etkisi

Subklinik hipotiroidinin ateroskleroza neden olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır ve bu çalışmaların bazılarında subklinik hipotiroidinin ateroskleroz gelişimine katkıda bulunacak şekilde lipid metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri gösterilmiştir. Bu durum serum total kolesterol seviyesi ile LDL kolesterol seviyesinin artması ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyesinin azalması ile bağlantılıdır (2, 39, 40). Bazı yayınlarda yüksek normal serum TSH değerinin bile serum lipid ve lipoprotein seviyesini artırdığı saptanmıştır (41, 42). Serum TSH seviyesinin 1 mIU/ml artması; serum total kolesterol konsantrasyonunu kadınlarda 0.09 mmol/L (3.5 mg/dl), erkeklerde 0.16 mmol/L (6.2 mg/dl) artırmaktadır (43). TSH ve LDL kolesterol arasındaki bu ilişki insülin direnci olan hastalarda daha da anlamlıdır (44).

Populasyona dayalı bir çalışmada ise subklinik hipotiroidizm kriterlerini karşılayan kişilerin, ötiroid kontrol grubuna kıyasla, ortalama kolesterol düzeyleri ($p=0.003$) ve kolesterol düzeyleri ($p=0.02$) daha yüksek iken; LDL kolesterol veya HDL kolesterol düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklara rastlanmamıştır. Bununla birlikte yaş, ırk, cinsiyet ve lipid düşürücü ilaç kullanımına göre ayarlandığında, subklinik hipotiroidizm kolesterol düzeylerinde, LDL düzeylerinde veya trigliserid düzeylerinde herhangi bir artış veya HDL düzeyinde herhangi bir düşüş ile ilişkilendirilmemiştir (43). Bir çalışmada ise subklinik hipotiroidizmlilerde hastalarda total kolesterol, LDL ve Apolipoprotein B belirgin yüksek bulunmuş ve bu değerler bazal TSH yüksekliği ile korelasyon göstermiştir. Aynı çalışmada subklinik hipotiroidizmde Lipoprotein a (Lp(a)) yükselmesi daha fazla sıklıkta idi ve bunun TSH düzeyiyle değil, genetik ile ilgisi olduğu düşünülmüştür (45).

2.3.3.6. Subklinik Hipotiroidizm ve Kalp

Kardiyovasküler sistem tiroid hormonlarına çok hassastır ve bariz tiroid disfonksiyonlarında oluşan geniş yelpazeli kardiyak değişiklikler uzun süredir bilinmektedir (19). Bir çalışmada klinik hipotiroidinin lipid profilinden bağımsız olarak tiroid hormonunun endotelial etkileri nedeniyle ateroskleroza neden olduğu gösterilmiştir (46). Rotterdam çalışmasında ise hipotiroidinin koroner ateroskleroz ve myokard infarktüsünden bağımsız olarak bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu gösterilmiştir (47).

Bunun aksine, subklinik tiroid disfonksiyonlu hastalardaki kardiyovasküler bozukluklar ancak yakın dönemde detaylı bir şekilde incelenmeye başlanmıştır (48, 49). Subklinik hipotiroidinin kardiyovasküler risk faktörü olup olmadığı değerlendirmeleri tartışmalıdır. Wickham araştırmasında 20 yıllık takipte ve ayrıca 10 yıllık bir grup çalışmasında subklinik hipotiroidi ile koroner arter hastalığı arasında bir ilişki bulunmamıştır (22, 50). Ancak subklinik hipotiroidinin ateroskleroza yol açtığını gösteren çalışmalar da vardır. Subklinik hipotiroidizmlili hastaların myokard kontraktilitesinde ekokardiyografi (EKO) ile keskin düşüşler olduğunu gösteren bir metaanalizde (19) bir körlemenin olmaması, önceden belirgin hipertiroidizmlili hastaların da dahil edilmesi ve kontrol grubundaki hastalarının seçilmesinde muhtemel yanlılıklar gibi çalışma tasarımına ilişkin kısıtlılıklar, subklinik hipotiroidizmde kardiyak kontraktilitede klinik açıdan önemli düşüşler olabileceği sonucuna zemin hazırlamıştır. Bunun yanı sıra bu çalışmalara herhangi bir sınıflandırma yapmadan serum TSH'ı yüksek olan kişiler dahil edilmiştir.

Subklinik hipotiroidizmde süregelen bir kardiyak disfonksiyonun söz konusu olup olmadığı da günümüzde de hala araştırılan bir konudur. 70-79 yaşları arasındaki 2730 katılımcının 4 yıl takip edildiği bir çalışmada 338 hastada subklinik hipotiroidi görülmüş ve ötroid katılımcılarla kıyaslandığında TSH ≥ 7 olanlarda konjestif kalp yetmezliği riski daha yüksek bulunmuştur; ancak subklinik hipotiroidi koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, stroke veya kardiyovasküler ilişkili veya total mortalite ile ilişkili bulunmamıştır (51). 2006 yılında yayımlanan bir meta-analizde ise subklinik hipotiroidizmin koroner kalp hastalığı riskini arttırdığı saptanırken (52), ardından yapılan ve 10 popülasyon bazlı prospektif kohort çalışmasını içeren meta-analizde subklinik hipotiroidizm ve subklinik hipertiroidizm ılımlı artmış koroner kalp hastalığı ve mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (53). Ayrıca TSH düzeyi ile koroner arter hastalığı riski

arasında doğru bir orantı olduğunu gösteren çalışmaların yanısıra, TSH düzeyi ile koroner arter hastalığı mortalitesi arasında ilişki saptanan veriler de bulunmaktadır (54, 55). Geniş ölçekli, çapraz kesitsel Rotterdam çalışmasında subklinik hipotiroidizmin DM, sigara ve hiperkolesterolemiyle kıyaslanabilir düzeyde atheroskleroz ve MI için bir risk faktörü olduğu belirtilmiş ancak bu çalışmanın boylamsal analizi subklinik hipotiroidizimli hastalarda artmış MI riskini doğrulamamıştır (47).

2.3.3.7. Subklinik Hipotiroidizmde Tedavi

Subklinik hipotiroidizmde semptomlar tedavi ile gerileyebilir. Çift kör randomize klinik bir çalışmada, plaseboya kıyasla levotiroksin ile tedavi edilen subklinik hipotiroidizimli semptomatik hastalarda iyileşmeler görüldüğü bildirilmiştir (56, 57). Kanıt düzeyi düşük bir başka çalışmada da, levotiroksin ile tedavi edilen hastalarda nöromüsküler semptomlarda ve disfonksiyonda birtakım iyileşmeler olduğu görülmüştür (58). TSH düzeyleri yalnızca 10 mIU/L'nin altında olan hastaların katıldığı iki randomize klinik çalışmada, levotiroksin tedavisinin semptomlar üzerinde herhangi bir iyileştirici etkisine rastlanmamıştır (31, 59).

Replasman tedavisine karşı olanların en önemli gerekçesi, hastaların bir çoğunun tedaviden fayda görmemesi ve ayrıca aşırı tedavi etmenin getireceği riskleri de hesaba katmak gerekliliğidir. Replasman dozunun dikkatle ayarlanamaması, subklinik hipertiroidiyi ve buna bağlı olarak gelişebilecek atriyal fibrilasyon, osteopeni gibi yan etkileri ortaya çıkarabilir (24). Levotiroksin tedavisi gören hastaların % 14-21'inde subklinik hipertiroidizm görülebilir (1).

Subklinik hipotiroidizimli hastalar için tedavinin daima endike veya kontrendike olduğu tek bir serum TSH düzeyi yoktur. Genel görüş, serum TSH konsantrasyonu 10 mIU/L'nin üzerine çıkmaya başladığında tedavi başlanması şeklindedir. Ancak klinik bağlam da çok önemlidir; bu, klinik deneyim, semptomlarda iyileşme ve LDL kolesterol düzeyinde muhtemel düşüşü öngören literatür bilgisini kapsar. L-tiroksin dozu subklinik hipotiroidili hastalarda, aşık hipotiroidilere göre daha düşük olmalıdır (1.0 µg/kg'a karşın 2.0 µg/kg) ve hastalar optimum replasman dozu elde edilene kadar izlenmelidir. Genç ve orta yaşlı hastalar, 25 µg L-tiroksin ile başlatılıp, TSH seviyeleri 1 ile 2 mIU/L'ye ulaşana dek doz artışı yapılabilir. TSH konsantrasyonları normal seyrederse, ölçüm araları

6 ile 12 aya uzatılabilir. Subklinik hipotirodili yaşlı hastalarda, düşük doz L-tiroksin (12.5 ile 25 µg) başlayıp, 4-6 hafta aralarla, seri TSH ölçümü ve klinik değerlendirmelere göre dozu yükseltmek daha akılcıdır (19, 59).

Bugüne kadar popülasyona dayalı çalışmaların hiçbirinde serum TSH konsantrasyonu 4,5-10 mIU/L arasında olan hastaların semptomları değerlendirilmemiştir. TSH düzeyleri 4.5 mIU/L'nin altında olan kişilere kıyasla yüksek olan hastalarda belirgin hipotiroidizm progresyonu ihtimali daha yüksektir (1). Serum TSH konsantrasyonu 4.5-10 mIU/L arasında olan subklinik hipotiroidizm hastalarında ise bazı karşıt görüşlere rağmen bazı özel durumlarda tedavi başlanmasını öngörenler de vardır. Bu özel durumlar; hipotiroidi tanısı ile tedavi görmekte olan hastalar, gebelik ve gebelik beklentisi olanlar, infertilite ve ovulasyon disfonksiyonu, belirgin hipotiroidi semptomları, çocukluk ve adölesan dönemi, bipolar hastalık ve depresyon, Anti-TPO pozitifliği, ciddi dislipidemi, TSH değerlerinin giderek yükselmesi ve belirgin guatr olmasıdır (24). Erken levotiroksin tedavisi hastalığın karakteristiğini değiştirmemesine karşın, progrese olmayan hastalarda klinik hipotiroidinin semptomlarını ve belirtilerini önleyebilir. Mevcut veriler, semptomlar veya belirgin hipotiroidizm görüldüğünde verilen tedavi ile erken tedavi arasındaki yararlar ilişkili kesin sonuçlar vermemektedir (31, 59). Bu nedenle bazı çalışmalarda TSH düzeyleri 5-10 mIU/L arasında olan hastalara rutin levotiroksin tedavisi önerilmemekle birlikte, TSH düzeyinin iyileştiğini veya kötüleştiğini takip etmek amacıyla tiroid fonksiyon testlerinin 6-12 ayda bir tekrarlanması gerektiği önerilmektedir. Bu çalışmaya göre, bir yandan hipotiroidi benzeri semptomlarda iyileşme olup olmadığı takip edilirken, diğer yandan birkaç aylık levotiroksin tedavisi denenebileceği ve ancak belirgin semptomatik yarar sağlanırsa tedaviye devam edilebileceği belirtilmiştir (1). Ancak, bazı hastaların bu tedaviden yarar sağlayabileceği ihtimali de göz ardı edilmemelidir. Hekimler ve hastalar, subklinik hipotiroidi hastalığının öyküsünü bilmeli ve küçük, fakat kesin klinik hipotiroidizme doğru progresyon riskini unutmamalıdır.

Serum TSH konsantrasyonu >10 mIU/L ile seyreden subklinik hipotiroidizm hastalarında ise levotiroksin tedavisi makuldür. TSH düzeyleri daha düşük olan hastalara kıyasla bu hastalarda progresyon oranı % 5'tir ve progrese olmayan bu hastalarda hipotiroidizmin belirtileri ve sonuçları tedavi ile önlenir (1).

Tedavinin total ve LDL kolesterol düzeylerini düşürdüğüne ve semptomları iyileştirdiğine ilişkin kanıtlar yetersizdir. Bazı çalışma sonuçları, subklinik hipotiroidizimli hastalarda tiroid hormon tedavisinin total ve LDL kolesterol düzeylerini önemli düzeyde (tedavi alanlarda total kolesterolde 7.9 mg/dl, LDL kolesterolde ortalama 10 mg/dl) düşürdüğünü göstermiştir (40). Ancak bu bulgu randomize klinik çalışmalarda henüz doğrulanmamıştır ki bu çalışmalarda total ve LDL kolesterolde bazal düzeylere göre düşme saptanırken, Lp (a) düzeyinde değişme görülmemiştir ve değişimler plasebo grubundan farklı bulunmamıştır (45, 59).

Bugüne kadar levotiroksin replasmanının önemli klinik kardiyak sonlanım noktaları üzerindeki etkisini değerlendiren randomize bir çalışma yapılmamıştır. Tedavi edilmemiş subklinik hipotiroidizmin angina pectoris, miyokard infarktüsü (MI) gibi önemli kardiyovasküler sonuçları ve kardiyovasküler ölüm üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir. Tedavi ile morbidite veya mortalite oranında düşüş olduğunu gösteren herhangi bir çalışma da yoktur. Yapılan küçük ölçekli girişimsel çalışmalar replasman tedavisinin kalp fonksiyonunu iyileştirdiğini; fakat bu iyileşmelerin klinik açıdan belirli bir öneme sahip olmadığını göstermiştir. 350 hasta içeren, hastaların 6 ila 14 ay takip edildiği ve 12 çalışmanın analiz edildiği bir çalışmada tiroid hormon replasman tedavisinin semptomlarda ve lipid parametrelerinde bazı düzeltilmeler yaptığı, ancak kardiyovasküler morbidite de (MI, stroke) azalma veya gidişatta düzelleme yapmadığı saptanmıştır (60). Bazı çalışmalar levotiroksin tedavisiyle sistolik zaman intervalinde ve kardiyak kontraktibilitede düzelleme olduğunu göstermiştir (56).

Elde edilen veriler ışığında subklinik hipotiroidizmin tedavi edilmemesi durumunda ortaya çıkabilecek sorunlar arasında kardiyak disfonksiyon veya advers kardiyak sonlanımlar (aterosklerotik hastalık ve kardiyovasküler mortalite dahil) (47), total ve LDL kolesterol düzeyinde artış, sistemik hipotiroidi semptomları veya nöropsikiyatrik semptomlar ve belirgin, semptomatik hipotiroidizme doğru progresyon sayılabilir. Bu nedenle tedavinin fayda ve riskleri göz önüne alınarak subklinik hipotiroidi yönetilmelidir.

Serum TSH düzeyleri yüksek gebeler veya gebelik potansiyeli olan ve gebelik planlayan kadınlar, serum TSH konsantrasyonunu referans aralığa getirmek için levotiroksin ile tedavi edilmelidir. Levotiroksin almasına karşın TSH düzeyleri subklinik hipotiroidizm aralığında olan kadınların ise tedaviye uyumları ve ilacın dozu değerlendirilmelidir. Bu öneri, yüksek TSH ile artmış fetal kayıp veya tiroid yetmezliği

nedeniyle bebeğin anne karnında gelişme döneminde meydana gelebilecek müteakip nöropsikolojik komplikasyonlar arasındaki muhtemel ilişkiye dayanmaktadır (61). Bu özel popülasyonda tiroid hormon replasmanının yararlarını değerlendiren, yayımlanmış bir girişim çalışması olmamasına karşın, levotiroksin tedavisinin potansiyel yarar-risk oranı kullanımını desteklemektedir. Bu nedenle gebelik süresince 3 ila 4 haftada bir serum TSH konsantrasyonu takip edilmeli ve gerekli görülürse levotiroksin dozu düzenlenmelidir. Doğru bir şekilde ayarlanan levotiroksin tedavisinin gebelikte riski minimumdur (1).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

Bu prospektif çalışma için Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi (VGEAH) Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmış ve çalışma öncesinde tüm hastalar çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirilmiş, kendilerine ‘‘bilgilendirme onay formu‘‘ imzalatılmıştır.

Çalışma grubunu VGEAH Dahiliye polikliniğinde izlenen hastalar oluşturdu. Çalışmaya son bir ay içinde tanı konulan ve tedavi başlanmış olan subklinik hipotiroidili 36 hasta alındı, yaş ve cinsiyetleri uyumlu 27 yeni tespit subklinik hipotiroidili hasta kontrol grubu olarak tedavisiz izlendi. Çalışmamızda hastalar 25 µg/gün-50 µg/gün L-tiroksin kullanmaktaydı.

Çalışmaya Alınmama Kriterleri

1. Tanı konmuş KKH veya tanı konmamış olsa da tipik angina tarif eden veya KKY gibi kardiyak yakınmaları olan hastalar.
2. HT tanısı olan hastalar.
3. Glukoz intoleransı veya Diyabeti olanlar.
4. Ailevi dislipidemisi olanlar veya anti hiperlipidemik ilaç alanlar
5. Maliğnitesi olanlar
- 6.18 yaş altı ve 75 yaş üstü olanlar
7. Morbid obezler
- 8.Hormon replasman tedavisi veya oral kontraseptif alan bayanlar
- 9.Adrenal hipo veya hiperfonksiyonu olanlar
- 10.Amiodarone kullanan hastalar
- 11.Gebeler
12. Kronik böbrek yetmezliği olan veya diyalize giren hastalar
13. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) gibi antidepresan ilaçlar, amiodarone ve lityum kullananlar

Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

1. Son bir ayda tanı konulup tedavi başlanmış hastalar
2. 18-75 yaş arası olmak
3. TSH'sı 4.20 ile 10mU/L arasında iken FT3 ve FT4 değerleri normal sınırlar arasında olanlar

Tüm hastaların başlangıçta ve 3. ayda fizik muayeleri yapılarak lipid profilleri, TFT'leri ve glukoz değerleri ölçüldü. Hastalarda boy ve kilo ölçümleri, sabah ayakta, aç karına ve oda giysileri içinde, ayakkabısız gerçekleştirildi. Ağırlık, denge ayarı yapılmış elektronik tartı ile ölçüldü. Boy, ayakta, duvara sabitlenmiş bir "stadiometer" kullanılarak ölçüldü. VKİ, ağırlık (kg) / boy² (m²) formülüne göre hesaplandı.

Hastalarda çalışmanın başlangıcında ve 3 ay sonra tiroid fonksiyon testleri, lipid parametreleri, glukoz tetkikleri yapılarak tedavi verilen grup ile tedavi verilmeyen kontrol grubu karşılaştırıldı.

3.2. Tiroid Durumunun ve Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Tüm hastaların 10-12 saatlik açlıktan sonra sabah 08.00-08.30 arasında biyokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri alındı. Jelli biyokimya tüpü içerisine 5 ml olarak alınan venöz kanın santrifüjden geçirilmesinden sonra elde edilen serumdan, VGEA Hastanesi Merkez laboratuvarı 'nda "Roche Diagnostik, Roche Modulary System E -170 (Japonya)" ile ve kalorimetrik yöntem kullanılarak incelemeler yapıldı. Tüm hastaların serum örneklerinden, LDL-kolesterol (N: <160 mg/dl), HDL-kolesterol (N: >40 mg/dl), trigliserid (N: <200mg/dl), kolesterol (N:<200mg/dl), VLDL (N:< 40 mg/dl) Glukoz (N:<110 mg/dl), TSH (N:0.35-4.20 IU/dl), FT3 (N:2.3-4.20 pg/ml) ve FT4 (N: 0.89-1.80 ng/dl) tayini yapıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler oran , sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum – maksimum) olarak verildi. Sürekli ölçümlerin takip süresi içerisinde değişim gösterip göstermediğinin tayininde paired sample t testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Elde edilen bu değişim farklarının gruplar arasında karşılaştırılmasında bağımsız grupta t testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi olarak çift yönlü p değerininin 0,05'den küçük olması kabul edildi.

ETİK KURUL

Vakıf Gureba Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulu çalışmayı onayladı. Hastalardan yazılı onam alındı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya subklinik hipotiroidi tanısı konulan 36 hasta alındı [32 kadın (% 88.8), 4 erkek (% 11.2)] ve hastaların yaş ortalaması: 44.66 ± 13.34 yıl idi (Tablo 4).

Kontrol grubunda 27 hasta alındı [23 kadın (% 85.2), 4 erkek (% 14.8)] ve yaş ortalaması 42.51 ± 11.66 yıl idi. Hasta ve kontrol grupları yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından benzerlik gösteriyordu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4:Hasta ve kontrol grubunun demografik verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hasta grubu (n=36)	Kontrol grubu (n=27)	Normal aralık	P değeri
	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD		
Yaş	44.66 ± 13.34	42.51 ± 11.66	15-75	0.30
VKI (kg/m ²)	29.96 ± 5.99	30.68 ± 5.61	19-25	0.71

Fizik muayenede hastaların VKİ ortalaması hasta grubunda 29.96 ± 5.99 kg/m² , kontrol grubunda ise 30.68 ± 5.61 kg/m² olarak saptandı. Hasta grubunda çalışma başlangıcında kilo ortalaması 76.52 ± 15.18 kg olup tedavi sonrasında 75.70 ± 15.31 kg'a düşmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.033$). Kontrol grubunda çalışma başlangıcında kilo ortalaması 79.96 ± 15.06 kg iken takip sonrasında 80.61 ± 15.46 kg'a çıktı. Takip öncesi ve sonrasında hasta ve kontrol grubu arasındaki kilo farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun VKİ'lerinin takip sonrası karşılaştırılması

Parametreler	Hasta grubu (n=36)	Kontrol grubu (n=27)	Normal aralık	P değeri
	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD		
VKI (kg/m ²)	29.64 ± 6.08	30.93 ± 5.76	19-25	0.400

4.2. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Tüm hastaların çalışmanın başlangıcında ve 3. ayında tiroid fonksiyon testleri karşılaştırıldı. Hastaların başlangıçta TSH değerleri: 5.73 ± 1.38 mIU/L, kontrol grubunda ise 6.13 ± 1.56 mIU/L idi ve istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0.49$) (Tablo 6).

Hasta grubunda çalışma başlangıcında FT3 değeri 2.77 ± 0.51 pg/ml iken kontrol grubunda FT3 2.73 ± 0.36 pg/ml idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.20$).

Hasta grubunda çalışma başlangıcında FT4 değeri 1.15 ± 0.15 ng/dl iken kontrol grubunda 1.17 ± 0.18 ng/dl idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.91$) (Tablo 7).

Tablo 6:Hasta ve kontrol grubunun başlangıçta TFT'lerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hasta grubu (n=36)	Kontrol grubu (n=27)	Normal aralık	P değeri
	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD		
TSH (mIU/L)	5.73 ± 1.38	6.13 ± 1.56	0.35-4.2	0.49
FT3 (pg/ml)	2.77 ± 0.51	2.73 ± 0.36	2.3-4.2	0.20
FT4 (ng/dl)	1.15 ± 0.15	1.17 ± 0.18	0.89-1.80	0.91

3 aylık takipten sonra hasta grubunda TSH: 3.34 ± 1.43 mIU/L olarak ölçülmüş ve başlangıca göre 3. ayda azalma anlamlı tespit edilmiş ($p < 0.001$). Kontrol grubunda takipten sonra TSH: 4.26 ± 4.42 mIU/L olarak saptandı ve TSH düzeyindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.036$). Hasta grubunda 3. aydaki düşüş kontrol grubu ile kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.243$).

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun 3. ayda TFT'lerinin karşılaştırılması

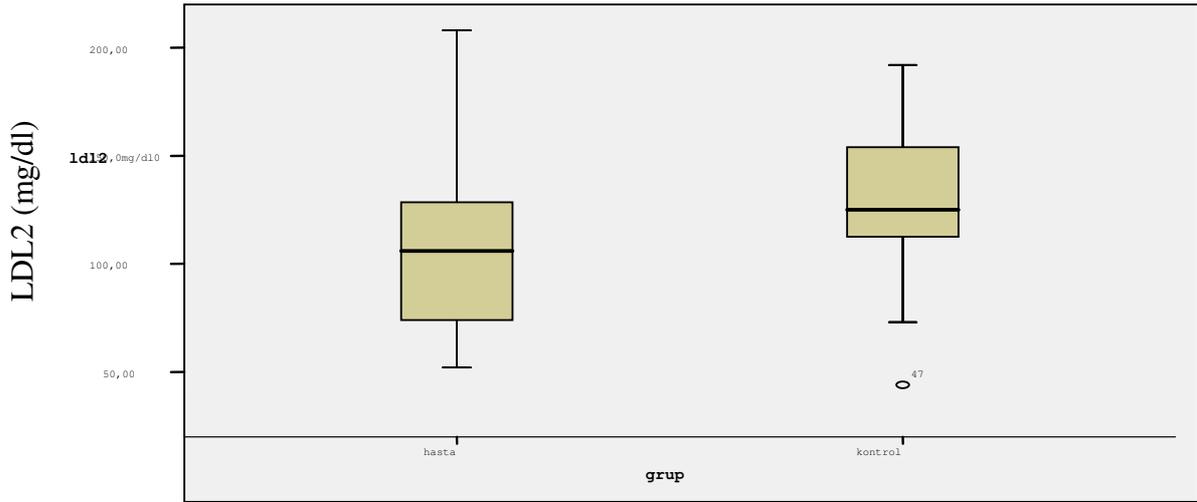
Parametreler	Hasta grubu (n=36)	Kontrol grubu (n=27)	Normal aralık	P değeri
	Ortalama± SD	Ortalama± SD		
TSH (mIU/L)	3.34 ±1.43	4.26 ± 4.42	0.35-4.2	0.243
FT3 (pg/ml)	2.90 ±0.32	2.78 ± 0.63	2.3-4.2	0.323
FT4 (ng/dl)	1.18 ± 0.13	1.20 ± 0.30	0.89-1.80	0.766

4.3. Lipid Profillerinin Karşılaştırılması

Tüm hastaların çalışmanın başlangıcında ve 3. ayında ki kontrolde lipid profilleri ölçüldü. Hasta grubunda çalışma başlangıcında kolesterol değeri 205.02±49.14 mg/dl olup takip sonrasında 181.22±41.22 mg/dl'ye geriledi ve düşüş tedavi öncesine göre anlamlı tespit edildi (p=0.004). Kontrol grubunda ise çalışma başlangıcında 187.48±36.83 mg/dl olan kolesterol değeri 3. aydaki kontrolde 198.70±39.54 mg/dl'ye yükseldi. Hasta grubundaki düşüş ile kontrol grubundaki yükselme eğilimi istatistiksel olarak karşılaştırıldığında arada anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.098) (Tablo 8-9).

Hasta grubunda çalışma başlangıcında trigliserid değeri 135.27±71.28 mg/dl iken 3. aydaki kontrolde 121.80±64.31 mg/dl'ye geriledi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi (p=0.279). Kontrol grubunda ise trigliserid değeri takip öncesinde 139.55±78.78 mg/dl iken 3 aylık takip sonrasında 151.74±91.63 mg/dl'e yükseldi. Hasta ve kontrol grubu 3. ayda karşılaştırıldığında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi (p=0.135) (Tablo 8-9).

Hasta grubunda çalışma başlangıcında LDL değeri 127.55 ± 44.69 mg/dl iken 3. aydaki kontrolde 107.77±39.39 mg/dl'ye geriledi ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (p=0.015). Kontrol grubunda çalışma başlangıcında LDL değeri 112.37±30.43 mg/dl iken 3. aydaki kontrolde 128.00 ± 36.20 mg/dl'ye yükseldi (Tablo 8-9). Hasta ve kontrol grubu 3. ayda karşılaştırıldığında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (p=0.041) (Şekil 1).



Şekil 1: Hasta ve kontrol grubunun 3. aydaki serum LDL değerleri

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunun başlangıçta lipid profillerinin karşılaştırılması

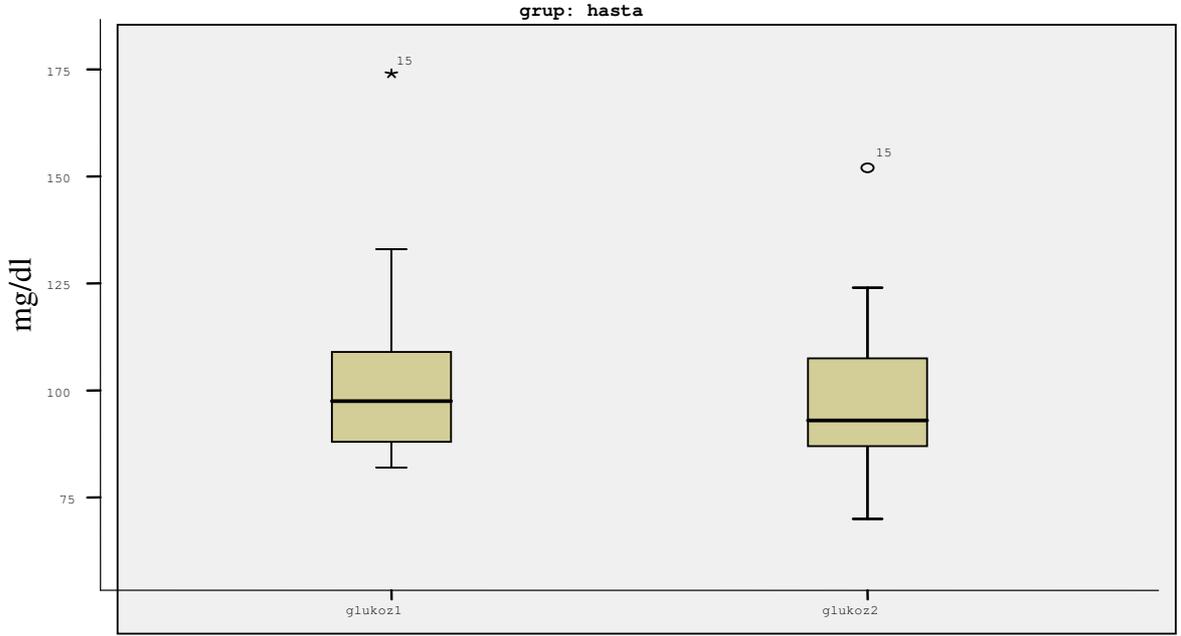
Parametreler	Hasta grubu (n:36)	Kontrol grubu (n:27)	Normal aralık	P değeri
	Ortalama±SD	Ortalama±SD		
Kolesterol (mg/dl)	205.02±49.14	187.48±36.83	<200	0.245
Trigliserid (mg/dl)	135.27±71.28	139.55±78.78	<200	0.914
HDL (mg/dl)	50.47±10.68	47.14±14.87	>40	0.135
LDL (mg/dl)	127.55±44.69	112.37±30.43	<160	0.143
VLDL (mg/dl)	29.69±19.67	27.96±15.69	<40	0.443

Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun 3. ayda lipid profillerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hasta grubu (n:36)	Kontrol grubu (n:27)	Normal aralık	P değeri
	Ortalama±SD	Ortalama±SD		
Kolesterol (mg/dl)	181.22±41.75	198.70±39.54	<200	0.098
Trigliserid (mg/dl)	121.80±64.31	151.74±91.63	<200	0.135
HDL (mg/dl)	49.86±9.80	47.07±14.52	>40	0.367
LDL (mg/dl)	107.77±39.39	128.00±36.20	<160	0.041
VLDL (mg/dl)	23.36±10.95	28.59±14.51	<40	0.108

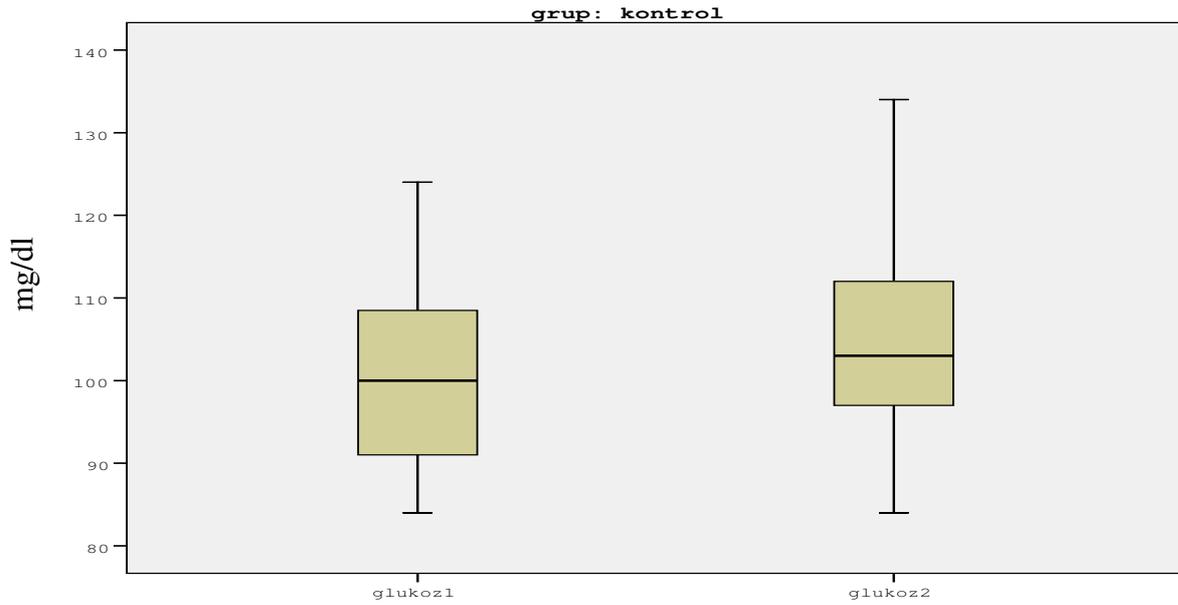
4.4. Hastaların Glukoz Değerlerinin Karşılaştırılması

Hasta grubunda çalışma başlangıcında glukoz değeri 101.38 ± 18.27 mg/dl ölçüldü ve 3. aydaki kontrolde 97.75 ± 16.29 mg/dl'ye düştü. Hasta grubundaki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.023$) (Şekil 2). Kontrol grubunda glukoz değeri çalışma başlangıcında 101.40 ± 11.23 mg/dl iken , 3. ayda 104.55 ± 11.38 mg/dl'ye yükseldi (Şekil -3).



Şekil 2:Hasta grubunda glukoz değeri değişikliği

Kontrol grubunda glukoz değeri takip öncesi 101.40 ± 11.23 mg/dl iken takip sonrasında 104.55 ± 11.38 mg/dl'ye yükseldi. Bulunan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.006$) (Şekil 3).



Şekil 3:Kontrol grubunda glukoz değeri değişikliği

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.068$).

Tüm parametreler hasta ve kontrol gruplarında başlangıç ve 3. ayda Tablo 11 ve 12'de toplu şekilde verilmiştir.

Tablo 10:Hasta grubunun başlangıçta ve 3. aydaki değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hasta grubu başlangıçta (n=36)	Hasta grubu 3. ayda (n=36)	Normal aralık	P değeri
	Ortalama±SD	Ortalama±SD		
Kilo	75.52±15.18	75.70±15.31		0.033
VKI	29.96±5.99	29.64±6.08	19-25	0.032
Glukoz (mg/dl)	101.38±18.27	97.75±16.29	<110	0.023
TSH (IU/dl)	5.79±1.38	3.34±1.43	0.35-4.20	<0.001
FT3 (pg/ml)	2.77±0.51	2.90±0.32	2.3-4.20	0.128
FT4 (ng/dl)	1.15±0.15	1.18±0.13	0.89-1.80	0.261
Kolesterol (mg/dl)	205.02±49.14	181.22±41.22	<200	0.004
Trigliserid (mg/dl)	135.27±71.28	121.80±64.31	<200	0.279
HDL (mg/dl)	50.47±10.68	49.86±9.80	>40	0.642
LDL (mg/dl)	127.55±44.69	107.77±39.39	<160	0.015
VLDL (mg/dl)	29.69±19.67	23.36±10.65	<40	0.057

Tablo 11:Kontrol grubunda başlangıçtaki ve 3. aydaki değerlerinin karşılaştırılması

Paremetreler	Kontrol grubu başlangıçta (n=27)	Kontrol grubu 3. ayda (n=27)	Normal aralık	P değeri
	Ortalama± SD	Ortalama ±SD		
Kilo	79.96±15.06	80.61±15.46		0.111
VKI	30.68±5.61	30.93±5.76	19-25	0.112
Glukoz (mg/dl)	101.40±11.23	104.55±11.38	<110	0.006
TSH (IU/dl)	6.13±1.56	4.26±4.42	0.35-4.20	0.036
FT3 (pg/ml)	2.73±0.36	2.78±0.63	2.30-4.20	0.595
FT4 (ng/dl)	1.17±0.18	1.20±0.30	0.89-1.80	0.444
Kolesterol (mg/dl)	187.48±36.83	198.70±39.54	<200	0.102
Trigliserid (mg/dl)	139.55±78.78	151.74±91.63	<200	0.051
HDL (mg/dl)	47.14±14.87	47.07±14.52	>40	0.942
LDL (mg/dl)	112.37±30.43	128.00±36.20	<160	0.534
VLDL (mg/dl)	27.96±15.69	28.59±14.51	<40	0.633

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza VGEA Hastanesi dahiliye polklineğine başvuran ve son bir ay içinde subklinik hipotiroidi tanısı konan ve tedavi başlanan 36 hasta (32 K, 4E) alındı. Kontrol grubunda ise yeni tespit subklinik hipotiroidili, yaş ve cinsiyetleri uygun olan 27 hasta (23K, 4E) kabul edildi. Çalışmamızda 3 aylık takip sonrasında tedavi edilmemiş subklinik hipotiroidi hastalarında tedavi edilen subklinik hipotiroidi hastalarına kıyasla kilo artışı, serum glukoz ve lipid profili bozukluğunun arttığını saptadık.

Subklinik hipotiroidi, yüksek serum TSH seviyeleri ile birlikte normal fT4 ve fT3 konsantrasyonları olarak tanımlanır ve TSH düzeyi 5-25 mU/L arasında değişebilir. Tanı doğrulanmadan önce özellikle yakın zamanda levotiroksin dozunun ayarlanmamış olduğu hastalar, ciddi bir hastalığın veya postviral subakut tiroidit veya postpartum tiroidit dahil destrüktif tiroiditin iyileşme döneminde olan hastalar, primer renal yetmezliği tedavi edilmemiş hastalar, rekombinant insan TSH enjeksiyonu alan hastalar ve bazı testlerde TSH konsantrasyonlarını yanlış yüksek gören heterofilik antikorları olan hastaların ekarte edilmesi gerekir.

Subklinik hipotiroidi prevalansı genel popülasyonda % 1.3 ile % 17.5 gibi yüksek değerde olup değişkenlik gösterebilmektedir (1, 19). Hastalık daha çok kadınlarda görülmekte ve yaşla birlikte artış göstermektedir (1, 12, 22). Bizim hastalarımız 32 kadın (% 88.8), 4 erkek (% 11.2) hastadan oluşuyordu ve hastaların başlangıçta yaş ortalaması:44.66±13.34 yıl olarak saptandı.

Tiroid hormonu beyin, retina, dalak, testis, akciğer, uterus, adenohipofiz dışında vücudun büyük kısmında metabolizma hızını artırır. Tiroid hormonu iştah artışı yapmasına karşın vücut ağırlığında azalmaya neden olur. Tiroid hormon yapılamadığı zaman bazal metabolizma hızı yaklaşık normalin yarısı kadar azalır. Tiroid hormonu azlığında ise iştah azlığına rağmen kilo artışı olur. Kilo alımı başlıca miksödematöz dokulardaki sıvı birikimine bağlıdır (8).

Tiroid hormonu karbonhidrat metabolizmasının her aşamasını sitümüle eder. Gastrointestinal kanaldan glikoz absorpsiyonunu arttırır. Glikoliz ve glikojenolizi arttırır. Glikozun hücreler tarafından kullanımını arttırır. İnsülin düzeyinin artışına yol açar. Hipertiroidizmde karbonhidrat alımından sonra kan glikoz düzeyi önce artar daha sonra insülin etkisiyle azalır. Hipotiroidizmde ise karbonhidrat metabolizması yavaşlayarak glukozun depolanması artar, insülin salgısı da azalır.

Samuels MH'nin yaptığı çalışmada da subklinik hipotiroidizmin özellikle orta yaşlarda veya yaşlılarda ve kadın cinsiyette daha sık görüldüğü saptanmıştır (23). Bu bağlamda hastalarımızın yaş ortalaması literatüre göre biraz düşük sayılmakla birlikte, cinsiyet dağılımı açısından literatüre benzer olarak kadın hakimiyeti vardı. Yaş ortalamamızın nispeten düşük olmasının nedeni, özellikle kardiyak fonksiyonları bozuk olan (ki bu hastaların yaşı biraz daha yüksekti) ve renal yetmezliği olan hastaların çalışma başlangıcında çalışma dışı bırakılması olabilir.

Daha önce hipertiroidizm olması, tip 1 DM, ailede tiroid hastalığı öyküsü, eksternal ışın tedavisi almaya yol açan baş boyun kanserleri gibi faktörler subklinik hipotiroidizm olasılığını arttırır (2). Biz bu çalışmamızda tiroid operasyonu olan, RAI tedavisi alanları ve ailede tiroid hastalığı öyküsü olanları çalışmamıza almadık.

SSRI'lar dolaşımdaki T3 düzeylerini azalttıkları bilindiğinden depresyonu olup bu ilaçları kullananlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamızda hastalarımızda kan veya idrardaki iyot düzeyi ölçülmedi, ancak ülkemizdeki ciddi iyot eksikliği oranlarını ve bazı hastaların farklı yerlerde doğup büyüdüğünü düşünürsek etiyojide bu sebepleri göz ardı etmek pek doğru görünmemektedir.

Tiroid bezinin fonksiyonlarını bozan konjenital defektlerden TSH reseptör mutasyonları, PAX 8 ve TTF2 gen mutasyonlarının hipotiroidizme yol açtığı bilinmekte; sodyum/iyot transporter (simporter) veya tiroid peroksidaz enzim mutasyonları, tiroglobulin sentez defektlerinin de, subklinik hipotiroidizm tablosundan ziyade erken yaşlarda klinik primer hipotiroidi yapmaları beklenmektedir. Bazı TSH rezistanslı ailelerin TSH reseptör defekti veya mutasyonu olan fertlerinde subklinik veya klinik hipotiroidi tablosu beklenebilir. Bu gibi hastalıklar düşünüldüğünde genetik analizler yapılmalıdır (12, 15).

Bizim hastalarımız erişkin hastalar olduğundan bu etiyolojik faktörleri incelemedik. Ancak bu gibi genetik veya doğumsal bozuklukları olupta tiroid fonksiyon bozukluğu belirgin olmayan bazı vakalarda, belirtilerin ileri çocukluk dönemlerinde veya erişkin çağlarda belirgin hale geldiği unutulmamalıdır (12, 15).

Tiroid hormon seviyesi ile semptomlar arasındaki bağlantıyı da ortaya koyan çok sayıda çalışma ve teorik olarak subklinik hipotiroidi asemptomatik kabul edilse de, çok çeşitli semptomların varlığını gösteren çalışmalar da vardır (2, 30, 34-38).

Çalışmamızda hasta grubunda vücut ağırlığı 76.52 ± 15.18 kg. iken tedavi sonrası 75.70 ± 15.31 kg'a düştü, bulunan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.033$). Tedavi almayan grupta ise 79.96 ± 15.06 kg iken takip sonrasında 80.61 ± 15.46 kg'a yükseldi.

Hastalarımızın tiroid fonksiyon düzeylerinde ise; hastaların genelinde 3. ayda fT3 ve fT4 düzeylerinde istatistiksel olarak önemli olmayan bir artış göstermekteydi. Tedavi almayan hastalara göre tedavi alan hastalarda ortalama TSH düzeylerinde başlangıca göre 3. ayda anlamlı bir azalma tespit edildi (tedavi almayanlarda $p=0.036$; tedavi alanlarda $p<0.001$). Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.243$).

Aslında subklinik hipotiroidizmin genel popülasyondaki yüksek prevalansına rağmen, bu durumun tedavisi tartışmalıdır. Tedavinin beklenen faydaları; lipid profilinde düzelme, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskinde olası bir azalma, kardiyak morfolojik ve fonksiyonel anormalliklerin ve klinik hipotiroidiye gidişin önlenmesi, L-tiroksin sonrası az da olsa semptomatik bir rahatlama ve bazı hastalar için guatrın önlenmesi olarak sayılabilir (19).

Biondi ve arkadaşlarının yaptığı metaanalize göre; TSH düzeyi 4.0 mIU/L üzerinde stabil "persistan" subklinik hipotiroidi, özellikle tiroid otoantikörleri ile ilişkili ise tedavi edilmesi önerilmektedir (19).

Surks ve ark.'nın yaptığı metaanalizde TSH düzeyi 4.5-10 mIU/L arasındaki hastalara tedavi verilmeden 3 aylık aralarla takip önerilmiş, ancak hipotiroidi semptomları olan hastalara düşük doz tedavi verilebileceği ve tedaviden fayda sağlanırsa devam edilebileceği belirtilmiştir (1). Bu metaanalizde TSH düzeyleri 4.5 mIU/L'nin altında olan kişilere kıyasla yüksek olan kişilerde belirgin hipotiroidizme progresyon ihtimalinin daha yüksek olduğu, erken tedavi verilmesinin, hastalığın özelliklerini değiştirmemesine karşın,

progrese olmayan hastalarda belirgin hastalığın semptom ve bulgularını önleyebileceğini vurgulanmıştır (1).

Tedavinin erken, yani subklinik dönemde verilmesinin faydaları ile ilgili hala kesin sonuçlar gösterilmemiştir (31, 66). Nitekim Villar ve ark.'nın yaptığı, 6 ile 14 ay süren ve 350 hasta içeren 12 çalışmanın analiz edildiği bir çalışmada da, sağlıklı yaşam kalitesi ve semptomlarla ilgili verilerde tedavi grubu ile plasebo grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (67).

Bazı araştırmacılar, serum TSH konsantrasyonu üst limitinin, tiroid hastalığını ekarte etmek için taranan veya tiroid fonksiyonlarını etkileyecek ilaç kullanan populasyonda 2.5 mIU/L olması gerektiğini belirtmişlerdir. Whickham çalışmasında da bu değerin, hastalığın klinik hipotiroidizme ilerlemesi için önemli yükseklikte bir değer olduğu ve TSH düzeyi 0.5-2.5 mIU/L olanlara kıyasla, 2.5 mIU/L'den fazla olan kişilerde antitiroid antikor prevalansının yüksek olduğu belirtilmiştir (22). Aslında Surks ve ark.'nın yaptığı çalışmada da bu verilere dayanarak, TSH düzeyi 2.5-4.5 mIU/L olan bazı kişilerde Hashimoto tiroiditi düşünüp tedavi verilmesi uygun bulunsa da, advers sonuçlara ilişkin herhengi önemli bir kanıt olmadığından bu düşünce kesin olarak önerilmemiştir. Ayrıca TSH düzeylerinin bu sınırdan olmasının, TSH testlerindeki teknik sorunlardan da kaynaklanabileceğinin unutulmaması gerektiği belirtilmiştir (1)

Hastalarımızın serum TSH düzeyleri kendi laboratuvar sınırimız olan 4.2 mIU/L üzerindeydi (4.2-10 mIU/L arasında). Çalışmamızda hastalar 25 µg/gün-50 µg/gün L-tiroksin kullanmaktaydı. Sonuçlardan görüldüğü gibi tedavi almayan ve tedavi alan tüm hastalarda serum TSH düzeyi 3. ayda anlamlı bir azalma göstermiştir. Yani çalışmamızda 3 aylık takip sonrasında hastalar tedavi almasalar da serum TSH düzeyinde anlamlı düşmeler göstermişlerdir. Ancak tedavi alan hastalardaki serum TSH düzeyi azalması daha belirgin olduğundan tedavinin daha etkin bir şekilde TSH düzeylerini normal sınırlara yaklaştırdığı düşünülmüştür.

Hastalarımızın lipid parametrelerinin değerlendirilmesinde ortalama serum LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol, VLDL ve trigliserid düzeyleri normal referans aralığı sınırındaydı. Genel olarak değerlendirildiğinde başlangıca göre 3. ayda serum lipid seviyelerinde azalma tespit edildi ve bu azalmalar total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; p=0.004, p=0.015). Tedavi

alan gruptaki LDL kolesterol düşüşü tedavi almayan grupla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.041$).

Klinik hipotiroidizmde lipid anormallikleri sıkça görülür ve bu anormalliklerin hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı düşünülmektedir. Subklinik hipotiroidide de serum total kolesterol ve LDL kolesterol seviyesinin arttığı ve HDL kolesterol seviyesinin azaldığı saptanmıştır ve lipid değerlerindeki bu anormalliklerin subklinik hipotiroidizmin ateroskleroz riskini artırmasından sorumlu olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (2, 39, 40).

Michalopoulou ve ark.'nın çalışmasında ve diğer bazı yayınlarda yüksek normal serum TSH değerinin bile serum lipid ve lipoprotein seviyesini artırdığı saptanmıştır (41, 42).

Hueston ve ark.'nın popülasyona dayalı ve NHANES III verilerinden yararlanılarak yaptıkları çalışmada, serum TSH seviyesinin 1 mIU/L artmasının, serum total kolesterol seviyesini kadınlarda 0.09 mmol/L (3.5 mg/dl), erkeklerde 0.16 mmol/L (6.2 mg/dl) artırdığı belirtilmiştir (43). Ayrıca TSH ve LDL kolesterol arasındaki bu ilişkinin insülin direnci saptanan hastalarda daha da anlamlı olduğu gösterilmiştir (44).

Hueston ve ark.'nın çalışmasında subklinik hipotiroidizimli bireylerin, ötiroid bireylere kıyasla, ortalama serum total kolesterol düzeyleri anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuş, ancak LDL kolesterol veya HDL kolesterol düzeyleri açısından grupların farklılık göstermediği saptanmıştır. Ancak bu çalışmada subklinik hipotiroidili hastalar yaş, ırk, cinsiyet ve lipid düşürücü ilaç kullanımına göre sınıflandırıldığında, hiçbir lipid parametresinde artma ve azalma saptanmamıştır (43).

Caraccio ve ark.'nın 49 subklinik hipotiroidili ve 33 ötiroid kontrol grubuyla yaptığı çalışmada, subklinik hipotiroidizimli hastalarda total kolesterol, LDL kolesterol ve Apolipoprotein B düzeylerinde ötiroid bireylere kıyasla gözlenen belirgin yükselme, bazal TSH yüksekliği ile korelasyon göstermiştir. Bu çalışmada subklinik hipotiroidizimli hastalardaki Lp (a) yükselmesi daha fazla sıklıkta bulunmuş ve bu durum ailesel DM ve/veya KAH ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca Lp (a) düzeyindeki geniş dağılımın TSH düzeyinden çok genetik özelliklere bağlı olduğu düşünülmüştür (45).

Subklinik hipotiroidinin trigiserid düzeylerinde anormalliğe yol açtığına dair bir veri bulunmamaktadır.

Subklinik hipotiroidizm için tartışılan en önemli konu tedavi gerekliliği ve tiroid hormon replasman tedavisinin kolesterol düzeylerini azaltabileceği konusudur (66).

Meier ve ark.'nın yaptığı plasebo kontrollü çift kör çalışmada subklinik hipotiroidisi olan hastalarda levotiroksin tedavisi ile serum total ve LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı azalmalar olduğu saptanmıştır (66).

Danese ve ark.'nın 1786 çalışmayı inceleyip uygun olan 13 çalışmayı seçerek yaptıkları ve 247 hastayı içeren çalışmada, levotiroksin tedavisi ile serum total kolesterol seviyesinde 7.9 mg/dl, serum LDL seviyesinde ise 10 mg/dl azalma saptanmış, ancak HDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde tedavi sonrasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (40).

Yine Caraccio ve ark.'nın çalışmasında hastalar rastgele levotiroksin veya plasebo grubu olarak belirlenmiş ve tedavi ile serum total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinde belirgin düşme saptanmıştır (45). Bizim yaptığımız çalışmada da tedavi alan grupta serum total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinde azalma tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (p değerleri sırasıyla p=0.004 ve p=0.015).

Bizim çalışmamızda hasta grubunda glukoz değerinde hasta grubunda başlangıçta 101.38±18.27 mg/dl iken 3. ayda 97.75±16.29 mg/dl'ye düştü ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.023). Bu düşüş kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlılığa yakındı (p=0.068). Bunu da tiroid hormonunun karbonhidrat metabolizmasının her aşamasını stimüle etmesi, gastrointestinal kanaldan glikoz absorpsiyonunu artırmasına, glikoliz ve glikojenolizi artırmasına, glikozun hücreler tarafından kullanımını artırmasına ve insülin düzeyinin artışına yol açarak yapmasına bağladık (7, 8, 10).

Sonuç olarak, bu klinik çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda klinik hipotiroidizmde olduğu gibi belirgin semptomların ortaya çıkabileceğini, serum lipid düzeylerinde artış ve VKI'de artış olabileceğini saptadık. Ayrıca çalışmamızda, bu bulguların düzelmesinde levotiroksin tedavisinin faydalı olduğunu saptadık. Ancak subklinik hipotiroidide levotiroksin tedavisinin rutin olarak kullanılıp kullanılmayacağını saptanması için daha uzun süreli ve daha çok hasta içeren randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1) Subklinik hipotiroidili hastalarımızda cinsiyet dağılımında kadın hakimiyeti olup literatürden farklıydı [32 (% 88.8) kadın, 4 (% 12.2) erkek]. Ancak yaş ortalaması beklenenden biraz daha düşüktü (44,66±13.34 yıl).

2) Hasta grubunda takiplerde VKI'inde azalma, kontrol grubunda ise artış tespit edildi. Bulunan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.400).

3) Subklinik hipotiroidili hastalarımızda başlangıçta ortalama lipid profilleri normal referans aralığı sınırandaydı.

4) Hasta grubunda tedavi öncesine göre kolesterol azalırken kontrol grubunda artış görüldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.098).

5) Hasta grubunda LDL kolesterol düzeyi tedavi sonrası azalmış olup kontrol grubuna göre fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.041).

6)Hasta grubunda kontrol grubuna göre glukozda düşme oldu. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.068).

7) Hastalarımızın başlangıçta TSH değerleri; 5.79±1.38 mIU/Liken, 3 aylık tedaviden sonra ortalama TSH:3.34±1.43 mIU/L olarak saptandı ve TSH düzeyindeki bu azalma istatistiksel olarak çok anlamlıydı (p<0.001).

8) Tedavi alan gruptaki ortalama TSH azalması tedavi almayan gruptaki ortalama TSH azalmasıyla kıyaslandığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.243).

KAYNAKLAR

1. Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical Thyroid Disease Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management JAMA. 2004; 291: 239-243
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. Arch Intern Med 2000;160: 526-534.
3. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489-499.
4. Cooper DS. Clinical practice: subclinical hypothyroidism. N Engl J Med 2001; 345: 260-265.
5. Chu JW, Crapo LM. Clinical perspective: the treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4591-4599.
6. Baskin HJ. American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Practice 2002; 8: 458-467.
7. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Gardner DG, Shoback D. 8nd ed, Chapter 8, Lange Med. book, Mc Graw Hill, New York, 2007: 209-280
8. Physiology Arthur C GUYTON. Textbook of Medical Physiology 7nd ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Part XIII 2001: 1291-1301.
9. Masters PA, Simons RJ. Clinical Use of Sensitive Assays for Thyroid-stimulating Hormone. J Gen Intern Med 1996; 11: 115-127.
10. William F Ganong. Ganong Medical Physiology 16nd ed, Prentice Hall Int. Inc. USA, Part IV. 2002: 345-3 56.
11. Zhang J, Lazar MA. The mechanism of action of thyroid hormones. Annu Rev physiol 2000; 62: 439.
12. Güllü S. Tiroid Hastalıklarının Fonksiyonel ve Morfolojik Tanısında Faydalanılan Yöntemler. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. Erdoğan G. 2.baskı, MN Medikal & Nobel, Ankara 2005: 173-199.
13. Demers LM and Spencer CA. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. Thyroid 2003; 13(1): 57-67.

14. Demers LM. Thyroid function testing and automation. *J Clin Ligand Assay* 1999; 22: 38-41.
15. Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet* 2001; 357: 619-624.
16. Singer PA, Cooper DS, Levy EG. Treatment Guidelines for Patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *JAMA* 1995; 273: 808-812.
17. Mehta V, Savino JA. Surgical Management of the Patient with A Thyroid Disorder. *Clin Geriatr Med* 1995; 11: 291-309.
18. Hasan GÖK. *Klinik Kardioloji*, 2.baskı, Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2002; 761-765.
19. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, and Fazio S. Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction on the Heart. *Ann Intern Med* 2002; 137: 904-914.
20. Hawkins BR, Cheah PS, Dawkins RL, Whittingham S, Burger HG, Patel Y. Diagnostic significance of thyroid microsomal antibodies in randomly selected population. *Lancet* 1980; 2: 1057-9.
21. Geul KW, van Sluisveld IL, Grobbee DE, Docter R, de Bruyn AM, Hooykaas H. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: associations with serum lipids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 275-80.
22. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F. The incidence of thyroid disorders in the community: a twentyyear follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.
23. Samuels MH. Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid* 1998; 8: 803-13.
24. Alagöl MF. Subklinik tiroid hastalıkları. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*, Özata M, Yöner A. 1.Baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2006; 203-208.
25. Chonchol M, Lippi G, Salvagno G, Zoppini G, Muggeo M, Targher G. Prevalence of Subclinical hypothyroidism in Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* April 2008; 1-5.
26. Hoffmann CJ and Brown TT. Thyroid Function Abnormalities in HIV-Infected Patients. *Clinical Infectious Disease* 2007; 45: 488-94.
27. AJJ Abdulla and Y Chan. Subclinical hypothyroidism in erderly patients. *Reviews in Clinical Gerontology* 1998; 8: 269-273.
28. Mazokopakis EE, Karefilakis CM, Tsartsalis AN, Milkas AN, Starakis IK. Exemestane- Induced Subclinical Hypothyroidism: A Case Report. *Clinical Drug Investigation* 2008; 28(10): 669-671.
29. Pallavi R, Shanker MN, Mathu MT, Bashir A. Valproat-Induced Subclinical Hypothyroidism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20: 1.

30. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, 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.
31. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, Dore CJ, Finer N. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002; 112: 348-354.
32. Biondi B and Cooper DS. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocrine Reviews* 2008; 29(1):76-131.
33. Lindeman RD, Schade DS, LaRue A, Romero LJ, Liang HC, Baumgartner RN, Koehler KM, Garner PJ. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 703-709.
34. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nytnes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological Function and Symptoms in Subjects with Subclinical Hypothyroidism and the Effect of Thyroxine Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 145-153.
35. Baldini IM, Vita A, Mauri MC, Amodei V, Carrisi M, Bravin S, Cantalamessa L. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997;21: 925-935. 64
36. 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: 573-581.
37. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Pruneti CA, Pucci E, Luisi M, Baschieri L. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Investig* 1993; 71: 367-371.
38. Zhu DF, Wang ZX, Zhang DR, Pan ZL, He S, Hu XP, Chen XC, Zhou JN. fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain* 2006; 129:2923-2930.
39. Ross DS. Subclinical hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RU (eds) *Werner and Ingbar's the thyroid*, Eight Edition, Lippincott- Williams&Wilkins, New York, 2000, p:1001-1006.
40. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2993- 3001.
41. Michalopoulou G, Alevizaki M, Pipingos G. High serum cholesterol levels in persons with 'high normal' TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 141-145.

42. Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Seidell JC, Blokstra A, Smelt AH. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol* 1999; 50: 217-220.
43. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2004; 2: 351-355.
44. Bakker SJL, Ter Matten JC, Popp-Snijders C, Slaets JJP, Heine RJ. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1206-1211.
45. Caraccio N, Ferrarini E and Monzani F. Lipoprotein Profile in Subclinical Hypothyroidism: Response to Levothyroxine Replacement, a Randomized Placebo-Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87(4): 1533-1538.
46. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated CRP levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1000-1006.
47. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-278.
48. Ladenson PW. Thyrotoxicosis and the heart: something old and something new [Editorial]. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77: 332-333.
49. Ross DS. Subclinical hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1996: 1010-5.
50. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet*. 2001; 358: 861-865. 65
51. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005; 28; 165(21): 2460-2466.
52. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119 (7): 541-551
53. Ochs N, Reto R, Bauer DC, Nanchen D, Gusekloo J, Cornuz J, Rodondi N. Meta-analysis: Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk for Coronary Heart Disease and Mortality. *Ann Intern Med* 2008; 148: 832-845.

54. Asvold BO, Bjrgro T, Nilsen TI, Gunnel D, Vatten LJ. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease: the HUNT study. *Arch Intern Med* 2008; 28; 168(8): 855-860.
55. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, Bone F, Lombardi G, Sacca L. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999; 84(6): 2064-2068.
56. Fatourech V. Subclinical Hypothyroidism: An Update for Primary Care Physicians. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(1): 65-71.
57. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984; 101:18-24.
58. Monzani F, Caraccio N, DelGuerra P. Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effect of L-T4 replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 237-242
59. Meier C, Staub JJ, Roth CB. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a doubleblind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4860-4866.
60. Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah ÁN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidi. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; issue:3.
61. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-555.