



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ AİLE HEKİMLİĞİ
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN OBEZ HASTALARIN
TİROİD HORMON DÜZEYLERİNİN VE TİROİD
ULTRASONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. AYLİN YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. İSMAİL HAMDİ KARA

DÜZCE

2013

TEŞEKKÜR

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimiyle deneyimlerinden yararlandığım, içtenlikle benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı aynı zamanda tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. İsmail Hamdi Kara'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emeği geçen, her sıkıntıda desteğini hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Davut Baltacı'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık sürecinde bulunduğum rotasyonlarda beraber çalışma imkanı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini esirgemedi paylaşan değerli hocalarım Doç. Dr. Yusuf Aydın, Doç. Dr. Leyla Yılmaz Aydın, Doç. Dr. Ali Kutlucan, Yrd. Doç. Dr. Aybars Özcan, Yrd. Doç. Dr. Hakan Turan, Prof. Dr. Burhan Yazıcı, Prof. Dr. Hakan Özhan, Doç. Dr. Süber Dikici'ye teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince mesleğimin tüm zorluklarını ve de keyfini beraber paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve tüm yardımcı sağlık personellerine teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında maddi-manevi destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan; sabır ve fedakârlıkları hiç tükenmeyen annem ve babama;

Yaşamda varlığımın nedeni olan, eğitim ve meslek hayatımın her aşamasında ilgi ve özveriyle desteğini hep içimde hissettiğim, her sıkıntıyı beraber aştığım, sevgi, sabır ve anlayışını benden eksik etmeyip yaşamı birlikte paylaşarak öğrendiğim eşim Hüseyin Yılmaz'a,

Varlığıyla hayatımıza renk ve anlam katan biricik kızım Nisa'ya sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Aylin Yılmaz

ÖZET

Obezite tüm dünyada giderek artan sağlık sorunlarından biridir. Obezitedeki artışa paralel olarak gelişen insülin direnci, metabolik sendrom, Tip 2 diyabet, hipertansiyon gibi pek çok kronik hastalık, önemli morbidite ve mortalite kaynağı olmaktadır. Pek çok çalışmada farklı yönleriyle ele alınan obeziteyi çalışmamızda tiroid fonksiyon ve morfolojisi üzerinde oluşturduğu değişiklikler açısından incelemeyi amaçladık.

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı check-up ve obezite polikliniğine 2012 Ocak-Temmuz ayları arasında başvuran ve ultrasonografi taramasından geçirilen yaş ortalaması $41,0 \pm 11,6$ yıl olan, 327 ardışık obez olgu alındı. Olgular OBEZ (n=130), Metabolik Sendrom (METS) (n=170) ve tip 2 Diyabet (DM) (n=27) gruplarına ayrılarak ultrasonografi bulguları, hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile tiroid fonksiyonlarının karşılaştırması yapıldı. İstatistiksel analizler SPSS istatistik programı (SPSS, Chicago, IL, USA, versiyon 11.5) kullanılarak gerçekleştirildi.

Gruplar arası Vücut Kitle İndeksi değerleri incelendiğinde, en yüksek değerler Diyabetli grupta tespit edilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Olguların ultrasonografi sonuçlarına göre, 108 (%29,2) olguda nodül saptanmıştır, gruplar arasında nodül bulunma sıklığı açısından fark saptanmamıştır. Tiroid hacmi gruplar arasında değerlendirildiğinde, en büyük volümler Diyabetli grupta tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Gruplarda Tiroid Stimulan Hormon düzeyleri incelendiğinde en yüksek değerler OBEZ grupta olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. OBEZ ve Metabolik Sendromlu kadınlarda tiroid stimulan hormon düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmektedir ve Diyabet grubunda tiroid hastalıklarının diğer gruplardan daha nadir görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda tiroid patolojisi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamakla birlikte yapılan çalışmaların ışığında metabolik sendrom ve diyabetik hastalarda tiroid disfonksiyonu saptanma oranı normal popülasyona göre 2-3 kat yüksektir. İnsülin direncine sekonder gelişen tiroid stimulan hormondan bağımsız

tiroid hücre büyümesini sonuçlarımızda bulamasak da bu yönde yapılmış pek çok yayın bu sonucu desteklemektedir. Bu nedenle tüm obez hastalarda tiroid stimulan hormon ölçümü yapılmalıdır. Tiroid görüntülenmesinde insidental olarak saptanan nodül sıklığı yüksek olmakla beraber her obez hastaya rutin uygulama önerisinden önce daha fazla kontrollü çalışmaya gerek duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Metabolik Sendrom, İnsülin Direnci, Tiroid Nodülü

ABSTRACT

Obesity is one of the growing medical problems all over the world. Many chronic diseases which occur in parallel with the increase of obesity, such as HT, DM and METS, are significant source of mortality and morbidity. Many studies have dealt with different aspects of obesity; in our study, we tried to evaluate obesity in terms of the effect on thyroid function and morphology.

In the study, we included 327 consecutive obese patients (mean age $41,0\pm 11,6$) who applied to the Department of Family Medicine Obesity and Check-up Policlinic of Düzce University School of Medicine and had an ultrasound scan between the months of January to July of 2012. Cases were classified as patients with obesity (n=130) , patients with DM Type 2 (n=27) and patients with METS (n=170), and their USG findings, as well as their hematological, biochemical and hormonal parameters, were compared. Statistical analysis was performed using SPSS Statistical software (SPSS, Chicago, IL, USA, version 11.5).

When BMI values were compared between the groups, the highest results were found in DM group, and these results were statistically significant. According to USG results of patients, 108 (%29,2) patients had nodules. There was no difference between the groups in terms of the frequency of the nodule. When thyroid volumes were compared between the groups, the largest volumes were found in the group with DM; however, these results were not statistically significant.

When TSH levels were compared, the highest levels were in the group with obesity, however, these results were not statistically significant. We observed that obese women and women with METS had higher TSH levels. We determined that thyroid diseases were found less in the DM group than the other groups, and these results were statistically significant.

Although no significant difference between the groups in our study was found in terms of thyroid pathology, in the light of other studies, the detection rate of thyroid dysfunction in diabetic patients and patients with METS is 2-3 times higher than the normal population. Therefore, the measurement of TSH should be made for all obese patients. Despite the high incidence of thyroid nodules which were detected

incidentally by USG at Family Medicine Clinics, controlled studies with larger series are needed before we suggest a "routine thyroid ultrasound practice in obese patients".

Keywords: Obesity, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, Thyroid Nodules

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vii
TABLolar ve ŞEKİLLER:.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezite Tanımı	3
2.1.1. Sıklığı ve Dağılımı	3
2.1.2. Obezitenin Ölçümü ve Tanısı	4
2.1.3. Obezite Gelişimini Etkileyen Faktörler.....	6
2.1.4. Obezite ile İlişkili Hastalıklar	10
2.2. Tiroid Bezi.....	20
2.2.1. Anatomi	20
2.2.2. Fizyoloji.....	20
2.2.3. Tiroid Hormonunun Genel Etkileri:.....	22
2.2.4. Tiroid Bezi Hastalıkları	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Antropometrik Ölçümler:	32
3.2. Biyokimyasal Analizler	32
3.2.1. Biyokimyasal analizlerin kalite kontrolü.....	33
3.3. Metabolik Sendrom ve Obezitenin Belirlenmesi:.....	33
3.3.1. HOMA-IR Değeri Hesaplaması:.....	34
3.4 Ultrasonografi	34
3.5. İstatistiksel Analizler.....	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
7. KAYNAKLAR.....	65

SİMGE VE KISALTMALAR

AHA: Amerikan Kalp Cemiyeti

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BÇ: Bel Çevresi

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

BIA: Biyoelektriksel impedans (Bioelectric İmpedans Analysis)

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DEXA: Dual enerji X-ışını absorpsiyometre

DIT: Diiyodotirionin

DM: Diabetes Mellitus

DPA: Dual foton absorpsiyometre

E: Erkek, K: Kadın

HbA1c: Hemoglobin A1c

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment-İnsülin Direnci

HT: Hipertansiyon

İD: İnsülin Direnci

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

KAH: Koroner Arter Hastalığı

METS: Metabolik Sendrom

MIT: Monoiyodotirionin

NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey

NHLBI: Ulusal Kalp-Akciğer-Kan Enstitüsü

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

PCOS: Polikistik Over Sendromu

RAS: Renin-anjiotensin sistemi

RIA: Radyo Immun Assay

TEKHARF: Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması

Tg: Tiroglobulin

TİİAB: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

TKŞ: Tokluk Kan Şekeri

TOBEC: Toplam Vücut Elektriksel Geçirgenliği

TOHTA: Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

TURDEP: Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Çalışması

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar ve ŞEKİLLER:

Tablo 1. WHO'nun VKİ değerlerine göre obezite sınıflandırması.

Tablo 2. Oreksijenik ve Anoreksijenik hormonlar.

Tablo 3. Obezitenin etiyolojisi.

Tablo 4. Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları.

Tablo 5. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri-Kılavuz Önerileri.

Tablo 6. Metabolik Sendrom'un Klinik Yansımaları.

Tablo 7. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri.

Tablo 8. Kan Basıncı Düzeylerine (mmHg) İlişkin Tanımlar ve Sınıflama.

Tablo 9. Yaşa Göre TSH Değerleri.

Tablo 10. Hipotiroidi Nedenleri.

Tablo 11. En sık karşılaşılan tiroid hormon uyumsuzlukları.

Tablo 12. Grupların demografik değişkenleri.

Tablo 13. Grupların hematolojik, biyokimyasal ve hormon değişkenleri.

Tablo 14. Grupların demografik verileri, Tiroid USG lmleri ve nodül zellikleri.

Şekil 1. İnsülin Direncinde Mekanizmalar.

Şekil 2. Ürik asit ile HOMA-IR arasında korelasyon.

Şekil 3. Tiroid boyutu İLE SKB arasında zayıf korelasyon.

Şekil 4. Bel lmleri ile SKB arasında güçlü korelasyon.

Şekil 5. Bel lmleri ile DKB arasında güçlü korelasyon.

Şekil 6. Gruplarda tiroid hacmi.

Şekil 7. Gruplara göre yaş dağılımı.

Şekil 8. Gruplarda sT4 değerleri.

Şekil 9. Gruplara göre VKİ dağılımı.

Şekil 10. Gruplarda bel çevresi dağılımı.

Şekil 11. Gruplarda kalça çevresi dağılımı.

Şekil 12. Gruplar arasında cinsiyete göre HOMA-IR dağılımı.

Şekil 13. Gruplarda glukoz dağılımı.

Şekil 14. Gruplarda cinsiyete göre SKB.

Şekil 15. Gruplarda cinsiyete göre DKB.

Şekil 16. Gruplarda insülin düzeyi dağılımı.

- Şekil 17.** Gruplar arasında WBC dağılımı.
- Şekil 18.** Gruplar arasında HB düzeyleri.
- Şekil 19.** Gruplarda PLT düzeyleri.
- Şekil 20.** Gruplarda TSH dağılımı.
- Şekil 21.** Gruplarda ürik asit düzeyleri.
- Şekil 22.** Gruplarda AST değerleri.
- Şekil 23.** Gruplarda TG dağılımı.
- Şekil 24.** Gruplarda cinsiyete göre T KOL dağılımı.
- Şekil 25.** Gruplarda cinsiyete göre HDL değerleri.
- Şekil 26.** Gruplarda LDL değerleri.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda tüm dünyada obezite görülme sıklığı giderek artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar; yaş, cinsiyet gibi demografik faktörlerle, eğitim düzeyi, medeni durum gibi sosyokültürel faktörlerin yanı sıra beslenme alışkanlıklarının, genetik, çevresel, nörolojik, fizyolojik, biyokimyasal, psikolojik faktörlerin, sigara ve alkol tüketimi ile fiziksel aktivite azlığı gibi yaşam biçimi faktörlerinin de obeziteden sorumlu olduğunu göstermektedir (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre Avrupa Bölgesinde fazla kiloluluğun yetişkinlerin %30-80'ini etkisi altına aldığı, çocukların ve adölesanların yaklaşık %20'sinin fazla kilolu olduğu ve bunların üçte birinin de obez olduğu belirtilmektedir. Ayrıca fazla kiloluluk ve obezite, Avrupa'daki yetişkinlerde iskemik kalp hastalıklarının %35' inden, hipertansiyonun (HT) %55' inden, Tip 2 Diyabet (DM) vakalarının %80'inden, sorumludur. Yılda 1 milyondan fazla ölümün nedenidir (2,3).

Obezite, özellikle santral obezite, tiroid disfonksiyonun da dahil olduğu pek çok endokrin anormalliklerle ilişkilidir. Triiyodotironin (T3) hormonu enerji metabolizmasını ve termogenezi düzenlemenin yanında glukoz ve lipit metabolizmasında, gıda alımında ve yağ asitlerinin oksidasyonunda kritik bir rol oynar. Tiroid disfonksiyonu vücut ısısı, total ve fizik aktiviteden bağımsız bazal enerji harcaması, vücut ağırlığı ve kompozisyonundaki değişikliklerle de ilişkilidir (4).

Obezite genellikle insülin direnci (İD), periferel dokuların glukoz ve yağ asit kullanımı ile yakın ilişkili olup sıklıkla Metabolik Sendrom (METS) ve DM gelişiminde suçlanan önemli nedenlerdendir. Adipoz dokudan kaynaklanan bazı hormonal veya humoral mediatörlerin hipotalamo-hipofizer-tiroid (H-P-T) aksını stimüle ettiği ve Tiroid Stimulan Hormon (TSH) sekresyonunu arttırdığı son yıllarda yapılan çalışmalarda ileri sürülmüştür. METS komponentleri ve İD ile ötiroid sınırlarda azalmış Tiroksin (sT4) ve/veya artmış TSH seviyelerinin anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir. Üzerinde durulan temel mekanizma tiroid hormonları ile leptin arasında ilişki olduğudur (5-9).

Palpabl tiroid nodülleri popülasyonun % 4-7'sinde tespit edilmekle beraber Ultrasonografide (USG) nodüller insidental olarak % 19-67 oranında bulunur. Nodüllerin büyük kısmı asemptomatiktir ve tiroid nodülleri olan çoğu insan ötiroiddir. Tüm palpabl nodüllerin %5'i malign olduğundan tiroid nodülü değerlendirmedeki asıl amaç maligniteyi dışlamaktır (9).

Bu çalışmadaki amacımız obezite nedeniyle check-up ve obezite polikliniğimize başvuran hastalarda obeziteye sekonder gelişen insülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gibi hastalıklarda tiroid hormon düzeylerini ve tiroid bezinin yapısal değişikliklerini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite Tanımı

Latince " ob: den dolayı" ve" esum: yemiş olmak" kelimelerinin birleşmesiyle oluşan Obezite kelimesi " yemekten dolayı " anlamına gelmektedir. Kişinin hayatını tehdit eden ve yaşamını kısaltan şiddette olan obeziteyi tanımlamak için ise Morbid Obezite terimi kullanılır. Kadınlardaki yağ oranı ortalama olarak, vücut ağırlığının %26.9'u, erkeklerde ise %14.7'sidir. Yağ dağılım bölgesine göre değerlendirilecek olursa, kalçanın üstünde, göbek ve göğüs kısımlarında yağ birikmesi ile ortaya çıkan obezite "android obezite"(santral obezite), belden alt kısımlarda, kalçalarda yağ birikmesi ile olan obeziteye ise "jinoid obezite"(periferik obezite) adı verilmektedir. İnsülin direncinin klinik sonuçlarını göstermeyen hastalarda medikal komorbidite riski daha az olduğu için en önemli amaç morbidite ve mortalite açısından yüksek risk taşıyan hastaları tanımlamak olmalıdır (10).

2.1.1. Sıklığı ve Dağılımı

Obezite, tüm toplumlarda çok yaygın görülen bir sağlık sorunudur ve günden güne küresel bir epidemi halini almaktadır. DSÖ belirlemelerine göre toplumun %25'i fazla kilolu, %25'i obez,%25'i de normal kilolu olup genetik olarak obeziteye eğilimlidir. Obezite prevalansı gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada günden güne artmaktadır. Dünya genelindeki obezite sıklığı 1980' den beri iki katına çıkmıştır. 2008'de 20 yaş ve üzeri 1,5 milyar yetişkinde kilo fazlalığı varken yaklaşık 200 milyon erkek ve 300 milyon kadın da obezdır.

Türkiye'de obezite prevalansı gelişmiş batılı ülkelere göre aşağı kalmamakta, özellikle kadınlarda %30 gibi belirgin yüksek oranlara ulaşmaktadır. Toplam 3681 kişiyi kapsayan "*Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF)* " çalışmasında vücut kitle indeksi (VKİ) >30 kg/m² obezite olarak kabul edilmiş olup 1990 yılı değerlendirmesinde; obezite görülme sıklığı %16,4; Erkeklerde %9, Kadınlarda ise %24 iken; 2000 yılı değerlendirmesinde obezite görülme sıklığının, Erkeklerde %21,1'e, Kadınlarda ise %43'e yükseldiği bildirilmiştir.

1999-2000 yılları arasında 23.888 erişkin kişi üzerinde yapılan "*Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması*" (TOHTA) çalışmasına göre; 20 yaş üzerindeki kadınlarda %35,4 sıklığında obezite görülmüş ve bu oran kadınlardaki obezite riskinin erkeklerden 1,8 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada erkeklerin %40'ının, Kadınların %50'sinin ve genel erişkin nüfusun %44,4' ünün normal vücut ağırlığının ($VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$) üzerinde olduğu saptanmıştır.

20 yaş üzeri 24.788 bireyi kapsayan "*Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi*" (TURDEP) çalışmasında obezite görülme sıklığı ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$); Erkeklerde %12,8 , Kadınlarda %29,9 olarak belirlenmiştir (1).

Erişkin obezitesindeki artışın yanında çocukluk ve adolösan dönemi obezitesinde de önemli bir artış da yaşanmaktadır. Erişkin dönemki obeziteye öncülük ettiği bilindiğinden koruyucu hekimliğin önemli bir hedefi de çocukluk ve adolösan dönemindeki kilo almayı engellemek olmalıdır. Dünyada 22 milyon 5 yaş altı çocuğun fazla kilolu olduğu varsayılmaktadır (DSÖ 1998). Artan teknoloji ile beraber kolaylaşan yaşam biçimine bağlı fiziksel aktivitede azalma ve modern yaşamdaki beslenme alışkanlıklarındaki değişim obezite prevalansında görülen artışın önemli nedenlerindedir (11,12).

2.1.2. Obezitenin Ölçümü ve Tanısı

Obezite, besinlerle alınan enerji miktarının metabolizma ve fiziksel aktivite ile tüketilen enerji miktarından fazla olduğu durumda ortaya çıkar. Bu oluşuma pek çok faktörün de etkisi vardır. Yağ dokusu oranı, erkeklerde vücut kitlesinin %25'ini, kadınlarda %35'ini geçtiğinde obeziteden söz edilir (13,14).

2.1.2.1 Obezite belirteçleri ve vücut yağ bileşiminin ölçülmesi

Obezite tanısında kullanılan kriterler sıklıkla hastalık oluşturan vücut ağırlığının belirlenmesine yöneliktir. Bu nedenle pek çok yöntem kullanılmasına rağmen basit bir gözlem, $VKİ$ ve bel çevresi ölçümü obezite tanısı için genellikle yeterlidir (12).

Vücuttaki yağ dokusu ile yağsız dokunun oranlarının belirlenmesi önemlidir. Yağ dokusunun önemli bir bölümü derialtında olmakla birlikte organların çevresinde de ihmal edilemeyecek miktarda yağlı doku bulunmaktadır. Obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan testler aşağıda sıralanmıştır. Bu grupta klinik olarak uygulanabilen yöntemlerin yanında, pratikte kullanımı zor veya imkansız olan çoğu kez araştırmalarda uygulanan yöntemler vardır (12,15-17).

- Vücut dansitesi ölçümü
- Total vücut suyu
- Toplam vücut potasyum ölçümü
- Nötron aktivasyon analizi
- Ultrasound ile yağ kalınlığının ölçülmesi
- Ağırlık /Boy İndeksleri
- Deri Kıvrım Kalınlığı
- Bel Çevresi ve Bel/kalça oranı
- Biyoelektrik impedans
- Bilgisayarlı tomografi
- Manyetik rezonans görüntüleme yöntemi
- Toplam vücut elektriksel geçirgenliği (TOBEC)
- Dual foton absorpsiyometre (DPA) ve Dual enerji X-ışını absorpsiyometre (DEXA)
- İdrarla kreatinin atımı
- İnfraruj interaktans yöntemi (Infrared Interactance)
- Biyoelektriksel impedans (Bioelectric İmpedans Analysis, BIA)

VKİ, kilogram olarak vücut ağırlığının metrekare olarak boya bölünmesi ile hesaplanır (Vücut Kitle İndeksi (VKİ) = Vücut ağırlığı (kg)/ boy (m)²).

Bu ölçüme göre tablo 1 de belirtildiği gibi vücut ağırlığı dört sınıfta tanımlanmıştır. 18.5' ten küçük bir VKİ düşük kilolu olarak addedilir ve hafif artmış morbidite ve

mortalite riski taşır. 18.5-24,9 arasındaki bir VKİ, normal kabul edilir. 25 ile 29,9 arasındaki bir VKİ kilo fazlalığı ya da preobez olarak kabul edilir ve normal bireylerdeki riske oranla istatistiksel olarak hafifçe artmış diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi komorbidite riski taşır. 30'dan büyük bir VKİ, evre I obez (VKİ 30-39,9), evre II obez (VKİ 40-49,9) ve evre III obez (VKİ>50) alt sınıflarına ayrılarak değerlendirilir. Obezitenin bu kategorileri sırasıyla orta, ağır ve çok ağır komorbidite riski taşırlar.

Tablo 1. WHO'nun VKİ değerlerine göre obezite sınıflandırması (12).

VKİ (kg/m ²)	WHO Sınıflandırmasına göre tanım
<18.5	Düşük kilolu, zayıf
18.5-24,9	Normal sağlıklı
25.0-29,9	Fazla kilolu
30.0-34,9	Evre I obez
35.0-39,9	Evre II obez
≥40	Evre III obez

2.1.3. Obezite Gelişimini Etkileyen Faktörler

Obeziteye neden olduğu bilinen çok sayıda faktör bulunmakla birlikte aşırı ve yanlış beslenme ve fiziksel aktivite yetersizliği en önemli nedenler olarak kabul edilmektedir. Bu faktörlerin dışında genetik, çevresel, fizyolojik, biyokimyasal, nörolojik, sosyokültürel ve psikolojik pek çok faktör birbiri ile ilişkili olarak obezite oluşumuna neden olmaktadır. Tüm dünyada özellikle çocukluk çağı obezitesindeki artışın sadece genetik yapıdaki değişikliklerle açıklanamayacak derecede fazla olması nedeniyle, obezitenin oluşumunda çevresel faktörlerin rolünün ön planda olduğu kabul edilmektedir (18).

2.1.3.1. Obezitede enerji dengesinin düzenlenmesi

Organizmada kilo ve enerji dengesi kontrolü hipotalamus tarafından düzenlenmektedir. Hipotalamus enerji alımının yanında, hipofizer hormon salınımı ve otonom sinir sistemi yoluyla enerji harcanmasını da etkilemektedir.

Enerji alımını arttıran, iştahı açtıran faktörlere Oreksijenik faktörler; enerji alımını azaltan, iştahı azaltan faktörlere de Anoreksijenik faktörler adı verilir. Tablo 2' de her 2 gruptaki hormon ve sinyallere örnekler verilmiştir.

Tablo 2. Oreksijenik ve Anoreksijenik hormonlar.

Oreksijenik faktörler:	Anoreksijenik Faktörler:
Noradrenalin	İnsülin
Opiyatlar	Leptin
Noropeptid Y (NPY)	Kolesistokinin
Büyüme Hormonu	Proopiomelanokortin (POMC)
Melanin-konsantre edici hormon (MCH)	Serotonin
Galanin	Glukagon-like peptid-1
Agouti-related protein (AgRP)	Kokain ve amfetamin-düzenleyici transkript
Kortizol	Kortikotropin-salgılatıcı hormon (CRH)
Hipokretinler/oreksinler	Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH)
Endokannabinoidler	Ürokortin
	Norotensin
	Hipotalamik ghrelin

Nöroendokrin düzenlenme üç sistemden oluşur. Bunlar: Leptin ve diğer beslenme sinyallerinden oluşan Afferent Sistem, Ventromedial hipotalamus, paraventriküler nükleus ve lateral hipotalamustan oluşan Merkezi Sinir Sistemi (MSS), sonuncu olarak da; açlık ve açlığın motor komponentleri, otonom sinir sistemi ve enerji harcanımını düzenleyen faktörlerden oluşan Efferent sistem. Tüm bu nöroendokrin kontrol mekanizmalarının bozulması ile de obezite veya anoreksi gelişir (17,19-23).

Obezitenin gelişmesinde yaşamın ilk yıllarındaki beslenme şeklide dikkat edilmesi gereken faktörlerden biridir. Obezite görülme sıklığının anne sütü ile beslenen çocuklarda, anne sütü ile beslenmeyen çocuklara göre daha düşük oranlarda

olduğu, anne s¼t¼ verme s¼resinin, tamamlayıcı besinlerin t¼r¼, miktarı ve başlama zamanlarının obezite oluşumunu etkilediği yapılan pek çok çalışmada bildirilmektedir (11,24,25).

Obezite etiyolojisinde başlıca n¼roendokrin/genetik fakt¼rlerin yanında, enerji alımını arttıran ve enerji kullanımını azaltan çevresel nedenler gibi pek çok fakt¼r yer almaktadır (25,26) (Tablo-3).

Fiziksel inaktivite, obezite gelişmesinin en önemli nedenlerindedir. Yapılan çalışmalarda obezitenin başlamasında fiziksel inaktivitenin sorumluluk payının %67.5 gibi çok önemli bir oran olduğu saptanmıştır (27).

Diyet kompozisyonu fazla enerji alınımı yönünden obezite için önemli bir etiyolojik fakt¼rdür. Yüksek yağlı besin tüketimi, s¼kroz ihtiva eden içeceklerin kullanımı ve kafeterya tipi gıda tüketimiyle ihtiyaçtan fazla olarak alınan enerji yağ olarak depo edilmektedir. Özellikle doymuş yağ tüketimi ile VKİ artışı arasında pozitif korelasyon vardır (28).

Yaygın kullanılan birçok ilacın sık fakat genelde gözden kaçan bir yan etkisi olarak da kilo artışı gör¼lebilir. Duyarlı kişilerde kilo artışı obeziteyle ve ilişkili komorbiditeleri ile sonuçlanabilir. Tablo 3'te belirtilen gruplardaki ilaçlardan kullanıldığında birçok hastada kalıcı ve sorun oluşturan belirgin v¼cut ağırlığı artışına neden olurlar.

Beklenenin aksine n¼roendokrin bozukluklar obezite etiyopatogenezinde çok sıklıkla karşımıza çıkmazlar. Endokrin hastalıklar içinde Cushing sendromu, hipotiroidi, Polikistik Over Sendromu (PCOS) ve Büy¼me Hormonu (GH) eksikliği obeziteyle en sık birliktelik gösterenlerdendir. Hipotalamik obezite çok nadir gör¼lmektedir. Hipotalamusun ventro-medial alanının hasarlanması hiperfajiye ve obeziteye neden olmaktadır. Hipotalamik obeziteye ventro-medial alanın travmalarında, inflamatuvar hastalıklarında ve malignitelerinde rastlanmaktadır. Özellikle erken yaşlarda başlayan obezitede genetik defektler akıla getirilmelidir. Oldukça nadir gör¼lmekle beraber genetik obezite nedenleri içinde en sık rastlanılanı Prader-Willi sendromudur (28-30).

Tablo 3. Obezitenin etiyolojisi.

1. Genetik	
2. Çevre ve sosyo-ekonomik nedenler	
3. Nutrisyonel nedenler:	Yüksek yağlı, özellikle doymuş yağlı ve yüksek kalorili diyetler
4. Psikolojik nedenler:	Bulimia Nervosa
5. Endokrin nedenler:	a) Cushing Sendromu b) Hipotiroidizm c) Hipotalamus Hastalığı d) PCOS e) Hipogonadizm f) GH Eksikliği g) İnsülinoma ve Hiperinsülinizm h) Tip 2 DM ı) Leptin yetersizliği veya reseptör defekti
6. Sendromlar:	a) Prader-Willi Sendromu b) Frochlich Sendromu c) Laurance-Moon-Bardet Sendromu d) Alström-Halgren Sendromu e) Cohen Sednromu f) Carpenter Sendromu
7. İlaçlar:	a)Antipsikotik Ajanlar: Fenotiazinler, Olanzapin,Klozapin,Risperidon,Lithium b)Antidepresan Ajanlar: Trisiklik, Monoamin Oksidaz İnhibitörleri, Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri, Mirtazapin, Lityum c) Antiepileptikler: Gabapentin, Valproat, Karbamazapin, d) Antidiabetik Ajanlar: Insulin, Sülfonilüreler, Tiazolidindionlar e) Antihipertansifler: Nonselektif Beta Blokerler ve Alfa-1 Adrenerjik Reseptör Blokerleri f) Antimigren ve Antihistaminikler: Siproheptadin, Kriptoheptadin, Flunarizin, Pizotifen g) Steroid Hormonlar: Kortikosteroidler, Progestasyonel Steroidler, Seks Hormonları Östrojen (Yüksek Doz), Megasterol Asetat, Tamoksifen

2.1.4. Obezite ile İlişkili Hastalıklar

Yapılan çok sayıda çalışmalar obezitede artan yağ dokusuna bağlı olarak önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilecek ciddi komplikasyonlar gelişebileceğini göstermiştir. Tablo 4'te obeziteye eşlik eden başlıca hastalıklar sistemlere göre özetlenmiştir (30-33).

Tablo 4. Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları.

Kardiyovasküler Sistem	Koroner Kalp Hastalığı, Hipertansiyon, Derin Ven Trombozu
Solunum Sistemi	Primer Alveolar Hipoventilasyon, Dispne, Obstrüktif Uyku Apnesi
Metabolik-Endokrin Sistem	Tip 2 DM, Dislipidemi, PCOS, İnsülin Direnci
Gastrointestinal Sistem	Hiatus Hernisi, Reflü, Non-alkolik yağlı karaciğer, Safra taşları, Kolorektal Kanseri, Hemoroid
Nörolojik Sistem	Sinir sıkışmaları, Serebrovasküler Hastalık, Psödötümör Serebri, Siyatalji
Kas iskelet Sistemi	Artropatiler, Osteoartrit, düztabanlık
Genitoüriner Sistem	Stres inkontinansı, Fertilite azalması, Cinsel ilişkide mekanik güçlük, gebelik komplikasyonları, Üriner taşlar
Meme ile ilgili	Meme kanseri, Jinekomasti
Psikososyal	Depresyon, Anksiyete, İş bulmada güçlük, Yüksek hayat sigortası primleri, Ameliyat riskinde artış
Cerrahi riskleri	Pnömoni, yara enfeksiyonu, Tromboflebit
Psikolojik ve emosyonel problemler	Sosyal ve ekonomik problemler, Erken ölüm
Diğer	Horlama, Kronik iltihabi reaksiyon (CRP yüksekliği)

2.1.4.1. Obezite ve metabolik sendrom

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan çoğu kez abdominal obezite, glukoz intoleransı veya DM'nin eşlik ettiği, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir.

Metabolik sendrom prevalansı yaş ile artmakta, *TEKHARF* çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki erkeklerde %28, kadınlarda %40 toplamda ise 9.2 milyon kişide metabolik sendrom tespit edilmiş olup, değerlerin yüksekliği dikkati çekmektedir (34).

METS tanısında pek çok sınıflama yapılmış olup en fazla kullanılan *Adult Treatment Panel III (ATP III)* ve *International Diabetes Foundation (IDF)-2005* kriterleridir. ATP III kriterleri 2005 yılında *Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA)* ve *Ulusal Kalp-Akciğer-Kan Enstitüsü (NHLBI)* ve *IDF* önerileri doğrultusunda yeniden düzenlenmiştir(35-38).

Tablo 5. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri-Kılavuz Önerileri (5,34).

Parametreler	NCEP ATP3	IDF 2005	EGIR 1999	WHO 1999	AACE 2003	TEMED 2005
Ön Şart		Bel çevresi ≥94 cm erkek, ≥80 cm kadın	İnsülin direnci veya Hiperinsülinemi	İnsülin direnci veya açlık glukozu≥110 mg/dL; 2.saat ≥140 mg/dL)	İnsülin direnci için yüksek risk veya VKİ ≥25 kg/m ² veya BÇ≥102 cm erkek, ≥88 cm kadın	Diabetes Mellitus veya Bozulmuş glukoz toleransı veya İnsülin direnci
En az kriter	≥3	≥2	≥2	≥2	≥2	≥2
Glukoz mg/dL	≥100	≥100	110-125		AKŞ≥100 2.saat≥140	
HDL mg/dL Kol.	<40 (E) <50 (K)	<40 (E) <50 (K)	<40	<35 (E) <40 (K)	<40 (E) <50 (K)	<40 (E) <50 (K)
Obezite	BÇ>102 (E) >88 (K)		BÇ>94 (E) >80 (K)	BÇ/Kalça çevresi >0.9 (E) >0.85 (K) veya VKİ≥30		BÇ>94 (E) >80 (K) veya VKİ>30
Trigliserit mg/dL	≥150	≥150	≥180	≥150	≥150	≥150
HT mmHg	≥130/85	≥130/85	≥140/90	≥140/90	≥130/85	≥130/85

NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu
EGIR: İnsülin Direnci Çalışma Grubu
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
AACE: Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği
TEMED: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

BÇ: Bel çevresi
İD: İnsülin Direnci
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
AKŞ: Açlık Kan Şekeri
HT: Hipertansiyon,
E: Erkek, **K:** Kadın

Son ATP III kriterleri metabolik sendrom için aşağıdaki 5 kriteri içermektedir (34):

- 1- Bel çevresi erkeklerde >94 cm, kadınlarda >88 cm olarak kabul edilmektedir.
- 2- Serum trigliserit seviyesi ≥ 150 mg/dL veya trigliserit düşürücü ilaç kullanıyor olmak.
- 3- Serum HDL kolesterol seviyesi <40 mg/dL erkeklerde, <50 mg/dL kadınlarda veya HDL seviyesini düşüren ilaç kullanıyor olmak.
- 4- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya hipertansiyon ilacı kullanıyor olmak.
- 5- Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dL veya kan şekeri düşürücü ilaç kullanıyor olmak.

Metabolik Sendromun Fiziopatogenezi:

Vücut ağırlığının artması METS için en büyük risk faktörüdür. NHANES III'e göre normal kilolularda %5, obezlerde %60, fazla kilolularda ise %22 oranında metabolik sendrom görülmektedir. Diğer risk faktörleri; ileri yaş, ırk, fiziksel inaktivite, düşük sosyoekonomik düzey, postmenapozal dönem, sigara, karbonhidrattan zengin beslenme ve genetik faktörlerdir (39)

Metabolik sendromun etiyojisi; obezite ve yağ dokusu bozuklukları, insülin direnci ve glukoz metabolizması ile ilgili bozukluklar ve bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünojenik kökenli moleküller gibi) olarak üç kategoride incelenebilir (40).

Metabolik sendromu oluşturan hastalıkların (dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon, obezite) hepsinin temelinde insülin direnci suçlanmaktadır. Temelde dokuların insüline yanıtında bir bozukluk olduğu, insülin direncine bağlı olarak pankreasın beta hücrelerinin fazla miktarda insülin salgıladığı ve sonuçta hiperinsülinemi geliştiği ileri sürülmüştür. Bu hastalıklar ve insülin direnci endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz sürecini hızlandırarak klinikte yüksek mortalite ile seyreden koroner arter hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı gibi tablolara neden olmaktadır (41,42).

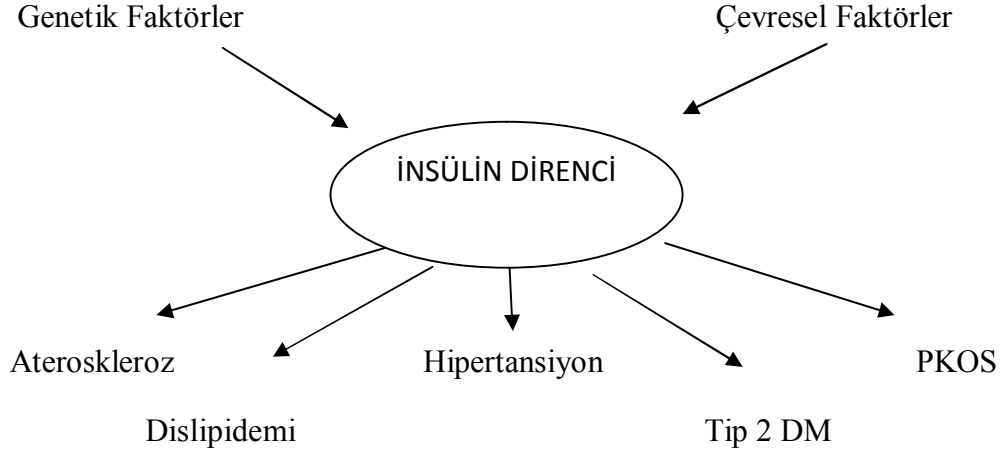
Tablo 6. Metabolik Sendrom'un Klinik Yansımaları.

Diabetes Mellitus	Hiperürisemi
Dislipidemi	Yağlı karaciğer sendromu
Esansiyel Hipertansiyon	Polikistik over sendromu
Hiperkoagulabilite	Uyku apnesi
Visseral obezite	İnflamasyon

İnsülin direnci:

Vücutta endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtızsızlık olarak tanımlanır. İnsülin direnci sağlıklı popülasyonda %25, bozulmuş glukoz toleransında %60 ve tip 2 DM'si olanlarda %60-75 oranlarında görülür (34).

Biyolojik olarak insülinin etkisini gösterebilmesi için, pankreas beta hücrelerinden salınması, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyel aralığa geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptöre bağlanması gerekmektedir. Reseptörü ile birleşip internalize edilen insülin bir dizi postreseptör olayı tetikler. Bu basamakların herhangi birinde oluşan bir aksama, organizmanın insüline subnormal yanıt vermesiyle sonuçlanacaktır. İnsülin direnci hücrel olarak prereseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere üç düzeyde sınıflandırılmaktadır. İnsülin direncinin oluşmasında özellikle postreseptör düzeyindeki defektler daha önemli olup, prereseptör düzeyindeki defektler daha az rol oynamaktadır. Ayrıca anatomo-patolojik olarak da sınıflandırılabilir. Bunlar insülin direncinin vücutta görüldüğü üç hedef doku olan; iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerdeki insülin direncidir. İnsülin kas ve yağ dokusunda glukozun hücre içine alınmasını, depolanmasını ve kullanılmasını uyarır. Karaciğerde ise hem glikojen oluşumunu ve depolanmasını sağlar, hem de glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek sonuçta glukoz üretiminin azalmasına sebep olur. İnsülin direnci kas dokusunda öncelikli olarak gelişir ve postprandiyal hiperglisemi oluşmaya başlar. Daha sonra hepatik insülin direnci gelişir ve buna bağlı olarak karaciğerde glukoz üretimi artar. Açlık hiperglisemisi oluşur (43-45).



Şekil 1: İnsülin Direncinde Mekanizmalar (34).

İnsülin duyarlılığı; genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, özellikle abdominal olmak üzere vücut yağ oranı, ilaç kullanımı ve yaşın ilerlemesi gibi pek çok faktörden etkilenir (46).

İnsülin direnci ölçümünde altın standart tanı yöntemi, öglisemik insülin klemp testidir. Pahalı ve zahmetli bir test olması nedeniyle pratikte kullanılmaz. Farklı teknikler kullanılabilse de kullanım kolaylığı nedeniyle en çok tercih edileni Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) tekniğidir. Normal bireylerde HOMA değerinin 2.7'den düşük olması beklenmektedir, 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır (30,34).

$$[\text{HOMA: açlık insülini } (\mu\text{u/ml}) \times \text{açlık plazma glukozu (mg/dl)} / 405]$$

İnsülin direnci karaciğerde basit yağ birikiminden (hepatosteatoz), transaminaz yüksekliği (steatohepatit), hatta siroza kadar uzanabilen bir seyir izler. Obezlerin %75'inde hepatosteatoz, %20'sinde steatohepatit, %2'sinde siroz gözlenir.

Obeziteye bağlı reproduktif aks değişiklikleri, puberte yaşının etkilenmesi istenmeyen komplikasyonlardandır. Kronik anovülasyon ve hiperandrojenizm ile takip edilen hastaların %40 olguda bozulmuş glukoz toleransı veya aşikar DM görülür. Ayrıca erken yaşlarda kardiyovasküler hastalık görülme riski artmıştır (47).

Metabolik sendrom'lu vakalarda, C-reaktif protein (CRP) düzeyleri arttıkça kardiyovasküler risk artar. Bu akut faz cevabının, var olan bir subklinik inflamasyonu yansıttığı ve bu sürecin progresif olarak DM ve ateroskleroz

gelişiminden, hatta plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünülmektedir. Metabolik sendromda endotel disfonksiyonunun klinik belirtiler ortaya çıkmadan önceki dönemlerde geliştiği gösterilmiştir (34).

2.1.4.2. Obezite ve DM

En yaygın morbiditeye ve en büyük sağlık harcanmasına neden olan obezite ilişkili hastalık tip 2 DM'dir. DM, insülin salınımında eksiklik, insülinin biyolojik etkinliğinde azalma veya her ikisinin birlikteliği sonucu oluşan hiperglisemi ile seyreden bir karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. Hızlanmış aterosklerozla birlikte mikrovasküler, makrovasküler komplikasyonlarla seyreden kronik, metabolik bir hastalıktır. Tip 2 diyabet patogenezinde; insülin direnci, beta hücre fonksiyon bozukluğu ve hepatik glukoz üretimi artışı olmak üzere üç ana metabolik bozukluk rol oynar (6,43,48,49).

İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci asıl nedeni oluşturur. Ancak insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğundan veya insülin direncinden hangisinin öncelikle sorumlu olduğu tartışma konusudur. Bozulmuş glukoz toleransı veya hafif tip 2 DM' de hiperinsülinemi oluşur. Açlık kan glukozu 80 mg/dL'den 140 mg/dL'ye yükseldiğinde insülin düzeyi de normale göre 2-2,5 kat artar. Açlık kan glukozu 140 mg/dL'yi geçtiğinde ise insülin salgılanması daha fazla artmaz ve açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgılanması da kademeli olarak azalmaya başlar (50).

Tip 2 diyabetlilerin %80'inin obez olması, obezitenin diyabet için en önemli risk faktörlerinden biri olduğunu göstermektedir. DM'de ayrıca obeziteden bağımsız insülin direnci de mevcuttur. Ancak obezitenin eklenmesi ile insülin direncinin şiddeti artmaktadır (51). VKİ 20'den 30'a çıktığında diyabet riskinin 11 kat arttığını gösteren çalışmalar vardır (52).

Kilo verme ile diyabetin önlenebileceği veya geciktirilebileceği son zamanlarda yapılan çalışmalarda özellikle vurgulanmaktadır. Bu çalışmalarda: obezitenin diyabete yol açmasında obezitenin şiddeti kadar obezitenin süresi, vücut yağ dağılımı, sonradan alınan kilolarında önemli olduğu; alınan her 1 kg'nin tip 2 diyabet riskini %4,5 oranında arttırdığı gösterilmiştir. Rölatif diyabet riski, 30-55 yaş

arası kadınlarda VKİ 30 kg/m² iken % 20 civarında olup VKİ 35 kg/m²'nin üzerinde olan kadınlarda bu risk %80'lere çıkmaktadır (53-55).

Tablo 7. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri*(56).

	Aşık DM	İzole IFG**	İzole IGT	IFG+IGT	DM Riski Yüksek
APG(≥8saat açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.saat PG(75g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl+DM semptomları	-	-	-	-
A1C***	≥%6,5 (≥48mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-46mmol/mol)

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. (**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. (***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes Mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

2.1.4.3.Obezite ve Tiroid Hastalıkları

Tiroid hormonları enerji metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Tiroid hormonları metabolik yolaktaki rolleri ile bazal metabolizma hızını belirlerler ancak tiroid hormonlarına bağlı enerji talebi bazal metabolizmadan daha ziyade adaptif termogenezle ilişkilidir. Adaptif termogenez kahverengi yağ dokusunda soğuğa maruz kalındığında lokal üretilen tiroid hormonlarına bağlı olarak oksidatif fosforilasyonun ayrışması ile karakterizedir. Tiroid hormonları iskelet kasındaki enerji gereksinimi üzerine etkilidirler. Obezitenin bir nedeni de tiroid hormon sekresyon bozukluğu olabilir. Gerçekten hipotiroidi olanlarda bir miktar kilo alma söz konusu olmakla beraber obezlerin %10'undan azında hipotiroidi vardır. Bu oran

morbid obezlerde çok daha azdır. Tiroid hormonları obezlerde genelde normal sınırlarda görülse de TSH ile VKİ arasında pozitif bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda obezlerde TSH normal kilolulara göre hafifçe yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca obez hastalarda 5 yıllık sürede TSH'daki artış devam ederse kilo artışının da paralellik gösterdiği gözlemlenmiştir. Obezlerin %25'inde TSH seviyeleri hafifçe yüksektir (genelde 10 IU/l altında). Hipotiroidili hastaların hormon replasman tedavisi sonrasında yağ dışı kitlelerinde ve vücut yağ oranlarında dansitometre ile yapılan ölçümlerde azalma saptanmıştır. İstirahatteki enerji tüketimi, tiroid hormonu düzeylerinden etkilenmektedir. Düşük tiroid hormonu düzeyleri, istirahat enerji tüketimini azaltırken, yüksek tiroid hormonu düzeyleri, istirahat enerji tüketimini arttırmaktadır (30,57). İlaveten obezlerde nöroendokrin bozukluğa bağlı olarak anormal TSH sekresyonu, özellikle hipotalamo-hipofizer akstaki değişiklik sonucu artmış leptin seviyeleri ile ilişkili olabilir. Leptin ile VKİ arasında pozitif korelasyon vardır. Ancak obezlerde TSH seviyeleri normal aralıkta olmakla birlikte bazı çalışmalarda TRH'ya TSH cevabında hafif artışlar tespit edilmiştir (55,58).

2.1.4.4. Obezite ve Kardiyovasküler Bozukluklar

Framingham saha araştırması gibi yapılan birçok çalışmada obezitenin kardiyovasküler hastalıklar yönünden bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Obezite; KAH, hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği ve serebrovasküler hastalık (hemorajik ve nonhemorajik) sebepleri arasında gösterilmektedir (13). Yirmi altı yıl boyunca izlenen 8800 erkek hasta üzerinde yapılan bir çalışmada obezlerde tüm nedenlere bağlı ölüm oranı 2 kat, koroner kalp hastalığı nedeniyle ölüm oranı ise 3,3 kat daha yüksek olarak bulunmuştur (15). 406925 koroner hastalık nedeni ölümün verileri toplanarak yapılan retrospektif bir çalışmada, obezitenin rölatif risk oranlarını saptanmıştır. Bu çalışmada, DM, hiperkolesterolemi ve HT gibi KAH risk faktörlerinin obezlerde daha fazla olduğu, özellikle de genç yaşlarda olmasının KAH'a bağlı ölümleri daha fazla arttırdığı gözlenmiştir (59,60).

Diyastolik değerlerin <90mmHg olması koşuluyla, izole sistolik hipertansiyon da, gösterilen aralıklardaki sistolik kan basıncı değerlerine göre derecelendirilebilir (1.,2.,3. derece).

Tablo 8. Kan Basıncı Düzeylerine (mmHg) İlişkin Tanımlar ve Sınıflama.

Kategori	Sistolik	ve	Diyastolik
Optimum	< 120	ve	< 80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
1. derece hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
2. derece hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
3. derece hipertansiyon	≥ 180	ve/veya	≥ 110
İzole sistolik hipertansiyon	≥ 140	ve	< 90

Tablodaki 1., 2. ve 3. dereceler sırasıyla hafif, orta ve şiddetli hipertansiyon anlamındadır. Toplam kardiyovasküler risk belirlemede karışıklık yaratmaması açısından, bu terimlerin kullanılmasından vazgeçilmiştir (12). *Amerikan Ulusal Yüksek Kan Basıncı Önleme, Tanıma, Değerlendirme ve Tedavi Komitesi VII. (JNC VII)* raporuna göre, normal kan basıncı olarak <120/80 mmHg olarak kabul edilmiş, önceki kılavuzdaki normal tansiyon sınırları içinde bulunan sistolik 120-139 mmHg ve diyastolik 80-89 mmHg kan basınçları prehipertansiyon olarak sınıflandırılmıştır (61).

METS'li kişilerin üçte birinde görülen hipertansiyonda etkin faktörün yine insülin direnci olduğu bilinmektedir. Bu ilişki pek çok mekanizmaya dayandırılmaktadır. İnsülin normal kilodaki bir kişiye damardan verildiğinde vazodilatasyon yapmaktadır. İnsülin direncinde insülinin bu vazodilatatör etkisi ortadan kalkmaktadır. Ayrıca insülinin böbrekten sodyum tutulumu üzerine de etkisi vardır. İnsülin direncinde bu etki devam etmektedir. Metabolik sendromu olan beyaz toplumda sodyum retansiyonunu arttırdığı, Afrikalı veya Asyalılarda bu etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca insülin, sağlam endotelde, nitrik oksit yoluyla vazodilatasyon sağlar. İnsülin direncinde, azalmış nitrik oksit, endotelin-1'in vazokonstriktif etkisini karşılayamadığı için arteriyel vazokonstriksiyon olur (61-63).

Bunlara ilaveten serbest yağ asitlerinin de bağımsız bir mekanizmayla vazokonstriksiyona neden olduğu bildirilmiştir. Metabolik sendrom sürecinde sempatik aktivite artışı ve inflame adipositlerden salınan anjiyotensinojen nedeniyle artmış Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aktivasyonu da bir diğer hipertansiyon gelişim mekanizmasıdır. İnsülin direnci ve hiperinsülineminin ile renal sodyum

atılımında azalma ve vasküler fonksiyonlarda bozulma hipertansiyon gelişiminde etkilidir (64,65).

Kilodaki %10'luk bir azalma yaklaşık sistolik kan basıncında 10 mmHg'lik bir azalmaya neden olmaktadır. Kilo verme hem obez hem de obez olmayan bireylerde tansiyon düşmesine neden olmaktadır. Kısaca insülin direnci tedavi edilirse kan basıncında da düşme gözlenmektedir (26,66).

2.1.4.5. Obezite ve Kanserler

Geniş taramalarda sonucunda obezite ile bazı kanser tiplerinin sıklığı arasında ilişki bulunmuştur. Kadınlarda meme, endometrium, serviks, over ve safra kesesi kanseri riski obezlerde artmıştır. Endometrium ve meme kanseri riskindeki artış; vücut yağına bağlı olarak artan östrojen öncüllerinin östrojene dönüşümünün artması sonucunda dolaşımdaki östrojen miktarının artışına bağlanmaktadır. Erkeklerde ise kolon, prostat, safra kesesi ve rektum kanseri riski artmıştır. Son yıllarda bunlara ek olarak mide, karaciğer, pankreas, özofagus ve böbrek kanseri risklerinde obeziteye bağlı artış olduğuna dair raporlar bildirilmiştir (55,67-71).

Avrupa Birliği'nde kanser insidansı ile obezite ilişkisini inceleyen bir raporda, tüm kanserlerin %5'inin obezite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. En yüksek oranda obezite ile ilişkili kanser tipleri endometriyum (%39), böbrek (%25) ve safra kesesi (%25) kanserleri olmuştur. Bu araştırmaya göre; obezitenin Avrupa'da yılda 21.500 kolon kanseri, 14.000 endometrium kanseri ve 12.800 postmenapozal meme kanseri vakası ile bağlantılı olduğu ortaya konmuştur (55,69).

İki büyük prospektif kohort çalışmasında normal kilolu olanlara göre fazla kilolu bireylerde kolorektal kanser riski ortalama 1,5 kat artış göstermektedir. Obezite ayrıca kolorektal kanserli hastalarda mortaliteyi arttırmaktadır (71-73).

2.2. Tiroid Bezi

2.2.1. Anatomi

Tiroid bezi insan vücudundaki endokrin fonksiyonlar için özelleşmiş organların en büyüğüdür. Boyunun anterior kısmında trakea'nın her iki yanında yer alan ve isthmus ile birbirine bağlanan iki lobdan oluşmuş kelebek şeklinde bir organdır Tiroid bezi, tiroid kıkırdağının alt yarısı, krikoid kıkırdak ve üst 5. ya da 6. trakea halkaları üzerinde yer alır (74,75).

Normal koşullarda her bir tiroid lobunun uzun eksen boyutu 50 mm'nin, ön-arka ve latero-medial boyutları 20 mm'nin altındadır. Normal tiroid hacmi 10 cm³'ün altındadır (76).

Tiroid bezi ön dış yüzde infratiroid kaslar, Arter (A) ve Ven (V) tiroidea'lar ile dışta arkada da boyun damar sinir paketi ile arkada 2, 3, 4.'üncü trakea halkaları, farinks, paratiroid bezleri, özefagus ve Nervus (N) laringeus inferior ile komşudur.

2.2.2. Fizyoloji

Tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde hipotalamustan TRH ve hipofiz bezinden de TSH salgılanması ilk basamakları oluşturur. TSH hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diüurnal varyasyon ile salgılanır (79).

TSH'nın tiroid bezi üzerindeki etkilerine bağlı olarak tiroid bezinde hormon üretimi, tiroid bezine iyot alımı ve tiroid bezinin büyümesi düzenlenmektedir. TSH salınımı dolaşımdaki tiroid hormon düzeylerindeki herhangi bir değişikliğe azalarak veya artarak yanıt verir ve bazal tiroid hormon düzeylerinin korunması için çalışır. TRH direkt olarak TSH salgılayıcı hücreler üzerine etkilidir ve ötiroid durumun korunmasında önemli bir rol üstlenir. Birçok ilaç ve nörotransmitterler tiroid hormon kaskatını etkileyebilmektedir. Dopamin ve somatostatin gibi nörotransmitterlerin TSH baskılayıcı etkileri bulunmaktadır. Kortikosteroidler TSH salınımını baskılayarak, amiodaron tiroid hormon üretiminde azalma veya artışa neden olabilmektedir. İyot içeren bazı astım preparatları, kontrast ajanlar ve ekspektoranlar da tiroid fonksiyonları üzerinde etki gösterebilirler (9,79).

Tiroid glandının fonksiyonel ünitesine follikül denir. Folliküllerin aralarında da parafolliküler ya da C hücresi denilen ve kalsitonin salgılayan hücreler mevcuttur. Kolloidin ana maddesi tiroid hormonlarını içeren ve bir protein molekülü olan tiroglobulindir (Tg). Normal miktarlarda tiroid hormonu sentezi için haftada ortalama 1 mg, yılda 50 mg kadar iyodun besinlerle alınması gereklidir. Alınan iyodürler vücutta organik iyoda dönüştürülürler ve Tg içerisinde tirozinle birleştirilir. Tirozinler ise bir veya iki yerden iyot ile birleşerek; Monoiyodotirozin (MİT) ve Diiyodotirozin'i (DİT) oluşturur. Daha sonra bir araya gelerek tiroidin aktif hormonlarını meydana getirirler. İki DİT'in birbiri ile birleşmesi sonucunda tetraiyodotironin (tiroksin, T4), bir DİT'in bir MİT'le birleşmesi sonucunda triiyodotironin (T3) meydana gelir. Bu hormonlar Tg'e bağlı olarak folliküller içerisinde depolanırlar. TSH uyarısı ile proteinaz enzimi aktifleşir ve Tg molekülleri parçalanarak T3 ve T4 açığa çıkar. Salınan bu hormonların %90'ı T4, %10'u T3'tür ve bunların %80'ini Tiroksin Bağlayıcı Globülin (TBG) taşır. Periferde T4 bir iyodunu yavaş yavaş bırakarak T3 haline geçer. Yaklaşık olarak, serumdaki toplam T4'ün %0.05'i, toplam T3'ün ise %0.5'i serbest olarak bulunur. Tiroid hormonun etkileri genelde T3'ün nükleer reseptörlerine bağlanması ve bunların da tiroid hormonuna yanıtı gen dizilerinin ekspresyonunu düzenlemeleri ile oluşur. T3 bu reseptörlere T4'den daha yüksek affinite ile bağlandığından T3'ün biyolojik aktivitesi daha yüksektir ancak T4'ün etki süresi ise T3'ten 4 kat daha uzundur (9,80-82).

T3 ve T4'ün meydana gelmesi için gerekli tüm reaksiyonlar hipofizden salgılanan TSH'nın etkisi ve kontrolü ile oluşur. TSH'nın hipofizden salınımı ve miktarı ise dolaşımdaki sT3 ve sT4 tarafından negatif feedback mekanizması ve hipotalamustan salınan TRH ile düzenlenir. Tiroid hormonlarının vücuttaki başlıca fizyolojik etkileri dokulardaki protein sentezini ve metabolik aktiviteyi, dolayısı ile oksijen tüketimini arttırmaktır. Bu etkiyi hücrelerdeki mitokondri sayısını arttırarak gerçekleştirirler (80,83).

Kanda tiroid hormonlarının düzeyi düştüğü zaman, TRH ve TSH salınımı artar ve tiroid bezi daha fazla çalışmak zorunda kalır. Tiroid bezinin TRH ve TSH'dan bağımsız olarak işleyen bir düzenlenme mekanizması daha vardır. Burada bez içindeki organik iyot miktarı önemlidir. İyot eksikliğinde, iyot tutulumunda ve T3 sentezinde artma, T4 sentezinde azalma ve TSH cevabında artma görülmektedir.

Aşırı iyot varlığında ise iyot alımı azaltılır ve hormon sentezi geçici olarak durdurulur (6,75,84,85).

İyot, tiroid hormonlarının yapısında bulunan ve tiroid hormonu sentezi için gerekli olan esansiyel bir elementtir. Büyüme, gelişme, mental kapasite açısından önemli olan tiroid bezinin; fonksiyonları ve tiroidin sistemik etkileri için T3 ve T4'ün bileşeni olan iyodu yeteri kadar çekmesi gerekir. İyot, vücuda su ve besinlerle alınır. Gastrointestinal yolla alınan iyot, iyodür halinde ekstrasellüler mesafeye geçer. Bunun 4/5'i idrarla atılır. Kalan 1/5'i hormon sentezinde kullanılmak üzere seçici olarak tiroid bezi tarafından tutulur (78,80).

Diyete bağlı iyot eksikliği su ve toprağın iyot içeriğinin düşük olduğu bölgelerde yaşayan insanlarda görülür. Günlük alınması gereken iyot miktarı 150 mcg/gün'dür. Günlük alım 50 mcg/gün'ün altında olursa bez fonksiyon göremez ve büyümeye (guatr) başlar (86).

2.2.3. Tiroid Hormonunun Genel Etkileri:

Tiroid hormonlarının vücutta pek çok sistem üzerinde etkisi gözlenmektedir. Tiroid hormonu oksijen tüketimi ve ısı üretimini Na-K-ATPaz üzerinden arttırarak kalorijenik etki gösterdiği sanılmaktadır. Hepatik glukoneogenez, glukojenoliz ve intestinal glukoz emilimi tiroid hormonları etkisi ile artar. Kolesterol sentezi ve degradasyonu artar, lipolizde artış olur.

Katekolamin düzeyleri hipertiroidide azalmış yada normal iken hipotiroidide artış gösterir. Deneysel bazı modellerde tiroid hormonunun izole miyositlerde ve tüm kalp preparatlarında beta adrenerjik reseptör uyarıya sebep olduğu gösterilmiştir. Tiroid hormonları kalpte pozitif inotrop ve kronotrop etki gösterir. Hipertiroidide kardiyak debi ve kalp hızı artarken hipotiroidili hastalarda düşük kardiyak debi, azalmış atım hacmi, azalmış intravasküler hacim, artmış vasküler direnç, artmış dolaşım zamanı ve uzamış diyastolik gevşeme zamanı gözlenir (6,9).

Yüksek tiroid hormon konsantrasyonlarında artmış oksijen ihtiyacını karşılamak üzere eritropoez artar, eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarı artar ve dokulara oksijen verilmesi kolaylaştırılır.

Artmış hormon düzeylerinde gastrointestinal sistemde motilite de artarken, azalmış hormon düzeylerinde motilite yavaşlar.

Tiroid hormonları kemik rezorpsiyonu ve formasyonunu arttırır, dolayısıyla hipertiroidi durumunda osteopeni, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülebilir.

Tiroid hormonunun nöromusküler etkilerine bakacak olursak; Hipertiroidide protein turnover'ı artar; kas dokusunda kayıp, hareketlerinde hızlanma olur. Nörolojik sistemin gelişimi için tiroid hormonu gerekli olduğundan fetal dönemde oluşan hipotiroidi mental retardasyona yol açabilir (9,87,88).

2.2.4. Tiroid Bezi Hastalıkları

Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede ilk yapılacak testler TSH ve sT4 olmalıdır. TSH'nın yaşa göre üst sınır değerleri tabloda belirtilmiştir (89).

Tablo 9. Yaşa Göre TSH Değerleri.

GRUP	TSH DEĞERİ
Sağlıklı genç popülasyonda	4 mIU/L
Gebelik planlayanlarda ve gebelerde	2,5 mIU/L
70-79 yaş arası	6 mIU/L
80 yaş üzeri	7,5 mIU/L

2.2.4.1. Hipertiroidi

Mekanizma olarak tiroid folliküler hücrelerin hiperfonksiyonu sonucu T4 ve T3 sentez ve sekresyonunun artması, tiroid folliküler hücrelerdeki harabiyet sonucu sentezlenen T3 ve T4'ün salınımının artması ve tiroid hormon veya iyot preparatlarının alımı sonucu oluşur. TSH düzeyleri düşüktür, Çocuklarda ve erişkinde hipertiroidinin en sık nedeni Graves hastalığıdır (90).

Hipertiroidinin diğer nedenleri arasında toksik adenom, toksik multinodüler guatr, tiroiditler vb. sayılabilir. Tiroidit dışındaki nedenlerde antitiroid tedavi ilk tercihtir. Graves hastalığı dışındaki toksik adenom veya multinodüler guatrdaki hasta ötiroide ulaşınca hastanın klinik durumuna ve komorbit hastalıklarına göre operasyon

veya radyoaktif iyot (RAİ) tercih edilir. Günümüzde USG sayesinde operasyon öncesi Graves hastalığı olan hastalarda nonpalpable nodüller daha sık tanı almaktadır. USG eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sayesinde nodüllerde operasyon öncesi malignite saptanma sıklığı artmıştır (91).

Subklinik hipertiroidi:

Ultra-sensitif yöntem ile değerlendirilen ve 0.01 mIU/dl ya da daha düşük değerlerde TSH değerine karşın serum T3 ve T4 değerlerinin normal olmasıdır. Halsizlik, çarpıntı, sinirlilik gibi nonspesifik yakınmalar ile başvuran hastalarda subklinik hipertiroidi özellikle akılda tutulması gereken tanılardan biridir. En sık nedeni dışarıdan alınan tiroid hormondur. Endojen subklinik hipertiroidi nedenleri arasında yeterince tedavi edilmemiş hipertiroidi, iyota bağlı hipertiroidi, erken dönem Graves, soliter otonom adenom ve tiroidit sayılabilir (92).

2.2.4.2. Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, tiroid hormonunun eksikliği, nadiren de etkisizliği sonucu meydana gelen, metabolik olaylarda genel olarak yavaşlama ile karakterize bir hastalık tablosudur. Ortaya çıktığı yaşa ve tiroid hormonlarının eksiklik veya etkisizlik derecesine bağlı olarak klinik değişiklikler gösterir. En sık tiroid bezinin kendinden kaynaklanır ve primer hipotiroidi olarak adlandırılır. Aynı zamanda hipofiz hastalığı nedeniyle geliştirse sekonder hipotiroidi, hipotalamik hastalığa bağlı geliştirse tersiyer hipotiroidi olarak adlandırılır. Hipotiroidi nedenleri tablo 10'da sıralanmıştır (93,94).

Hipotiroidizm %20'ye varan görülme oranıyla sık rastlanan bir hastalıktır. Özellikle kadınlarda görülmekle beraber yaşlanmayla görülme sıklığı artmaktadır. Aşık (klinik) ve subklinik hipotiroidizm olarak ikiye ayrılır. Subklinik hipotiroidizm; sT4 ve sT3 seviyelerinin normal, serum TSH seviyesinin ise yüksek olduğu tiroid fonksiyon bozukluğudur (95,96)

Tablo 10. Hipotiroidi Nedenleri.

<p>Primer Hipotiroidi: 1.Tiroid dokusu miktarı yetersiz:</p> <p>a.Otoimmün doku destrüksiyonuna bağlı: -Hashimoto Tiroiditi (atrofik ve guatröz form) -Graves hastalığı (end stage)</p> <p>b.İatrojenik doku destrüksiyonuna bağlı: -I131 tedavisi -Cerrahi tiroidektomi -External radyasyon</p> <p>c.İnfiltratif sürece bağlı doku destrüksiyonu: -Amiloidoz -Lenfoma -Skleroderma</p> <p>2.Tiroid hormon biosentezindeki defekte bağlı: -Konjenital enzim defekti -Konjenital TSH reseptör mutasyonu -I eksikliği veya aşırılığı -İlaçlar (lityum, thionamid, sülfonamidler, interlökin, TNF alfa vb.)</p>
<p>Sekonder Hipotiroidi: -<i>Panhipopitüitarizm</i> (neoplazm, radyasyon, cerrahi, Sheehan sendromu.) -İzole TSH eksikliği</p>
<p>Hipotalamik Hipotiroidi: -Konjenital -Enfeksiyöz -infiltratif (sarkoidoz, granülom)</p>
<p>Transient Hipotiroidi: -sessiz veya subakut tiroidit -tiroksin çekilmesi</p>
<p>Tiroid Hormonuna Genel Direnç</p>

Tablo 10. En sık karşılaşılan tiroid hormon uyumsuzlukları (89).

sT4ve sT3 normal, TSH düşük:	Subklinik hipertiroidi, Yeni başlamış hipertiroidi tedavisi, İlaçlar (Steroid, Dopamin), Tiroid dışı hastalık
sT4 ve sT3 normal, TSH yüksek:	Subklinik hipotiroidi, Tiroksin tedavisine uyumsuzluk, malabsorbsiyon, İlaç (amiodaron), İnterferans (heterofil antikorlar)
sT4/sT3 düşük, TSH normal veya düşük:	Santral hipotiroidi, Tiroid dışı hastalık
sT4,sT3 yüksek, TSH yüksek veya normal:	İnterferans (heterofil antikorlar), Düzensiz tiroksin almak, İlaç (Heparin), Tiroid dışı hastalık, TSH sekrete eden adenom, Tiroid hormon rezistansı

2.2.4.3. Tiroiditler

Hashimato Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit): Primer hipotiroidizmin en sık nedeni olup otoimmün bir hastalıktır. Kadınlarda daha sık görülür, tiroid bezinin ağrısız diffüz büyümesi şeklinde ortaya çıkar. Down, Turner, Klinefelter gibi kromozomal hastalıkları bulunan kişilerde görülme sıklığı yüksektir. Fizik muayenede sert, düz veya nodüller yapıda, hassasiyet göstermeyen guatr bulunur. Hastalarda artmış TSH uyarısı nedeniyle tiroid neoplazisi, özellikle papiller karsinoma insidansı yüksektir. Histolojik incelemede tiroid bezinde yaygın lenfositik infiltrasyon mevcuttur. Sintigrafik incelemede erken dönemde tiroid bezinin tuttuğu radyoaktif iyot miktarı artarken, daha sonraki dönemlerde T4 düzeyi ve tiroid bezinin radyoaktif iyot tutulumu azalır ve hipotiroidizm gelişir (97).

Subakut Granülomatöz Tiroiditi (De Quevain Tiroiditi): Boyunda ağrı ve ateş ile ortaya çıkan, viral orijinli bir hastalıktır. Fizik muayenede tiroid bezi sert, hassas ve asimetrik olarak büyümüştür. Hastalığın erken döneminde T4 düzeyleri yükselir, radyoaktif iyot tutulumu düşüktür. Birkaç hafta sonra T4 düzeyleri düşerken ve iyot tutulumu düşük seyretmeye devam eder. Tam iyileşme sıktır, nadiren hipotiroidizm gelişebilmektedir.

Akut Süpüratif Tiroidit: Bakteriyel enfeksiyonlar sonucu gelişen nadir bir inflamatuvar hastalıktır. Etiyolojide özellikle çocuklarda tiroidle ilişkili priform sinüsler önemli rol oynar. Sintigrafi genellikle normaldir. Bazen abse gelişimine bağlı fokal defekt görülebilir.

Tiroiditlerin nadir görülen bir formu olan *Riedel Tiroiditinde* yoğun bir fibröz doku tiroid bez parankimini kaplamaktadır. Sintigrafide düşük radyoaktif iyot tutulumu ve irregülerite izlenir (98).

2.2.4.4. Tiroid Nodülü

Tiroid nodülleri; tiroid hücrelerinde anormal fokal büyüme sonucu tiroid bezinde oluşan lezyonlardır. Non-neoplastik tiroid nodülleri spontan olarak ortaya çıkan glandüler hiperplazi sonucu gelişirler. Hashimoto tiroiditi veya subakut tiroidit gibi non-neoplastik tiroid hastalıkları da tiroid bezinde şişlik şeklinde bulgu verebilirler fakat bunlar gerçek nodüller değildir. Tek nodüllerin yaklaşık olarak yarısı makroskobik olarak jelatinöz bir yapıya sahiptirler. Büyük, kolloid dolu folliküllerden oluşurlar ve fibröz kapsülle tam olarak çevrelenmezler. Tiroid nodülleri genellikle benign hiperplastik (kolloid) nodüller veya benign folliküler adenomlardır. Nodüllerin sadece %5-10'u karsinomdur. Genel görüş tiroid adenomlarının başlangıçtan itibaren benign olduğudur. Tiroid kanserleri de çoğunlukla malign olarak başlarlar ve adenomdan kaynaklanmazlar (78).

Nodül saptanan hastanın rahatlatılması, bilgilendirilmesi ve malign-benign ayrımının yapılması önemlidir. Hastalar, saptanan nodüllerin çoğunun benign karakterde olduğu ve iyi bir değerlendirme ile basitçe takip edileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Birinci basamakta nodül saptanan bir hastada yapılması gerekli tanısal işlemler; anamnez ve fizik muayene sonrasında istenen tiroid fonksiyon testleri (TSH ve sT4) ve mümkünse USG ile kontroldür. Olası herhangi bir şüphe veya bası semptomları varlığında ya da pozitif aile öyküsü olan hastalar ileri basamağa sevk edilmelidir (99).

Tiroid nodüllerinde klinik yaklaşım:

Nodülün karakterize edilmesi için sıklıkla radyonükleer görüntüleme, sonografi ve İİAB kullanılır. Tiroid nodüllerinde malignansiyi değerlendirmek için en etkili yöntem olarak seçilen İİAB, herhangi bir tanısal tetkikten çok daha fazla bilgi sağladığı için tiroid nodüllerinin tedavisinde önemli bir rol oynar. Ucuz, güvenilir ve cerrahi yapılacak hastalar için yol göstericidir. Bu yöntem ile yapılan sitolojik analizin doğruluğu; biyopsiyi ve sitopatolojik incelemeyi yapanın deneyimine göre %50-97 arasında değişmektedir. Dünya literatüründe İİAB'nin sensitivitesi %65-98 arasında, spesifitesi %72-100 arasında değişmekte ve yanlış negatiflik oranları %1-11 arasındayken yanlış pozitiflik oranları %1-8 arasındadır. İİAB'ın rutin klinik yaklaşıma girmesi ile birlikte tiroidektomi yapılan hastaların sayısı da azalmıştır (100).

2.2.4.5. Tiroid Bezinin Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Tiroid bezinin ilk ve temel inceleme yöntemi USG'dir. Fonksiyonel görüntüler sintigrafi ile elde edilir. Diğer radyolojik tanı yöntemleri ise nadiren kullanılmaktadır (101).

Tiroid Bezi Ultrasonografisi

USG 1-10 MHz frekanslı ses ötesi dalgaları ve transdüserler aracılığı ile görüntü elde edilen kullanımı kolay bir tanı yöntemidir ve radyasyon riski taşımaz. Yüksek frekans (5-7.5 MHz) ve rezolüsyonlu lineer transdüserlerin geliştirilmesiyle, B-mode, Real-time (gerçek zamanlı) USG, dokuların iç yapısını oldukça ayrıntılı biçimde görüntülediği için günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (102).

Ultrasonografi tiroid volümünü, nodül varlığını ve nodül boyutunu belirlemede kullanılan oldukça hassas bir yöntemdir. Ayrıca tanısal işlemlerde (USG eşliğinde İİAB), tedavide (kist aspirasyonu, ethanol enjeksiyonu, lazer terapi), verilen tedavinin etkinliğini izlemede, tiroid nodüllerinin boyutunun takibinde, tiroid kanserli hastalarda bölgesel lenf nodlarının operasyon öncesi tespit ve uzun vadeli takiplerinde kullanılabilir (11,103,104).

Normal tiroid bezi ultrasonografi bulguları

Tiroid bezi ince hiperekoik kapsülü sayesinde USG ile çevre dokulardan kolayca ayırt edilebilir. Bez boyutları erişkinlerde; vücut yapısı, ırk ve coğrafik etkenlere göre farklılıklar gösterir. Sonografik olarak saptanan normal bez boyutları; longitudinal 40-50 mm, ön-arka 15-20 mm, transvers 12-20 mm arasındadır. Ön-arka boyut varyasyonlardan daha az etkilenir ve 20 mm'nin üzerinde olması bezin büyüdüğünü gösterir (105).

USG ile Tiroid volümü hesaplanabilir. Bu her iki lob için ayrı ayrı hesaplanır ve toplanarak total tiroid volümü elde edilir. Normal tiroid volümü ortalama 12 ml'dir. Bu değer üzerindeki hacim artışı guatr lehinedir (85).

Tiroid Volümü= 0.5x[Uzunluk x Genişlik x Derinlik] formülüdür.

Normal tiroid bezi parankimi, homojen ve orta-yüksek ekojenitede (izo-hiperekoik) izlenir ve bu sayede fokal kistik ya da hipoekoik lezyonlar kolaylıkla tespit edilir. Tiroid loblarını çevreleyen ince hiperekoik çizgi, kapsüldür ve çoğu zaman USG ile izlenebilir (100,106).

Sonografik Uygulamalar

Internal İçerik: Tiroid nodüllerinin yaklaşık %70' i solid, %30' unda ise kistik değişiklik gözlenir. Belirgin kistik içeriği bulunan nodüller genelde dejenerasyon ya da kanama geçirmiş bir benign nodüldür. Nadiren değişken miktarlarda kistik değişiklik gösterebilen Papiller karsinomalar benign kistik nodüllerden ayırt edilemeyebilirler (100).

Ekojenite: Birçok benign tiroid nodülü hipoekoiktir fakat tiroid kanserleri de genelde komşu normal tiroid parankimine göre hipoekoiktir (100).

Halo: Tiroid nodülünü yarım olarak ya da tamamen çevreleyen periferik sonolusent halo benign nodüllerin %60-80'inde bulunurken tiroid kanserlerinin de %15'inde görülebilir (100).

Sınır: Benign tiroid nodülleri keskin ve iyi sınırlı iken malign lezyonların düzensiz sınırları bulunmaktadır (100).

Kalsifikasyon: Tiroid nodüllerinde %10-15'inde kalsifikasyon bulunabilir. Kalsifikasyonun tipi ve yeri benign ve malign nodüllerin ayırımında önem taşıyabilir. Periferik, yumurta kabuğu tarzı kalsifikasyon benign nodüllerin en güvenilir özelliğidir.

Yapılan çalışmaların birçoğunun sonucuna göre malign ve benign nodüllerin ayırımında sonografinin duyarlılığı %63-94 arasında, özgüllüğü ise %61-95 arasındadır (100).

Tiroid Bezinin Değerlendirilmesinde Diğer Yöntemler:

a) Direkt Grafi:

Tiroid hastalığının tanısında direkt grafi pek kullanılmamakla beraber büyük ve retrosternal yerleşimli tiroid dokusu opasite şeklinde çekilen direkt grafilere izlenebilir. Hava yolunda daralma ve deviasyonda, toraks içine büyümelerde hem anestezi hem de cerrah için yol gösterici olabilir (101,107).

Tiroid dokusu içinde oluşan mikro ve makro-kalsifikasyonlar da direkt grafide görülebilir (85,106).

b) Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR)

Tiroid nodülünün tanısında rutin olarak kullanımları yoktur. MR inceleme, tiroid patolojilerinin ekstra tiroidal uzanımlarını, özellikle kitleler ile vasküler yapılar arasındaki ilişkileri göstermede hassas bir görüntüleme yöntemidir. İntra-ekstra tiroidal yerleşimli tümörlerin morfolojilerini, bölgesel lenf nodlarını incelemek amacıyla kullanılabilir (75). Graves oftalmopatisinde MR'dan yararlanılabilir (80,85,106).

BT tiroid kitlesinin yerleşimi ve iç yapıları, kontur ve boyutu hakkında detaylı bilgi sağlar. Larinks, trakea, özefagus, ana karotis arteri ve juguler venlerdeki destrüksiyon, infiltrasyon ve yer değişikliklerini kolaylıkla saptar (75). İntratorasik uzanan retrosternal lezyonlarda, egzoftalmus olgularında, büyük boyutlu, çevre dokulara invaze anaplastik karsinomlarda, servikal ve uzak lenf nodu metastazlarının

tanısında, tiroid kanserlerinin uzak organ metastazları ve evrelemelerinde bilgisayarlı tomografi kullanılır.(80,85,106).

c) Tiroid Sintigrafisi:

Tiroid sintigrafisi tiroid bezinin fonksiyonu ve yapısal özellikleri hakkında değerli bilgiler sağlar. Sağlıklı bireyde verilen izotop tiroid bezinde homojen bir dağılım gösterir. Sintigrafide tiroid nodülünde radyoizotop tutulumu artmış ise sıcak nodül, tutulum yoksa soğuk nodül olarak tanımlanır (101).

Geçmişte tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde sintigrafi ilk basamakta kullanılmış olmasına rağmen günümüzde ilk basamak yöntemi olarak USG ve USG eşliğinde İİAB önerilmektedir. Değişik serilerde tiroid nodüllerinin malign olma oranı, tüm soğuk nodüllerde %6-16, sıcak nodüllerde ise %2-8 olarak bildirilmektedir; yani malignite riski soğuk nodüllerde fazla olmakla birlikte sıcak nodüllerde de vardır (76).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel ve tanımlayıcı çalışmaya 2012 yılının Ocak-Temmuz ayları arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı check-up ve obezite polikliniğine başvuran ve USG taramasından geçirilen yaş ortalaması $41,0 \pm 11,6$ yıl olan, 327 ardışık olgu alındı. Olgular DSÖ Obezite tanımlamasına (2) ATP-3 (108,109) ve ADA kılavuzlarına göre; OBEZ (n=130), Metabolik Sendrom (METS) (n=170) ve Diyabetes Mellitus tip 2 (DM) (n=27) gruplarına ayrılarak, USG bulguları, hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile tiroid fonksiyonlarının karşılaştırması yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların antropometrik ölçümleri, sosyodemografik bilgileri kaydedilmiştir. Bu çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Komitesi tarafından 02/08/2013 tarih ve 2013/421 numaralı karar ile onaylanmıştır.

3.1. Antropometrik Ölçümler:

Tüm gönüllülerin boyları, vücut ağırlıkları, bel, kalça. Ağırlık ölçümü Biyoelektriksel İmpedans yöntemiyle ölçüldü. Biyoelektriksel impedansta metal ayak plakları üzerinde yalınayak ayakta durulur. Çok düşük voltajlı bir elektrik akımı bir bacadan diğerine gönderilir. Yağ dokusu elektrik akımını çok zayıf iletmediği için akıma karşı rezistansın ölçülmesiyle vücut yağı hesaplanır. Bu yöntemde $\pm 3\%$ hata payı vardır. Uygulayan için teknik bilgi pek gerekmez, ölçüm 1 dakikadan daha az zaman alır, makine her yere taşınabilir, yalnızca makine ve elektrik çıkışı yeterlidir (12). Sosyodemografik bilgilerden ise isim, yaş, cinsiyet, eğitim, meslek, adres bilgileri tespit edilmiştir.

3.2. Biyokimyasal Analizler

Tüm ölçümler Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Tam kan sayımları CELL-DYN 3700 SL (Abbott Diagnostics, Chicago, USA) otomatik kan sayım cihazında yapıldı. Serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), glukoz ve ürik asit analizleri Cobas 6000 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)

otoanalizöründe yapıldı. Serum TSH, sT4 hormonları ve insülin ölçümleri ise Siemens IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Flanders NJ. USA) otoanalizöründe kemiluminesan enzim immünoassay metodu ile yapıldı.

sT4 (12-22 pmol/l), TSH (0,27-4,2 µIU/ml) düzeyleri referans aralığının dışında olan hastalar TSH düzeyi <0,27 µIU/ml iken; sT3 ve sT4 düzeyleri yüksek ise aşikar hipertiroidili, sT3 ve sT4 düzeyleri normal sınırlarda ise subklinik hipertiroidili kabul edildi. Yine TSH değeri >4 µIU/ml olan hastalar sT3 ve sT4 düzeyleri düşük ise aşikar hipotiroidili, sT3 ve sT4 düzeyleri normal sınırlarda ise subklinik hipotiroidili kabul edildi. sT4 ve TSH düzeyleri normal referans sınırları içinde olan hastalar ötiroid olarak değerlendirildi (94).

3.2.1. Biyokimyasal analizlerin kalite kontrolü

Çalışılan laboratuarda daha önce ayrıntılı anlatıldığı üzere test verilerini etkileyebilecek olası hataları saptamak amacıyla periyodik internal ve eksternal kalite kontroller yapılmaktadır (110).

3.3. Metabolik Sendrom ve Obezitenin Belirlenmesi:

Obezite için DSÖ (2) tanımlaması kullanıldı. VKİ hesaplanmasında kg/m² formülü kullanıldı: $VKİ = \frac{Vücut\ Ağırlığı(kg)}{Boy^2(m)}$

VKİ >29.9 kg/m² obez olarak alındı. Göbek hizasından bel çevresi, gluteus maksimus kasının en çıkıntılı noktasından ve pubis üzerinden geçen hat hizasında kalça çevresi ölçüldü. Metabolik sendrom için NCEP ATP III (10,11) tanımlaması kullanıldı. Takip eden 5 kriterden 3'ünün bulunması metabolik sendrom olarak kabul edildi: (1) açlık kan şekeri: ≥110 mg/dL, (2) trigliserit düzeyi: ≥150 mg/dL, (3) HDL-K: <50 mg/dL, (4) bel çevresi: kadın>88 cm,erkek>94 cm, (5) kan basıncı: ≥130/85 mm-Hg. (108,109).

3.3.1. HOMA-IR Değeri Hesaplaması:

İnsülin direncini yansıtan HOMA değeri (homeostasis model assesment) formülü ile hesaplandı:

HOMA= Serum açlık glukozu (mg/dL) x açlık plazma insülin düzeyi (μ U/mL)/405

HOMA-IR >2.7 ise insülin rezistansı olarak kabul edildi (12).

3.4 Ultrasonografi.

Aile hekimliği polikliniğinde bulunan GE LOGIQ 5 pro A 11 L cihazının 4-10 MHz lineer-yüzeyel probu kullanılarak B-mode tiroid ultrasonografisi yapıldı. Tiroid bezinin en, boy ve derinlik ölçümleri alınarak, 0,523 değeriyle çarpılıp elipsoit formülden hacimleri hesaplandı (100). Tespit edilen nodüllerin uzun ve kısa boyutları, nodül yapısı (pür solid, mixt), nodül ekojenitesi (hipoekoik, izoekoik, hiperekoik, heterojen), nodül konturları (düzgün, düzensiz, lobule), kalsifikasyon varlığı değerlendirildi ve tespit edilen nodül özellikleri kaydedildi.

3.5. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS istatistik programı (SPSS, Chicago, IL, USA, versiyon 11.5) kullanılarak gerçekleştirildi. Ortalamalar arasındaki farkların anlamlılığı için Student t testi, çoklu gruplarda One Way ANOVA (Bonferroni) testi, kategorik değişkenlerin analizinde ise Ki-Kare (Fisher's exact) testi kullanıldı. Ölçümler arasındaki korelasyon, Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen parametreler ise Spearman's rho korelasyon testi ile incelendi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, ortalama \pm standart deviasyon olarak verildi. Kullanılan testler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza DSÖ tanımlarına göre OBEZİTE kriterlerini karşılayan, 18-70 yaş aralığında 327 hasta alındı. Hastalar ATP III ve ADA kriterlerine göre Metabolik sendromu (METS) olanlar (n=160, 145 kadın, 25 erkek), DM olanlar (n=27, 24 kadın, 3 erkek), pür Obez olanlar (n=130,118 kadın,12 erkek) şeklinde 3 grupta incelendi.

Çalışmamızda METS grubu ile diğer gruplar arasında, TSH, sT4, WBC, Hemoglobin (HB), Htc, PLT düzeyleri ve Tiroid Volümleri farklı bulunmamıştır (p>0.05). Ancak, yaş (p<0,0001), VKİ (p<0,0001), Bel (p<0,0001), Kalça (p<0,0001), Sistolik Kan Basıncı (SKB) (p<0,0001), Diyastolik Kan Basıncı (DKB) (p<0,0001), Ürik asit (p<0,0001), HOMA-IR (p<0,0001), İnsulin (p<0,0001) ve Trigliserid (TG) (p<0,0001), T.KOL (p=0,027) ve LDL (p=0,020) düzeyleri, DM ve METS grubunda, obez gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunurken; HDL düzeyleri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,0001). DM grubunda beklendiği gibi, GLUKOZ (p<0,0001), METS ve OBEZ gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. Grupların demografik değişkenleri

Değişken	OBEZ	METS	DM	Toplam	P
	n=130	n=170	n=27	n=327	
Yaş (yıl)	38,1±11,6	42,1±11,1	48,3±10,4	41,0±11,6	<0,0001
VKİ (kg/m ²)	33,9±5,6	37,8±6,4	40,0±7,4	36,4±6,4	<0,0001
BEL (cm)	100,1±12,2	108,7±12,5	111,3±13,1	105,5±13,2	<0,0001
KALÇA (cm)	118,6±11,1	124,4±12,4	126,1±12,3	122,2±12,2	<0,0001
Sistolik KB (mm/Hg)	121,2±14,3	133,0±19,0	137,8±14,4	128,7±18,0	<0,0001
Diyastolik KB (mm/Hg)	78,7±11,5	86,2±12,8	89,8±11,3	83,5±12,8	<0,0001
TİROİD HACMİ (ml)	12,2±5,9	11,9±3,8	12,9±3,4	12,1±4,7	0,524

Gruplar arasında Tiroid fonksiyonları incelendiğinde OBEZ grupta ötiroidi olan 117 (%90), hipotiroidi olan 10 (%7,7), hipertiroidi olan üç (%2,3) kişi, METS grubunda ötiroidi olan 150 (%88,2), hipotiroidi olan 13 (%7,6), hipertiroidi olan 7

(%4,2) kişi; ve DM grubunda ise ötiroidi olan 26 (%96,3), hipotiroidi olan yalnız bir kişi (%3,7) olup; DM grubunda tiroid hastalıklarının diğer gruplardan daha nadir görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,017) (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların hematolojik, biyokimyasal ve hormon değişkenleri.

Değişken	OBEZ	METS	DM	Toplam	P
	n=130	n=170	n=27	n=327	
WBC (x1000 µL)	7,2±1,7	7,4±1,8	7,6±1,6	7,3±1,7	0,353
HB (g/dL)	13,2±1,3	13,5±1,4	13,1±1,4	13,4±1,3	0,178
HTC (%)	39,9±3,6	40,4±4,0	39,2±3,5	40,1±3,8	0,191
PLT (x1000 µL)	281,7±64,6	294,0±77,0	273,5±55,9	287,4±70,9	0,194
GLIKOZ (mg/dL)	93,8±9,2	100,4±18,7	139,2±40,2	101,0±22,0	<0,0001
Ürik asit (mg/dL)	4,3±0,9	5,2±1,2	5,1±1,2	4,8±1,2	<0,0001
ALT (U/L)	18,2±10,6	23,4±17,0	22,3±11,9	21,3±14,6	0,007
AST (U/L)	18,8±5,7	22,7±10,2	22,4±7,5	21,1±8,7	<0,0001
TG (mg/dL)	103,7±37,6	156,4±68,3	139,3±40,9	133,7±61,0	<0,0001
TKOL (mg/dL)	191,3±39,4	204,0±42,5	195,7±29,1	198,2±40,7	0,027
HDL (mg/dL)	55,0±11,6	46,7±11,0	47,8±8,2	50,1±11,7	<0,0001
LDL (mg/dL)	115,7±32,5	126,9±36,1	120,0±26,5	121,8±34,3	0,020
HOMA-IR	2,5±1,4	4,0±1,8	3,7±1,6	3,3±1,8	<0,0001
INSULIN (µU/mL)	10,6±5,7	16,3±7,7	13,4±4,3	13,8±7,4	<0,0001
TSH (mIU/L)	2,2±1,9	2,1±1,9	1,5±0,7	2,1±1,8	0,260
ST4 (pmol/L)	1,1±0,5	1,0±0,2	1,1±0,2	1,1±0,3	0,528

Olguların USG sonuçlarına göre, 108 (%29,2) olguda nodül saptanmıştır, gruplar arasında nodül bulunma sıklığı açısından fark saptanmamıştır. Nodül sayısı değerlendirildiğinde OBEZ ve METS grubunda tek nodül daha sık görülürken DM'li grupta multipl nodüllerin daha sık görülmesi dikkati çekmektedir. Gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde METS grubunda nodül sıklığının daha yüksek olduğu ve bu nodüllerin solid karakterde olduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca DM grubunda, USG ile nodüllerde kalsifikasyon (%14,8) daha fazla saptanmıştır (p=0,014). Yine

nodül boyutuna göre <15 mm'nin altındaki nodüllerin METS grubunda, ≥15 mm nodüllerin ise DM grubunda daha fazla olduğu görülmüştür (p=0,004) (Tablo 13).

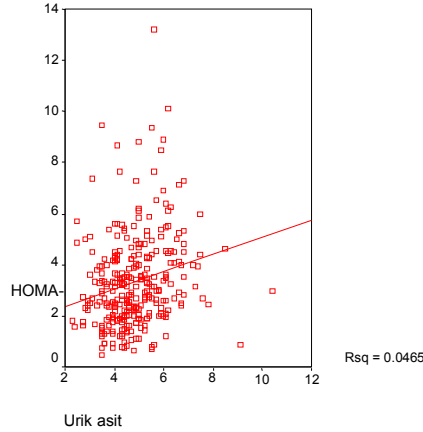
Tablo 13. Grupların demografik verileri, Tiroid USG ölçümleri ve nodül özellikleri.

	OBEZ	METS	DM	Toplam	p
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Cins					,351
Kadın	118 (90,8)	145 (85,3)	24(88,9)	287(87,8)	
Erkek	12 (9,2)	25(14,7)	3(11,1)	40(12,2)	
Fonksiyon					,017
Ötiroidi	117 (90)	150 (88,2)	26 (96,3)	293(89,6)	
Hipotiroidi	10 (7,7)	13 (7,6)	1 (3,7)	24(7,3)	
Hipertiroidi	3 (2,3)	7 (4,2)	0	10(3,1)	
Parankim					,862
Homojen	99(76,1)	131(77)	22(81,5)	252(77,0)	
Heterojen	31(23,9)	39(23)	5(18,5)	75(23,0)	
Kalsifikasyon					,014
Yok	127(97,7)	163(95,9)	23(85,1)	313(95,7)	
Var	3(2,3)	7(4,1)	4(14,9)	14(4,3)	
Nodül					,343
Var	37 (28,5)	62 (36,5)	9 (33,3)	108 (33)	
Yok	93 (61,5)	108 (63,5)	18 (66,7)	219 (67)	
Nodül boyutu					,004
<15 mm	22 (16,9)	35 (20,6)	4 (14,8)	61(18,7)	
≥15 mm	15 (11,5)	27 (15,9)	5 (18,5)	47(14,3)	
Nodül Yok	93(71,6)	108(63,5)	18(66,7)	219(67)	
Nodül sayısı					,225
Nodül Yok	93(71,5)	108(63,5)	18(66,7)	219(67)	
1	16(12,3)	39(22,9)	3(11,1)	58(17,7)	
2	12(9,3)	10(5,9)	1(3,7)	23(7)	
3	6(4,6)	7(4,1)	3(11,1)	16(4,9)	
≥4	3(2,3)	6(3,6)	2(7,4)	11(3,4)	

Tablo 13. Devamı-Grupların demografik verileri, Tiroid USG ölçümleri ve nodül özellikleri.

	OBEZ	METS	DM	Toplam	p
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Nodül tipi					,317
Yok	93(71,5)	108(63,5)	18(66,7)	219(67)	
Solid	24(18,5)	47(27,7)	6(22,2)	77(23,5)	
Kistik	6(4,6)	12(7)	2(7,4)	20(6,1)	
Kompleks	7(5,4)	3(1,8)	1(3,7)	11(3,4)	
Toplam	130	170	27	327	

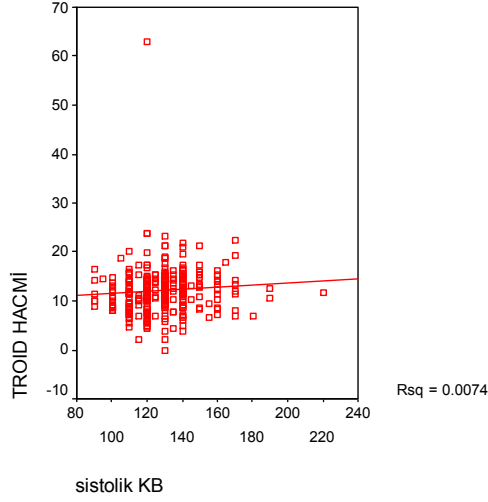
Ürik asit ile HOMA-IR arasında ($r=0.262$, $p<0.0001$) ve Ürik asit ile insülin düzeyi ($r=0.246$, $p<0.0001$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. Ürik asit ile HOMA-IR arasında korelasyon.

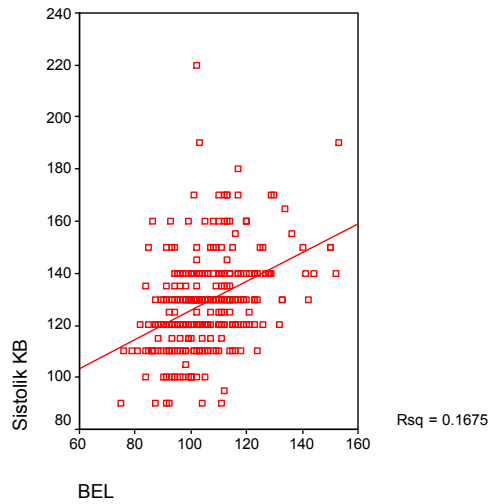
HOMA-IR ile VKİ ($r=0.211$, $p<0.0001$); HOMA-IR ile bel ($r=0.264$, $p<0.0001$) ve HOMA-IR ile kalça ($r=0.203$, $p<0.0001$) ölçümleri arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır. Ayrıca HOMA-IR ile TSH ($r=0.286$, $p=0.001$) ve HOMA-IR ile TG ($r=0.499$, $p<0.0001$) arasında da anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır.

Tiroid boyutu ile SKB ($r=0.169$, $p=0.002$) ve DKB ($r=0.161$, $p=0.004$) arasında zayıf ancak anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır (Şekil 3). Yine Tiroid boyutu ile TSH düzeyleri arasında ($r=-0.167$, $p=0.002$) hafif düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

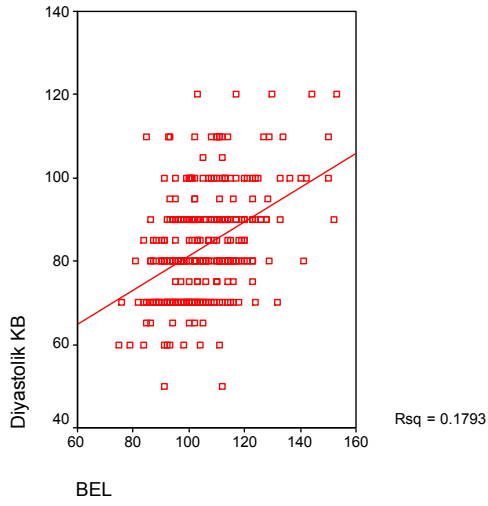


Şekil 3. Tiroid boyutu ile SKB arasında zayıf korelasyon.

Bel Ölçümleri ile SKB ($r=0.422$, $p<0.0001$) ve DKB ($r=0.384$, $p<0.0001$) arasında güçlü pozitif korelasyonlar saptanmıştır (Şekil 4 ve 5).

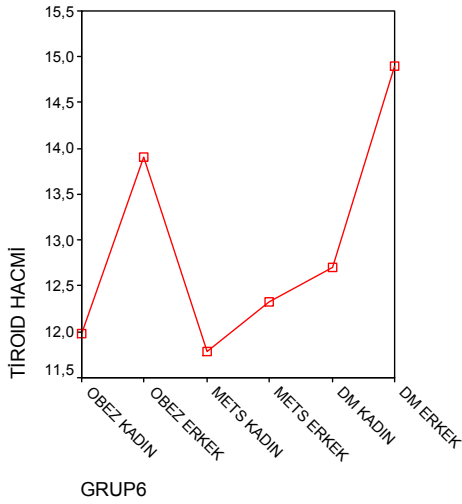


Şekil 4. Bel ölçümleri ile SKB arasında güçlü korelasyon.



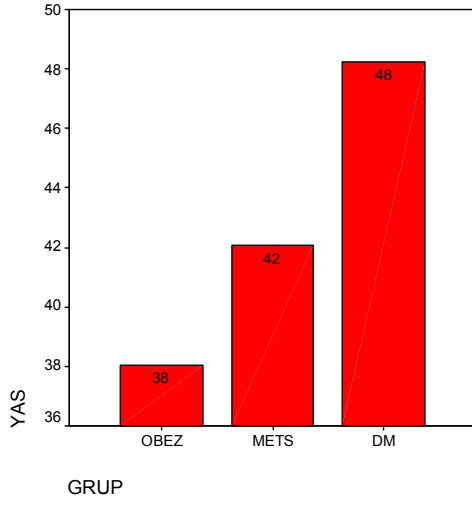
Şekil 5. Bel ölçümleri ile DKB arasında güçlü korelasyon.

Tiroid hacmi gruplar arasında değerlendirildiğinde en büyük volümler DM'li grupta tespit edilmiş olup istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($12,9 \pm 3,4$ p:0,524.). Gruplar kadın erkek olarak incelendiğinde Obez erkek ve DM'li erkeklerde en büyük volümler dikkat çekmektedir (Şekil 6).



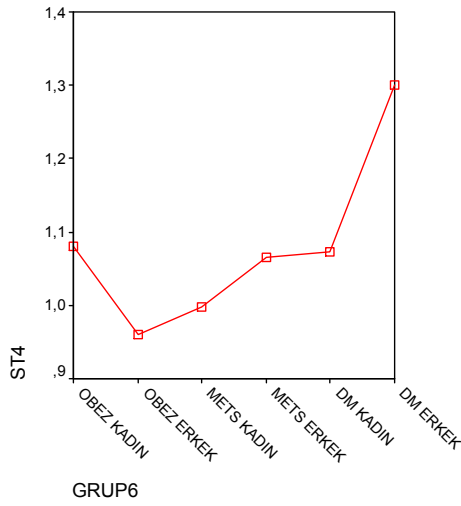
Şekil 6. Gruplarda tiroid hacmi.

Gruplar arasında yaş dağılımı en yüksek DM'li grupta ($48,3 \pm 10,4$ $p < 0,0001$) olup istatistik olarak anlamlıdır (Şekil 7).



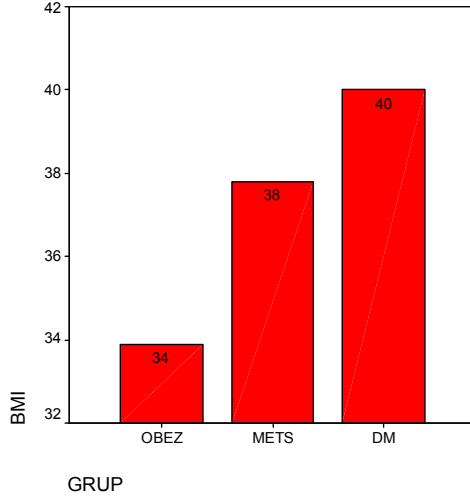
Şekil 7. Gruplara göre yaş dağılımı.

Gruplar arasında sT4 düzeyleri en yüksek DM'li grupta özellikle DM'li erkeklerde görülmüş olup istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($1,1 \pm 0,2$ $p = 0,528$) (Şekil 8).



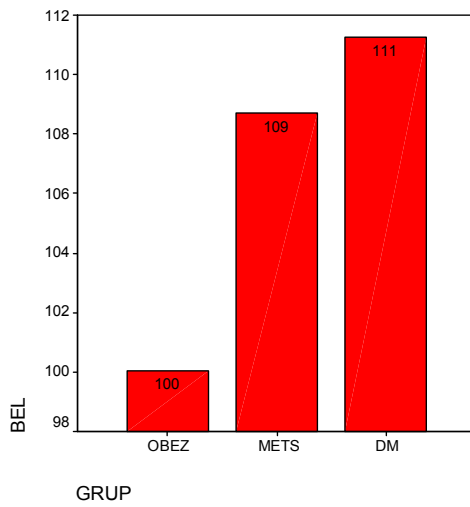
Şekil 8. Gruplarda sT4 değerleri.

Gruplar arası VKİ değerleri incelendiğinde en yüksek değerler DM'li grupta tespit edilmiş olup ($40,0 \pm 7,4$ $p < 0,0001$) istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 9).

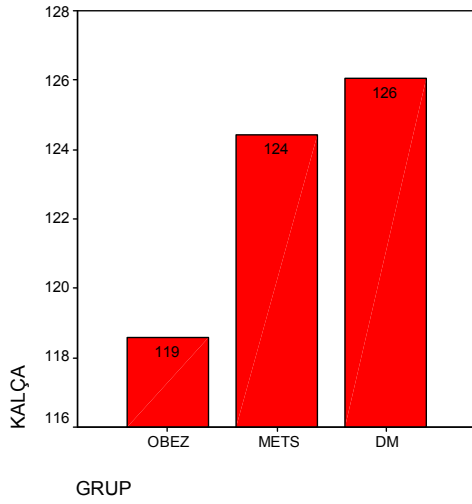


Şekil 9. Gruplara göre VKİ dağılımı.

Bel çevresi ve Kalça çevresi ölçümleri gruplar arası incelendiğinde en yüksek değerlerin DM'li grupta olduğu tespit edilmiş olup anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $111,3 \pm 13,1$; $p < 0,0001$ $126,1 \pm 12,3$; $p < 0,0001$) (Şekil 10,11).

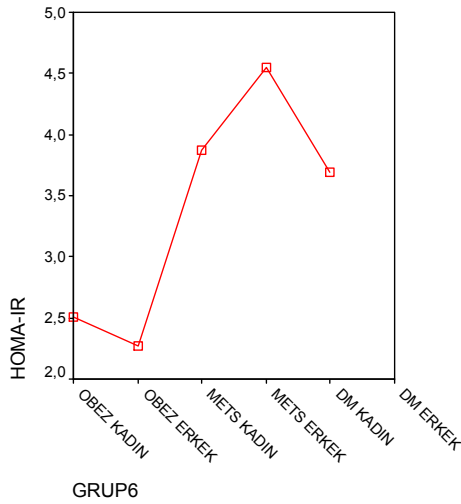


Şekil 10. Gruplarda bel çevresi dağılımı.



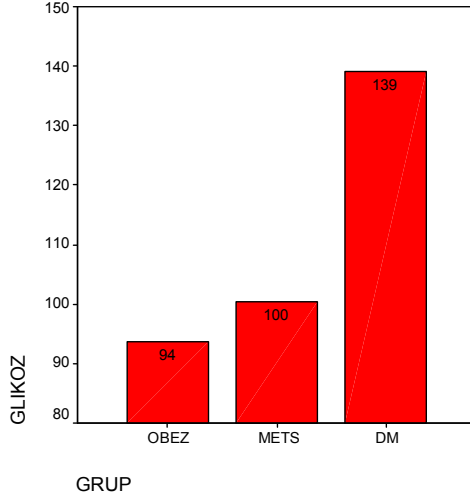
Şekil 11. Gruplarda kalça çevresi dağılımı.

Gruplar arasında HOMA-IR düzeyleri incelendiğinde en yüksek değerler METS'li kadın ve erkeklerde gözlenmiş olup istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($4,0 \pm 1,8$; $p < 0,0001$) (Şekil 12).



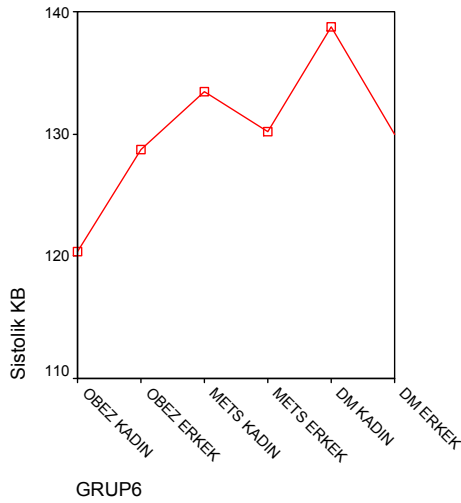
Şekil 12. Gruplar arasında cinsiyete göre HOMA-IR dağılımı.

Gruplar arası glukoz düzeyleri değerlendirildiğinde beklendiği üzere en yüksek değerler DM'li grupta bulunmuş olup anlamlıdır ($139,2 \pm 40,2$; $p < 0,0001$) (Şekil 13).

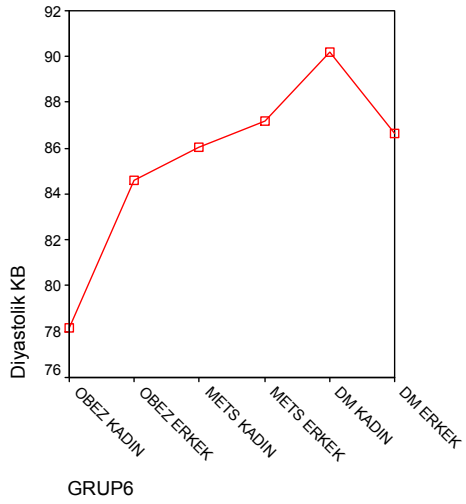


Şekil 13. Gruplarda glukoz dağılımı.

Gruplar arası SKB ve DKB değerlendirildiğinde en yüksek değerler DM'li grupta olup (sırasıyla $137,8 \pm 14,4$; $p < 0,0001$, $89,8 \pm 11,3$; $p < 0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Gruplar cinsiyete göre incelendiğinde SKB'nın METS'li ve DM'li kadınlarda pik yaptığı; DKB'nın ise DM'li kadınlarda en yüksek değerlerde seyrettiği görülmektedir (Şekil 14,15).

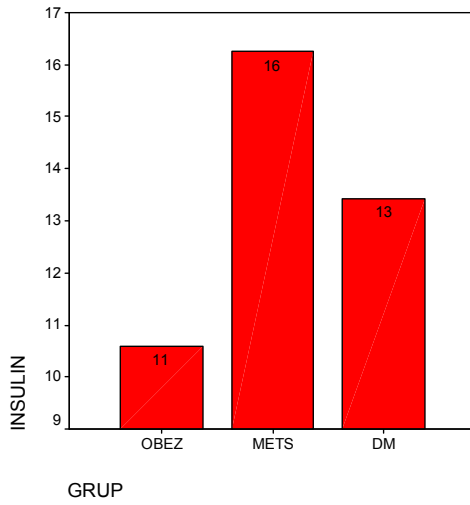


Şekil 14. Gruplarda cinsiyete göre SKB.



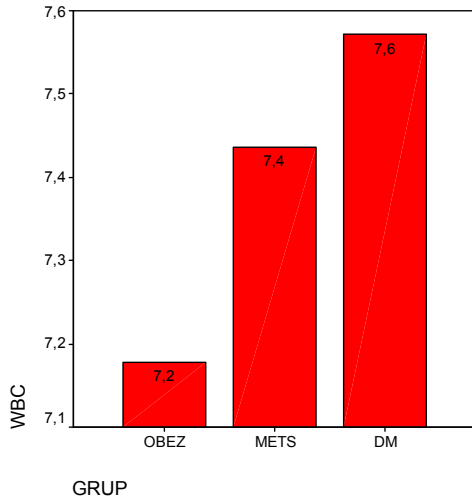
Şekil 15. Gruplarda cinsiyete göre DKB.

Gruplarda insülin değerleri en yüksek METS'li grupta olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($16,3 \pm 7,7$; $p < 0,0001$) (Şekil 16).



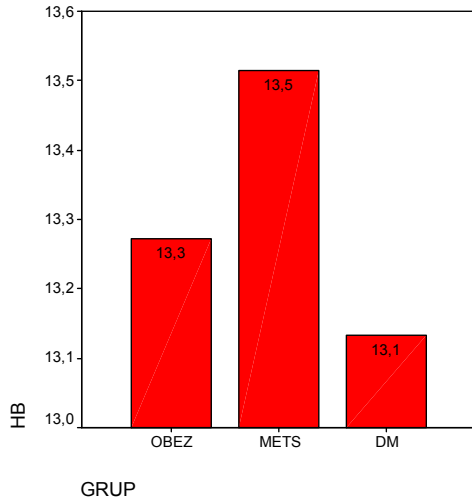
Şekil 16. Gruplarda insülin düzeyi dağılımı.

Gruplar arasında WBC düzeyleri incelendiğinde en yüksek değerler DM'li grupta olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($7,6 \pm 1,6$; $p = 0,353$) (Şekil 17).

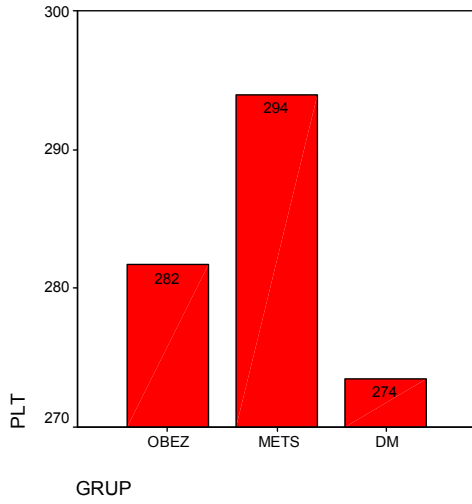


Şekil 17. Gruplar arasında WBC dağılımı.

Gruplarda HB ve PLT düzeyleri en yüksek METS'li grupta olup istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $13,5\pm 1,4$; $p=0,178$, $294,0\pm 77,0$; $p=0,194$) (Şekil 18,19).

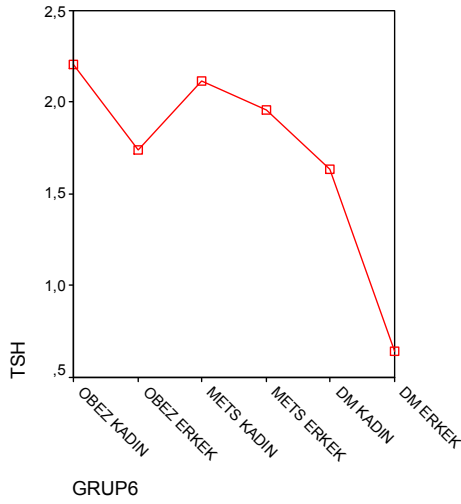


Şekil 18. Gruplar arasında HB düzeyleri.



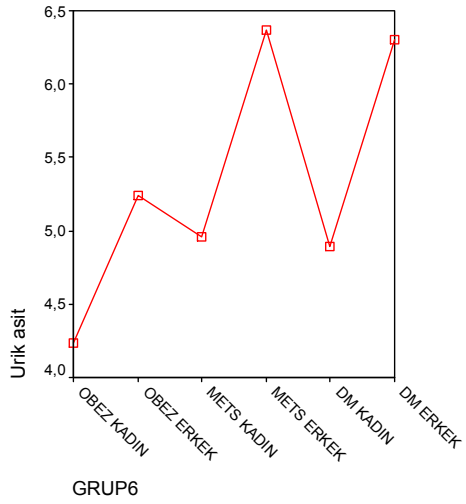
Şekil 19. Gruplarda PLT düzeyleri.

Gruplarda TSH düzeyleri incelendiğinde en yüksek değerler OBEZ grupta olup istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($2,2 \pm 1,9$; $p=0,260$). OBEZ kadın ve METS'li kadınlarda TSH düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmektedir (Şekil 20).



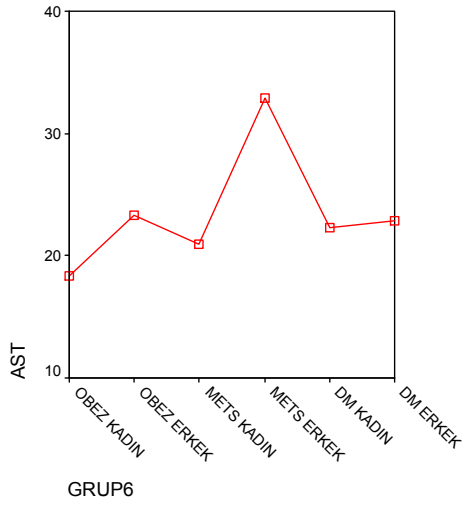
Şekil 20. Gruplarda TSH dağılımı.

Gruplarda ürik asit düzeylerine bakıldığında en yüksek değerler METS'li grupta olup anlamlı bulunmuştur ($5,2 \pm 1,2$ $p < 0,0001$). Cinsiyete göre incelendiğinde METS'li erkek ve DM'li erkeklerde en yüksek değerler dikkat çekmektedir (Şekil 21).



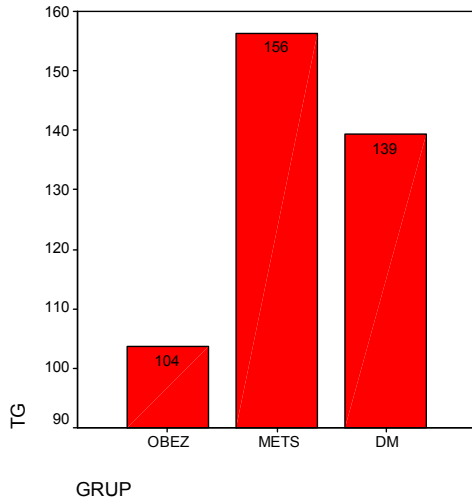
Şekil 21. Gruplarda ürik asit düzeyleri.

Gruplarda AST ve ALT değerleri incelendiğinde en yüksek değerler METS'li grupta olup (sırasıyla; $23,4 \pm 17,0$; $p < 0,0001$, $23,4 \pm 17,0$; $p = 0,007$) istatistik olarak anlamlıdır (Şekil 22).



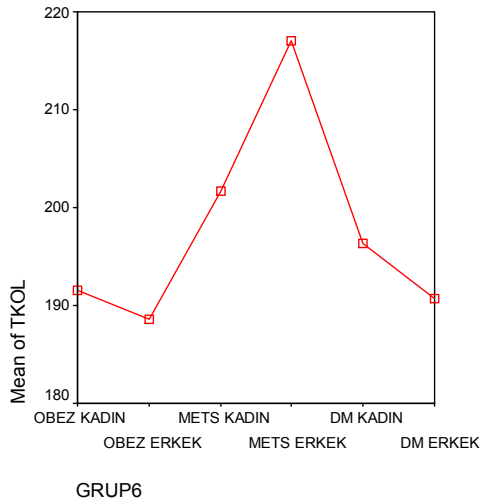
Şekil 22. Gruplarda AST değerleri.

Gruplar arasında TG düzeylerine bakıldığında en yüksek değerler METS'li grupta olup istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($156 \pm 68,3$ $p < 0,0001$) (Şekil 23).



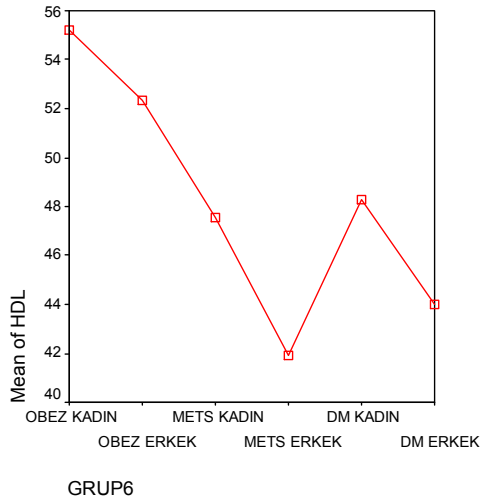
Şekil 23. Gruplarda TG dağılımı.

Gruplarda T KOL düzeyleri en yüksek METS'li grupta olup istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($204,0 \pm 42,5$ $p=0,027$). Özellikle METS'li erkeklerde en yüksek değerler dikkat çekmektedir (Şekil 24).



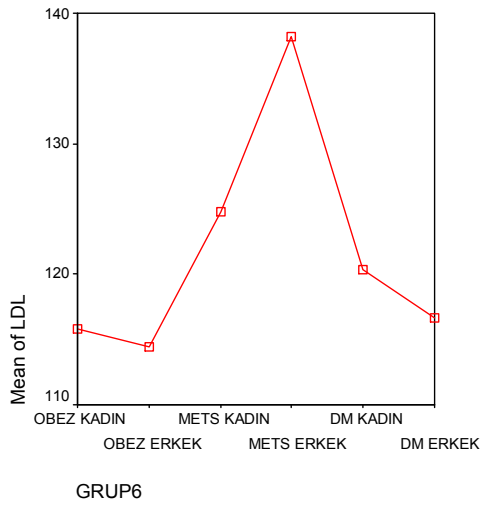
Şekil 24. Gruplarda cinsiyete göre T KOL dağılımı.

Gruplarda HDL düzeyleri incelendiğinde en düşük değerlerin METS'li grupta olduğu istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($46,7 \pm 11,0$ $p<0,0001$). Özellikle DM'li erkek ve METS'li erkeklerde HDL düşüklüğü gözlenmiştir (Şekil 25).



Şekil 25. Gruplarda cinsiyete göre HDL değerleri.

Gruplarda LDL değerleri incelendiğinde en yüksek değerler METS'li erkek ve kadınlarda tespit edilmiş olup istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($126,9 \pm 36,1$ $p=0,020$) (Şekil 26).



Şekil 26. Gruplarda LDL değerleri.

5. TARTIŞMA

Tiroid nodüllerinin birinci basamak değerlendirilmesinde, TSH ölçümü ve tiroid USG tüm dünyada kabul edilen yöntemlerdendir. TSH ölçümü hastanın tiroid fonksiyonlarını göstermenin yanında malignite riski yönünden de fikir verir. TSH'nın normal olduğu hastalarda tiroid USG yapılması nodül morfolojisi ve özelliklerinin değerlendirilmesi yönünden yeterlidir. TSH'nın düşük saptandığı hastalarda buna ek olarak sT3, sT4 ölçümlerinin yapılması ve tiroid sintigrafisi çekilmesi uygun olacaktır. TSH'nın yüksek olarak saptandığı hastalarda ise otoimmün tiroidit tablosunun atlanmaması açısından sT4 ve antitiroid peroksidaz (anti-TPO) tiroid otoantikoru bakılmalıdır (111,112).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda adipoz dokudan kaynaklanan bazı hormonal veya humoral mediatörlerin H-P-T aksını stimüle ettiği ve TSH sekresyonunu arttırdığı ileri sürülmüştür. Şüphelenilen ana mekanizma leptin ve tiroid hormonları arasındaki muhtemel ilişkidir. METS nedeniyle sirkülasyondaki artmış sitokinler tiroid fonksiyonunu ya hipotalamik, hipofizer ya da tiroid seviyesinde suprese edebileceği de raporlanmıştır. Nedensel ilişki ortaya konamamasına rağmen, pek çok çalışma VKİ ve tiroid volümü arasında da ilişki olduğunu göstermektedir. Bu çalışmaların çoğunda tiroid volümünün VKİ ile pozitif ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (11,113-115).

Türker'in çalışmasında (116) tiroit hastalıkları ile METS arasındaki ilişki ve tiroid hastalıklarında METS sıklığı incelenmiştir. Çalışmada 50 kadın, 25 erkek, hipo veya hipertiroidi tanıları olan, toplam 75 hastanın tiroit fonksiyon testleri ile ATP III kriterlerine göre METS sıklığı incelenmiş ve hastaların %40'ında METS saptanmış, bu oranın kadın grubunda ve hipotiroidi olan hasta grubunda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Yüksek kan basıncı; hipertiroidi olanlarda rastlanılan en sık METS parametresi iken hipotiroidi grubunda en sık saptanan METS parametresi abdominal obezite olarak bulunmuştur.

Aytürk ve ark.'nın çalışmasında (11), METS'li hastalarda tiroid volümü artışı açısından serum TSH artışının bağımsız bir risk faktörü olduğunu teyit etmiştir. Tiroid volüm artışının, TSH'nın yanı sıra METS'in bütün komponentleri ve İD ile de anlamlı ilişkili olduğunu, ayrıca tiroid volümü ile BÇ, TG ve İD arasındaki

istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin devam ettiği görülmüştür. Bununla birlikte tiroid nodül formasyonu ve TSH arasında bir ilişki saptanmamış, aynı zamanda tiroid nodül formasyonunun METS'in dört komponenti (BÇ, AKŞ, HT, TG) ve İD ile anlamlı ilişkili olduğunu görmüştür. Tiroid nodül formasyonuna katkıda bulunabilecek değişkenler arasından İD'nin nodül formasyon artışı ile ilişkili olduğu, TSH'nın ise etki etmediği tespit edilmiştir. İD olanlarda olmayanlara göre tiroid nodül formasyonu gelişimi için tahmini rölatif riskin 3,2 (GA%95) olduğu saptanmıştır. Aytürk'ün bulguları, METS'li hastalarda tiroid volüm artışının serum TSH artışı ile ilişkili olmasına karşın tiroid nodül formasyonunun TSH'dan bağımsız mekanizmalarla oluşabileceğini düşündürmektedir. Aytürk'ün verileri, METS'le ilişkili komponentler ile İD'nin tiroid volüm ve nodül prevalansı artışına katkıda bulunabileceğini göstermektedir. İnsülin-like growth faktörler (IGF) pek çok dokuda üretilmektedir ve bu dokularda otokrin/parakrin yolla hücrelerin proliferasyon ve diferansiasyonunda önemli rol oynadıkları ileri sürülmüştür (184). İnsülin-like growth faktör-1 tiroisitlerin TSH aracılığı ile olan proliferasyonu üzerinde etkilidir. İnsülin/IGF-1 sinyal yolağının, tiroid gen ekspresyonu regülasyonunu modüle ettiği bilinmektedir ve buna ek olarak tiroisit proliferasyon ve diferansiasyonunda etkili önemli bir kofaktör olduğu da düşünülmektedir (117-119).

Çalışmamızda Tiroid boyutu ile TSH düzeyleri arasında ($r=-0.167$, $p=0.002$) hafif düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Gruplar arasında Tiroid fonksiyonları incelendiğinde OBEZ grupta ötiroidi olan 117 (%90), hipotiroidi olan 10 (%7,7), hipertiroidi olan 3 kişi (%2,3); METS grubunda ötiroidi olan 150 (%88,2) hipotiroidi olan 13 (%7,6) hipertiroidi olan 7 kişi (%4,2); ve DM grubunda ise ötiroidi olan 26 (%96,3), hipotiroidi olan yalnız 1 kişi (%3,7) olup, DM grubunda tiroid hastalıklarının diğer gruplardan daha nadir görülmesi istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,017$). Gruplar arasında TSH düzeyleri incelendiğinde, en yüksek değerler OBEZ grupta olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($2,2\pm 1,9$; $p=0,260$). Ancak, OBEZ kadın ve METS'li kadınlarda TSH düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlenmektedir. Gruplar arasında sT4 düzeyleri en yüksek DM'li grupta özellikle de erkeklerde görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tiroid hacmi gruplar arasında değerlendirildiğinde en büyük volümler DM'li grupta tespit edilmiş olup, istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($12,9\pm 3,4$

p=0,524). Ancak, önceki çalışmaların çoğunda tiroid volümünün VKİ ile pozitif ilişkili olduğunu bildirilmiş olmasına karşın, bizim çalışmamızda anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tiroid nodüllerinin görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Bunun yanında kadınlarda erkeklere göre 2–4 kez daha sık olarak görülmektedir. Vander ve ark.'nın (120), yaptığı geniş popülasyonlu Framingham çalışmasında kadın/erkek oranını 4.2/1 bulmuştur.

Erdoğan ve ark.'nın yaptığı çalışmada (121) yaşları 18-65 arasında değişen 2025 hastada tiroid USG ile kadınlarda %26.4, erkeklerde %20.5 oranlarında nodüler guatr tespit edilmiştir. Ancak 55-65 yaş aralığında bu oranların, kadınlarda %48, erkeklerde %38'lere ulaştığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da, tiroid nodüllerinin görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktaydı ($r=0,185$; $p=0.001$) ve yine kadınlarda ($n=101$, %35.2) erkeklere ($n=7$, %17.5) göre 2 kez daha sık olarak görülmekteydi ($p=0.017$).

Aykent ve ark.'nın (122) tiroid nodülü olan hastalarda; cinsiyet faktörü sorgulandığında kadın/erkek oranı benzer şekilde 5.2/1 bulunmuştur. Serbest triiyodotiroksin düzeylerinin; yaş, nodül sayısı, tümör boyutu ve diğer laboratuvar parametreleriyle olan ilişkisi incelendiğinde; nodül sayısı ile sT3 arasında anlamlı negatif korelasyon; nodül boyutu ile sT3 arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu, ancak sT4 ile korelasyon olmadığı görülmüştür. Nodül boyutu ve sayısı ile TSH değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamış olması, tiroid nodülü olan hastaların etiolojisinde; TSH'dan bağımsız olarak sT3 ve sT4 üretebilme ve büyüyebilme kapasitesine sahip benign monoklonal tümörler olan otonom tiroid nodüllerinin önemli bir yer tutabileceğini düşündürmüştür (123).

Morbid obez kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, tiroid nodül prevalansı normal kilolu ve hafif kilolu kişiler ile karşılaştırılmış, morbid obezlerde nodül sayısı ve sıklığı daha az bulunmuştur (124). Ancak, Kömürcü'nün (83) endokrinoloji kliniğinde 170 morbid obez hastayı incelediği tez çalışmasında, tiroid USG yapılan hastaların %56.2'sinde nodül varlığı gösterilmiştir. Tespit edilen nodüllerin %84.9'u multipl nodül, %15.1'i ise soliter nodüldür. Kadın ve erkek hastalarda nodül varlığı ve nodül türü dağılımları benzer bulunmuş ve VKİ sınıflamasına göre nodül görülme

sıklığı ve nodül türü oranları arasında da anlamlı bir fark izlenmemiştir. Burada Kömürcü'nün çalışmasında sonuçların farklılığın, daha fazla oranda nodül saptanmasının, çalışmanın Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde seçilmiş bir hasta grubunda yapılmış olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (83).

Bizim çalışmamızda olguların USG sonuçlarına göre, 108 (%33) olguda nodül saptanmış olup gruplar arasında nodül bulunma sıklığı açısından fark saptanmamıştır. Nodül sayısı değerlendirildiğinde OBEZ ve METS grubunda tekil nodül daha sık görülürken; DM'li grupta olgu sayısı az olmakla birlikte multipl nodüllerin daha sık görülmesi dikkati çekmektedir. DM grubunda, USG ile nodüllerde kalsifikasyon (%14.8) daha fazla saptanmıştır ($p=0,014$). Yine nodül boyutuna göre <15 mm nodüllerin METS grubunda, ≥ 15 mm nodüllerin ise DM grubunda daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,004$)(Tablo 2).

Bağır'ın tiroidektomi yapılmış hastalarda yaptığı çalışmasının (125) sonuçlarına göre Tiroid bezi boyutları ile fonksiyonları arasında ilişki bulunmadığını bildirilmiş; çalışmasındaki 60 olgudan 56'sı ötiroid iken 4'ünde hipertiroidi saptanmıştır. Ötiroid olan olguların ortanca tiroid hacmi 119,00 mL, hipertiroidi olanların ortanca tiroid hacmi 76,93 mL iken; gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamış ($p=0,431$).Altmış hastanın tiroid hacmi hesaplandığında; en düşük hacim 18,84 mL, en büyük hacim 60,45 mL olarak hesaplanmıştır. Tüm olguların ortanca hacmi 116,19 mL olarak saptanırken, erkek ve kadınlar arasında tiroid hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,930$).

Bizim çalışmamızda da Tiroid hacmi gruplar arasında değerlendirildiğinde en büyük volümler DM'li grupta tespit edilmiş ancak istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,524$). Gruplar, kadın erkek olarak incelendiğinde Obez erkek ve DM'li erkeklerde en büyük volümler dikkat çekmektedir. Ayrıca tiroid boyutu ile SKB ($r=0.169$, $p=0.002$) ve DKB ($r=0.161$, $p=0.004$) arasında zayıf ancak anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır.

Şu ana kadar yapılan çalışmaların bazılarında Tip 2 diyabetik hastalar ile kontrol grubu arasında tiroid fonksiyonları açısından fark bulunmamakla birlikte çalışmaların çoğunda diyabetik hastalarda tiroid hastalıklarının prevalansı, non-diyabetik hastalardan 2-3 kez yüksek saptanmıştır. Yaş, kadın cinsiyet ve

otoimmunité ile ilişkili fakat açlık kan şekeri ve HbA1c den bağımsız bulunmuştur. Baş'ın tez çalışmasında (9) subklinik hipotiroidi ve tiroid nodülü sıklığı çalışma grubunda hasta grubundan daha fazla bulunmakla beraber aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış. Diyabetik gruptaki tiroid disfonksiyonunun; yaş, diyabet yaşı, açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyinden bağımsız olduğu tespit edilmiştir.

Aytürk'n tez çalışmasında da (11) METS bulunan ve bulunmayan bireyler tiroid fonksiyonu, volüm ve nodül prevalansı yönünden karşılaştırılmış ve serum sT4 ve sT3 seviyeleri ile METS varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Fakat serum TSH seviyelerinin METS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu grlmştir. TSH düzeyleri ile B ve VKİ arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Böylece bu bulgular HPT ve adipoz dokuyu içeren aksın bozulmuş olabileceği savını desteklemektedir (126).

Obez hastalarda tiroid fonksiyon parametrelerini değerlendirildiği daha önceki çalışmalarda, çelişkili bulgular bildirilmesine rağmen, serum TSH seviyelerinin normal sınırlarda olsa bile obez hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu grlmştir (127). Obezite ve serum serbest tiroid hormonları ile ilgili olarak değişik çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Buna göre obez hastalarda ya artmış ya da azalmış serum sT3 veya sT4 konsantrasyonları tespit edilmiştir (127,128). Bu farklılığın en olası nedeni, çalışmaların dizaynında ve iyot alımı ile obezite derecesindeki farklılıklar sebebiyle olabilir. Pek çok çalışmada METS'de ötiroid sınırlarda düşük/normal sT4 seviyeleri ile lipit anormallikleri ve artmış İD arasında ilişki saptamışlardır (129,130). Ayrıca, nceki çalışmalarda düşük/normal sT4 düzeyleri ve/veya artmış TSH seviyeleriyle METS ve komponentlerinin anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir (11).

Vücut ağırlığındaki artış sıklıkla artmış kan basıncı ile birlikte dir. Tüm dünyada obezite ve hipertansiyon hızla artmaktadır. Hipertansif hastaların en az 1/3-2/3' obezdir. Obezlerde ise hipertansiyon gözlenme olasılığı 3 kez fazladır. Framingham alışma verileri de hipertansif erkeklerin %70, kadınların %60'ından fazlasının obez olduğunu bildirmektedir. Aynı alışma sonuçlarına göre ideal kilonun

%20 üstünde hipertansiyon gözlenme olasılığı 8 kat artmaktadır. VKİ arttıkça hipertansiyon gözlenme olasılığı artar (131).

Hipertansiyon ile obezite birlikteliği 1900'lü yıllardan bu yana iyi bilinmesine rağmen mekanizmalar kompleks ve multifaktöryel olup halen net olarak belli değildir. Çok sayıda insan ve hayvan çalışması obezitede hipertansiyonun sıvı retansiyonu ile ilgili olduğunu göstermektedir. Sıvı retansiyonunun da insülin direnci, böbrekte yapısal değişiklikler, vasküler fonksiyondaki değişimler, sempatik sinir sistemi, RAS aktivasyonu ve hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) akstaki değişimlerden kaynaklandığı belirtilmiştir (132).

Daha önce tip 2 DM ve METS'li hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada VKİ ile hem SKB hem de DKB arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yaş arttıkça SKB, VKİ, AKŞ, T.KOL/HDL değerinin de arttığı saptanmıştır. B/K oranı ile VKİ değeri ve B/K oranı ile TG değeri arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır (133).

Tanyeri ve ark.'nın obezite prevalansını araştırmak üzere 210 kadın ile 210 erkek, toplam 420 kişide yaptığı araştırmada, Sistolik ve diyastolik kan basınçları, istatistiksel olarak kadınlarda erkeklerden ($p<0.01$), obezlerde normallerden ($p<0.001$) daha yüksek bulunmuş. Obez bireylerin %43.7'si hipertansif, hipertansif bireylerin %86.3'ü obez iken; VKİ ile sistolik kan basıncı ($r=0.45$, $p<0.001$) ve diyastolik kan basıncı ($r=0.44$, $p<0.001$) arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (134).

Bizim çalışmamızda da gruplar arası SKB ve DKB değerlendirildiğinde en yüksek değerler DM'li grupta olup (sırasıyla $137,8\pm 14,4$ $p<0,0001$; $89,8\pm 11,3$, $p<0,0001$) anlamlı bulunmuştur. Gruplar cinsiyete göre incelendiğinde SKB'nın METS'li ve DM'li kadınlarda pik yaptığı; DKB'nın ise DM'li kadınlarda en yüksek değerlerde seyrettiği görülmektedir. Ayrıca Bel Ölçümleri ile SKB ($r=0.422$, $p<0.0001$) ve DKB ($r=0.384$, $p<0.0001$) arasında güçlü pozitif korelasyonlar saptanmıştır.

Akman ve ark.'nın (135) 399 hasta üzerinde yaptığı çalışmada VKİ ile bel çevresi arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.793$, $p<0.001$). VKİ ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında anlamlı ancak oldukça zayıf bir korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r=0.312$ $p<0.001$; $r=0.371$ $p<0.001$). Bel çevresi ile kan

basıncı ölçümleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları da oldukça benzer bulunmuştur (sistolik kan basıncı: $r=0.319$, $p<0.001$; diyastolik kan basıncı $r=0.354$, $p<0.001$). Lipit profili ile VKİ arasında yapılan korelasyon analizi de anlamlı ancak korelasyon katsayıları düşük bir ilişkiyi ortaya koymuştur (Kolesterol: $r= 0.252$, $p<0.001$; LDL: $r=0.235$, $p<0.001$; Trigliserit: $r=0.223$, $p<0.001$). Bel çevresi ile lipit profili arasında da benzer güçte anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Kolesterol: $r= 0.264$, $p<0.001$; LDL: $r=0.225$, $p<0.001$; Trigliserit: $r=0.253$, $p<0.001$). Hipertansiyon, hiperlipidemi, tip 2 diyabet ve KKH için genel obezite (VKİ) ve santral obezite (bel kalça oranı-BKO) risk faktörü olarak ele alınıp analiz edildiğinde hipertansiyon ve hiperlipidemi açısından BKO yüksekliği en önemli risk faktörü olarak saptanmıştır (sırasıyla OR = 3.2, %95 GA: 1.7 - 5.8; OR =3.5 %95 GA: 2.0 - 6.1). VKİ'nin 25 ve üzerinde olmasının ise diyabet riskini yaklaşık 2 kat artırmakta olduğu bildirilmiştir. (OR= 1.9, %95 GA: 1.0 – 3.7).

Nazlıcan ve ark.'nın (136) Türkiye'de obezite prevalansı ile ilgili olarak; ev halkı tespit fişlerinden rastgele yöntemle seçilen 477 kadın üzerinde yaptığı araştırmasında Solaklı'daki kadınların %28'i obez olarak değerlendirilirken, Karataş'ta bu oran % 28,6 ,toplamda ise bu oran %28,3 olarak bulunmuştur. Solaklı ve Karataş'ta yaşayan kadınların BKİ ortalamasını istatistiksel olarak karşılaştırdığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. ($t=0,288$, $sd=475$, $p>0.05$). Araştırmaya katılan kadınların % 4,6'sı DM hastası iken, % 0,8 kadında glukoz intoleransı bulunmuş, ayrıca DM olanlarda obezitenin daha fazla görüldüğü bulunmuştur ($\chi^2 =18,635$, $sd=1$, $p<0.001$). Araştırmaya katılan kadınların %19.7'sinin de HT hastası oldukları bulunmuştur.

Aydın ve ark.'nın (137) 2222 kişi üzerinde yürüttüğü Melen çalışmasında DM, HT, koroner arter hastalığı, dislipidemi gibi durumlarda; obez ve obez olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmış; 969 obez hastanın 254'ünde (%26,3) DM saptanırken, 576'sında (%59) HT olması durumun ciddiyetini ortaya koymuştur. Obezite diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, inme, kalp hastalıkları gibi kronik hastalıklar, bazı kanserler ve artrit gibi durumlar için en önemli risk faktörüdür. Ayrıca aşırı obezite özellikle kalp damar hastalıkları, diyabet ve bazı kanserler için yüksek mortalite oranına sahiptir. Obezite ile birlikte DM prevalansının da artmış olduğu görülmüştür. Anamneze göre DM prevalansı %12,6 iken, anamnez ve açlık

kan şekeri 126'nın üstünde olanlar alındığında DM prevalansı %18,8'e çıkmaktadır. Kohorttaki 138 kişinin anamnezde DM olduğunu bilmemesi toplumun %6,2'sinin DM olduğunun farkında olmadığını ortaya koymaktadır.

Keskin ve ark.'nın çalışmasında (138) literatürle uyumlu olarak yaş ve VKİ'leri benzer gruplarda diyabetiklerde bel çevresi non-diyabetiklere göre anlamlı olarak geniş iken kalça çevresi de diyabetiklerde daha geniş bulunmuştur. Tip 2 diyabet hastalarında görülen insülin direnci ve hiperinsülineminin karaciğerde VLDL ve LDL yapımında artışa neden olduğu bununla hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol düzeylerinin sebebi olduğu bilinmektedir (139). Keskin'in çalışmasında da benzer şekilde total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit anlamlı yüksek, HDL kolesterol anlamlı düşük bulunmuş. Ancak bu parametreler ile BKİ ve bel çevresi arasında korelasyon gösterilememiştir. Yaş arttıkça HDL kolesterolün azalıp LDL kolesterolün arttığı gösterilmiştir. Saptanan bu korelasyonlar Türk toplumunda yapılmış olan lipit çalışmasıyla paralellik göstermiştir (140). Kadın cinsiyette kalça çevresinin geniş olması beklenen bir bulgudur (139). Kalça çevresi ve trigliserid düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Gıda alımından en fazla etkilenen lipit fraksiyonu olan trigliserit yüksekliği kalça çevresi geniş obez kadınlarda beslenme ile ilişkilendirilebilir. Sonuçta VKİ'leri benzer olan diyabetik ve non-diyabetik obez kadınlar karşılaştırıldığında diyabetiklerde abdominal obezitenin ve bunun sonucu olabilecek dislipideminin daha sık olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da, Keskin'in (138) araştırma sonuçlarıyla benzer olarak gruplar arası VKİ değerlerini incelediğimizde en yüksek değerler DM'li grupta tespit edilmiş olup ($40,0 \pm 7,4$ $p < 0,0001$) istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. Bel çevresi ve Kalça çevresi ölçümleri gruplar arası incelendiğinde en yüksek değerler yine DM'li grupta tespit edilmiş olup anlamlı bulunmuştur ($111,3 \pm 13,1$ $p < 0,0001$; $126,1 \pm 12,3$; $p < 0,0001$).

Özkan ve ark.'nın (141) toplam 276 diyabetik hasta üzerinde yaptığı çalışmada Ortalama Total kolesterol: 217.4 ± 46.4 mg/dl, LDL kolesterol: 147.1 ± 36.7 mg/dl, TG: 216.6 ± 16.6 mg/dl, HDL-kolesterol düzeyleri: 45.3 ± 9.4 mg/dl bulunmuştur. NCEP-ATP III kriterlerine göre LDL düzeylerinin; 24 hastada (%8.7) optimum, 67 hastada (%24.3) kabul edilebilir, 86 hastada (%31.2) sınırdan yüksek, 65

hastada (%23.6) yüksek, 34 hastada (%12.3) çok yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hastaların sorgusunda 247 (%89.4) hastaya daha önce lipit düzeylerinin yüksek olduğu söylenmiş ve tedavi başlanmış ancak sadece 156 hasta lipit düşürücü ilaçlarını düzenli olarak kullandığını ve diyetle tam olarak uyamadıklarını bildirmiştir.

Çalışmamızda gruplar arasında TG düzeylerine bakıldığında en yüksek değerler METS'li grupta olup istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($156 \pm 68,3$ $p < 0,0001$). Ayrıca HOMA-IR ile TG ($r=0.499$, $p < 0.0001$) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır. Gruplarda T.KOL ve LDL düzeyleri en yüksek METS'li grupta olup istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $204,0 \pm 42,5$ $p=0,027$, $126,9 \pm 36,1$ $p=0,020$). Özellikle METS'li erkeklerde en yüksek değerler gözlenmektedir. HDL düzeyleri incelendiğinde ise en düşük değerlerin METS'li grupta olduğu istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($46,7 \pm 11,0$ $p < 0,0001$). Özellikle DM'li erkek ve METS'li erkeklerde HDL düşüklüğü dikkat çekmektedir.

Özinan ve ark.'nın (142) VKİ 28'in üzerinde olan İD varlığına göre grupladığı 76 obez kadın hastada yaptığı çalışmada HDL kolesterol düzeyleri İD + grupta anlamlı derecede düşük saptanmış ($p=0.043$). Trigliserid ve ürik asit düzeyleri ise İD + obezlerde belirgin olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla $p= 0.032$ ve $p= 0.032$). Yaş, VKİ, bel çevresi ve bel/kalça oranlarının ise İD+ grupta İD- gruptan farklı olmadığı ancak İD+ obezlerin kilolarının İD- obezlere göre belirgin olarak yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0.033$).

Obez veya tip 2 DM risk faktörleri olan Brezilyalı adölanlarda yapılan bir çalışmada denekler VKİ'lerine göre normal, kilolu ve obez olarak gruplandırılmış. Yaş, cinsiyet, ırk dağılımı, boy, doğum ağırlığı, TK, LDL, HDL, açlık plazma glukoz ve 2.saat plazma glukoz değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemiş, buna karşın; obez grupta SKB değeri (129.29 ± 14.96 mmHg; $p < 0.001$), TG düzeyleri (99.61 ± 36.97 mg/dl; $p < 0.01$), 2.saat insülin düzeyleri (73.09 ± 39.82 μ IU/ml; $p < 0.001$) ve son olarak HOMA-IR değerleri (3.14 ± 1.89 ; $p < 0.001$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca Normal kilolu grupta diğer iki gruba kıyasla daha düşük ürik asit düzeyleri izlenmiştir (sırasıyla 4.19 ± 1.0 vs. 4.9 ± 0.32 vs. 5.08 ± 1.49 mg/dl; $p < 0.001$) (143).

Ersan ve ark.'nın (144) PCOS tanısı almış 91 premenapozal kadın üzerinde yaptığı çalışmada hastalardan sadece 15'i METS kriterlerini taşıyormuş. PCOS+METS tanılı kadınlarda sadece PCOS tanılı kadınlara göre vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, SKB, DKB, AKŞ, total kolesterol, trigliserit ve VLDL düzeyleri anlamlı olarak yüksek iken, HDL seviyesi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ancak, bu iki grup arasında LDL, FSH, LH, E2 ve total testosteron seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. PCOS+METS tanılı kadınlarda diğer kadınlara göre leptin ve HOMA-IR düzeyleri anlamlı olarak yüksek, adiponektin seviyesi ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yapılan çoklu lojistik regresyon analizinde HOMA-IR ve leptin ile METS arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunarak desteklemiştir (p=0.001 ve 0.018).

Çalışmamızda gruplar arasında HOMA-IR düzeyleri incelendiğinde en yüksek değerler METS'li kadın ve erkeklerde gözlenmiş olup istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (4,0±1,8 p<0,0001). Gruplarda insülin değerlerine bakıldığında en yüksek METS'li grupta olup istatistik olarak anlamlıdır (16,3±7,7; p<0,0001). Ayrıca HOMA-IR ile VKİ (r=0.211, p<0.0001), HOMA-IR ile bel (r=0.264, p<0.0001), HOMA-IR ile kalça (r=0.203, p<0.0001) ölçümleri arasında ve HOMA-IR ile TSH (r=0.286, p=0.001) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır.

Ürik asit ile HOMA-IR arasında (r=0.262, p<0.0001) ve Ürik asit ile insülin düzeyi (r=0.246, p<0.0001) arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Gruplarda ürik asit düzeylerine bakıldığında en yüksek değerler METS'li grupta olup anlamlı bulunmuştur (5,2±1,2; p<0,0001). Cinsiyete göre incelendiğinde METS'li erkek ve DM'li erkeklerde en yüksek değerler dikkati çekmektedir.

Yıldız'ın 85 metabolik sendromlu hasta, 35 kontrol grubu toplam 115 kişinin çalışmaya dahil edildiği tez çalışmasında (5); METS grubu, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yaş ve boy da fark olmamasına karşın kilo, VKİ, bel ve kalça çevreleri METS grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p değerleri sırasıyla: 0.03, 0.004, 0.0001 ve 0.0001). Hem sistolik hem de diyastolik KB değerleri METS grubunda daha yüksek bulunmuş ayrıca serum parametrelerine bakıldığında da insülin düzeyleri, tokluk kan şekeri, HbA1c ve hsCRP düzeyleri de METS grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p değerleri

sırasıyla: $p<0.0001$, $p=0.08$, $p=0.015$ ve $p=0.005$). Lipit profillerinden HDL kolesterol METS grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşükken trigliserit daha yüksek bulunmuş ancak LDL ve total kolesterol düzeyleri arasında ise anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışma verilerine göre METS grubunda ALT düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek ancak AST düzeyleri benzermiş. Yapılan abdominal ultrasonografi ile METS'li hasta grubunda anlamlı derecede hepatosteatoz saptanmış. İlave olarak İD olan METS'li ile İD olmayan METS'li hastalarda ALT ve AST düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da AST ve ALT değerleri incelendiğinde en yüksek değerler METS'li grupta olup (sırasıyla: $22,7\pm 10,2$; $p<0,0001$, $23,4\pm 17,0$; $p=0,007$) istatistik olarak anlamlı bulunmuştur.

Kömürcü'nün (83) 170 morbid hasta üzerinde yaptığı tez çalışmasında; hastaları VKİ'ne göre Grup I: $40.0 \leq \text{VKİ} \leq 44.9$, Grup II: $45.0 \leq \text{VKİ} \leq 49.9$ ve Grup III: $\text{VKİ} \geq 50.0+$ olacak şekilde 3 sınıfa ayrılmıştır. Biyokimyasal ve hematolojik parametreler incelendiğinde; Hemoglobün için, Grup I ile Grup II arasında anlamlı farklılık olmadığı ($Z=0.844$; $p=0.398$) ancak Grup I ile Grup III ($Z=2.996$; $p=0.003$) ve Grup II ile Grup III ($Z=3.269$; $p=0.001$) arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak da önemli olduğu görülmüştür. Grup I ve Grup II benzer hemoglobün ortancasına sahipken, Grup III hastaların hemoglobün ortancası Grup I ve Grup II olarak sınıflandırılan hastalardan anlamlı miktarda daha düşük bulunmuştur. Hemotokrit'te ise yalnızca Grup II ile Grup III arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($Z=2.539$; $p=0.011$). Grup I ile Grup II ve Grup I ile Grup III benzer hemotokrit ortancasına sahipken, Grup III hastaların hemotokrit ortancası Grup II olarak sınıflandırılan hastalardan anlamlı miktarda daha düşük bulunmuştur.

Chen ve ark.'nın (145) kiloları 3 kilonun üzerinde olan 78 tane yetişkin dişi Cynomolgus Maymunlarında çoklu varyasyon analizi kullanarak vücut ağırlığı ile hematolojik ve serum biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla yaptığı çalışmada; serum insülin seviyesinin maymunların vücut ağırlığının artışıyla yükseldiği; ek olarak insülin, GLU, T.KOL, ve TG arasında korelasyon olduğunu ve dişi cynomolgus maymunlarındaki obezitenin aynı insanlarda bulunan risk gibi DM için yüksek risk olduğunu göstermiştir. 2 hematolojik parametrenin,

RBC ve MCV, multiple regresyon analizinde vücut ağırlık artışı için önemli olduğu bulunmuştur. Vücut ağırlığının leptin, insülin, RBC ve MCV ile güçlü bağlantısı olduğu bulunmuştur. Genel olarak obez bireyler obez olmayanlara oranla aktiviteleri için daha fazla enerji harcarlar ve daha fazla oksijen kullanırlar. Chen'in sonuçları obezitenin kan parametrelerindeki artış için eğilimi olduğunu göstermiştir. İnsanlarda bu eğilim kardiyak output artışı ve kardiyomegali olarak kendini göstermektedir.

Demir ve ark.'nın (146) METS, DM ve sağlıklı bireyleri karşılaştırdığı çalışmada, tam kan sayımı parametrelerinde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$)

Benzer olarak Saraç ve ark.'nın (147) obez kadın popülasyonda yaptıkları çalışmada; trombosit agregasyonu in vitro şartlarda değerlendirilmiş; Obez vakalarda ve kontrol grubunda rutin biyokimyasal testler karşılaştırılmıştır. Ortalama hemotokrit düzeyleri obez kadınlarda $35,3\pm 2,05$ saptanırken; normallerde $36,3\pm 2,04$ bulunmuştur. Bizim de daha önceden üreme çağında obez kadınlar üzerinde yaptığımız başka bir çalışmada (3) kontrol, obez ve METS olgularında hematolojik faktörler açısından anlamlı farklılık saptamamıştır.

Çalışmamızda önceki araştırma sonuçlarımızla uyumlu olarak gruplar arasında WBC düzeyleri incelendiğinde en yüksek değerler DM'li grupta olup istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($7,6\pm 1,6$; $p=0,353$). Ayrıca HB ve PLT düzeyleri en yüksek METS'li grupta olup istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır (HB ve PLT düzeyleri sırasıyla, $13,5\pm 1,4$; $p=0,178$ ve $294,0\pm 77,0$; $p=0,194$).

Bizim çalışmamızda obezite nedeniyle kliniğe başvuran ve Tiroid USG yapılan tüm hastalar değerlendirmeye alınmıştır. DM'li grubun yaş ortalamasının en yüksek olduğu görülmekte ancak cinsiyet dağılımları açısından fark bulunmamaktadır.

DM'li grupta olgu sayısı diğer gruplara göre daha az olup istatistiksel analizlerin gücünü zayıflatmış olabilir. Ancak tezimizde temel olarak obezite ile METS'in karşılaştırılması hedeflenmiştir. Dışlanma kriterleri belirlenmiş. Yeterli örneklem büyüklüğü alınmıştır. Ancak, çalışmamızda hasta gruplarında sigara kullanımı dikkate alınmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı check-up ve obezite polikliniğinde 327 obez hastada tiroid nodüleritesi ve tiroid hormon düzeylerini incelediğimiz bu çalışmada; nodüleritenin yaşla arttığını ve kadınlarda nodüllerin erkeklere oranla 2 kat fazla görüldüğü tespit edildi.

Olguların USG sonuçlarına göre, 108 (%33) olguda nodül saptandı, gruplar arasında nodül bulunma sıklığı açısından fark saptanmadı. En büyük tiroid volümleri DM'li grupta tespit edildi, ancak volümler arasındaki fark anlamlı bulunmadı. OBEZ ve METS grubunda tekil nodül daha sık görülürken; DM'li grupta olgu sayısı az olmakla birlikte multipl nodüllerin daha sık görülmesi dikkati çekmekteydi. DM grubunda, USG ile nodüllerde kalsifikasyon (%14.8) daha fazla saptandı. Nodül boyutuna göre de <15 mm nodüller METS grubunda, ≥15 mm nodüller ise DM grubunda daha fazla görüldü.

En yüksek TSH değerleri OBEZ grupta olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. OBEZ kadın ve METS'li kadınlarda TSH düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Beklenenin aksine, çalışmamızda tiroid fonksiyon testleri değerlendirildiğinde, DM grubunda çoğu hasta (%96,3) ötiroiddi ve tiroid hastalıklarının diğer gruplardan daha nadir görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak DM grubunda olgu sayısının az oluşu mevcut istatistiksel sonuçları etkilemiş olabilir. Ayrıca bel-kalça çevresi, VKİ değerleri incelendiğinde, en yüksek değerlerin DM'li grupta tespit edilmiş olması obezite ve İD'nin ilerlemesiyle yıkıcı sürecin hızlandığını desteklemektedir.

Çalışmamızda HOMA-IR ile TSH arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmış olması, yüksek TSH düzeylerinin METS'in bir bileşeni olabileceğini düşündürmektedir. Yine METS'li olgularda HOMA-IR, TG, insülin düzeylerinin en yüksek; HDL düzeylerinin en düşük oluşu tanı kriterlerini destekler niteliktedir. Ayrıca Bel ve Kalça çevresi ölçümlerinde artış ile SKB ve DKB arasında saptanan pozitif korelasyonlar, obezite tedavisinde diyet ve egzersizin rolünü bir kez daha vurgulamaktadır.

ÖNERİLER:

Obez, aşırı kilolu ve diyabet hastalarında tiroid bozukluğunun normal popülasyona göre sık görülebileceği unutulmamalı, dolayısıyla;

1. Aile Hekimleri obez hastalarda tiroid disfonksiyonu olasılığı için özellikle tetikte olmalıdır.
2. Fizik muayenede saptanamayan ve TFT normal olan bir çok obez hastada USG ile nodüler yapıların sık saptanması bu nedenle birinci basamakta USG kullanımı sıklaştırılmalıdır.
3. Nodül saptanan hastalarda malignite görülebileceği unutulmamalı ve gerekli yönlendirmeler yapılmalıdır.
4. Nodül saptanan obez hastalarda malignite durumunun obez olmayan hastalara göre ne durumda olduğu konusunda yeni çalışmalar yapılmalıdır.
5. USG'nin birinci basamakta kullanımı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olup, USG eğitim ve uygulamalarının yaygınlaştırılması ve Aile Hekimlerine yeni bir donanım kazandırılması hedeflenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Türkiye Obezite (Şişmanlık) İle Mücadele ve Kontrol Programı(2010-2014) T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı, Sağlık Bakanlığı Yayın No : 773, Ankara, 2011.
2. World Health Organisation. Obesity: Preventing And Managing The Global Epidemic. Report On A Who Consultation On Obesity, Geneva: Who, 3-5 June, 1997. 1998 Who/Nut/Ncd/98:1.
3. Kara İH, Baltacı D, Sayın S,et al. Üreme Çağındaki Obez Kadınlarda Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi. Konuralp Tıp Dergisi 2012;4(1):1-7.
4. Biondi B. Thyroid And Obesity: An Intriguing Relationship. J Clin Endocrinol Metab, August 2010, 95(8):3614–3617.
5. Yıldız S. Metabolik Sendromlu Hastalarda Visfatin Düzeyi. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi Düzce-2011.
6. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Tiroid Hastalıkları. Editör: Ünal S.İç Hastalıkları 2.Baskı; Ankara Güneş Kitabevi, 2003: 2: 2276-2288.
7. Koloğlu S. Diabetes Mellitus. Temel ve Klinik Endokrinoloji 1.Baskı. P:367-386. Medikal Network ve Nobel Ankara 1996.
8. Sencer E. Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları ;274-289.Nobel Tıp Kitabevi.İstanbul.2001.
9. Baş M. Tıp 2 Diabetik Kadınlarda Tiroid Fonksiyon Testleri ve Tiroid Ultrasonografisi. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Dahiliye Kliniği. Uzmanlık Tezi. İstanbul-2008.
10. Zinner M, Ashley S, Maingot S. Abdominal Operasyonlar. Ed. Andican A. Morbid Obezite ve Morbid Obezite Operasyonları; 455-460.Nobel Tıp Kitapevi. İstanbul 2007.
11. Aytürk S. Ötiroid Bireylerde Metabolik Sendrom Komponentleri İle Tiroid Fonksiyon, Volüm ve Nodül İlişkisi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Yan Dal Uzmanlık Tezi. Ankara.2009.

12. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği. Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Hekim İçin Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara. 2011.
13. Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M, Obezite. Ed: Kabalak T. Endokrinoloji El Kitabı 4. Basım, 759-780 İzmir, 2004.
14. Gülcan E, Özkan A. Obesity. Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2006; 10:185-194.
15. Lukaski HC. Methods For The Assessment Of Human Body Composition: Traditional And New. Am J Clin Nutr. 1987 Oct;46(4):537-56.
16. Van Loan M, Mayclin P. Body Composition Assessment: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (Dexa) Compared To Reference Methods. Eur J Clin Nutr. 1992 Feb;46(2):125-30.
17. Pekacar T. Metabolik Sendromun Belirginleştiği Vücut Kitle İndeksi Sınırı Nedir? Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara 2009.
18. World Health Organization. Diet, Nutrition And The Prevention Of Chronic Diseases, Technical Report Series No: 916, Who, Geneva, 2003.30-46.
19. Lustig RH. The Neuroendocrinology Of Childhood Obesity. Pediatr Clin North Am. 2001 Aug;48(4):909-930.
20. West D. Genetics Of Obesity İn Humans And Animal Models. Endocrinol Metab Clin North Am. 1996 Dec;25(4): 801-813.
21. Swinburn B, Ravussin E. Energy And Macronutrient Metabolism. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1994 Jul; 8(3):527-548.
22. Cooney G, Storlien L. Insulin Action, Thermogenesis And Obesity. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1994 Jul; 8(3):481-507.
23. Van Loan M, Mayclin P. Body Composition Assessment: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (Dexa) Compared To Reference Methods. Eur J Clin Nutr. 1992 Feb; 46(2):125-30.

24. The Challenge Of Obesity İn The Who European Regionand The Strategies For Response, Ed. Francesco Branca,Haik Nikogosian Ve Tim Lobstein, Who, Denmark,2007.
25. World Health Organization. Diet, Nutrition And The Preventionof Chronic Diseases, Technical Report Series No: 916, Who, Geneva, 2003.
26. Aksu E. Morbid Obezite Tanılı Hastalarda Sleeve Gastrektomi ve Ayarlanabilir Gastrik Band Operasyonlarının Ghrelin ve Oreksin-A Üzerine Etkileri. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2010.
27. Sencer E. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları;pp. 120-184 1.Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001.
28. Bray G. Classification And Evaluation Of The Obesities. Med Clin North Am 1989;73:161-184.
29. Wadden A, Stunkard J. Obezite Tedavi El Kitabı Türkçesi, 1.Baskı, And Yayıncılık, İstanbul, 2003.
30. Yağbasan A. Farklı Obezite Evrelerinde Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal ve Tiroid Hormon Akıslarının Obezite Parametreleri ve İnsülin Direnci İle İlişkisinin Değerlendirilmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Bursa-2009.
31. Ersoy R, Çakır B. Obezite. Turk Medical Journal 2007;1:107- 116.
32. Keskin L. Obezite Tedavisi Oksidatif Stresi Düzeltmede Ne Kadar Etkili? İlaçlar Arasında Fark Var Mı? İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tezi. Malatya-2009.
33. Yılmaz C. Obezite Tanım, Sıklık, Tanı, Sınıflandırma Tipleri, Dereceleri ve Komplikasyonları. Yılmaz C (Ed.) Obezite, Nobel Tıp Kitabevleri, 1985;1-20.
34. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Metabolik Sendrom Kılavuzu. Ankara 2009.

35. Soydaş Y. KOAH'lı Hastalarda Komorbidite ve Metabolik Sendrom Sıklığı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Adana-2009.
36. Sesti G. Pathophysiology Of İnsulin Resistance. Best Practice And Research Clinical Endocrinology And Metabolism, 2006;20:665-79.
37. Pekuz M. Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci Olan Hastalarda Ortalama Trombosit Hacmi Düzeyi. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Düzce-2011.
38. Grundy S, Cleeman J, Daniels S, et al. Diagnosis And Management Of The Metabolic Syndrome: An American Heart Association /National Heart, Lung And Blood İnstitute Scientific Statement. Circulation. 2005;112:2735-52.
39. Park Y, Zhu S, Palaniappan L. The Metabolic Syndrome: Prevalence and Associated Risk Factor Findings in The US Population From The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2003; 163:427.
40. Işıldak M. Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci, Hacettepe Tıp Derg. 2004; 35:96-99.
41. Özbakkaloğlu M. “Yüzyılım Salgını: Metabolik Sendrom”, SSK Tepecik Hast. Derg. 2003 13:112-121.
42. Gülcü F, Parmaksız A, Kıdır M, et al. Metabolik Sendrom. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, 2006 Cilt:1, Sayı:3:23-32.
43. Yılmaz H. Farklı Hasta Grupları (Tıp 2 Diyabetes Mellitus, Obezite, Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, Kronik Hepatit C) ve Sağlıklı Gönüllülerde İnsülin Direncinin Belirlenmesinde Homa ve Quickı Yöntemlerinin Karşılaştırılması. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Adana. 2011.
44. Kubilay A. IRS 2 Gen Polimorfizmi İle Obezite Arasındaki İlişki. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. Mersin-2010.

45. Micozzi M.S, Albanes D, Stevens R.G. Relation of body size and composition to clinical biochemical and hematologic indices in US men and women. *Society for Clinical Nutrition*. 1989;50: 1276-81.
46. Buse, J. B, Polansky K.S, Burant, C.F. *Williams Textbook Of Endocrinology* 3. Edition. P: 1427-85. Sanders, Ny Usa. 2003.
47. İpar N. Ekzojen Obezitesi Olan Hastalarda Total Oksidatif Stres ve Total Antioksidan Kapasite Düzeyleri; Probiyotiklerin Bu Düzeylere Etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Eskişehir 2012.
48. Expert Committee On The Diagnosis And Classification of DM. Report of The Expert Committee On The Diagnosis And Classification of DM. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26 Suppl 1:S:5- 20.
49. Erdoğan G, Koloğlu S. *Endokrinoloji Temel ve Klinik* 2. Baskı, Mn Medikal-Nobel Kitabevi. 2005: 342-343.
50. Efendis S, Östensen C. Hormonal Response And Future Treatment of NIDDM. *J Inter Med* 1993; 243:127-38.
51. Serter R. *Obezite Atlası*. 1. Baskı, Ankara: Karakter Color, 2004.
52. Carey V, Walters E, Colditz G, et al. Body Fat Distribution and Risk Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus İn Women. *The Nurses Health Study*. *Am J Epidemiol*, 1997, 145:614-619.
53. Chiasson J, Josse R, Gomis R, et al. Acarbose For Prevention Of Type 2 Diabetes Mellitus: The Stop-NIDDM Randomised Trial. *Lancet*, 2002; 359: 2072-7.
54. Ford E, Williamson D, Liu S. Weight Change And Diabetes İncidence: Findings From A National Cohort of US Adults. *Am J Epidemiol*, 1997; 146: 214- 22.
55. Durgun A. Bursa İlinde Obezite Sıklığı ve İlişkili Faktörler. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi*.Bursa. 2012.
56. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2013*.

57. Douyon L, Schteingar D.E. Effect Of Obesity And Starvation On Thyroid Hormone, Growth Hormone and Cortisol Secretion. *Endocrinol Metab Clin N Am*.2002;31;173–189.
58. Reinehr T. Obesity And Thyroid Function. *Mol Cell Endocrinology*, 2010;316:165-71.
59. Kopelman P G. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi. 1. Baskı, İstanbul: And Yayıncılık; 2003.
60. Çelik A.D. Obezite Tedavisinde Kullanılan Fitoterapötikler. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakognozi Anabilim Dalı Fitoterapi Programı. Yüksek Lisans Tezi. Ankara.2011.
61. Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. The Seventh Report Of The Joint National Committee On Prevention, Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Pressure: The Jnc 7 Report. *Jama* 2003; 289:2560.
62. Prasad A, Quyyumi A. Renin-Angiotensin System And Angiotensin Receptor Blockers İn The Metabolic Syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1507-1512.
63. Akyol Ö. Metabolik Sendromlu Hastalarda Adiponektin Düzeylerinin Değerlendirilmesi.Sağlık Bakanlığı Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Uzmanlık Tezi. İstanbul-2006.
64. Yeşil TH. Metabolik Sendromlu Yaşlı Bireylerde Serum Yüksek Moleküler Ağırlıklı Adiponektin Düzeyi İle Arteryal Sertlik Arasındaki İlişki. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara. 2009.
65. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, et al. Elevation Of FFA İnduces İnflammation And İmpairs Vascular Reactivity İn Healthy Subjects. *Diabetes*, 2003. 52(12): 2882-7.
66. Van Ittalie T. Health İmplicationsof Overweight And Obesity İn The United States. *Ann Intern Med* 1985; 103: 983-988.
67. Sertkaya A. Obezite ve Malignite. *Türk.Klinikleri J Int Med Sci*, 2005;1:56-60.

68. Moller H, Mellemgard A, Lindvig K, et al. Obesity And Cancer Risk: A Danish Record-Linkage Study. *Eur J Cancer*, 1994; 3: 344-50.
69. Bergström A, Pisani P, Tenet V, et al. Overweight as an Avoidable Cause of Cancer In Europe. *Int J Cancer*, 2001; 91: 421-30.
70. Dixon J.B, O'brien P.E. Neck Circumference A Good Predictor of Raised İnsulin And Free Androgen İndex İn Obese Premenopausal Women: Changes With Weight Loss. *Clinical Endocrinology*, 2002; 57: 769-78.
71. Ayar K. Normal Kilolu, Kilolu ve Obez Bireylerin Obezite ve Obezite İlişkili Hastalıklar Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi. Bursa 2009.
72. Calle E, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, Obesity, and Mortality From Cancer in a Prospectively Studied Cohort Of U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2003;348:1625-38.
73. Dignam J, Polite B, Yothers G. et al. Body Mass İndex And Outcomes İn Patients Who Receive Adjuvant Chemotherapy For Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1647-54.
74. Putman C, Ravin C. Gelfand R. Thyroid. In: *Textbook Of Diagnostic Imaging*. 2nd Ed. pp.1457-1468. Wb Saunders, 1994.
75. Yüceer D. Tiroid Bezi Nodüllerine Ultrasonografi Eşliğinde Yapılan Core İğne Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Düzce 2009.
76. Coşkun Ü. Tiroid Bezi Patolojilerine Radyolojik Yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2012;8(Ek Sayı 1):56-70.
77. Ingbar H, Brauerman E. Werner's The Thyroid. *Fundamental And Clinical Text* Jb Lippincott Company .pp.127-162, Wolters Kluwer, Philadelphia, USA, 2001.
78. Tellioglu B. Tiroid Nodülü Bulunan Hastaların Tiroid Hormon Profili, Ultrasonografi ve Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ile Değerlendirilmesi;

Retrospektif Bir Çalışma. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi Mersin.2008.

79. Masters P, Simons R. Clinical Use Of Sensitive Assays For Thyroid – Stimulating Hormone. J Gen Intern Med. 1996;11: 115-127.

80. Guyton A, Hall J. Tiroidin Metabolik Hormonları. Çeviri Editörü. Çavuşoğlu H. In: Guyton A, Hall J. Tıbbi Fizyoloji 9. Baskı ;945-56.Nobel, İstanbul.1996.

81. Glass C., Holloway J. Regulation of Gene Expression by The Thyroid Hormone Receptor. Biochem Biophys Acta 1990;1032:157-76.

82. Brent G, Moore D, Larsen P. Thyroid Hormone Regulation of Gene Expression. Ann Rev Physiol 1991;53:17-35.

83. Kömürcü T. Morbid Obez Hastalarda Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. Sağlık Bakanlığı Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi. Ankara 2012.

84. Koloğlu S. Tiroid Hastalıklarının Tanısında Faydalanılan Bazı Modern Fonksiyon Testlerinin Uygulama Prensipleri. T. Klin. Tıp Bil, 1990; 10: 333-75.

85. Koloğlu S, Erdoğan G. Genel Görüş ve Bilgiler. Erdoğan G. (Editör).Endokrinoloji Temel ve Klinik.2.Baskı.pp.155-72. Mn Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı, Ankara 2005.

86. Egemen A, Midyat L. Iodine And Iodine Deficiency Effects To Health. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006;2(11):79-90.

87. Klein I. Thyroid Hormone And High Blood Pressure. In: Laragh J, Brenner B. Kaplan N, Editors. Endocrine Mechanisms İn Hypertension. Vol.2 P.61-80. Raven Press. New York. 1989.

88. Ayala A, Danese M, Ladenson P. When To Treat Mild Hypothyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000;29: 399-415.

89. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2012.

90. Yuksel B. Hipertiroidizm. The Journal Of Current Pediatrics.2008; 3 Cilt: 6 Özel Sayı 1:137-141.

91. Saklamaz A, Sivrikoz O, Çökmez A. Graves Hastalığında Rastlantısal Saptanan Papiller Karsinom: Olgu Sunumu. Türk JEM 2012; 16: 102-4.
92. Çifçili S.S, Ünalın P. Akılda Tutulması Gereken Bir Tanı; Subklinik Hipertiroidi. Sted 2003; Cilt 12 Sayı 2, 66.
93. Jameson J.W. Tiroid Bezi Hastalıkları. 15. Ed. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, Ed. F. A. Braunwald E, Kasper Dİ. pp.2061-2069. Nobel Tıp Kitabevleri & Mcgraw-Hill Companies. İstanbul. 2004.
94. Dillmann W.H. The Thyroid. Goldman, Ausiello Cecil Text Book Of Medicine 22nd Edition, Chapter 239 ;1391-1408,Saunders,Philadelphia,USA,2004.
95. Walsh J, Bremner A, Bulsara M, et al. Thyroid Dysfunction And Serum Lipids: A Community-Based Study. Clin Endocrinol 2005; 63: 670-5.
96. Cooper D. Clinical Practice Subclinical Hypothyroidism. N Eng J Med. 2001 26;345: 260- 265.
97. James E, Charboneau J, Had I. The Thyroid. In:Rumack C, Wilson S. Diagnostic Ultrasound. Mosby-Year Book 1991; 507-523.
98. Akata D. Tiroid ve Paratiroid Patolojilerinde Radyolojik Yaklaşım. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi 1997; 3: 257-264.
99. Can H, Çalışal M.K. Birinci Basamakta Tiroid Nodüllerine Yaklaşım. Smyrna Tıp Dergisi 2012;6:45-48.
100. Solbiati L, Charboneay W, Osti V, et al. The Thyroid Gland. Diagnostic Ultrasound. Assosiate Editor: Johnson M. 3th. pp: 735–770. Elsevier Mosby. St. Louis. Missouri,USA,2005.
101. Yazgan S. Çapı Bir Santimetre ve Altında Olan Tiroid Nodülleri İle Bir Santimetre Üzerinde Olan Tiroid Nodüllerinin İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Sonuçlarının Karşılaştırılması. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Düzce-2010.
102. Kara İ.H, Bucaktepe G.E, Erdem Ö, et al. Aile Hekimliği Polikliniğinde Ultrasonografi Kullanımı ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2009; 11(3):28-32.

103. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, et al. Diagnostic Accuracy of Conventional Versus Sonography-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules. *Thyroid*. 1998 Jan;8(1):15-21.
104. Knudsen N, Bols B, Bülow I, et al. Validation of Ultrasonography of The Thyroid Gland For Epidemiological Purposes. *Thyroid*. 1999 Nov;9(11):1069-74.
105. Titton R, Gervais D, Boland G, et al. Sonography And Sonographically Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy Of The Thyroid Gland: İndications And Techniques, Pearls And Pitfalls. *Am J Roentgenol* 2003;181(1):267-71.
106. Çetin N. Tiroid Nodüllerinin Tanısında USG-Elastografi'nin Etkinliği. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Ankara. 2011.
107. Tunçbilek A. Direkt Radyografi, Bilgisayarlı Tomografi, Ultrasonografi, Renkli Doppler Ultrasonografi. İşgör A (Ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. pp:169-175 Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. 2000.
108. Alexander C, Landsmann P, Teutsch S, et al. NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes And Prevalence Of Coronary Heart Disease Among NHANES Iii Participants Age 50 Years And Older. *Diabetes* 2003; 52:1210–1214.
109. National Institutes of Health: Third Report of The On Detection, Evaluation Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. Adults Treatment Panel Iii. Executive Summary Bethesda: Md National Institutes Of Health 2001.
110. Duran S, Memisogullari R, Coskun A, et al. Turkish Adults Really Have Lower Levels Of The High-Density Lipoprotein Cholesterol? *ActaCardiol*. 2007;62:453-9.
111. Kan E.K, Çolak R. Tiroit nodüllerine yaklaşım. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2012;29:315-320.
112. Bozkırlı E, Ertörer M.E. Tiroid Nodüllerine Yaklaşım. *Türk İç Hastalıkları Uzmanları Derneği İç Hastalıkları Dergisi*. 2012;19:17-22.
113. Anderlova K, Křemen J, Doležalová R, et al. The influence of very-low-calorie-diet on serum leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in obese women. *PhysiolRes*. 2006;55: 277-283.

114. Lin S, Wang Y, Liu P, et al. Lower Serum Free Thyroxin Elelevelsare Associated with Metabolic Syndrome in a Chinese Population. *Metabolism*. 2005;54(11):1524-8
115. Semiz S, Senol U, Gümüşlü S, et al. Correlation Between Age, Body Size and Thyroid Volume in an Endemic Area. *J EndocrinolInvest*. 2001;24(8):559-63.
116. Türker T. Tiroid Hastalıkları ve Metabolik Sendrom. İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, İstanbul.2005.
117. Ivarsson S, Persson P, Ericsson U. Thyroid Gland Volume As Measured By Ultrasonography İn Healthy Children And Adolescents İn a Non-Iodine Deficient Area. *ActaPaediatrScand*. 1989;78(4):633-4.
118. Mohan S, Libanati C, Dony C, et al. Development, Validation, and Application of a Radioimmunoassay for İnsulin-Like Growth Factor Binding Protein-5 in Human Serum And Other Biological Fluids. *J ClinEndocrinolMetab*. 1995;80(9):2638-45.
119. Santisteban P, Acebrón A, Schwarz P.M, et al. Insulin and insulin- like growth factor 1 regulate a thyroid-specific nuclear protein that binds to the thyroglobulin promoter. *Molendocrinol*. 1992;6(8):1310-7.
120. Vander J, Gaston E, Dawber T. The Significance Of Nontoxic Thyroid Nodules: Final Report Of A 15-Year Study Of The İncidence Of Thyroid Malignancy. *Annals of InternalMedicine*. 1998;69:537-540.
121. Erdogan M, Güllü S, Baskal N, et al. Omeprazole: Calcitonin Stimulation Test For The Diagnosis Follow-Up And Family Screening İn Medullary Thyroid Carcinoma. *J ClinEndocrinolMetab*. 1997;82(3):897-9.
122. Aykent M B. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğinde Tiroid Nodüllerine Yaklaşımında Algoritmalarından Sapmalar, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü Uzmanlık Tezi. Edirne. 2012.
123. Corvilain B, Van Sande J, Dumont J. Somatic And Germ Line Mutations of The TSH Receptor And Thyroid Diseases. *Clinendocrinol (Oxf)* 2001;55:143-158.
124. CarPELLI M. Morbid Obesity İn Women İs Associated to a Lower Prevalence of Thyroid Nodules. *Obesitysurgery*. 2012;22(3):460-4.

125. Bağır O, Başoğlu M, Koca B, et al. Tiroidektomi Yapılan Hastalarda ıkarılan Tiroid Bezi Hacmi İle Komplikasyonlar Arasındaki İlişki. *Endokrinolojide Diyalog* 2011, 8(3): 111-115.
126. Pontikides N, Krassas G. Basic Endocrine Products Of Adipose Tissue İn States of Thyroid Dysfunction. *Thyroid*. 2007 May;17(5):421-31.
127. De Pergola G, Ciampolillo A, Paolotti S, et al. Free Triiodothyronine And Thyroid Stimulating Hormone Are Directly Associated With Waist Circumference, Independently Of İnsulinresistance, Metabolic Parameters And Blood Pressure İn Overweight And Obese Women. *Clinendocrinol (Oxf)* 2007;67:265–9.
128. Michalakı M, Vagenakıs A, Leonardou A, et al. Thyroid Function İn Humans With Morbid Obesity. *Thyroid* 16: 73-78, 2006.
129. Bruckert E, Giral P, Chadarevian R, Low Free-Thyroxin Eleveleare A Risk Factor For Subclinical Atherosclerosis İn Euthyroid Hyperlipidemic Patients. *J Cardiovasc Risk*. 1999 Oct;6(5):327-31.
130. Lin S, Wang Y, Liu P, et al. Lower Serum Free Thyroxin Eleveleare Associated With Metabolic Syndrome İn A Chines Population. *Metabolism*. 2005 Nov;54(11):1524-8.
131. Kaya A. Obezite ve Hipertansiyon. *Turkish Journal Of Endocrinology And Metabolism*, 2003;(Suppl. 2): 13-21.
132. Sharma A, Engeli S. Managing Big İssues On Lean Evidence: Treating Obesity Hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17: 353-355.
133. Demir D, Bucaktepe G.E, Kara İH. Metabolik Sendrom, Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Sağlıklı Bireylerin Sosyodemografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Özelliklerinin Karşılaştırılması *Konuralp Tıp Dergisi* 2010;2(1):12-19.
134. Tanyeri F, Topbaş M, Dündar C, et al. Samsun İl Merkezinde Obezite Prevalansı ve Obezite Arteriyel Kan Basıncı İlişkisi. *Journal Of Experimental And Clinical Medicine*. 2000;17;(2)69-77.
135. Akman M. Genel Dahiliye Polikliniğine Başvuran Hastalarda Obezite Sıklığı ve İlişkili Sağlık Problemleri. *Marmara Medical Journal* 2004;17(3):113-120.

136. Nazlıcan E, Demirhindi H, Akbaba M. Adana İli Solaklı ve Karataş Merkez Sağlık Ocağı Bölgesinde Yaşayan 20-64 Yaş Arası Kadınlarda Obezite ve İlişkili Risk Faktörlerinin İncelenmesi. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2011;1(2);16-19.
137. Aydın Y, Celbek G, Kutlucan A, et al. Batı Karadeniz Bölgesinde Obezite Prevelansı: Melen Çalışması. Turk Jem 2012; 16: 52-7.
138. Keskin M.K, Tatar B.T, Ayar K, et al. Diyabetik ve Non-Diyabetik Kadınlarda Dislipidemi İçin Beden Kitle İndeksi ve Bel Çevresi Ne Kadar Belirleyicidir? Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.2009;35(2): 69-72.
139. Mahley R, Mahley L. The Turkish Lipid Problem: Low Level Of High Densty Lipoproteins. Turkishjournal Of Endoc. and metab. 2002;1:1-12.
140. Masharani U, German M, Pancreatic Hormones And Diabetes Mellitus, Basic And Clinical Endocrinology, Eighth Ed.2007;661-747.
141. Özkan Y, Çolak R, Koca S.S. et al. Diyabet ve Hiperlipidemi: Tedavide Ne Kadar Başarılıyız? Fırat Ü.Sağlık Bilimleri Dergisi. 2008;22(2): 97-100.
142. Özınan M, Şentürk B.A, Frenkçi S, et al. Obez Kadınlarda İnsülin Direnci ve Serum Adiponektin Düzeyleri Arasındaki İlişki. Türk Klinik Biyokimya Dergisi 2008; 6(2):51-57.
143. Da Silva R, Miranda W, Chacra A, et al. Obez veya Tip 2 Diabetes Mellitus Risk Faktörleri Olan Brezilyalı Adolesanlarda İnsülin Direnci, B-Hücre Fonksiyonu ve Glukoz Toleransı. Journal Of Diabetes and Its Complications .2007;3: 84-93.
144. Ersan F, Arslan E, Çorbacioğlu A.,et al. Prediction Of Metabolic Syndrome İn Women With Polycystic Ovary Syndrome. J Turkish german gynecolassoc. Year: 2012;13(3):178-183.
145. Chen Y, Ono F, Yoshida T, et al. Relationship Between Body Weight And Hematological And Serum Biochemical Parameters İn Female Cynomolgus Monkeys. Exp.Animal.2002;51(2):125-131.
146. Demir D, Bucaktepe G, Kara IH. The Comparing Of The Sociodemographic Features, Anthropometric And Biochemical Parameters Of The Cases With

Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus And Healthy Controls. Konuralp Tıp Dergisi [Konuralp Medical Journal] 2010;2(1):12–19.

147. Saraç F, Saydam G, Tüzün M, et al. Obezitede Trombosit Fonksiyonları. Turkish Journal of Endocrinology And Metabolism 2003;(Suppl. 2):69-72. [Http://Www.Turkjem.Org/Sayilar/18/69-72](http://www.turkjem.org/Sayilar/18/69-72).