



**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SUBKLİNİK TİROİD DİSFONKSİYONU OLAN HASTALARDA  
UYKU KALİTESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Muhammed YALÇIN**

**Malatya– 2017**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SUBKLİNİK TİROİD DİSFONKSİYONU OLAN HASTALARDA  
UYKU KALİTESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Muhammed YALÇIN  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN**

**Malatya-2017**

## TEŐEKKÖRLER

Bu çalışmanın hazırlanmasındaki katkılarından dolayı danışman hocam Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN'e, istatistiklerdeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Saim YOLOĞLU'na, hiç bir fedakarlıktan kaçınmayarak bugünlere gelmemde en büyük katkıları olan aileme, her daim desteğini benden esirgemeyen eőim Dr. Nevra YALÇIN'a, asistanlığım boyunca hep yanımda hissettiğim değerli asistan arkadaşlarıma, dahiliye uzmanlık eğitim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım baőtta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof Dr. Emin Tamer ELKIRAN baőtta olmak üzere tüm değerli hocalarıma teőekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Amaç:** Tiroid hormonları vücut metabolizmasının önemli düzenleyicilerindendir. Subklinik tiroid hastalıklarına erişkinlerde sıklıkla rastlanılmaktadır ve tanısı laboratuvar tetkikleri ile kolayca konulmaktadır. Uyku bozuklukları da erişkinlerde oldukça sık görülmekte ve zaman zaman yaşamı tehdit eden sonuçlar doğurmaktadır. Ancak literatürde subklinik tiroid hastalıkları ve uyku bozuklukları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada subklinik tiroid hastalığı tanısı almış bireylerin uyku kalitesinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Materyal metod:** Çalışmada tiroid polikliniğine başvurmuş ötiroid ve subklinik tiroid hastalığı olan 141 bireyin; cinsiyet, yaş, kilo, BMI, Anti-TPO düzeyleri, TSH düzeyleri ve ft4 düzeyleri incelendi. Bu hastalara; subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, habitüel uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz fonksiyonları olmak üzere 7 ana başlıkta sorulan sorular ile uyku kalitesini değerlendiren (PSQI) bir anket uygulandı ve skor ortalamaları kaydedildi. Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS For Windows Version 18.0 yazılımı kullanıldı.

**Bulgular:** Ötiroid ve subklinik tiroid disfonksiyonu olan 101 kadın, 40 erkek hasta olmak üzere toplam 141 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması  $42.8 \pm 14.5$ 'ti. Subklinik hipotiroidili hasta grubunda 46 kadın, 18 erkek olmak üzere 64 hasta vardı ve yaş ortalaması  $42.3 \pm 14.2$ 'di. Subklinik hipertiroidili hasta grubunda 29 kadın, 13 erkek olmak üzere 42 hasta vardı ve yaş ortalaması  $44.6 \pm 16.05$ 'ti. Kontrol grubuna (ötiroid) 26' sı kadın, 9'u erkek olmak üzere 35 birey alındı ve yaş ortalaması  $41.8 \pm 13.1$ 'di. Ötiroid grubun PSQI skor ortalaması  $4.5 \pm 1.8$ , subklinik hipotiroidi grubunun PSQI skor ortalaması  $7.6 \pm 3.7$  ve subklinik hipertiroidi grubunun PSQI skor ortalaması  $8.2 \pm 4.4$  idi. Bu hastaların cinsiyet, yaş, BMI, Anti-TPO düzeyi açısından PSQI skor ortalaması ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. TSH ve ft4 düzeyi açısından PSQI skor ortalaması ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Subklinik tiroid hastalığı olan grup ile ötiroid (kontrol) grubun PSQI skor ortalaması açısından anlamlı farklılık vardı ve subklinik tiroid hastalığı olan grubun PSQI skor ortalaması ötiroid gruba göre yüksekti. Ama subklinik hipotiroidi ile

subklinik hipertiroidi grubu arasında PSQI skor ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları subklinik tiroid hastalıklarının uyku kalitesini olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir.



## ABSTRACT

**Aim:** Thyroid hormones are important regulators of body metabolism. Subclinical thyroid diseases are frequently encountered in adults and the diagnosis is easily made by laboratory tests. Sleep disturbances are also common in adults and occasionally have life-threatening consequences. However, studies investigating the relationship between subclinical thyroid diseases and sleep disorders are limited in the literature. In this study, we aimed to evaluate the sleep quality in patients with subclinical thyroid disease.

**Material and Method :** Gender, age, weight, BMI, Anti-TPO levels, TSH levels and fT4 levels of 141 patients with euthyroidism and subclinical thyroid disease referred to the thyroid polyclinic were studied. The PSQI questionnaire was applied to 7 main topics including sleep quality, sleep delay, sleep duration, sleep activity, sleep disorders, sleep medication use and daily functions and score averages recorded. Windows SPSS for Windows Version 18.0 software was used for statistical evaluation of our research data.

**Result:** The mean age of the patients was  $42.8 \pm 14.5$ . In the subclinical hypothyroid patient group, there are 64 patients (46 females, 18 males) and the mean age was  $42.3 \pm 14.2$ . In the subclinical hyperthyroid patient group, there were 42 patients (29 females, 13 males) and the mean age was  $44.6 \pm 16.05$ . In the control group (euthyroid), 35 individuals, 26 female and 9 male, were taken and the mean age was  $41.8 \pm 13.1$ . PSQI score averaged  $4.5 \pm 1.8$  for euthyroid group, PSQI score averaged for subclinical hypothyroid and subclinical hyperthyroid were  $7.6 \pm 3.7$  and  $8.2 \pm 4.4$  respectively. There was no statistically significant difference in the PSQI score as regards to gender, age, BMI, Anti-TPO level. There was a statistically significant difference in mean PSQI score as regards to TSH and fT4 levels. There was a significant difference between the group with subclinical thyroid disease and the PSQI score of the euthyroid (control) group and group with subclinical thyroid disease PSQI score averaged higher than euthyroid group. However, no statistically significant difference was found between the subclinical hypothyroidism and the subclinical hyperthyroidism group in terms of PSQI score averages.

**Conclusion:** The results of our study indicate that subclinical thyroid disease affects sleep quality negatively.



# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
ŞEKİLLER.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tarihçe .....	3
2.2 Tiroid Bezi Embriyolojisi .....	3
2.3 Anatomi Ve Histoloji.....	3
2.4 Tiroid hormon sentezi.....	4
2.5Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması.....	7
2.6Tiroid Hormonlarının Biyolojik Etkileri.....	9
2.6.1 Karbonhidrat Metabolizmasına Etkisi .....	9
2.6.2 Lipit Metabolizmasına Etkisi.....	9
2.6.3 Bazal Metabolizma Üzerine Etkisi .....	9
2.6.4 Vitamin Metabolizmasına Etkisi.....	10
2.6.5 Sinir Sistemine Etkisi.....	10
2.6.6 Solunum Sistemine Etkisi .....	10
2.6.7 Gastrointestinal Sisteme Etkisi .....	10
2.6.8 Kas ve Kemik Sistemi Üzerine Etkisi.....	10
2.6.9 Sempatik Sinir Sistemi ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi .....	11
2.6.10 Hemapoetik Etkiler .....	11
2.6.11 Seksüel Fonksiyonlara Etkisi.....	12



2.6.12 Büyüme Gelişme Üzerine Etkileri .....	12
2.6.13 Diğer Endokrin Bezlere Etkisi .....	12
2.7 Tiroid Hormon Sekresyonunun Düzenlenmesi.....	12
2.8 Tiroid Hormon Disfonksiyonu.....	13
2.8.1 Aşikar Hipotiroidi .....	13
2.8.2 Aşikar Hipertiroidi .....	14
2.8.3 Subklinik Hipertiroidi .....	17
2.8.4 Subklinik Hipotiroidi .....	18
2.9 Uyku Tanımı ve Fizyolojisi .....	19
3. MATERYAL VE METOD.....	21
3.1 Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi.....	21
3.2 İstatistiksel Değerlendirme .....	25
4. BULGULAR.....	26
5.TARTIŞMA.....	40
KAYNAKÇA.....	46

## ŞEKİLLER

Şekil 1: Tiroid Bezi Anatomisi .....	4
Şekil 1a: Tiroid Folikülü.....	4
Şekil 2: Tiroid Hormon Sentezi ve Salınımı .....	7
Şekil 3: Tiroid Hormonlarının Genomik Etki Mekanizması .....	8
Şekil 4: Tiroid Hormonlarının Nongenomik Etki Mekanizması.....	8



## TABLolar LİSTESİ

Tablo-1 Hipertiroidi Nedenleri .....	15
Tablo:2 Hastaların demografik dağılımı.....	21
Tablo:3Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği.....	23
Tablo:4 Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeğinin Değerlendirilmesi .....	24
Tablo:5 Subklinik hipotiroidi grubu, subklinik hipertiroidi grubu ve ötiroid grubun yaş, kilo, BMI ve cinsiyet karşılaştırılması .....	26
Tablo:6 Ötiroidi grubu, subklinik hipotiroidi grubu ve subklinik hipertiroidi grubun TSH, fT4 ve ANTi-TPO düzeylerinin karşılaştırılması .....	27
Tablo:7 Ötiroidi grubu,subklinik hipotiroidi ve subklinikhipertiroidi grubun TSH ve fT4 ortalama değerlerin karşılaştırılması .....	27
Tablo:8 Ötiroidi grubu,subklinik hipotiroidi grubu ve subklinik hipertiroidi grubun PSQI düzeylerinin karşılaştırılması .....	32
Tablo:9 Ötiroidi grubu,subklinik hipotiroidi grubu ve subklinik hipertiroidi grubun PSQI ortalamalarının karşılaştırılması .....	32
Tablo:10 Cinsiyet, yaş, BMI, ANTi-TPO, TSH, fT4 düzeylerine göre PSQI ortalamalarının karşılaştırılması .....	34
Tablo:11TSH düzeylerine göre PSQI ortalamalarının karşılaştırılması .....	35
Tablo:12 fT4 düzeylerine göre PSQI ortalamalarının karşılaştırılması .....	36

## GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik:1 Ötiroidi grubu, subklinik hipotiroidi grubu ve subklinik hipertiroidi grubu TSH düzeyleri .....	29
Grafik:2 Ötiroidi grubu, subklinik hipotiroidi grubu ve subklinik hipertiroidi grubu ft4 düzeyleri .....	29
Grafik:3 Ötiroidi grubu, subklinik hipotiroidi grubu ve subklinik hipertiroidi grubu ANTİ-TPO düzeyleri .....	30
Grafik:4 Ötiroidi grubu, subklinik hipotiroidi grubu ve subklinik hipertiroidi grubu yaş düzeyleri .....	30
Grafik:5 Ötiroidi grubu, subklinik hipotiroidi grubu ve subklinik hipertiroidi grubu kilo düzeyleri .....	31
Grafik:6 Ötiroidi grubu, subklinik hipotiroidi grubu ve subklinik hipertiroidi grubu BMI düzeyleri .....	31
Grafik:7 Ötiroidi grubu, subklinik hipotiroidi grubu ve subklinik hipertiroidi grubu PSQI ortalamaları .....	33
Grafik:8 Cinsiyete göre PSQI ortalaması .....	37
Grafik:9 Yaşa göre PSQI ortalaması .....	37
Grafik:10 BMI göre PSQI ortalaması .....	38
Grafik:11 ANTİ-TPO göre PSQI ortalaması .....	38
Grafik:12 TSH göre PSQI ortalaması .....	39
Grafik:13 ft4 göre PSQI ortalaması .....	39

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Subklinik tiroid hastalığı, orta yaş ve yaşlılarda sık görülen bir hastalıktır ve laboratuvar sonuçları ile kolayca tespit edilir. Hastalarda subklinik tiroid hastalığının semptomları kimi zaman vardır; kimi zaman da yoktur. Subklinik hipotiroidizm, fT<sub>4</sub> ve fT<sub>3</sub> düzeyleri normal aralıkta iken serum TSH düzeyinde artış ile tanımlanır. Görülme sıklığı %4 civarındadır. Sıklığı yaşla birlikte artmakta ve 60 yaş üzeri kadınlarda % 20'lere ulaşmaktadır. Hastaların yaklaşık % 5'i her yıl klinik hipotiroidizme ilerlemektedir. Subklinik hipertiroidizm; fT<sub>4</sub> ve fT<sub>3</sub> düzeyleri normal iken, TSH düzeyinin normalin altında (TSH <0.5 mIU/L) olduğu durumdur. Subklinik hipertiroidizmin en sık nedeni tiroid hastalıklarında kullanılan levotiroksin tedavisidir. Subklinik tiroid disfonksiyonunun tedavi edilmemesi durumunda kardiyak disfonksiyon, solunum sistemi problemleri, nöropsikiyatrik semptomlar, hemostatik problemler ortaya çıkabilecek sonuçlar arasındadır. <sup>(1-4)</sup>

Uyku geri döndürülebilen bir bilinçsizlik hali olmasının yanında, sadece vücudun dinlenmesini sağlayan bir hareketsizlik hali değil, bütün vücudu yaşama yeniden hazırlayan aktif bir yenilenme dönemidir.<sup>(5)</sup> Uyku, bireylerin yaşam kalitesini etkileyen temel ve vazgeçilmez günlük yaşam aktivitelerinden biri olup fizyolojik, psikolojik ve sosyal boyutları olan bir kavramdır.<sup>(6)</sup> İnsanın temel gereksinimlerinden biri olan uyku, tüm yaşlarda sağlık ve yaşam kalitesi için önemlidir<sup>(7)</sup>. Fiziksel büyümenin ve akademik performansın güçlendirilmesinde uyku temel unsurdur. Uyku yoksunluğunun, kişilerin gündüz uyku hali ve dikkatsiz davranışlarını arttırdığı görülmüştür.

Uyku kalitesi; bireyin uyandıktan sonra kendini zinde, formda ve yeni bir güne hazır hissetmesidir. Uyku kalitesi; yaşam stili, çevresel faktörler, iş, sosyal yaşam, ekonomik durum, genel sağlık durumu ve stres gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir<sup>(8,9)</sup>. Özellikle yurtiçi yayınlarda subklinik tiroid hastalığı olan erişkinlerde, uyku kalitesi ve bu değişkeni ölçülebilir bir çalışmaya

rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamız, subklinik tiroid hastalığı olan erişkinlerde uyku kalitesini belirlemek amacıyla yapılmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Antik Yunan Dili'nde 'kalkan şekilli' anlamına gelen "thyreoides" kelimesinden köken alır. Tiroid bezinin ikinci yüzyılda ilk olarak Galen tarafından tarif edildiği, tiroid isminin ise 1650'li yıllarda Thomas Wharton tarafından kullanıldığı bilinmektedir. Tiroid bezinin hormon salgıladığı 1836 yılında King tarafından dile getirilmiş, tiroid hücresinin tanımlanması ise ilk kez Gosselin tarafından yapılmıştır. Bir tiroid disfonksiyonu olan hipertiroidi Pary, Graves ve Basedow tarafından ard arda tanımlanmıştır.<sup>(10)</sup>

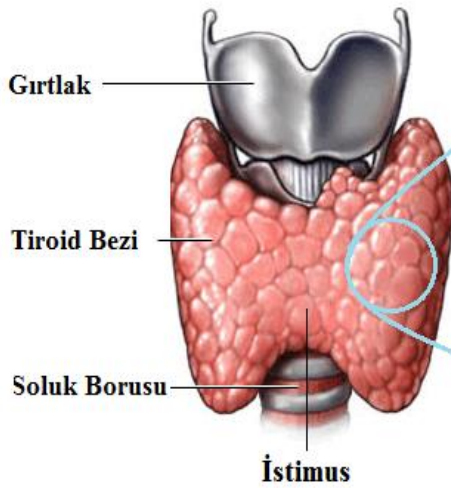
### 2.2 Tiroid Bezi Embriyolojisi

Tiroid bezinin gelişimi gebeliğin birinci ayında başlar. Dil kökünden doğan tiroglossal kanaldan köken alır. Piramidal lob tiroglossal kanalın kalıntısıdır. Bezin kökeni foramen Cecum olarak dil kökünde belirlidir. Buradan çıkan kanal aşağı doğru ilerleyerek tiroid bezini oluşturur.<sup>(11)</sup>

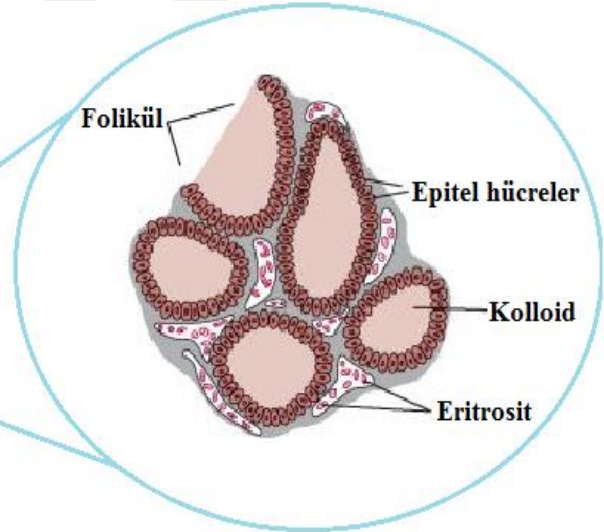
### 2.3 Anatomi ve Histoloji

Tiroid bezi boynun önünde, at nalı şeklinde (şekil:1) iki yan lobu ve bunları birleştiren bir isthmusu bulunan bir salgı bezidir. Tiroid isthmusunun üst kenarı krikoid kıkırdağının hemen altında, tiroid lobları ise tiroid kıkırdağının alt bölümüne tutunmuştur. Normal bir tiroid bezinin ağırlığı 10-20 gramdır. Her bir 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. Tiroide olan kan akım hızı ortalama 5 mL/gr/dak'dır. Tiroid bezi dakikada kendi ağırlığının beş katı kadar kan akımına sahiptir.<sup>(11)</sup> Tiroidin innervasyonu servikal ganglionlardan çıkan sempatik ve vagustan çıkan parasempatik sinirlerle olur.<sup>(14-16)</sup> Tiroid bezi yaklaşık 20-30 milyon folikülden meydana gelir.<sup>(12-13-15-16)</sup> Her bir folikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çevreleyen saran tek katlı kübik epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan

oluşur (Şekil-1a). Tiroid bezinde esas olarak 3 tip hücre vardır. Bunlar; folikül hücresi (tiroisit), oksifilik hücreler (Askanazy hücresi, onkosit, Hürthle hücresi) ve parafoliküler hücrelerdir. Folikül hücresi ve oksifilik hücreler hem foliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan hücreler iken parafoliküler hücreler (C hücreleri) bazal membranla temas halinde olan ancak lümene teması olmayan hücrelerdir. Tiroid hormonlarının yapımı ve salınmasından sorumlu olan hücre folikül hücresidir ve tiroid stimüle edici hormon (TSH)'un etkisi altındadır. Oksifilik hücreler çok miktarda serotonin toplamaktadır ve tiroid hormonlarının prekürsörü olan tiroglobulini sentezleyebilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi esas olarak kalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur.<sup>(13-15-16)</sup>



Şekil-1



Şekil-1a

## 2.4 Tiroid hormon sentezi

Fetüsün tiroid bezi, gebeliğin 10. haftasında iyodu konsantre ve organifiye etme yeteneği kazanır ve FT4 üretmeye başlar. Hipofiz-tiroid aksı da bu sıralarda olgunlaşmaya başlayarak gebeliğin 2. trimesterinde olgunlaşmasını sürdürür. FT4 ve TSH 10. haftadan itibaren kanda saptanır ve 2. trimesterde artmaya devam eder. Fetüsün hipotalamusunun olgunlaşmasıyla (tirotropin salgılatan hormon) TRH sekresyonu başlar ve TSH salgılanmasını uyarır. Fetüsün hipofiz-tiroid aksı anneden



bağımsız çalışan fonksiyonel bir ünite şeklindedir. Maternal TRH plasentayı geçebilirse de, maternal TSH'nın ve maternal fT4'ün plasentayı geçişi çok düşük düzeydedir. Fetal fT3 2. trimesterden itibaren fetal kanda saptanabilir, doğuma kadar düzeyi düşük kalır. Fetüsün kullandığı asıl tiroid hormonu fT4'tür.<sup>(17)</sup>

Hipotalamustan TRH ve hipofiz bezinden TSH salgılanması tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ilk basamakları oluşturur. TSH hipofizin antero-medial bölgesinden pulsatil olarak diurnal şekilde salgılanır. 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.<sup>(19)</sup>

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.<sup>(19-20)</sup>

fT4'ün tamamı, fT3'ün % 13'ü tiroid bezi tarafından salgılanır. fT3'ün geriye kalanı periferik dokulardan T4'ün deiyodinasyonu ile oluşur.<sup>(18-20)</sup> Tiroid ven akımında az miktarda reverse triiyodotironin (rT3) bulunur. T3 ve T4 aktifken, rT3 inaktiftir.<sup>(20)</sup> Triiyodotironin, tiroksinden 4 kat daha güçlüdür fakat yarı ömrü daha kısadır.<sup>(18)</sup>

TG (tiroglobulin) tiroid hücreleri tarafından sentezlenir ve egzozitoz ile follikül içine salgılanır. T4 ve T3 salgılanıncaya kadar kolloid içinde (tiroglobulin) TG'ne 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.(şekil-2) İnsan tiroidi günde yaklaşık olarak 80 mikrogram T4, 4 mikrogram T3 ve 2 mikrogram rT3 salgılar.<sup>(20)</sup>

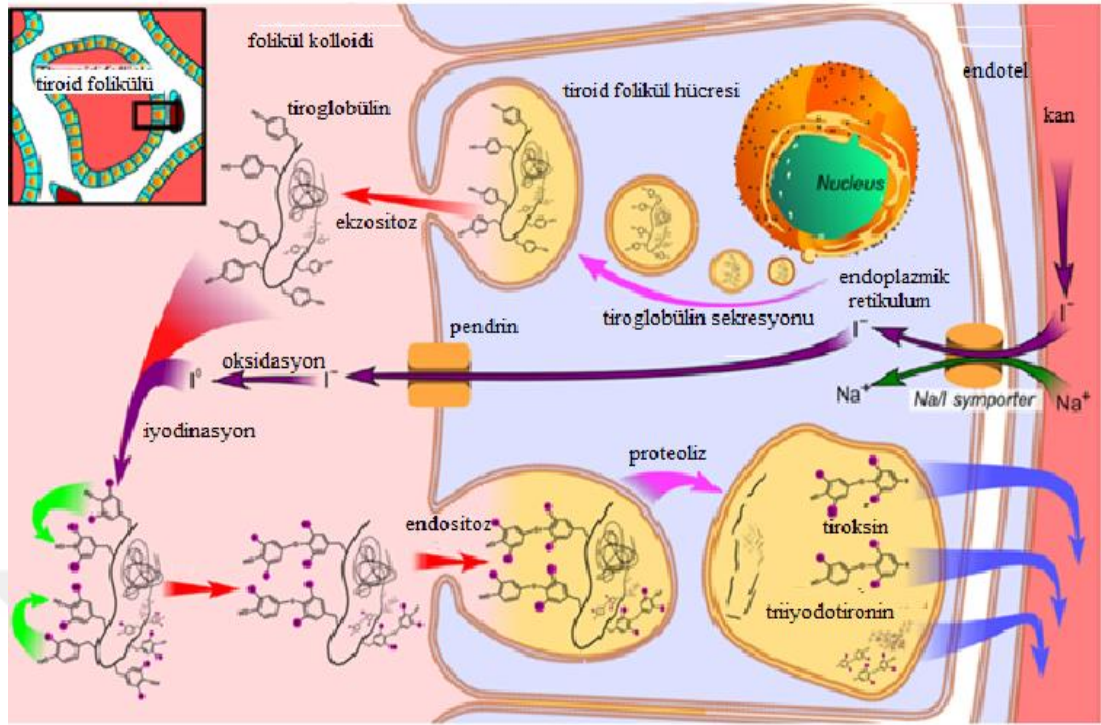
Tiroid hormonları salgılandıktan sonra dolaşımda proteinlere bağlanır.

Bunlar; albumin, TBPA (tiroksin bağlayan prealbumin), TBG (tiroksin bağlayan globulin)'dir. Fizyolojik koşullarda tiroksin bağlanma afinitesi en yüksek olan TBG'dir. Dolayısıyla dolaşımdaki T<sub>4</sub>'ün çoğu TBG'e bağlıdır. Daha az oranda TBPA ve albumine bağlanmıştır.<sup>(18-20)</sup> Triiyodotironin ise % 99,8 oranında proteinlere bağlıdır (% 46'sı TBG'e, % 53'ü albumine, % 1'i TBPA'ye bağlanır). rT<sub>3</sub> de TBG'e bağlanır.<sup>(20)</sup>

TBG düzeyini arttıran nedenler arasında gebelik, klofibrat, trankilizanlar, eroin kullanımı sayılmaktadır. TBG düzeyini azaltan nedenler arasında ise glukokortikoidler, androjenler, danazol, L-asparajinaz kullanımı vardır. TBG arttığında total tiroid hormon düzeyi artar, dolaşımdaki serbest tiroid hormon düzeyleri azalır. Bunun sonucunda negatif feed-back yolu ile TSH düzeyi artarak dolaşımdaki serbest tiroid hormon düzeyi tekrar normal düzeye ulaşır. Sonuç olarak hasta, ötiroid halde kalır. TBG düzeyinin azaldığı durumlardada tersi fizyolojik olaylar geçerlidir.<sup>(20)</sup>

Tiroid hormonları karaciğer ve böbrekler başta olmak üzere birçok dokuda deiyodine edilir. Erişkin insanlarda tiroksinin % 33'ü triiyodotironine, % 45'i rT<sub>3</sub>'e dönüşür. Dolaşımdaki rT<sub>3</sub>'ün % 5'i tiroid tarafından salgılanırken, % 95'i tiroksinin deiyodinasyonu ile oluşur. Deiyodinasyon 2 farklı enzimle olur. T<sub>3</sub> oluşumunu sağlayan 5-deiyodinaz ve rT<sub>3</sub> oluşumunu sağlayan 5-deiyodinazdır. 5-deiyodinaz ayrıca rT<sub>3</sub>'ün T<sub>2</sub>'ye (diiodotironin) dönüşümünü sağlar.<sup>(18-20)</sup>

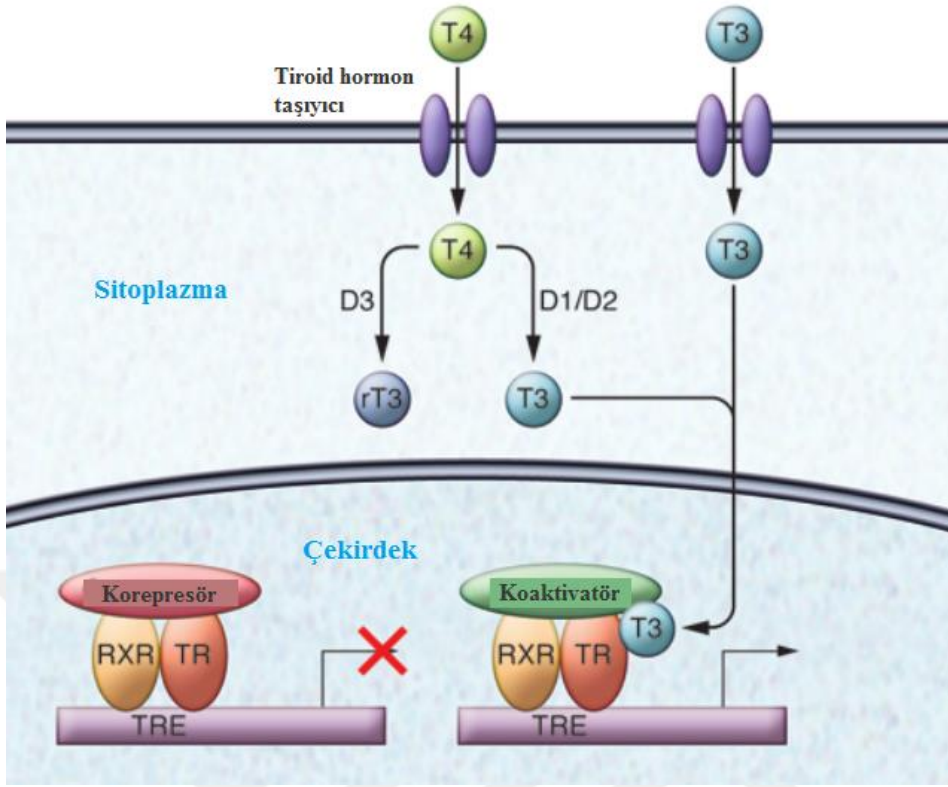
Birçok durumda 5-deiyodinaz inhibe olur. Bu enzimin inhibe olmasıyla T<sub>3</sub> miktarı azalırken, rT<sub>3</sub> miktarı artar. T<sub>3</sub> miktarını, 5-deiyodinaz enzimini inhibe ederek azaltan nedenler; yanıklar, travma, ilerlemiş kanser, siroz, böbrek yetersizliği, miyokard infarktüsü, ateşli hastalıklar ve açlıktır. T<sub>3</sub> azalmasıyla bazal metabolizma hızı azalır ve protein yıkımı korunur.<sup>(20)</sup>



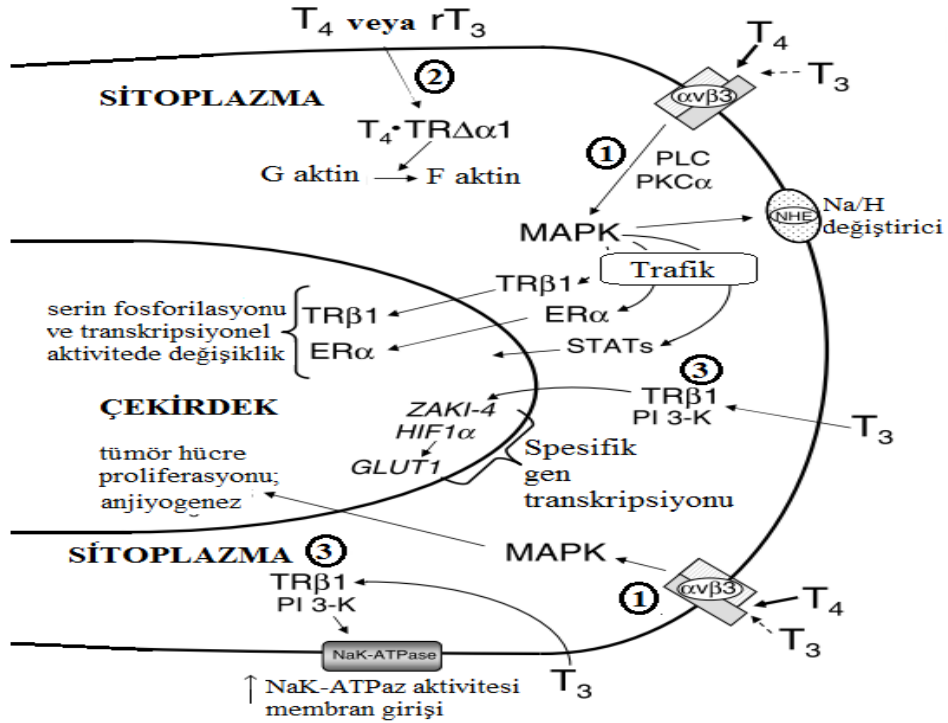
Şekil-2 Tiroid hormon sentezi ve salınımı

## 2.5. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması

Tiroid hormonlarının gen ve non-gen mekanizmayla etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Nükleer bir mekanizma olan genomik mekanizma, hormonun hücre içine girişini gerektiren bir mekanizmadır (Şekil-3). Bu mekanizmada T3 hormonu, hücre çekirdeğindeki reseptörleri ile kompleks oluşturmuş halde özgül DNA bölgelerine bağlanarak gen ekspresyonu üzerinden etki eder (T4 de nükleer T reseptör aracılığıyla aktivasyon gösterebilir ancak T4'ün reseptöre affinitesi T3'ünkinden çok daha düşük olduğundan T3, T reseptörünün doğal ligandı niteliğindedir. Nongenomik mekanizmada ise tiroid hormonunun, hücre yüzeyindeki veya sitoplazmadaki reseptörlere bağlanarak etki gösterdiği bildirilmektedir. Bu mekanizmada T4 ve rT3'ün de aktif rol oynadığı ifade edilmektedir.<sup>(21-22-23)</sup>



Şekil-3 Tiroid hormonlarının genomik etki mekanizması



Şekil-4 Tiroid hormonlarının nongenomik etki mekanizması

## **2.6 Tiroid Hormonlarının Biyolojik Etkileri**

Tiroid hormonları; büyüme, gelişme, enerji tüketiminin kontrolü, termogenez ve cinsel olgunlaşma için vazgeçilmezdir. Bu hormonlar özellikle iskelet ve fetal beyin gelişiminde kritik rol üstlenmekte olup intrauterin eksiklikleri mental retardasyona ve cüceliğe neden olur. Metabolik hızı arttırıcıdır<sup>(23-24)</sup>Tiroid hormon salgısının artmasıyla metabolizma hızının %60-100 oranında artabildiği, salgının ortadan kalkmasıyla hızın normal haldeki %40'ının altına düştüğü ifade edilmektedir.<sup>(24)</sup>

### **2.6.1 Karbonhidrat Metabolizmasına Etkisi**

Gastrointestinal kanaldan glikoz emilimini arttırır. Glikoliz ve glikojenolizi arttırır. Glikozun hücreler tarafından kullanımını arttırır. İnsülin salınımının artışına yol açar. Hipertiroidizmde karbohidrat alımından sonra kan glikoz düzeyi önce artar daha sonra insülin etkisiyle azalır. Hipotiroidizmde ise karbohidrat metabolizması yavaşlayarak glukozun depolanması artar, insülin salgısı da azalır.<sup>(17-18-20)</sup>

### **2.6.2 Lipit Metabolizmasına Etkisi**

Yağ dokusunu mobilize ederek kanda serbest yağ asitlerinin artışına neden olur. Aynı zamanda serbest yağ asitlerinin hücreler tarafından kullanılmasını sağlar. Karaciğerde LDL reseptör sayısını arttırarak kan kolesterol seviyesinin azalmasına neden olur. Kolesterol dışında kan fosfolipid ve trigliserit seviyesini azaltır. Ayrıca beta-lipoprotein degradasyonunu arttırır. Buna karşılık tiroid salgısının azalması kolesterol, fosfolipid ve trigliserid konsantrasyonlarını arttırır ve hemen daima karaciğer yağlanması yol açar. Uzun süren hipotiroidizmde kanda lipidlerin ileri derecede artması ağır aterosklerozla birlikte dir.<sup>(17-18-20)</sup>

### **2.6.3 Bazal Metabolizma Üzerine Etkisi**

Tiroid hormonu beyin, retina, dalak, testis, akciğer, uterus, adenohipofiz dışında vücudun büyük kısmında metabolizma hızını arttırır. 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.<sup>(18)</sup>

#### **2.6.4 Vitamin Metabolizmasına Etkisi**

Tiroid hormonları birçok enzim miktarını ve aktivitesini arttırdığı için, hipertiroidide bu enzimlerde kofaktör olarak rol alan vitaminlerde eksiklik görülür. Hipotiroidizmde ise enzim miktarı ve aktivitesi azaldığından, vitamin ihtiyacı da azalır.<sup>(18-20)</sup>

#### **2.6.5 Sinir Sistemine Etkisi**

Tiroid hormonları ileri derecede sinirlilik, anksiyete veya paronaya gibi psikonörotik davranışlara sebep olurken, hipotiroidide ise aşırı uyku hali karakteristiktir ve depresyona meyil olabilir.<sup>(18)</sup>

#### **2.6.6 Solunum Sistemine Etkisi**

Tiroid hormonu, metabolizma artışı sonucu O<sub>2</sub> tüketimini ve CO<sub>2</sub> üretimini artırır. Bunların sonucunda solunum sıklığı ve derinliği artar. Hipotiridide ise bunun tersi gözlenir. Özellikle şiddetli hipotiroidide hipoventilasyon oluşur.<sup>(17-18)</sup>

#### **2.6.7 Gastrointestinal Sisteme Etkisi**

Tiroid hormonları iştah, sindirim sekresyonlarının ve motilitenin artışına neden olur. Diyare görülebilir. Ancak tiroid hormonlarının azalmaları halinde motilitede azalma ve dolayısıyla konstipasyon görülür.<sup>(17-18)</sup>

#### **2.6.8 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.<sup>(18)</sup>

Hipertroidizmde osteoklastik kemik formasyonunda artış, remodelingde

hızlanma, trabeküler kemik hacminde azalma ve osteoporoz ve kırık riskinde artmaya yol açmaktadır. Hipotroidide ise kemik döngüsü azalmakta, trabeküler kemik kitlesi ve korteks kalınlığı artmaktadır.<sup>(25)</sup>

### **2.6.9 Sempatik Sinir Sistemi ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi**

Tiroid hormonları bazı dokuların katekolaminlere olan hassasiyetini ve etkilerini potansiyalize eder. Bunu dokulardaki katekolamin reseptörlerini artırarak gerçekleştirirler. Tiroid hormonlarının etkisiyle kalpteki beta reseptör sayısı çoğalarak 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.<sup>(17-18)</sup>

Tiroid hormonunun azaldığı durumlarda ise, katekolamin reseptörleri ve kalpteki beta reseptör sayısı azaldığından, kalbin kontraktilite hızı azalır, sistolik basınç azalarak diastolik basınç artar. Doku metabolizması azaldığından, O<sub>2</sub> tüketimi azalır, dokulara giden kan akımı yavaşlayarak vücut ısısı azalır.<sup>(18)</sup>

### **2.6.10 Hemapoetik 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, hipotroidide eritropoezde azalma olur ve anemi görülebilir.<sup>(25)</sup>

### **2.6.11 Seksüel Fonksiyonlara Etkisi**

Hipotiroidizm, erkeklerde; impotans, libido azalması, kadınlarda; oligomenore, amenore, polimenore gibi bozukluklara yol açar. Fertilité azalmış ve düşük insidansı artmıştır. Prolaktin düzeylerindeki orta derecede artış galaktoreye yol açtığı gibi, libido azlığı ve infertiliteye katkıda bulunur.<sup>(18)</sup>

### **2.6.12 Büyüme Gelişme Üzerine Etkileri**

Tiroid hormonları postnatal dönemin ilk birkaç yılında beyin 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 GH (büyüme hormonu) etkileri için tiroid hormonu gerektiğinden büyüme önemli ölçüde geri kalır. Hipotiroidili çocuklarda büyüme hızı gerilemiştir.<sup>(18)</sup>

### **2.6.13 Diğer Endokrin Bezlere Etkisi**

Kortizol yapımı ve klerensi tiroid hormonlarının etkisi ile artar, fakat plazma kortizol düzeyleri değişmez. Ayrıca PTH (paratiroid hormon) etkisinde artma, prolaktin düzeyinde artma olabilir.<sup>(19)</sup>

## **2.7 Tiroid Hormon Sekresyonunun Düzenlenmesi**

Tiroid fonksiyonu primer olarak hipofizden salgılanan TSH tarafından düzenlenir. TSH sekresyonu hipotalamustan salgılanan TRH tarafından artırılır. TSH, tiroid bezinden serbest T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> sekresyonunu artırır. Dolaşımdaki serbest T<sub>3</sub> ve serbest T<sub>4</sub> ile TSH sekresyonu arasında negatif feedback ilişkisi vardır. TSH sekresyonu stresle de inhibe olur. TSH soğukta artar ve sıcakta azalır. Dopamin, somatostatin, glukokortikoidler TSH sekresyonunu inhibe etmektedir.<sup>(20-21)</sup>



## 2.8 Tiroid Hormon Disfonksiyonu

Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde genellikle kullanılan testler TSH , fT4 ve fT3'dür. TSH düzeyi tiroid fonksiyonlarının iyi bir göstergesidir.<sup>(23-24)</sup>

### 2.8.1 Aşık Hipotiroidi

Sık karşılaşılan bulgular soğuk intoleransı, depresyon, kuru cilt, yorgunluk, eklem ağrıları, menstrüel düzensizlikler, kabızlık, mental yeteneklerde azalma, kas krampları, güçsüzlük, uykuya meyil ve kilo artışıdır. Fizik muayenede guatr saptanabilir veya palpable bir gland yoktur, bradikardi, ödem, kuru ve kırılabilir saç, hipo veya hipertansiyon, derin tendon reflekslerinde azalma ve yavaş konuşma gözlemlenebilir<sup>(26-27)</sup>.

Yüksek TSH ve düşük T4 hipotiroidiyi destekler. Hipotalamik veya hipofizer kökenli hipotiroidilerde düşük tespit edilen T4 değerine; düşük, normal ya da beklendiği kadar yükselmemiş TSH değerlerinin eşlik ettiği görülebilir.<sup>(26)</sup> Özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda TSH ve T4 değerlerinin dikkatli yorumlanması gerekir çünkü eşlik eden hastalık veya kullanılan ilaçlar yalancı düşük sonuçlara neden olabilirler<sup>(28)</sup>.

Boyun sertliği, diffüz büyümüş guatr ve düzensiz yüzey gibi otoimmün tiroidit düşündürülen bulgular varlığında antikor tetkikleri yapılmalıdır. Antimikrozomal antikor testi antitiroglobulin testinden daha duyarlı ve özgündür<sup>(26)</sup>.

Hipotiroidi taraması, özellikle konjenital hipotiroidi de çok önemlidir. Tedavisiz konjenital hipotiroidi, beyin hasarına yol açabilir<sup>(29)</sup>.

Hipotiroidi tiroid hormon replasman preparatları ile tedavi edilir. Sentetik ürünler T4, T3 ve ikisinin kombinasyonu şeklindedir. Hipotiroidinin rutin tedavisinde sentetik T4 tercih edilen tedavi şeklidir. Serum TSH değerleri normalleşene kadar hastalar 4-6 haftalık aralıklarla değerlendirilmelidirler. TSH normale gelince 6-12 aylık takipler yeterlidir. Hastalar demir, sukralfat ve

aluminyum hidroksitli antiasid preparatlar kullanıyorlarsa emilimi etkileneceğinden bu ilaçları levotiroksin ile aynı zamanda almamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Hipotiroidide de bazı özel durumlar söz konusudur. Özellikle yaşlı hastalarda semptomlar rahatlıkla yaşlılığa bağlanabilir. Altmış yaş üstü bayanlarda hipotirioidi prevalansı artacağından serum TSH değerleri ile tarama yapılması tavsiye edilir <sup>(26)</sup>. Öncesinde tiroid hastalığı hikayesi 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 'ün etkilerini iyi tolere edemeyeceklerinden özellikle tremor, palpitasyon, göğüs ağrısı yakınması olan levotiroksin kullanan hastalarda ilaç dozu kontrol edilmeli eğer hipertirioidi saptanırsa ilaç bir hafta kesilerek eskisinden düşük dozda başlanılmalı ve ötirioidi sağlanana kadar kontrol aralıkları sıklaştırılmalıdır <sup>(27)</sup>.

Hamilelik esnasında hipotiroidili hastaların levotiroksin ihtiyaçları artar <sup>(30)</sup>. TSH düzeyleri normale gelene kadar her 3-4 haftada bir kontrol edilmeli sonrasında her trimesterde kontroller tekrarlanılmalıdır.

Mikst ödem 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. Fiziki muayene bulguları; hipotermi, bradikardi, solunum yetersizliği ve kardiyovasküler kollapsdır <sup>(26)</sup>. Hastalar yoğun bakım ünitelerinde takip edilmeli, kortikosteroidlerle beraber intravenöz levotiroksin ve/veya liotironin sodyum verilmelidir.

## **2.8.2 Aşıkâr Hipertiroidi**

Hipertiroidi artmış tiroid hormonu üretimine bağlı metabolizma hızında artış, termogenez ve sempatik sinir sistemi aktivitesindeki artışın yaratmış olduğu klinik tablo olarak tanımlanır <sup>(31)</sup>.

Toplum bazlı yapılan çalışmalarda hipertiroidi prevalansının kadınlarda % 2 erkeklerde % 0.2 olduğu saptanmıştır. Hipertiroidi vakalarının % 15 inin altmış yaş

üzeri hastalarda ortaya çıktığı gözlenmiştir<sup>(32)</sup>

Genç yaştaki hastalarda saptanan primer hipertiroidinin en sık sebebi Graves hastalığı iken ileri yaş ve iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan hastalarda en sık hipertiroidi sebebi toksik nodüler guatrdir. Tiroiditler, ilaç ilişkili tiroid fonksiyon bozuklukları ve gebelik de hipertiroidiye sebep olabilmektedir<sup>(33-34)</sup>. Hipertiroidi nedenleri tablo-1 de özetlenmiştir.

**Tablo-1 Hipertiroidi Nedenleri**

<b>Hipertiroidi nedenleri:</b>
Graves hastalığı Toksik MNG Otonom toksik nodül Korionik hormon artışına bağlı nedenler
<ul style="list-style-type: none"><li>• Trofoblastik hastalıklar (koryokarsinom, mol hidatiform)</li><li>• Gestasyonel hipertiroidi İyoda bağlı hipertiroidi (jod basedow, amiodaron)</li></ul>
Struma ovarii Metastatik fonksiyonel tiroid kanseri
TSH salgılayan tümörler
Tiroid hormon direncinin bazı formları
<b>Tirotoksikoz nedenleri:</b>
Tiroiditler Struma ovarii Ekzojen tiroid hormonu fazlalığı

Hipertiroidiye ait semptom ve bulgular hastanın yaşına, hastalığın süresine, hormon salınımının şiddetine ve komorbid durumların varlığına göre değişkenlik gösterir<sup>(35)</sup>.

İştahın açık olmasına rağmen kilo kaybı, sıcak intoleransı, çarpıntı, tremor, hiperdefekasyon, hiperaktivite, yorgunluk gibi tirotoksikozun klasik semptomları mevcut olduğunda klinik tanı kolaydır <sup>(36)</sup>. Hasta; insomnia, anksiyete, iritabilite, güçsüzlük, atipik göğüs ağrısı veya egzersiz sırasında dispne gibi spesifik olmayan yaygın görülen semptomlar ile başvurduğunda tirotoksikoz erken dönemde teşhis edilemeyebilir. Klinik tabloda baş ağrısı, kilo kaybı, periyodik paralizi veya bulantı ve kusma gibi atipik semptomlar daha baskın olduğunda da tanı gecikebilmektedir. Yaşlı hastalar kilo kaybı ve semptomimetik belirti ve bulguların yokluğu ile giden apatetik tirotoksikoz ile başvurabilmektedir <sup>(37)</sup>.

Klinik bulgular sıklıkla altta yatan nedene yönelik güçlü ipuçları verir. Graves hastalığında bez pürüzsüz veya hafif lobüle konturla birlikte diffüz olarak büyümüş olabilir ve duyulabilir bir üfürüm alınabilir. Oftalmopati ve dermopati Graves hastalığına özgüdür. Toksik nodüler guatrı olan hastalarda bir veya daha fazla nodül hissedilebilir <sup>(37)</sup>. Subakut tiroidit ağırlı, sıklıkla ateşin eşlik ettiği inflamatuvar bir hastalıktır <sup>(38)</sup>. Subakut tiroiditte bez orta derecede büyümüş, aşırı hassas ve serttir. Yakın zamanda gebelik hikayesi olası ağrısız tiroidite işaret eder. Yakın zamanda amiodaron, iyot içeren başka bileşikler, interferon alfa veya farmakolojik tiroid hormon preparatları kullanımı bu ajanlarla birlikte görülen karakteristik tirotoksikoz formlarını düşündürür <sup>(37)</sup>.

Hipertiroidi şüphesi olan çoğu hastada tanı TSH ölçümü ile konulur. Serum sT3 ve sT4 ölçümleri hipertiroidi tanısını doğrular, ciddiyetini belirler ve bazı vakalarda altta yatan etyolojiye yönelik bilgi sağlar. Aşırı hipertiroidi referans aralığın üst sınırını geçen sT4 veya sT3 seviyeleri ile karakterize iken, hafif veya subklinik hipertiroidi de normal referans aralığında olan sT4 ve sT3 seviyeleri ile birlikte suprese TSH düzeyleri ile karakterizedir. Sadece sT4 veya sT3 konsantrasyonları yükseldiğinde sıra ile T4 toksikozu ve T3 toksikozu terimleri kullanılır <sup>(37)</sup>.

Hipertiroidi tedavisinin amacı mümkün olan en güvenli, en hızlı ve en uygun şekilde ötiroidiyi sağlamak ve korumaktır. Metimazol, karbimazol ve propiltiourasil antitiroid ilaç tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlardır. RAI (radyoaktif iyot) tedavisi ve cerrahi alternatif tedavi yöntemleridir.

### 2.8.3 Subklinik Hipertiroidi

Tiroid hormonlarının normalin üst sınırı, TSH düzeyinin normalin altında (TSH <0.5 mIU/L) olduğu durumdur. TSH'nin düşük ölçülmesine yol açan diğer nedenler ekarte edilmelidir.<sup>(39)</sup>

Subklinik hipertiroidi TSH düzeylerine göre iki gruba ayrılır: Bu iki durumun ayırt edilmesi hastanın takibi ve tedavi kararı bakımından önemlidir.<sup>(40)</sup>

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

En sık neden tiroidin benign veya malign hastalıklarında kullanılan levotiroksin tedavisidir, etyoloji aşikar hipertiroidi nedenleri ile benzerdir. Subklinik hipertiroidi durumunun kalıcı olup olmadığını anlamak tedavi kararı açısından önemlidir. Bu nedenle tiroid hormonlarının takibi gerekir. Takip için aylık periodlar ile en az 3 kez TSH değeri ölçümü önerilir. İyot uptake'i ve tiroid sintigrafisi ayrıntı tanıda yardımcıdır. 60 yaşından büyük vakalarda TSH <0.1 mIU/L ise atrial fibrilasyon, postmenapozal kadınlar ve erkeklerde osteoporoz riski artmıştır. Takip özellikle genç ve orta yaş hastaları tedavi etmek konusunda karar verdiricidir. Yaşlılarda subklinik hipertiroidinin ilk bulgusu atrial fibrilasyon olabilir. Bu nedenle yaşlı hastalar bekletilmeden tedavi edilmelidirler.<sup>(41)</sup>

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

- AF veya AF riski olanlarda
- 60 yaş üstünde olanlarda
- Kanıtlanmış osteoporoz veya osteopenisi olanlarda

TSH 0.1 < TSH < 0.5 mIU/ml olan vakalar için 3–6 aylık periodlar ile takip edilmelidir. Semptomatik vakalarda (taşikardi, palpasyon, anksiyete) beta bloker, osteoporoz / osteopeni olanlarda bisfosfonat tedavisi kullanılabilir. Tüm subklinik hipertiroidi vakalarında iyot alımının kısıtlanması gerekir. Cerrahi ve radyoaktif iyot ile ablatif tedavi kararı için etyolojik neden göz önüne alınmalıdır.<sup>(42)</sup>

## 2.8.4 Subklinik Hipotiroidi

T3, T4 düzeylerinin normal, TSH düzeyinin yüksek (>4 mIU/L) ve aşikar hipotiroidinin klinik bulgularının olmadığı durumdur. <sup>(43)</sup>

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

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

Otuz beş yaş üstü olanlarda her 5 yılda bir TSH bakılması önerilir. Başlangıç TSH'sı ne kadar yüksekse aşikar hipotiroidiye gidiş o kadar fazladır. Aşikar hipotiroidiye gidiş hastalığın nedeni bazal TSH seviyesi ve hastanın yaşı ile ilgilidir. Çocuk ve adölesanlarda aşikar hipotiroidiye gidiş daha az ve tiroid fonksiyonlarının düzelmesi daha sıktır. <sup>(44)</sup>

Tedavi kararı verilmeden önce tiroid fonksiyon bozukluğunun geçici veya kalıcı olup olmadığına karar verilmelidir. Tedavi kararı şu faktörler dışlandıktan sonra verilmelidir:

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

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

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

- Gebe ve gebelik planlayanlar, ovulatuvar disfonksiyon ve infertilitesi olanlar
- Tiroid antikorları (anti-TPO ve/veya anti-TG) pozitif olan hastalar. <sup>(45-46)</sup>

Tedavi levotiroksin ile yapılmalıdır. 25–75 µg/gün gibi düşük dozlar yeterli olur. İatrojenik hipertiroididen kaçınmak gerekir. Risk taşımayan gençlerde TSH

hedef değeri: “0.5–2.5 mIU/L” tur.Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, ileri osteoporozu olanlarda, AF varlığında TSH: 1–4 mIU/L arasında tutulmalıdır. Gebelikte ilk trimesterde TSH 0.5–2.5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimester için TSH düzeyi 0.5–3 mIU/L düzeyinde olmalıdır. Popülasyon çalışmalarında ileri yaşta TSH nın arttığı, TSH üst sınırının 70–79 yaş için 6 mIU/L , >80 yaş için 7.5 mIU/L olduğu hatırlanmalı ve replasman dozu ayarlanırken bu eşik değerler göz önüne alınmalıdır.<sup>(47-48)</sup>

## 2.9 Uyku Tanımı Ve Fizyolojisi

Uyku; tüm memelilerde enerjinin korunmasını, sinir sisteminin gelişim ve onarımını sağlayan doğal bir süreç olup; uyarılmışlığı, otomatik işlevleri, davranışı, bilişsel işlevleri ve hücre içi mekanizmaları kontrol eden sinir sistemi başta olmak üzere biyolojik yapının birçok bileşeni ile ilişkilidir.<sup>(49-50)</sup>

Berger<sup>(51)</sup> tarafından 1929 yılında gerçekleştirilen elektroensefalografi (EEG) uygulamaları uykunun araştırılmasında önemli bir yer tutmuştur. Uyku sırasındaki EEG kayıtları ile ilgili çalışmalar 1937 yılında Loomis ve arkadaşları<sup>(52)</sup> tarafından yapılmıştır. Araştırmacılar bu çalışmaları sonunda uykunun 5 dönemi olduğunu belirlemişler fakat beşinci dönemi hızlı göz hareketlerinin eşlik ettiği REM dönemi olarak tanımlayamamışlardır. Uykunun REM dönemini 1957 yılında Dement ve Kleitman<sup>(53)</sup> tanımlamışlar ve uykunun periyodik olarak birbirini izleyen dönemlerden oluştuğunu göstermişlerdir. Uyku-uyanıklık siklusu; biyolojik ritme bağlı olarak oluşur ve oluşumunda 24 saat süren evrelerin tekrarlama ile oluşan sirkadiyen ritm belirleyicidir. Sirkadiyen ritm anterior hipotalamusta bulunan suprakiazmatik nükleus tarafından düzenlenir. Bu ritmin oluşumunda rol alan en güçlü uyarıcı güneş ışığıdır. Işık uyarılarının suprakiazmatik nükleusu etkilemesi retinal fotoreseptörler aracılığı ile sağlanır. Bu uyarılara bağlı olarak oluşan bir diğer işlev ise melatonin sentezidir. Melatonin suprakiazmatik nükleusun ritmik aktivitesine bağlı olarak salgılanır ve karanlıkta en yüksek düzeye ulaşarak geri besleme mekanizmasıyla bu nükleusun aktivitesini düzenler. Işığın olmaması ile hipotalamusta nöroendokrin düzenlemeler değişir ve başta melatonin olmak üzere bazı hormonların salgılanması ya da bazılarının baskılanması uykunun başlatılmasına katkıda bulunur.<sup>(54-55)</sup>

Beyin sapından gelen eksitator uyarıların neden olduğu kortikal aktivasyonun ise uyanıklığı sağladığı kabul edilir. Beyin sapından gelen bu uyarıların ana kaynağı retiküler aktive edici sistem (RAS)'dir. RAS; talamus, ön beyin orta kısmı, hipotalamus, tegmentum, rafe çekirdeği, locus seruleus gibi uykuda rolü olan anatomik bölgeleri birbirine bağlar ve bileşenleri uykunun oluşturulmasında, sürdürülmesinde ve uyku-uyanıklık durumlarının oluşturulmasında kritik öneme sahiptir. RAS'dan talamusa ve talamustan talamokortikal yolla kortekse iletilen bu uyarıların uyanıklığı devam ettirdiği ancak RAS'ın tahrip edildiği deneysel çalışmalarda geri dönüşlü bir uyanıklık kaybının olabildiği gözlenmiştir. Bu nedenle uyanıklığı sağlayan başka ek sistemlerin de varlığı kabul edilir. Bu kapsamda kolinerjik bazal ön beyin çekirdeklerinin ve RAS'ın rostralinde yer alan histaminerjik nöronların uyanıklığın oluşmasına katkıda bulunduğu bildirilmektedir<sup>(56,57)</sup>. Uyku-uyanıklık döngüsünün ortadan kalkması ve uyku yoksunluğu santral sinir sistemi işlevlerini etkiler. Uzun süreli uykusuzluğun; vücut ısı kontrolünde, beslenme ve metabolizmada, bağışıklık sisteminde ve düzenleyici diğer sistemlerde bozulmaya yol açtığı bilinmektedir<sup>(58-59)</sup>. Memelilerde uyku, belirli aralıklarla tekrar eden hızlı göz hareketlerinin eşlik etmediği NREM uyku dönemi ve hızlı göz hareketlerinin eşlik ettiği REM uyku döneminden oluşmaktadır. Uyku dönemleri EEG, göz hareketleri ve kas tonusundaki değişiklikler değerlendirilerek belirlenmiştir. İnsanlarda genellikle uyanık olunan başlangıç döneminden sonra NREM uykusunun sırasıyla 1., 2., 3. ve 4. dönemi oluşur. Uykunun başlamasından yaklaşık 90 dakika sonra ilk REM dönemi oluşur. Uykunun başlangıcından ilk REM uykusunun sonuna kadar olan süre bir uyku siklusudur. Bu siklus kişiden kişiye 90–120 dakika arasında değişir ve NREM+REM şeklindeki siklusu bir gecede 4-6 kez tekrarlanır. İlk REM dönemi genellikle daha kısadır ve yaklaşık 5–15 dakika sürer. Süre açısından gecenin ilk yarısında NREM, ikinci yarısında ise REM uykusu ağırlık kazanmaktadır. Kişinin, kısa süre uyusa bile bu döngünün bittiği anlarda uyandırıldığında daha dinlenmiş şekilde kalktığı bildirilmektedir.<sup>(60,61)</sup>



### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1 Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi

Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Tiroid Polikliniği'ne Haziran 2016 ile Kasım 2016 tarihleri arasında başvurmuş; ötiroid ve subklinik tiroid hastalığı olan 101 kadın, 40 erkek hasta olmak üzere toplam 141 hasta alındı. Yaş ortalaması  $42,8 \pm 14,5$ 'ti. Subklinik hipotiroidi hasta grubunda 46 kadın, 18 erkek olmak üzere 64 hasta vardı ve yaş ortalaması  $42,3 \pm 14,2$ 'di. Subklinik hipertiroidi hasta grubunda 29 kadın, 13 erkek olmak üzere 42 hasta vardır ve yaş ortalaması  $44,6 \pm 16,05$ 'ti. Kontrol grubunda (ötiroid) 26 kadın, 9 erkek olmak üzere 35 birey alındı ve yaş ortalaması  $41,8 \pm 13,1$ 'di. (Tablo 2)

**Tablo 2: Hastaların demografik dağılımı**

Tanı	Erkek	Kadın	Total	Yaş ort.
Ötiroid	9	26	35	$41,8 \pm 13,1$
Subklinik hipotiroidi	18	46	64	$42,3 \pm 14,2$
Subklinik hipertiroidi	13	29	42	$44,6 \pm 16,05$

Çalışmaya katılan kişilerde TSH, serbest T4 (fT4), ve Anti-TPO düzeyi hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır. Normal sınırlar TSH için 0.5-4 mIU/L , fT4 için 0.6-1.2ug/dl ve ANTI-TPO için 0-100 idi. Subklinik hipotiroidi grubuna TSH>4 mIU/L, fT4 düzeyi 0.6-1.2 ug/dl arasında olan hastalar dahil edildi. Subklinik hipertiroidi grubuna TSH<0.5mIU/L, fT4 düzeyi 0.6-1.2 ug/dl arasında olan hastalar dahil edildi. Kontrol (ötiroid) grubuna TSH düzeyi 0.5-4mIU/L arasında , fT4 düzeyi 0.6-1.2 ug/dl arasında olan bireyler dahil edildi. Kontrol grubu ve hastalara Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği (PSQI) ile anket uygulandı. Pittsburgh

Sleep Quality Index (PSQI), subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, habitüel uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz fonksiyonları olmak üzere 7 ana başlıkta sorulan sorular ile uyku kalitesini değerlendiren bir ankettir. <sup>(62)</sup> (Tablo 3)

Aşağıdaki soruları son 1 ay içerisindeki uyku alışkanlıklarınızı dikkate alarak yanıtlayınız.

<b>Sorular</b>	<b>Cevaplar</b>
1- Genellikle saat kaçta uyku için yatağa gidersiniz?	
2- Yatağa yatmanız ile uykuya dalmanız arasında geçen süre ortalama kaç dakikadır?	
3- Genellikle sabah saat kaçta uyanırsınız?	
4- Geceleri ortalama uyku süreniz ne kadardır? (yatakta geçirilen süre değil uyku süresi)	

**Tablo 3: Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği**

	Hiç yok (0)	Haftada 1'den az (1)	Haftada 1-2 kere (2)	Haftada 3 ve daha çok (3)
5. Geçen ay içerisinde kötü uyudum				
a. 30 dak. İçerisinde uykuya daldım				
b. Uykunun ortasında ya da sabah çok erken uyandım				
c. Banyoyu kullanmak zorunda kaldım				
d. Rahat nefes alamadım				
e. Şiddetli horladım veya öksürdüm				
f. Soğuk hissettim				
g. Sıcak hissettim				
h. Kötü rüya gördüm				
i. Ağrım oldu				
j. Diğer nedenler				
6. Geçen ay içerisinde uykuya yardım için ne kadar sıklıkla ilaç kullanmak zorunda kaldınız ?				
7. Geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla uyanırken araç kullanmak, yemek yeme veya sosyal aktivitelerde uykululuk nedeni ile zorluk çektiniz ?				
8. Geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla isteksizlik hissettiniz?				
9. Geçen ay içerisinde genel olarak uyku kaliteniz için ne yorum				

**Tablo:4 Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeğinin Değerlendirilmesi**

Soru	Sorunun puan karşılığı	Puan
Komponent 1 (uykunun subjektif uyku kalitesi)	Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeğinin Değerlendirilmesi	0 ile 3 arası
Komponent 2 (uyku latansı)	2. soru: $\leq 15$ dak=0, 16-30 dak=1, 31-60 dak=2, >60 dak=3 ve 5. soru a şıkkı puanının (0-1-2-3) toplamı 0=0, 1-2=1, 3-4=2, 5-6=3	0 ile 3 arası
Komponent 3 (uyku süresi)	4.soru: >7 saat=0, 6-7 saat=1, 5-6 saat=2, <5 saat=3	0 ile 3 arası
Komponent 4 (uyku etkinliği)	(uykuda geçen süre/yataкта kalma süresi)x100 >%85=0, %75-84=1, %65-74=2, <%65=3	0 ile 3 arası
Komponent 5 (uyku bozukluğu)	5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 5h, 5i ve 5j'nin toplam skoru 0=0, 1-9=1, 10-18=2, 19-27=3	0 ile 3 arası
Komponent 6 (ilaç kullanımı)	6.soru puanı (0-1-2-3)	0 ile 3 arası
Komponent 7 (gündüz fonksiyonu)	7.soru puanı (0-1-2-3) ve 8.soru (0-1-2-3) toplamı fonksiyonları 0=0, 1-2=1, 3-4=2, 5-6=3	0 ile 3 arası

Sorulara 0-3 arası puan verilir, yüksek puanlar kötü uyku kalitesini yansıtır. Yedi ana başlıktan her birisi önce kendi içinde değerlendirilir. Sonrada 7 komponentin puanları toplanır. Toplam puan 5 ve üzerinde ise kötü uyku

kalitesi olarak değerlendirilir.<sup>(63)</sup>

KOAH, diabet, konjestif kalp yetmezliği, yakın zamanda geçirilmiş AMI, ağır bulantı ve kusma atakları olanlar ve yakın zamanda geçirilmiş majör cerrahi hastalar ile diüretik gibi uyku kalitesini azaltan ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların ve kontrol grubun TSH, fT4, Anti-TPO düzeyleri tetkik edildi. Yaşları, boy ve kiloları, vücut kitle indeksleri (BMI) kaydedildi. Vücut kitle indeksi; vücut ağırlığı metre olarak boyun karesine bölünerek ( $\text{kg/m}^2$ ) hesaplandı. Tüm hastalara ve kontrol grubuna Pitsburg Sleep Quality Index (PSQI) anketi uygulandı ve skor değerleri bakıldı.

### **3.2 İstatiksel Değerlendirme**

Bu çalışmada istatiksel analizler SPSS versiyon 18.0 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi (One-Way Variance Analysis), alt grup karşılaştırmalarında Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında Ki-kare Testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkisini belirlemede Nonparametric Korelasyon Testi kullanılmıştır. Pitsburg Sleep Quality Index (PSQI)' i ile TSH, fT4, yaş, kilo, BMI, Anti-TPO değişkenleri arasında Anova Analizi yapılmıştır. Sonuçlar anlamlılık  $p < 0,005$  düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Tiroid Polikliniği'ne Haziran 2016 ile Kasım 2016 tarihleri arasında başvurmuş; ötiroidi ve subklinik tiroid disfonksiyonu olan 101 kadın, 40 erkek hasta olmak üzere toplam 141 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması  $42.8 \pm 14.5$ 'ti. Subklinik hipotiroidi hasta grubunda 46 kadın, 18 erkek olmak üzere 64 hasta vardı ve yaş ortalaması  $42.3 \pm 14.2$ 'di. Subklinik hipertiroidi hasta grubunda 29 kadın, 13 erkek olmak üzere 42 hasta vardı ve yaş ortalaması  $44.6 \pm 16.05$ 'ti. Kontrol grubunda (ötiroid) 26 kadın, 9 erkek olmak üzere 35 birey alındı ve yaş ortalaması  $41.8 \pm 13.1$ ' di.

Subklinik hipotiroidi grubu, subklinik hipertiroidi grubu ve ötiroid grubun yaş, kilo, BMI, cinsiyet karşılaştırılmış ve tablo5'de sunulmuştur.

**Tablo 5: Subklinik hipotiroidi grubu, subklinik hipertiroidi grubu ve ötiroid grubun yaş, kilo, BMI ve cinsiyet karşılaştırılması ( $p < 0,005$  istatistiksel olarak anlamlı)**

	Ötiroid	Subklinik hipotiroidi	Subklinik hipertiroidi	P
<b>Yaş</b>	$41.8 \pm 13.1$	$42.3 \pm 14.2$	$44.6 \pm 16$	0.651
<b>Erkek</b>	9 (%25.7)	18 (%28.1)	13(%31)	0.878
<b>Kadın</b>	26 (%74.3)	46 (%71.9)	29 (%69)	
<b>Kilo</b>	$73.7 \pm 9.7$	$76.3 \pm 17.7$	$69.6 \pm 15.9$	0.102
<b>BMI</b>	$26.8 \pm 3.6$	$27.8 \pm 5.7$	$26.1 \pm 5.1$	0.252

Subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, ötiroidi gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,651$ ).

Subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, ötiroidi gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,878$ ).

Subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, ötiroidi gruplarının kilo

ortalamları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p=0.102).

Subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, ötiroidi gruplarının BMI ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (p=0.252).

Subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, ötiroidi gruplarının TSH, ft4 ve Anti-TPO düzeyleri karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma tablo 6' da sunulmuştur.

**Tablo 6: Ötiroidi grubu, subklinik hipotiroidi grubu ve subklinik hipertiroidi grubunun TSH, ft4 ve Anti-TPO düzeylerinin karşılaştırılması (p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı)**

	Ötiroidi n:35	Subklinik hipotiroidi n:64	Subklinik hipertiroidi n:42	P
TSH	2.05±0.85	10.6±6.65	0.11±0.11	P<0.001
ft4	0.88±0.11	0.77±0.12	1.0±0.18	P<0.001
ANTI-TPO	189±356	238±349	129±275	P>0.005

**Tablo 7: Ötiroidi grubu, subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi grubunun TSH ve ft4 ortalama değerlerin karşılaştırılması (p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı)**

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	TSH (P)	ft4 (P)
Ötiroidi grubu / subklinik hipotiroidi	P<0.001	P<0.005
Ötiroidi grubu / subklinik hipertiroidi	P<0.001	P>0.005
Subklinik hipotiroidi/subklinik hipertiroidi	P<0.001	P<0.005

Subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, ötiroidi gruplarının TSH ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmiştir (p<0.001).

Ötiroidi grubun TSH ortalaması, subklinik hipotiroidi grubunun TSH ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.( $p<0.001$ )

Subklinik hipertiroidi grubun TSH ortalaması, ötiroid grubunun TSH ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.( $p<0.001$ )

Subklinik hipertiroidi grubun TSH ortalaması, subklinik hipotiroidi grubunun TSH ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.( $p<0.001$ )

Subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, ötiroidi gruplarının fT4 ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmiştir ( $p<0.005$ ).

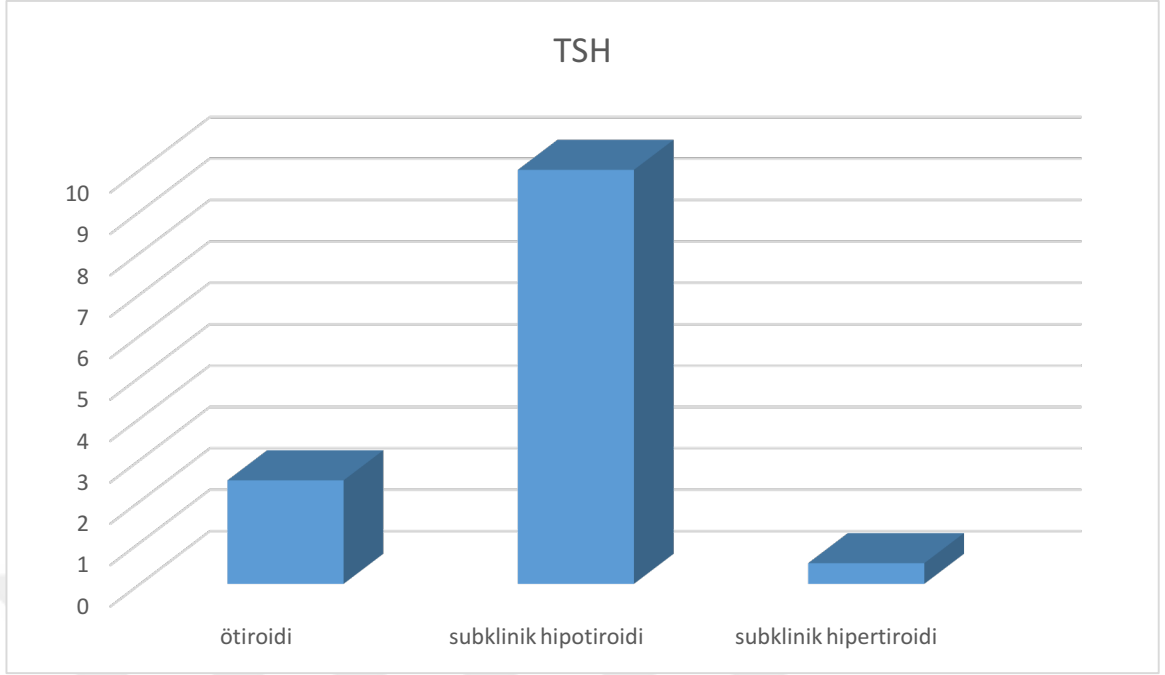
Ötiroidi grubun fT4 ortalaması, subklinik hipotiroidi grubunun fT4 ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0.005$ ).

Subklinik hipertiroidi grubun fT4 ortalaması, subklinik hipotiroidi grubunun fT4 ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0.005$ ).

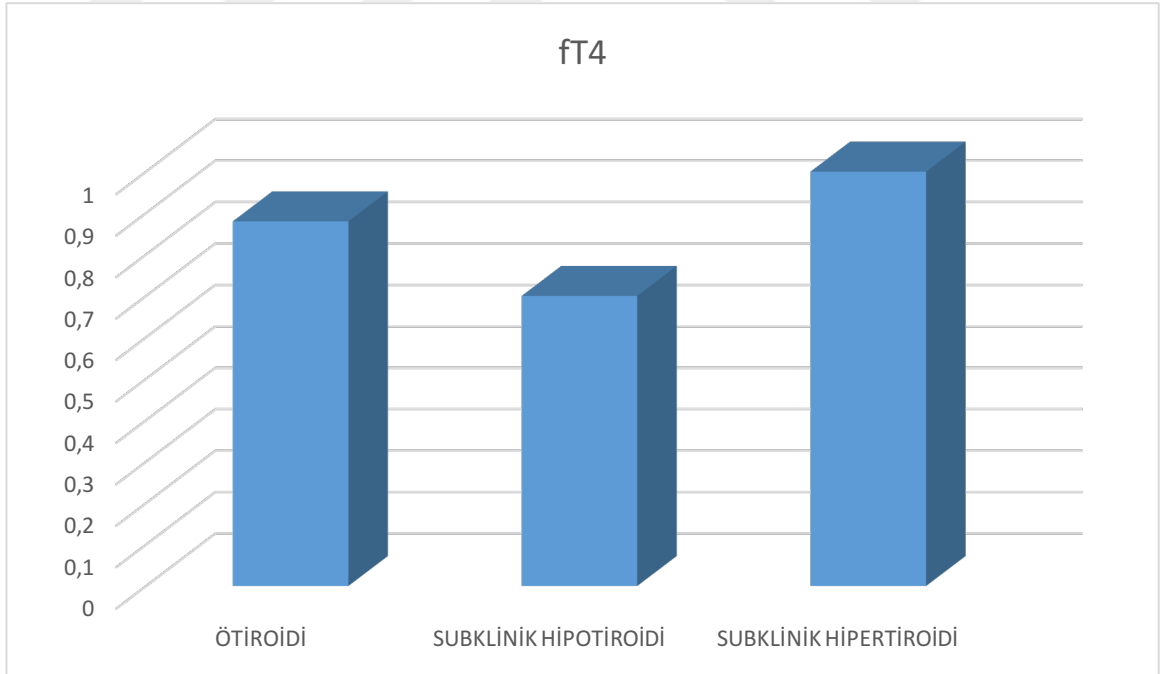
Ötiroidi grubun fT4 ortalaması, subklinik hipertiroidi grubunun TSH ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0.005$ ).

Subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, ötiroidi gruplarının Anti-TPO ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p>0.005$ ).

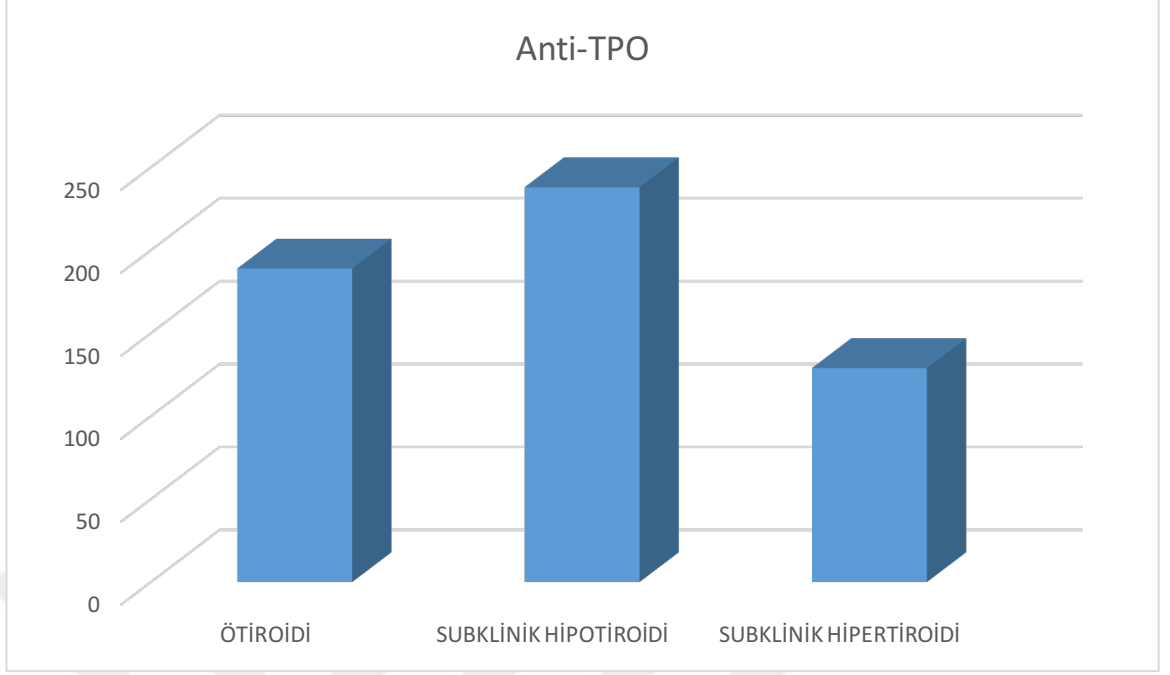




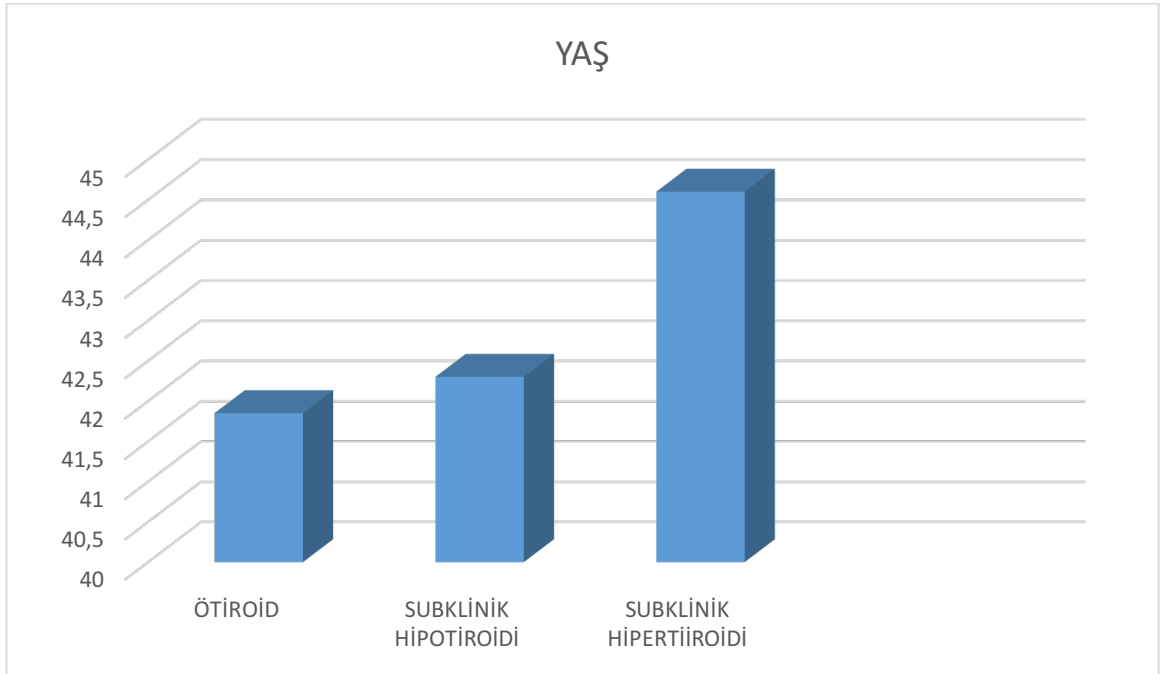
**Grafik 1: Ötiroidi grubu, subklinik hipotiroidi grubu ve subklinik hipertiroidi grubu TSH düzeyleri**



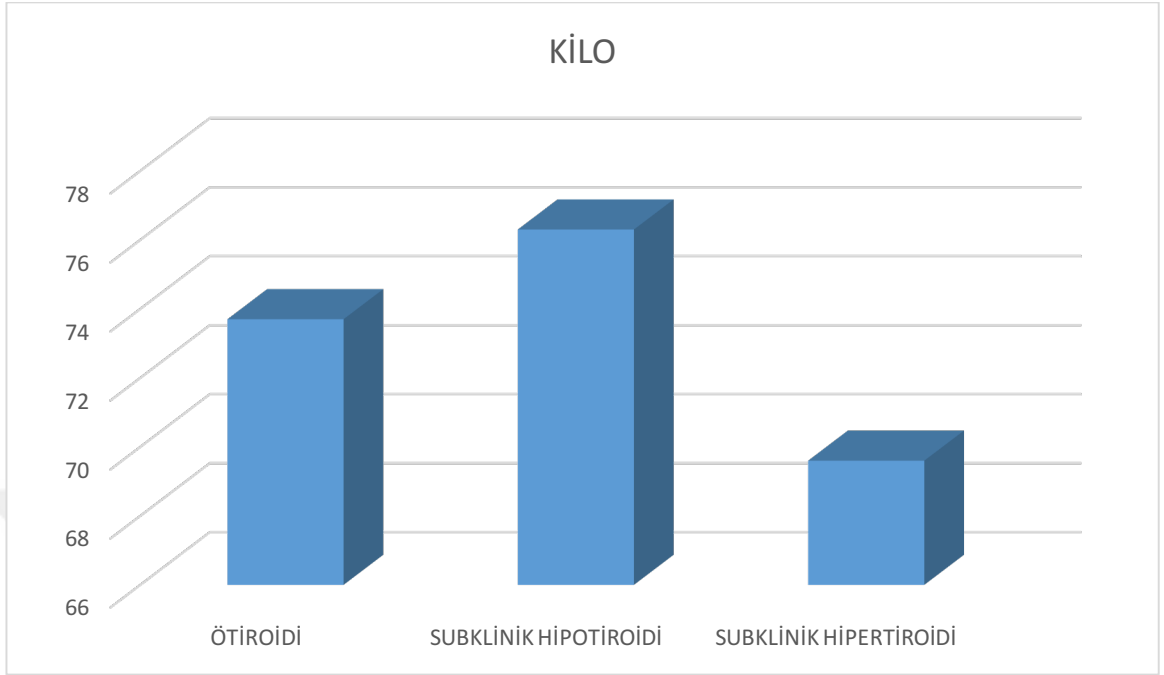
**Grafik 2: Ötiroidi grubu, subklinik hipotiroidi grubu ve subklinik hipertiroidi grubu fT4 düzeyleri**



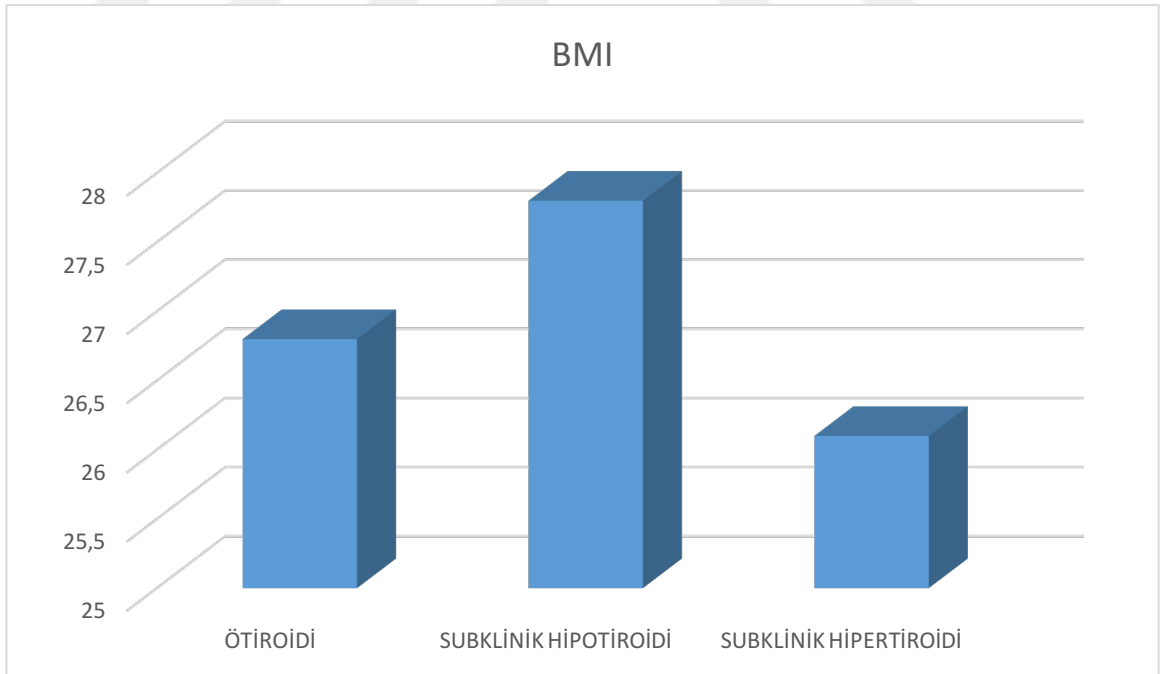
**Grafik 3: Ötiroidi grubu, subklinik hipotiroidi grubu ve subklinik hipertiroidi grubu ANTi-TPO düzeyleri**



**Grafik 4: Ötiroidi grubu, subklinik hipotiroidi grubu ve subklinik hipertiroidi grubu yaş düzeyleri**



**Grafik 5: Ötiroidi grubu, subklinik hipotiroidi grubu ve subklinik hipertiroidi grubu kilo düzeyleri**



**Grafik 6: Ötiroidi grubu, subklinik hipotiroidi grubu ve subklinik hipertiroidi grubu BMI düzeyleri**

Subklinik hipotiroidi grubu, subklinik hipertiroidi grubu ve ötiroid grubun PSQI

düzeyleri karşılaştırılmış ve tablo 8'de sunulmuştur.

**Tablo 8: Ötiroidi grubu, subklinik hipotiroidi grubu ve subklinik hipertiroidili grubun PSQI düzeylerinin karşılaştırılması (p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı)**

TANI	PSQI	P
ÖTİROİDİ	4.5±1.8	
SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ	7.6±3.7	P<0,0001
SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ	8.2±4.4	

**Tablo 9: Ötiroidi grubu, subklinik hipotiroidi grubu ve subklinik hipertiroidili grubun PSQI ortalamalarının karşılaştırılması (p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı)**

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	PSQI (p)
Ötiroidi grubu / subklinik hipotiroidi	P<0,001
Ötiroidi grubu / subklinik hipertiroidi	P<0,001
Subklinik hipotiroidi/subklinik hipertiroidi	p>0,005

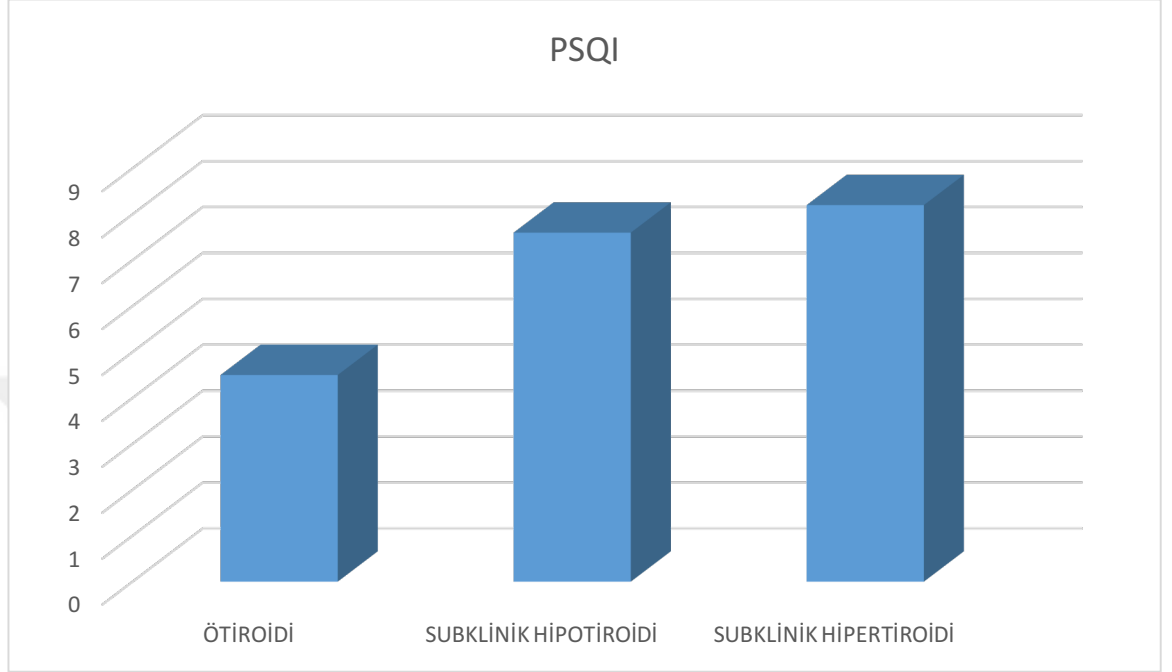
Subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, ötiroidi gruplarının PSQI ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmiştir (p<0,005).

Ötiroidi grubunun PSQI ortalaması, subklinik hipotiroidi grubu PSQI ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.(p<0,005)

Ötiroidi grubun PSQI ortalaması, subklinik hipertiroidi grubu PSQI ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.(p<0,005)

Subklinik hipertiroidi grubun PSQI ortalaması , subklinik hipotiroidi grubun PSQI ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.(p>0,005)

Subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, ötiroidi gruplarının PSQI ortalamaları arasında istatistiksel farklılık yaratan ötiroidi grubudur.



**Grafik 7: Ötiroidi grubu, subklinik hipotiroidi grubu ve subklinik hipertiroidi gruplarının PSQI ortalamaları**

Cinsiyet, yaş, BMI, ANTI-PTO, TSH, FT4 düzeylerine göre PSQI düzeyleri karşılaştırılmış ve tablo 10'da sunulmuştur.

**Tablo 10: Cinsiyet, yaş, BMI, ANTi-TPO, TSH, ft4 düzeylerine göre PSQI ortalamalarının karşılaştırılması (p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı)**

<b>DEĞİŞKENLER</b>		<b>PSQI</b>	<b>P</b>
<b>CİNSİYET</b>	<b>ERKEK</b>	6.9±4.1	P>0,05
	<b>KADIN</b>	7.1±3.8	(P=0,833)
<b>YAŞ</b>	<b>18-50</b>	6.7±3.7	P>0,05
	<b>50-65</b>	6.8±3.2	(P=0,072)
	<b>65&lt;</b>	11±5.9	
<b>BMI</b>	<b>18-25</b>	7.2±3.8	P>0,05
	<b>25-30</b>	6.7±3.9	(P=0,071)
	<b>30&lt;</b>	7.1±3.9	
<b>ANTI-TPO</b>	<b>≤100</b>	7.3±4.1	P>0,05
	<b>&gt;100</b>	6.3±3.4	(P=0,249)
	<b>&lt;0,2</b>	8.1±4.9	
<b>TSH</b>	<b>0,2-0,5</b>	8.3±2.2	P<0,0001
	<b>0,5-4,5</b>	4.5±1.8	(P=0,000)
	<b>4,5-10</b>	7.3±3,7	
	<b>10&lt;</b>	8.1±3.6	
<b>ft4</b>	<b>0,6-0,8</b>	7.5±3.9	P<0,05
	<b>0,8-1</b>	5.9±3.2	(P=0,027)
	<b>1-1,2</b>	8.1±4.3	

Cinsiyete göre PSQI ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.(  $P>0,05$ )

Yaşa göre PSQI ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.(  $P>0,05$ )

BMI göre PSQI ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.(  $P>0,05$ )

ANTI-TPO düzeyine göre PSQI ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.(  $P>0,05$ )

TSH düzeylerine göre PSQI ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.( $P<0,005$ )

ft4 düzeylerine göre PSQI ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.( $P<0,005$ )

**Tablo 11: TSH düzeylerine göre PSQI ortalamalarının karşılaştırılması ( $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı)**

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	
TSH DÜZEYİ (mUI/L)	PSQI (P)
<0,2 / 0,2-0,5	$P>0,05$ (p=0,932)
<0,2 / 0,5-4,5	$P<0,005$
<0,2 / 4,5-10	$P>0,05$ (p=0,338)
<0,2 / 10<	$P>0,05$ (p=0,928)
0,2-0,5 / 0,5-4,5	$P<0,005$
0,2-0,5 / 4,5-10	$P>0,05$ (p=0,468)
0,2-0,5 / 10<	$P>0,05$ (p=0,883)
0,5-4,5 / 4,5-10	$P<0,005$
0,5-4,5 / 10<	$P<0,005$
4,5-10 / 10<	$P>0,05$ (p=0,455)

TSH düzeylerine göre PSQI ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

TSH düzeylerine göre PSQI ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan grup TSH düzeyi 0,5-4,5 mIU/L (ötiroidi) arasında olan gruptur.

**Tablo 12: fT4 düzeylerine göre PSQI ortalamalarının karşılaştırılması (p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı)**

Conover İkili Karşılaştırma Testi	
fT4 DÜZEYİ ug/dl	PSQI (p)
0,6-0,8 / 0,8-1	P<0,05 (p=0,0273)
0,6-0,8 / 1-1,2	P<0,05 (p=0,0273)
0,8-1 / 1-1,2	p>0,05

fT4 düzeylerine göre PSQI ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

fT4 düzeylerine göre PSQI ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan fT4 düzeyi 0,6-0,8ug/dl arasında olan gruptur.

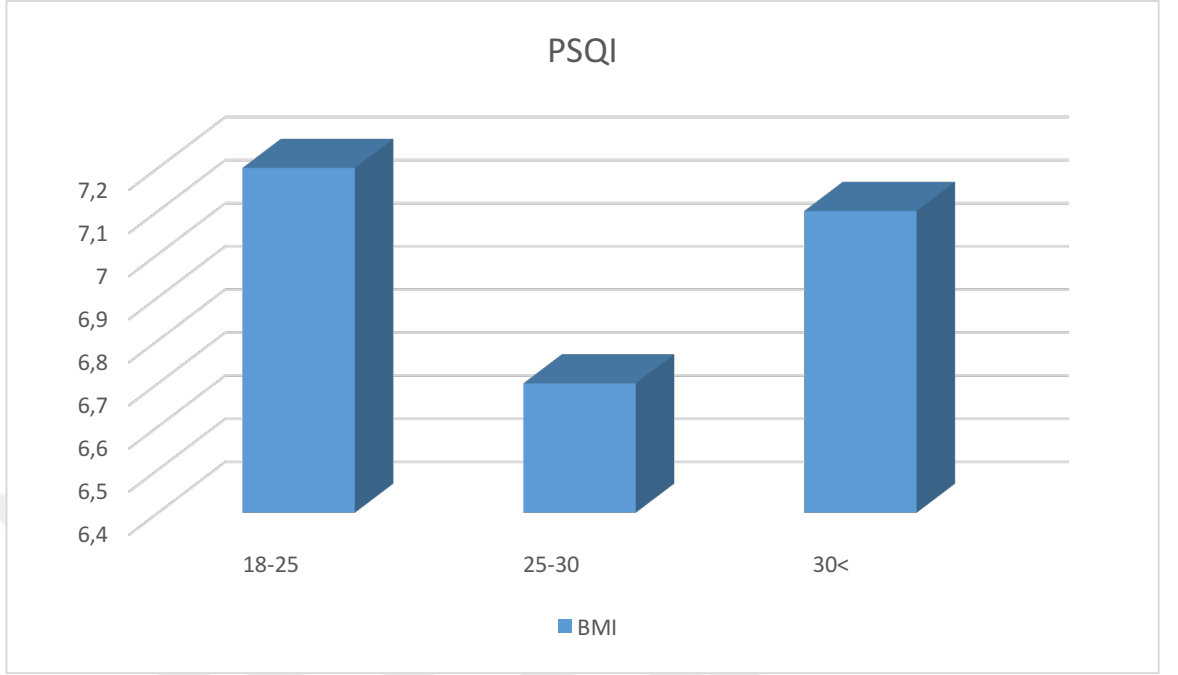




**Grafik 8: Cinsiyete göre PSQI ortalaması**



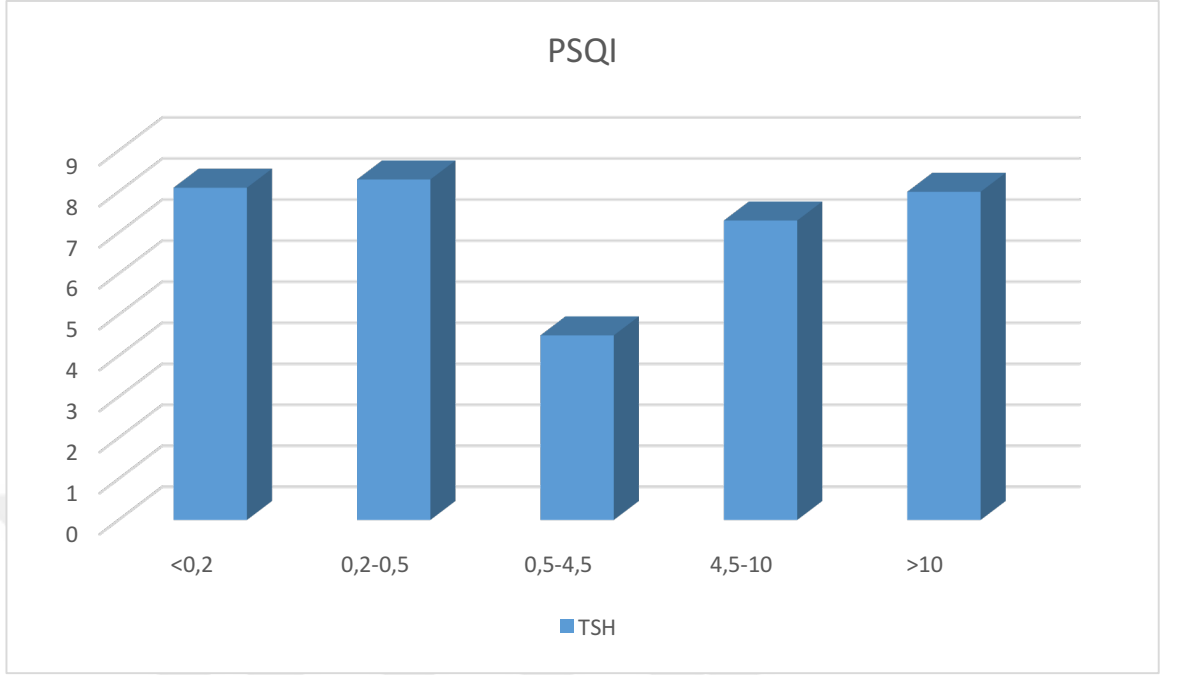
**Grafik 9: Yaşa göre PSQI ortalaması**



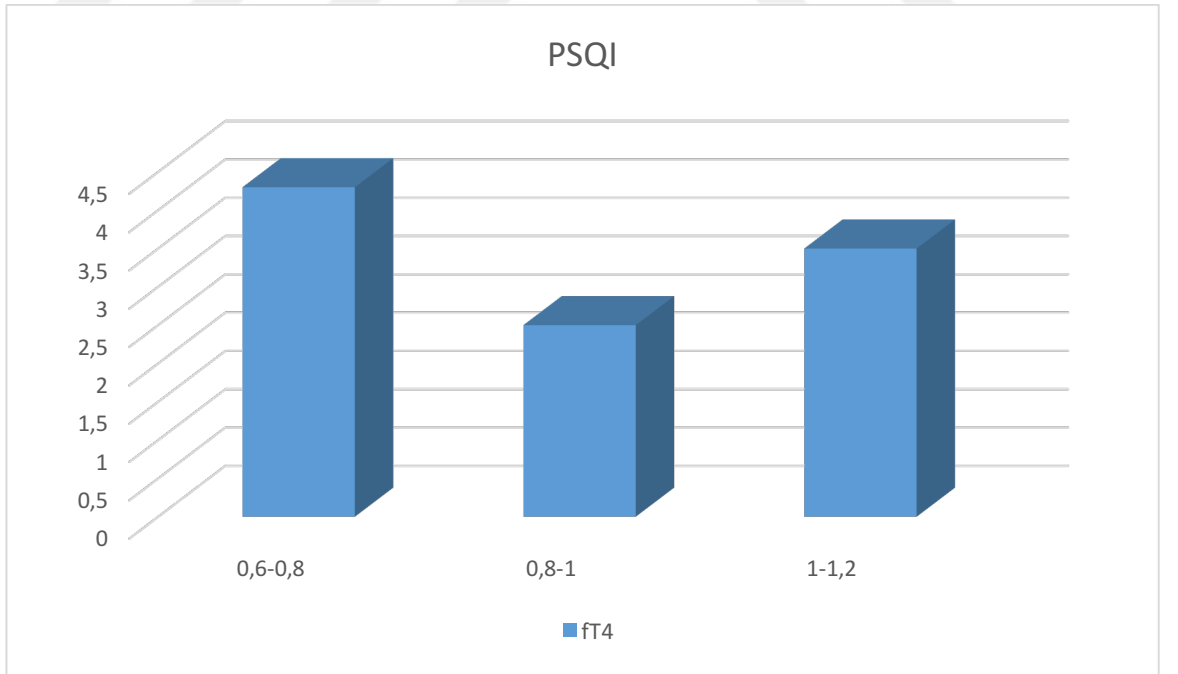
**Grafik 10: BMI göre PSQI ortalaması**



**Grafik 11: Anti-TPO göre PSQI ortalaması**



**Grafik 12: TSH göre PSQI ortalaması**



**Grafik 13: ft4 göre PSQI ortalaması**

## 5.TARTIŞMA

Tiroid hormonlarının insan vücudunda doğrudan yada dolaylı mekanizmalarla; kardiyovasküler sistem<sup>(64)</sup>, solunum sistemi<sup>(67)</sup>, bağışıklık sistemi<sup>(70)</sup>, kan hemostazı<sup>(65)</sup>, vücut termoregülasyonu ve hemodinamisi üzerinde önemli düzenleyici görevleri vardır. Bu nedenle tiroid hormonlarının eksikliği yada fazlalığı kişide belirgin semptomlara neden olur. Subklinik hipotiroidizm; serum serbest tiroksin (fT4) ve serbest triiodotironin (fT3) düzeylerinin normal, serum TSH konsantrasyonunun yüksek olmasıdır. Subklinik hipertiroidizm ise serum fT4 ve fT3 düzeyleri normal iken serum TSH konsantrasyonunun düşük olmasıdır.<sup>(71)</sup> Subklinik tiroid hastalıkları erişkinlerde sıklıkla görülür ve tanı laboratuvar tetkikleri ile kesin olarak belirlenebilir.<sup>(68)</sup> Aslında genel popülasyondaki subklinik tiroid hastalıklarının yaygınlığı ılımlı-yüksek olmasına rağmen bu durumun ne zaman tedavi edilmesi gerektiği tartışmalıdır. Bilinen bir tiroid hastalığı olmayan ve tiroid ilişkili ilaç kullanmayan 16533 kişinin Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması'na (NHANES III) göre subklinik hipertiroidizm ve hipotiroidizm prevalansı sırasıyla% 0.7 ve% 4.3'tür.<sup>(72)</sup>

Uyku geri döndürülebilen bir bilinçsizlik hali olup sadece vücudun dinlenmesini sağlayan bir hareketsizlik hali değil, bütün vücudu yaşama yeniden hazırlayan aktif bir yenilenme dönemidir.<sup>(5)</sup> Uyku bozukluğu olan hastalarda yaşamı tehdit eden etkiler (yol ve iş kazaları), sosyal uyumsuzluk, akademik yada mesleki performansta düşme görülebilir. Bu yüzden uyku bozukluğu detaylı incelenmesi gereken bir durumdur.<sup>(69)</sup> NHANES 2005-2006' da 16 yaş üzeri 6139 birey arasında ankete katılanların uykusuzluk prevalansı% 1.2' dir.<sup>(73)</sup>

Tiroid hormon anormallikleri ile uyku bozuklukları arasındaki ilişkiler konusunda literatürde sınırlı ve çelişkili veriler bulunmaktadır.

Kraemer ve arkadaşları, 13 sağlıklı bireyde 8 haftalık bir süre boyunca levotiroksin (500µg/gün) suprafizyolojik dozajıyla oluşturulan hipertiroksineminin uyku üzerine olan etkilerini polisomnografi ile incelenmiş ve başlangıç dönemdeki

polisomnografi bulguları ile hipertiroksinemik dönemde ki polisomnografi bulguları arasında fark bulamamışlardır.<sup>(74)</sup>

Koehler ve arkadaşları, radyoaktif iyot ablasyon terapisi için levotiroksin tedavisine ara verilen iyi diferansiye tiroid karsinomu olan 7 hastayı incelemiş ve kısa süreli hipotiroidi olan bu hastalarda subjektif veya objektif uyku kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır.<sup>(75)</sup> Her iki çalışmanın da en belirleyici kısıtlılığı çalışmaya dahil edilen birey sayılarının az olmasıdır.

Haruko Akatsu ve arkadaşlarının 65 yaş üzeri 3135 erkek hastanın dahil edildiği MrOS (Sleep Disorders in Older Men) prospektif kohort çalışmasında hastalar subjektif uyku kalitesi, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PSQI) kullanılarak değerlendirilmiş. Ötiroid olgularla karşılaştırıldığında, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidili hastalar arasında uyku kalitesinde bir fark gösterilememiştir.<sup>(77)</sup> Bu çalışmanın 65 yaş üzeri erkek hastalarda yapılmasından dolayı çalışmanın genellenebilirliği kısıtlı idi.

Literatürdeki bu 3 çalışmanın ortak sonucu tiroid hormon bozukluklarının uyku bozukluğu üzerinde etkisi olmadığı yönündedir.

Polisomnografik kayıtlar kullanarak Ruíz-Primo ve arkadaşları ciddi hipotiroidili 9 hasta üzerinde çalışmışlardır. Hastalar miksomatöz olmasına rağmen, 20 yaşın üstündeki hastalarda tam dalginlık veya yavaş dalga uykusu seviyesi mevcuttu.<sup>(76)</sup> Ama bu çalışmanın da kısıtlayıcı yönü mevcut çalışmaya dahil edilen birey sayısının az olması ve sadece derin hipotiroidisi olan hastaların incelenmiş olmasıdır.

Kapur ve arkadaşlarının OSA (obstruktif uyku apnesi) ile hipotiroidizm birlikteliğini araştıran çalışmasında 336 erişkin hasta polisomnografileri levotiroksin tedavisi alan hipotiroidik hastalar ile hipotiroidi öyküsü olmayan hastalar karşılaştırılmış ve levotiroksin tedavisi alan hipotiroidi tanılı hastalarda OSA riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.<sup>(78)</sup> Bu çalışmayı destekleyen bir diğer araştırma ise, Neil M.Skjodt ve arkadaşlarının uyku kliniğinde 290 yeni hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada uyku apnesi olan hastalarda tiroid disfonksiyonu taraması yapılmış ve OSA'lı hastalarda hipotiroidi prevalansının artmış olduğunu

göstermişlerdir.<sup>(79)</sup>

Bizim çalışmamızın sonucu da literatürdeki tiroid hormon bozukluklarının uyku kalitesi üzerine etkisi olduğunu söyleyen çalışmaları desteklemektedir.

Çalışmamızda İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Tiroid Polikliniği'ne başvuran hastalarda subklinik tiroid disfonksiyonu tanısı alan bireylerde uyku kalitesi yaş, cinsiyet, BMI, Anti-TPO parametreleri dikkate alınarak PSQI ile analiz edilmiştir.

Çalışmaya ötiroid ve subklinik tiroid disfonksiyonu olan 101 kadın, 40 erkek hasta olmak üzere toplam 141 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması  $42.8 \pm 14.5$ 'ti. Subklinik hipotiroidili hasta grubunda 46 kadın, 18 erkek olmak üzere 64 hasta vardır ve yaş ortalaması  $42.3 \pm 14.2$ 'di. Subklinik hipertiroidili hasta grubunda 29 kadın, 13 erkek olmak üzere 42 hasta vardı ve yaş ortalaması  $44.6 \pm 16.05$ 'ti. Kontrol grubunda (ötiroid) 26 kadın, 9 erkek olmak üzere 35 birey alınmıştır ve yaş ortalaması  $41.8 \pm 13.1$ 'di. Ötiroidi grubu çalışmaya alınan tüm bireylerin %24,8'ini oluşturuyorken, subklinik hipotiroidi grubu % 45,4'ünü, subklinik hipertiroidi grubu ise %29,8'ni oluşturmaktaydı.

Subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, ötiroidi gruplarının cinsiyet, yaş, kilo, BMI ve Anti-TPO düzey ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ). Bu durum çalışmamızın gruplar arası homojenitesini arttırmış olup PSQI'nin objektifliğini pozitif yönde etkilemiştir.

Subklinik tiroid disfonksiyonu (özellikle subklinik hipotiroidi) daha çok kadınlarda görülmekte ve yaşla birlikte sıklığı artış göstermektedir.<sup>(81)</sup> Çalışmamıza dahil edilen 101 kadın, 40 erkek hastanın PSQI skor ortalamaları karşılaştırılmış olup cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,005$ ).

Michalaki ve arkadaşları ise morbid obez 144 hastada tiroid fonksiyonlarını değerlendirmiş, bu hastalarda subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, ötiroidi gruplarının BMI ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmiş ama klinik ve subklinik arasında BMI ortalamalarında anlamlı farklılık izlememişlerdir.<sup>(82)</sup> Bizim çalışmamızda ise bireylerin BMI'lerine göre PSQI skor ortalamalarının istatistiksel

olarak anlamlı farklılığı yoktu ( $p>0,005$ ). Çalışmamızın literatür ile aynı yönde olmamasının muhtemel nedeni çalışmamıza dahil edilen bireylerin çoğunluğunun BMI değerlerinin normal yada normale yakın olmasıdır.

Madrid Valero ve arkadaşları 43-71 yaş aralığında 2144 bireyde PSQI ile yapmış olduğu çalışmada yaşın doğrudan ve önemli ölçüde düşük uyku kalitesi ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır.<sup>(83)</sup> Biz de çalışmamıza dahil edilen 141 bireyi 18-50 yaş, 50-65 yaş, 65 yaş üzeri olmak üzere 3 grupta PSQI skor ortalamalarını karşılaştırdık ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Muhtemelen bunun nedeni çalışmamıza katılan bireylerin yaş grubunun belli aralıkta yoğunlaşması olabilir.

Anti-TPO düzeyi otoimmün tiroid hastalıklarının habercisi<sup>(84)</sup> olup biz de çalışmamızda bireyleri Anti-TPO düzeyine göre PSQI skor ortalamalarını istatistiksel olarak karşılaştırdık ve anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0,005$ ).

Çalışmamıza katılan bireylerin TSH düzeyleri  $<0.2$  mIU/L,  $0.2-0.5$  mIU/L,  $0.5-4.5$  mIU/L,  $4.5-10$  mIU/L,  $10$  mIU/L  $<$  olmak üzere 5 grupta değerlendirilmiş ve PSQI skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. ( $p<0,005$ ) TSH düzey grupları arasında PSQI skor ortalaması açısından anlamlı farklılık oluşturan TSH düzeyinin  $0.5-4.5$  mIU/L (ötiroid) olduğu görülmüştür. TSH düzeyi  $0.5-4.5$  mIU/L olan grubun PSQI skor ortalaması anlamlı düzeyde daha düşüktü.

Barbero JD. ve arkadaşlarının 70 erken psikozlu hastada yapmış oldukları çalışmada fT4 düzeyinin dikkat ve uyanıklık arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlar<sup>(85)</sup> ve bizde hastalarımızın fT4 düzeylerini  $0.6-0.8$  ug/dl,  $0.8-1$  ug/dl,  $1-1.2$  ug/dl olmak üzere 3 gruba ayırdık. fT4 düzeyine göre PSQI skor ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ( $p<0,005$ ) ve anlamlı farklılık oluşturan fT4 düzeyi  $0.6-0.8$  ug/dl'dir. fT4 düzeyi  $0.6-0.8$  ug/dl olan grubun PSQI skor ortalaması anlamlı düzeyde daha düşüktü.

Çalışmamıza dahil edilen olgular subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi grubu olarak ötiroidi kontrol grubu ile PSQI skor ortalaması

karşılaştırıldı ve ötiroid kontrol grubun PSQI skor ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı( $p<0,05$ ). Subklinik tiroid disfonksiyonu olan grupların PSQI skor ortalaması daha yüksekti. Bu da bize tiroid hormon bozukluğunun uyku kalitesi üzerine olumsuz etkisini gösterdi. Subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi grubu arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının artması halinde subklinik hipotiroidi ile subklinik hipertiroidi arasında da muhtemelen PSQI skor ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olabilirdi.

Hem uykusuzluk hem de subklinik tiroid hastalıkları yaygın olduğu için bir klinisyenin uyku bozukluğu olan bir hastada subklinik hipertiroidizm veya hipotiroidizm görmesi hiç de ender değildir. Literatürde sınırlı sayıdaki çalışmalarda ötiroid olgularla subklinik tiroid disfonksiyonu olan hastalar arasında uyku kalitesi açısından ilişki çelişkilidir.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız tiroid ilişkili ilaç kullanan ve kullanmayan kişiler arasında subklinik tiroid hastalıkları ve uyku kalitesi arasındaki ilişkiyi irdeleyen ender çalışmalardan birisidir. Mevcut verilerimiz subklinik tiroid hastalıkları ile kötü uyku arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu ileri sürmektedir. Çalışmamızın güvenilirliği polikliniğimize başvurmuş ve subklinik tiroid hastalığı tanısı almış hastaların objektif uyku verilerinden faydalanabilmemiz ve bu verileri tiroid durumuyla ilişkilendirebilmemizdir. Ek olarak bu hastalar daha önce uyku bozukluğu tanısı almamışlardı ve uyku şikayetlerine dayalı olarak seçilmemişlerdi. Özellikle ötiroid kontrol grubunda az sayıda hasta bulunması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Öte yandan uyku araştırmaları yoğun emek isteyen masraflı çalışmalardır, bundan dolayı subklinik tiroid hastalıkları ile uyku kalitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen yeterli güce sahip toplum temelli bir çalışma tasarlamak oldukça güçtür.

Bu verilerimiz de göstermektedir ki subklinik tiroid hastalıkları uyku kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle kötü uyku kalitesi yada uyku bozukluğu tanısı alan hastaların değerlendirilmesinde tiroid fonksiyon testleride tetkik edilmelidir. Aynı zamanda subklinik tiroid hastalıkları tanısı alan hastalar da uyku kalitesi açısından değerlendirilmelidir. Bu konuda yapılan çalışma sayısı



yetersizdir ve daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.



## KAYNAKÇA

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. *ArchIntern 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 Healthand Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Clinic Endocrinol Metab*. 2002; 87: 489-499.
4. Cooper DS. Clinical practice: subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 260
5. Karadağ M. Uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-2). *T Klin Akciğer Arşivi* 2007; 8: 88
6. Bingöl N. Hemşirelerin Uyku Kalitesi, İş Doyumu Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Cumhuriyet Üniversitesi 2006.
7. Fadiloğlu Ç, İlkbay Y, Yıldırım Y. Huzurevinde Kalan Yaşlılarda Uyku Kalitesi. *Turkish Journal of Geriatrics* 2006; 9: 165-9.
8. Vardar S, Öztürk L, Vardar E, Kurt C. Ergen Sporcu Kızlarda Egzersiz Yoğunluğu Ve Özne Uyku Kalitesi İlişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; 6: 154-62.
9. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH. The Pittsburgh SleepQuality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *PsychiatryRes* 1989; 28:193- 213.
10. Karakan İH. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ve frozen section yöntemlerinin tiroid kitlelerindeki cerrahi yaklaşım üzerine etkileri. İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Genel Cerrahi Kliniği. Uzmanlık tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı, 2008

11. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Gardner DG, Shoback D. 8<sup>nd</sup> ed, Chapter 8, Lange Med. book, Mc Graw Hill, New York, 2007: 209-280.
12. Bozoğlu H. Deneysel Hipertiroidi Oluşturulmuş Sıçanlarda Östrus Siklusunun Değişik Evrelerinde Dişi Genital Organlarda (Ovaryum ve Uterus) Östrojen ve Progesteron Reseptör Dağılımının İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi, 2013.
13. Kara EP. Tiroidektomi sonrası memnuniyet ve hastaların ameliyat sonrası takip ve tedavi uyumlarının araştırılması. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Şefliği. Uzmanlık tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı, 2009.
14. Onat T, Sözmen EY, Emerk K. İnsan Biyokimyası, 2. Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, 2006: 280-758.
15. Abanuz Ü. Hipertiroidi de tiroid kanser insidansı. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniği. Uzmanlık tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı, 2005.
16. Onat T. Tiroid Fonksiyonu. İçinde: Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler, Aslan D, (Çeviri editörü). Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, Burtis CA, Ashwood ER. 5. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, 2005: 839-856.
17. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Gardner DG, Shoback D. 8<sup>nd</sup> ed, Chapter 8, LangeMed. book, Mc Graw Hill, New York, 2007: 209-280.
18. Physiology Arthur C GUYTON. Textbook of Medical Physiology 7<sup>nd</sup> ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Part XIII 2001: 1291-1301.
19. Masters PA, Simons RJ. Clinical Use of Sensitive Assays for Thyroid-stimulating Hormone. *J Gen Intern Med* 1996; 11: 115-127.
20. William F Ganong. Ganong Medical Physiology 16<sup>nd</sup> ed, Prentice Hall Int. Inc. USA, Part IV. 2002: 345-356.
21. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *European Journal of Endocrinology*, 2012, 167: 609-618.

22. Davis PJ, Leonard JL, Davis FB. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Front Neuroendocrinol*, 2008, 29: 211-218.
23. Dillmann W. Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. *Heart Failure Reviews*, 2010, 15: 125-132.
24. Erbil OA. Tiroid kanserinin tiroid fonksiyonu ile ilişkisi. *Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi* 2008
25. Attia J , Margetts P , Guyatt G. Diagnosis of Thyroid Disease in Hospitalized Patients: A Systematic Review. *Arch Intern Med*. 1999;159:658-665
26. Singer PA , Cooper DS , Levy EG , et al. Treatment Guidelines for Patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *JAMA*. 1995;273:808-812
27. Mehta V , Savino JA. Surgical Management of the Patient with A Thyroid Disorder. *Clin Geriatr Med*. 1995;11:291-309
28. Attia J , Margetts P , Guyatt G. Diagnosis of Thyroid Disease in Hospitalized Patients: A Systematic Review. *ArchInternMed*. 1999;159:658-665.
29. Weetman AP. Hypothyroidism: Screening and Subclinical Disease. *BMJ*. 1997;314:1175-1178
30. Mazafferri EL. Evaluation and Management of Common Thyroid Disorders in Women. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:507-514.
31. Gurgul E Sowinski J . Primary hyperthyroidism, diagnosis and treatment. Indications and contraindications for radioiodinotherapy. *NuclMedRevCent East Eur*. 2011;14(1):29-32.
32. Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2005 15;72(4):623-30.
33. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet* 2003; 362: 459–468.
34. Vitti P, Rago T, Tonacchera M et al. Toxic multinodular goiter in the elderly. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 16–18.
35. Sherman SI, Tielens ET, Ladenson PW. Sucralfate causes malabsorption of L- thyroxine. *Am J Med*. 1994 ;96(6):531-5.
36. Screening and Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hyperthyroidism. Agencyfor Healthcare Researchand Quality (US); 2011. Report No: 11(12)-EHC033-EF.AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.

37. Goldman L., Ausiello D., Cecil Medicine 23.Baskı. Ankara : Güneş Tıp Kitabevleri ; 2011. Cilt: 2 Bölüm: 244. (Çeviri Editörü: Ünal S.).
38. Graves disease following subacute thyroiditis. *Tohoku J ExpMed.* 2011;225(4):301-9.
39. Bernadette B, Emiliano AP, Michale K, Martin S, Sebastione F, Gaetano L. Subclinical hyperthyroidism clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005;152:1
40. Toft A D. Subclinical Hyperthyroidism *N Eng J Med* 2001;345:512.
41. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Eng J Med* 1994;331:1249.
42. Bernadette B, David SC. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29:76.
43. Andersen S, Pedersen KM, Brunn NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: A clue to understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1068.
44. Klein I and Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Eng J Med* 2001;344:501.
45. Razvi S, Ingoe LE, McMillan CV, Weaver JU. Health status in patients with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005;152:713.
46. Chu JW, Crapol LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4591.
47. Fatourehchi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc* 2009; 84:65.
48. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinioer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8 Suppl):S1.
49. Miro E, Cano MC, Espinozo FL, et al. Time estimation during prolonged sleep deprivation and its relation to activation measures. *J Human Factors and Ergonomics Society* 2003; 45: 148-159.

50. Ertuğrul A, Rezaki M. Uyku nörolojisi ve bellek üzerine etkileri. Türk Psikiyatri Dergisi 2004; 15: 300-308.
51. Aydın H, Yetkin S. Uyku: Yapısı ve İşlevleri. Kitap: Karakaş S. Kognitif Nörobilimler. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara 2008; ss 282-299
52. Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. (3 thed), Los Angeles Brain Research Institute 1973; pp 1-13
53. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000; pp 1-168
54. Chaudhary BA, Blanchard AR. Sleepmechanics. In: Collop NA, Phillips BA (Eds). Sleep Medicine 2002; pp 1-11
55. Aydın H, Özgen F. Psikiyatrik bozukluklarda uyku çalışmaları. Klinik Psikiyatri Dergisi 1998; 2: 89-97
56. William FG. Textbook of Medical Physiology (20 thed). Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. Bölüm Çeviri: Babar E. Uyanma işlevleri, Uyku ve beynin elektriksel etkinliği. Kitap: Tıbbi Fizyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara 2002; ss 739-743
57. Guyton AC. Text book of Medical Physiology (11 thed). Bölüm Çeviri: Demiralp T. Beynin etkinlik durumları, uyku, beyin dalgaları, epilepsi, psikozlar. Kitap: Tıbbi Fizyoloji. Merck Yayıncılık, İstanbul 2001; ss 689-691
58. Şahin L. Uyku yoksunluğu oluşturulan sıçanlarda elektrodermal aktivite ve davranış değişikliklerinin incelenmesi. Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, Şubat 2010
59. Sahin L, Ascioğlu M, Taskin E, et al. Chronic sleep deprivation and pain perception. European Neuropsychopharmacology Sept 2009; 19: S247-S248
60. Whatissleep?Erişim: [<http://www.sleephomepages.org/sleepsyllabus/a.html>], Erişim Tarihi: 14 Temmuz 2008
61. Özkan P. Uyku Apne Sendromu Hastalarında Bozulmuş Otonom Sinir Sistemi Fonksiyonu Üzerine Apap'ın Düzeltici Etkisinin Sabit Basıncılı Cpap İle Karşılaştırması, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

- 7.Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul 2006; ss 8-20
62. Buysse DJ, Hall ML, Strollo PJ, et al. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *J ClinSleepMed* 2008;4:563-71
63. Buysse DJ, Hall ML, Strollo PJ, et al. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *J ClinSleepMed* 2008;4:563-71
64. Awtry EH, Colluci WS. Disorders of the Cardiovascular System: Cardiac Manifestations of Systemic Disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. USA: The Mc Graw Hill Company, 2008
65. Simone JV, Abildgaard CF, Schulman I: Blood coagulation in thyroid dysfunction. *N Eng J Med* 1965;273:1057-1061
66. Schwarz C, Leichtle AB, Arampatzis S, Fiedler GM, Zimmermann H, Exadaktylos AK, Lindner G Thyroid function and serum electrolytes: does an association really exist? *Swiss Med Wkly*. 2012 ;17;142:13669.
67. Whitsett J, Darovec – Beckerman C, Manton M. Thyroid dependent maturation of adrenergic receptors in the rat lung. *Biochem Biophys. Res Com* 1990;97;906-13 (4)
68. Schwarz C, Leichtle AB, Arampatzis S, Fiedler GM, Zimmermann H, Exadaktylos AK, Lindner G Thyroid function and serum electrolytes: does an association really exist? *Swiss Med Wkly*. 2012 ;17;142:13669.
69. Birinci basamakta uyku bozukluklarına yaklaşım ve öneriler (derleme makale) R. Pıçak, S. İsmailoğulları, M.M. Mazıoğlu, H. Basri Üstünbaş, M. Aksu
70. Klecha AJ, Genaro AM, Lysionek AE, Caro RA, Coluccia AG, Cremaschi GA. Experimental evidence pointing to the bidirectional interaction between the immune system and the thyroid axis. *Int J Immunopharmacol*. 2000;22(7):491-500.

71. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012; 379:1142–1154. [PubMed: 22273398]
72. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:489–499. [PubMed: 11836274]
73. Ram S, Seirawan H, Kumar SK, Clark GT. Prevalence and impact of sleep disorders and sleep habits in the United States. *Sleep Breath*. 2010; 14:63–70. [PubMed: 19629554]
74. Kraemer S, Danker-Hopfe H, Pilhatsch M, Bes F, Bauer M. Effects of supraphysiological doses of levothyroxine on sleep in healthy subjects: a prospective polysomnographic study. *J Thyroid Res*. 2011; 2011:420580. [Epub July 7, 2011]. [PubMed: 21765990]
75. Koehler C, Ginzkey C, Kleinsasser NH, Hagen R, Reiners C, Verburg FA. Short-term severe thyroid hormone deficiency does not influence sleep parameters. *Sleep Breath*. 2013; 17:253–258. [PubMed: 22411172]
76. Ruíz-Primo E, Jurado JL, Solís H, Maisterrena JA, Fernández-Guardiola A, Valverde C. Polysomnographic effects of thyroid hormones in primary myxedema. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*. 1982; 53:559–564. [PubMed: 6177500]
77. Association Between Thyroid Function and Objective and Subjective Sleep Quality in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. Haruko Akatsu, MD<sup>1</sup>, Susan K. Ewing, MS<sup>2</sup>, Marcia L. Stefanick, PhD<sup>3</sup>, Howard A. Fink, MD, MPH<sup>4</sup>, Katie L. Stone, PhD<sup>5</sup>, Elizabeth Barrett-Connor, MD<sup>6</sup>, Reena Mehra, MD<sup>7</sup>, Sonia Ancoli-Israel, PhD<sup>8</sup> and for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group
78. Association of Hypothyroidism and Obstructive Sleep Apnea VISHESH K. KAPUR, THOMAS D. KOEPSSELL, JAMES demane, RICHARD HERT, ROBERT E. SANDBLOM, and BRUCE M. PSATY
79. Screening for Hypothyroidism in Sleep Apnea NEIL M. SKJODT, RAJ ATKAR, and PAUL A. EASTON



80. Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardau AS, Argentau MN, Habeos IG, Maleri MG, Psyrogianis AI, Kalferentzos FE, Kyriazopoulou VE. *Thyroid* 2006 ;16(1):73-8
81. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Grimley Evans J, Young E, Bird T 1977 The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 7:481-493
82. Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardau AS, Argentau MN, Habeos IG, Maleri MG, Psyrogianis AI, Kalferentzos FE, Kyriazopoulou VE. *Thyroid* .2006;16(1):73-8
83. Differential changes and interactions of autonomic function in and sleep architecture before and after 50 years of age 2015
84. TEMD 2016 Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu 2016 sayfa 4.
85. Free thyroxine levels are associated with cognitive abilities in subjects with early psychosis. Barbero JD1, Gutiérrez-Zotes A2, Montalvo I1, Creus M2, Cabezas Á2, Solé M2, Algora MJ2, Garcia-Parés G3, Vilella E2, Labad J4. 2014 (pubmed)