T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# FARKLI D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNDE TİROİD HASTALIKLARI SIKLIĞININ BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

**Dr. İbrahim BAYRAK**

Ankara, 2020

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# FARKLI D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNDE TİROİD HASTALIKLARI SIKLIĞININ BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

**Dr. İbrahim BAYRAK**

**Tez Danışmanı**
**Dr. Öğr. Üyesi Salih BAŞER**

Ankara, 2020

# TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince büyük emekleri geçen, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, eğitimimde katkısı olan çok değerli hocalarım Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Osman ERSOY'a, Prof. Dr. Bülent YALÇIN'a, Prof. Dr. İmdat DİLEK'e, Prof. Dr Bekir ÇAKIR'a, Prof. Dr. Reyhan ERSOY'a, Prof. Dr. Oya TOPALOĞLU'na, Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR'e, Prof. Dr. Mine Şebnem KARAKAN'a, Prof. Dr. Şükran ERTEN'e, Doç. Dr. M. Ali Nahit ŞENDUR'a, Doç. Dr. Öykü TAYFUR YÜREKLİ'ye, Doç. Dr. Kamile SILAY'a

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli fikirleriyle bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini esirgemeyen, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Salih BAŞER'e

Tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini esirgemeyen, eğitimimde büyük katkısı olan ve bana yol gösteren, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, sayın hocam, Doç. Dr. Hüsniye BAŞER'e

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili klinik uzmanlarımız Uzm. Dr. Nuray YILMAZ ÇAKMAK'a ve Uzm. Dr. Emin GEMCİOĞLU'na,

Beraber çalıştığım tüm değerli uzmanlarımıza ve asistanlığım süresince beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve diğer klinik çalışanlarına,

Bugüne kadar sahip olduğum ve bundan sonraki başarılarımın mimarı olan, her zaman desteklerini hissettiğim, her zaman bana yol gösteren, beni bu zorlu yolda yalnız bırakmayan canım annem, babam ve kardeşlerime,

Sevgisini, saygısını, sabrını ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, mutluluk ve huzur kaynağım, sevgili eşim Dr. Pınar DEMİR BAYRAK'a ve sevgili ailesine

Teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. İbrahim BAYRAK**

**Ankara, 2020**

# ÖZET

**Amaç:** Tiroid hormonları normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasında ve metabolizmanın kontrolünde hayati öneme sahiptir. D vitamininin ana rolü ise kalsiyum (Ca), fosfor (P) metabolizmasının düzenlenmesi ve kemik mineralizasyonu olmasına karşın, yapılan çalışmalarda birçok farklı hücre tiplerinde reseptörünün olduğu ve özellikle immün sistem üzerinde etkileri gösterilmiştir. Bu etkilerinden dolayı tiroid hormonları ve D vitamini ilişkisi, birçok çalışmaya konu edilmiştir ve özellikle otoimmün tiroid hastalıkları ve D vitamini ilişkisi belirtilmiştir. Ancak farklı çalışmalarda, farklı sonuçlar elde edildiği için aralarındaki ilişki net olarak ortaya konamamıştır. Biz bu çalışmamızda, farklı D vitamini düzeylerinde Hashimoto tiroiditi, hipotiroidi, hipertiroidi ve ötiroid nodüler guatr (ÖNG)/ ötiroid multinodüler guatr (MNG) sıklığını belirlemeyi, ayrıca D vitamini eksikliği ile tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

**Materyal ve Yöntem:** Bu çalışmaya Mart 2019-Eylül 2019 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran ve D vitamini düzeyi ölçülmüş olan hastalar dâhil edildi. Gebeler, 18 yaş altı hastalar, kronik hastalığı, malignitesi, primer hiperparatiroidisi olan ve D vitamini düzeyini etkileyen ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve tiroid ultrasonografi (USG) bulguları kaydedildi. Hastalar D vitamini düzeylerine göre 4 gruba (<10 ng/mL, 10-20 ng/mL, 20-30 ng/mL ve >30 ng/mL) ayrıldı. Tüm gruplarda tiroid hastalıkları (Hashimoto tiroiditi, hipotiroidi, hipertiroidi, ÖNG/ÖMNG) görülme sıklığı karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Araştırma popülasyonu 184 kadın ve 49 erkek olmak üzere 233 hastadan oluştu. Hastaların yaş aralığı 18-78 yıl ve ortalama yaşı 43,7±12,9 yıl olarak belirlendi. Hastaların %36,5'i ötiroid, %39,5'i hipotiroid ve %16'sı hipertiroid idi. Tiroid USG bulgularında; hastaların %39,5'inde kronik tiroidit, %33,9'unda MNG ve %15'inde NG saptandı. Hastaların %11,6'sında tiroid USG bulgusu normaldi. D vitamini düzeyine göre ayrılan gruplar arasında, tiroid USG bulguları açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,348). Yine bu gruplar arasında bakılan anti tiroid peroksidaz (anti-TPO), anti tiroglobulin (anti-TG) ve TSH reseptör antikoru (TRAb) pozitiflik oranlarında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla p=0,589, p=0,258 ve p=0,202). Ayrıca tiroid hastalıkları (Hashimoto tiroiditi, hipotiroidi, hipertiroidi, ÖNG/ÖMNG) görülme oranlarının ve tiroid

fonksiyon durumunun (ötiroidi, hipotiroidi, hipertiroidi) bu gruplar arasında benzer olduğu saptandı (p=0,130 ve p=0,083).

Tiroid hastalığı olanlarda olmayanlara kıyasla ortalama yaş (44,6±12,7 yıl karşı 33,2±10,4 yıl; p<0,001) ve kadın cinsiyet oranının (%81,8 karşı %47,4; p=0,001) yüksek saptandı. Tiroid hastalığı olanlarda ortanca D vitamini düzeyi, tiroid hastalığı olmayanlarla benzer saptandı (p=0,263). Tiroid hastalığı tiplerine göre D vitamini yetersizliği oranları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,083).

Tüm popülasyonda ortanca D vitamini düzeyi kadınlarda, erkeklerden düşük saptandı (p=0,006). D vitamini düzeyi ile üre (r=0,210; p=0,010), kreatinin (r = 0,233; p<0,001), Ca (r= 0,228; p=0,011) arasında pozitif korelasyon, magnezyum (Mg) (r= -0,404; p<0,001) ve paratiroid hormon (PTH) düzeyleri (r= -0,353; p=0,002) arasında negatif korelasyon saptandı. D vitamini düzeyi ile ilişkili bulunan cinsiyet, üre, kreatinin, Ca, Mg ve PTH düzeylerinin dahil edildiği regresyon modelinde, analiz öncesi normal dağılım göstermeyen D vitamini ve PTH düzeyleri logaritmik dönüşüm uygulanarak normal dağılıma yakınlaştırıldı. Buna göre; log(D vitamini) düzeylerini etkileyen bağımsız prediktörler Mg (β±SE = -0,54±0,18; p=0,003) ve log(PTH)(β±SE = -0,02±0,01; p=0,006) düzeyleri olarak saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda farklı D vitamini gruplarında tiroid hastalıklarının (Hashimoto tiroiditi, hipotiroidi, hipertiroidi, ÖNG/ÖMNG) görülme oranları incelenmiş ve tüm gruplarda tiroid hastalıkları görülme oranlarının benzer olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak ötiroidi, hipotiroidi ve hipertiroidi oranları açısından gruplar arasında fark olmadığı izlenmiştir. Tiroid USG bulguları karşılaştırıldığında nodül sıklığı, tiroid volümü, kronik tiroidit, NG ve MNG görülme sıklıklarında D vitamini grupları arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ayrıca, çalışma grubumuzda kadınların ortalama D vitamini düzeylerinin erkeklere göre daha düşük düzeyde olduğu ve D vitamini düzeyi azaldıkça erkeklere kıyasla kadın cinsiyet oranının artış gösterdiği belirlenmiştir. Literatürün aksine çalışmamızda D vitamini düzeyleri ile tiroid hastalıkları arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni ülkemizde hem D vitamini eksikliğinin hem de tiroid hastalıklarının sık görülmesi olabilir. Bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** D vitamini eksikliği, hipotiroidi, hipertiroidi, ötiroid nodüler guatr, ötiroid multinodüler guatr, tiroid ultrasonografisi

# ABSTRACT

**Aim:** Thyroid hormones are vital for maintaining normal growth and development and controlling metabolism. Although the main role of vitamin D is the regulation of calcium (Ca), phosphorus (P) metabolism and bone mineralization, studies have shown that vitamin D has many receptors in different cell types which especially effects on the immune system. Because of these effects, the relationship between thyroid hormones and vitamin D have been the subject of many studies, and the relationship between autoimmune thyroid diseases and vitamin D have been specified. However, since different results were obtained in different studies, the relationship between these subjects could not be clearly demonstrated. In this study we aimed to evaluate the frequency of Hashimoto's thyroiditis, hypothyroidism, hyperthyroidism, and euthyroid nodular goiter (NG)/euthyroid multinodular goiter (MNG) at different vitamin D levels, and also to reveal the relationship between vitamin D deficiency and thyroid diseases.

**Materials and Methods:** Patients who applied to Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Endocrinology and Metabolic Diseases polyclinic between March, 2019 and September, 2019 and whose vitamin D levels were measured simultaneously were included in this study. Pregnant women, patients younger than 18 years of age, patients with chronic disease, malignancy, primary hyperparathyroidism, and those using drugs that affect vitamin D levels were excluded from the study. Demographic characteristics, laboratory findings and thyroid ultrasonography (USG) features of the patients were recorded. The patients were divided into 4 groups (<10 ng/mL, 10-20 ng/mL, 20-30 ng/mL and >30 ng/mL) according to their vitamin D levels. The frequency of thyroid diseases (Hashimoto's thyroiditis, hypothyroidism, hyperthyroidism, NG/MNG) were compared in all groups.

**Results**: The study population consisted of 233 patients, 184 women and 49 men. The mean age was 43.7 ± 12.9 (range, 18-78) years. 36.5% of the patients were euthyroid, 39.5% hypothyroid and 16% hyperthyroid. On thyroid USG features; chronic thyroiditis was detected in 39.5% of the patients, MNG in 33.9% and NG in 15%. USG features were normal in 11.6% of the patients. Between the groups formed according to their vitamin D status, no significant difference was found on USG features ($p = 0.348$). Also no

statistically significant difference was observed in the positivity rates of anti-thyroid peroxidase (anti-TPO), anti-thyroglobulin (anti-TG) and TSH receptor antibody (TRAb) in the vitamin D groups ($p = 0.589$, $P = 0.258$ and $p = 0.202$, respectively). In addition, the rates of thyroid diseases (Hashimoto's thyroiditis, hypothyroidism, hyperthyroidism, NG/MNG) and thyroid function status (euthyroidism, hypothyroidism, hyperthyroidism) were found to be similar in the vitamin D groups ($p = 0.130$ and $p = 0.083$).

The mean age ($44.6 \pm 12.7$ versus $33.2 \pm 10.4$; $p < 0.001$) and the female sex ratio (81.8% versus 47.4%; $p = 0.001$) were found to be higher in those with thyroid disease compared with those without thyroid disease. Median vitamin D level in patients with thyroid disease was found to be similar to those without thyroid disease ($p = 0.263$). Vitamin D deficiency did not differ significantly according to the presence of thyroid disease. The rates of vitamin D insufficiency did not differ significantly according to thyroid disease types ($p = 0.083$).

Median vitamin D level was lower in women than men in general population ($p = 0.006$). There was a positive correlation between vitamin D level and urea ($r = 0.210$; $p = 0.010$), creatinine ($r = 0.233$; $p < 0.001$), calcium (Ca) ($r = 0.228$; $p = 0.011$) and a negative correlation between vitamin D level and magnesium (Mg) ($r = -0.404$; $p < 0.001$ ), PTH levels ($r = -0.353$; $p = 0.002$). In the regression model including gender, urea, creatinine, Ca, Mg and PTH levels, which were associated with vitamin D levels, PTH and vitamin D levels, which did not show normal distribution before the analysis, were brought closer to the normal distribution by applying logarithmic transformation. According to this; independent predictors affecting log (vitamin D) levels are Mg ($\pm$ SE = $-0.54 \pm 0.18$; $p = 0.003$) and log (PTH) ($\beta \pm$ SE = $-0.02 \pm 0.01$; $p = 0.006$ ) levels.

**Conclusion:** In our study, the rates of thyroid diseases (Hashimoto's thyroiditis, hypothyroidism, hyperthyroidism, NG/MNG) were examined in different vitamin D groups and it was found that the rates of thyroid diseases were similar in all groups. In addition, no difference was observed between the groups in terms of euthyroidism, hypothyroidism and hyperthyroidism rates. When thyroid USG features were compared, no significant difference was observed between the vitamin D groups in the frequency of nodules, thyroid volume, chronic thyroiditis, NG and MNG. In addition, it was determined that the average vitamin D levels of women were lower than that of men, and as the vitamin D level decreased, the ratio of female increased compared to men in our study

group. Contrary to the literature, no relationship was found between vitamin D levels and thyroid diseases in our study. The reason for this may be that both vitamin D deficiency and thyroid diseases are common in our country. Broader studies are needed in this regard.

**Keywords:** Vitamin D deficiency, hypothyroidism, hyperthyroidism, euthyroid nodular goiter, euthyroid multinodular goiter, thyroid ultrasonography

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... i
ÖZET ..... ii
ABSTRACT ..... iv
İÇİNDEKİLER ..... vii
KISALTMALAR ..... ix
TABLOLAR LİSTESİ ..... xii
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2. GENEL BİLGİLER ..... 3
2.1. Tiroid Bezi Anatomi ve Histolojisi ..... 3
2.2. Tiroid Hormonları ve Fizyolojisi ..... 3
2.2.1. Tiroid Hormon Biyosentezi ve Sekresyonu ..... 3
2.2.2. Ekstratiroidal T3 Üretimi ..... 4
2.2.3. Tiroid Hormon Taşınması ..... 5
2.3. Tiroid Hormon Üretiminin Regülasyonu ..... 5
2.4. İyot Metabolizması ..... 6
2.5. Tiroid Hormonlarının Etkileri ..... 6
2.6. Tiroid Hastalıkları ..... 10
2.6.1. Subklinik Hipotiroidi ..... 10
2.6.1.1. Prevalans ..... 10
2.6.1.2. Etiyoloji ..... 11
2.6.1.3. Tanı ..... 11
2.6.1.4. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar ..... 12
2.6.1.5. Tedavi ..... 12
2.6.2. Hipotiroidi ..... 13
2.6.2.1. Prevalans ..... 13
2.6.2.2. Etiyoloji ..... 13
2.6.2.3. Tanı ..... 14
2.6.2.4. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar ..... 14
2.6.2.5. Tedavi ..... 15
2.6.3. Subklinik Hipertiroidi ..... 16

2.6.3.1. Prevalans ... 16
2.6.3.2. Etiyoloji ... 16
2.6.3.3. Tanı ... 17
2.6.3.4. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar ... 17
2.6.3.5. Tedavi ... 17
2.6.4. Hipertiroidi ... 18
2.6.4.1. Prevalans ... 18
2.6.4.2. Etiyoloji ... 19
2.6.4.3. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçları ... 19
2.6.4.4. Tanı ... 19
2.6.4.5. Tedavi ... 20
2.6.5. Tiroid Nodülleri ... 22
2.7. D Vitamini ... 23
2.7.1. D Vitamini Kaynakları ... 23
2.7.2. D Vitamini Metabolizması ve Fizyolojisi ... 25
2.7.3. D Vitamini Durumu ... 27
2.7.4. D Vitamini Eksikliği ... 28
2.7.5. D Vitamini Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi ... 29
2.8. D Vitamini ve Tiroid ... 30
3. MATERYAL VE YÖNTEM ... 32
3.1. Hastalar ve Yöntem ... 32
3.2. Çalışma Tasarımı ... 33
3.3. İstatistiksel Analiz ... 34
4. BULGULAR ... 35
4.1. Tüm Popülasyon ... 35
4.2. D vitamini Düzeylerine Göre Dağılımlar ... 38
4.3. Tiroid Hastalığı Varlığına Göre Dağılımlar ... 42
4.4. D vitamini Düzeylerini Etkileyen Faktörler ... 46
5. TARTIŞMA ... 50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER ... 55
7. KAYNAKLAR ... 56
8. EKLER ... 77
Ek-1. Etik Kurul Raporu ... 77
9. ÖZGEÇMİŞ ... 78

# KISALTMALAR

| | |
|---|---|
| **$1,25(OH)_2$ D** | 1,25-dihidroksivitamin D (Kalsitriol) |
| **25(OH)D** | 25-hidroksivitamin D (Kalsidiol) |
| **AF** | Atrial fibrilasyon |
| **Anti-TG** | Anti tiroglobulin |
| **Anti-TPO** | Anti tiroid peroksidaz |
| **ATİ** | Antitiroid ilaç |
| **Ca** | Kalsiyum |
| **CRP** | C-reaktif protein |
| **$D_2$ vitamini** | Ergokalsiferol |
| **$D_3$ vitamini** | Kolekalsiferol |
| **DBP** | D vitamini bağlayıcı protein |
| **DTK** | Diferansiye tiroid kanseri |
| **ESH** | Eritrosit sedimentasyon hızı |
| **FGF23** | Fibroblast büyüme faktörü 23 |
| **GnRH** | Gonadotropin salgılatıcı hormon |
| **GİS** | Gastrointestinal sistem |
| **HPLC** | Yüksek performans sıvı kromatografisi |
| **I** | İyot |
| **IF-α** | İnterferon alfa |
| **IL-2** | İnterlökin-2 |
| **K** | Potasyum |
| **KBH** | Kronik böbrek hastalığı |
| **KMD** | Kemik mineral dansitometrisi |
| **LC/MS** | Sıvı kromatografisi/kütle spektrometresi |
| **LT4** | Levotiroksin |
| **Mg** | Magnezyum |
| **MMI** | Metimazol |
| **MNG** | Multinodüler guatr |
| **MTK** | Medüller tiroid kanseri |
| **mRNA** | Mesajcı Ribonükleik asit |
| **Na** | Sodyum |

| | |
|---|---|
| **NHANES** | Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi Araştırması'nda (NHANES), |
| **NIS** | Na/I simporter |
| **$O_2$** | Oksijen |
| **OİTH** | Otoimmün tiroid hastalığı |
| **ÖDG** | Ötiroid diffüz guatr |
| **ÖDMNG** | Ötiroid diffüz multinodüler guatr |
| **P** | Fosfor |
| **PPI** | Proton pompa inhibitörü |
| **PTH** | Paratiroid hormon |
| **PTK** | Papiller tiroid kanseri |
| **PTU** | Propiltiyourasil |
| **RAI** | Radyoaktif iyot |
| **RAIU** | Radyoaktif iyot yakalama |
| **rT3** | Reverse T3 |
| **RXR** | Retinoik asit X reseptörü |
| **SPSS** | Statistical package for social sciences |
| **sT3** | Serbest triiyodotironin |
| **sT4** | Serbest tiroksin |
| **T3** | Triiyodotironin |
| **T4** | Tiroksin |
| **TA** | Toksik adenom |
| **TBG** | Tiroksin bağlayan globulin |
| **TBPA** | Tiroksin bağlayıcı prealbumin |
| **TEMD** | Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği |
| **TFT** | Tiroid fonsiyon testleri |
| **Tg** | Tiroglobulin |
| **Th1** | Yardımcı T hücresi-1(lenfosit) |
| **Th2** | Sitotoksik T lenfosit |
| **THD** | Tiroid hormon direnci |
| **TİİAB** | Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi |
| **TKİ** | Tirozin kinaz inhibitörü |
| **TMNG** | Toksik multinodüler guatr |
| **TPO** | Tiroid peroksidaz |

| | |
|---|---|
| **TSH** | Tiroid stimulan hormon |
| **TSHoma** | TSH salgılayan adenom |
| **TRAb** | TSH reseptör antikoru |
| **TRH** | Tirotropin salgılatıcı hormon |
| **USG** | Ultrasonografi |
| **VDR** | D vitamini reseptörü |
| **VDRE** | D vitamini yanıt birimi |

# TABLOLAR LİSTESİ

**Tablo 2.1.** TSH üst sınırı düzeyleri. ..... 10
**Tablo 2.2.** Subklinik hipotiroidide levotiroksin (LT4) tedavisi başlama lehine değerlendirilebilecek faktörler. ..... 12
**Tablo 2.3.** Subklinik hipertiroidide mutlak tedavi gerektiren riskli durumlar ..... 18
**Tablo 2.4.** D vitamini eksikliği nedenleri (104). ..... 29
**Tablo 4.1.** Hastaların demografik özellikleri. ..... 35
**Tablo 4.2.** Tiroid hastalıklarına ait dağılımlar. ..... 35
**Tablo 4.3.** Tiroid ultrasonografi bulguları. ..... 36
**Tablo 4.4.** Hastaların laboratuvar bulguları ..... 37
**Tablo 4.5.** D vitamini düzeylerine göre demografik özellikler. ..... 38
**Tablo 4.6.** D vitamini düzeylerine göre tiroid hastalıkları dağılımı. ..... 39
**Tablo 4.7.** D vitamini düzeylerine göre tiroid ultrasonografi bulguları ..... 40
**Tablo 4.8.** D vitamini düzeylerine göre tiroid fonksiyon testlerinin dağılımı. ..... 41
**Tablo 4.9.** D vitamini düzeylerine göre laboratuvar bulgularının dağılımı. ..... 42
**Tablo 4.10.** Tiroid hastalığına göre demografik özelliklerin dağılımı. ..... 43
**Tablo 4.11.** Tiroid hastalığına göre D vitamini gruplarının dağılımı. ..... 43
**Tablo 4.12.** Tiroid fonksiyon durumlarına göre D vitamini ve PTH düzeylerinin dağılımı. ..... 44
**Tablo 4.13.** Tiroid hastalığı alt tiplerine göre D vitamini ve PTH düzeylerinin dağılımı ..... 45
**Tablo 4.14.** Anti-TPO, Anti-TG ve TRAb pozitif olan gruplarda D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması. ..... 46
**Tablo 4.15.** Anti-TPO, Anti-TG ve TRAb pozitifliğine göre D vitamini gruplarının karşılaştırılması. ..... 46
**Tablo 4.16.** D vitamini düzeyi ile değişkenler arasındaki ilişkili. ..... 48
**Tablo 4.17.** D vitamini düzeyini etkileyen bağımsız prediktörler. ..... 49

# ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 4.1.** D vitamini düzeylerine ait dağılımlar. ..... 37
**Şekil 4.2.** D vitamini düzeyine göre tiroid fonksiyon durumu. ..... 38
**Şekil 4.3.** Tiroid fonksiyon durumuna göre D vitamini düzeylerinin dağılımı. ..... 44
**Şekil 4.4.** D vitamini düzeyi ile PTH düzeyi arasındaki korelasyon ..... 47

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezi boynun ön tarafında, yaklaşık 10-20 gram ağırlığında, endokrin bir organdır. Tiroid bezinden sentezlenen tiroid hormonları, bütün dokularda oksijen ($O_2$ ) tüketimini ve bazal metabolizma hızını arttıran etkilere sahiptir (1). Biyolojik olarak aktif iki tiroid hormonu bulunur; tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3). Bu iki hormonun sentez ve salgılanması ise hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ve iyot düzeyi ile kontrol edilmektedir. Hipotalamustan sentezlenen tirotiropin (TSH) salıcı hormon (TRH), ön hipofizdeki tirotrop hücrelere etki ederek TSH salgılanmasını sağlar. TSH ise tiroid bezinin yapısını, tiroid hormonlarının sentez ve salgılanmasını düzenler. TSH sekresyonu serum T3 ve T4 düzeyindeki artışla inhibe olurken, T3 ve T4'ün serum konsantrasyonlarındaki az miktardaki azalmalarda, TSH sekresyonu artar. Bu sıkı kontrol sonucu, tiroid hormon düzeyleri belli limitler arasında tutulmaktadır (2).

D vitamini sterol türevi olan, yağda çözünebilen bir vitamindir (3). Ca ve P metabolizmasının düzenlenmesi ile kemik mineralizasyonunda önemli etkilere sahiptir. D vitamini besinlerle alınmasına karşın, ana kaynağı; güneş ışınlarının etkisi ile deride sentezlenen formudur. Coğrafi nedenlerle insanların daha az güneş ışınına maruz kalması ve besinlerde kısıtlı miktarda olması, D vitamini eksikliğini yaygın bir sağlık sorunu haline getirmiştir. Dünya genelinde yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini eksikliği olduğu düşünülmektedir (4).

Hem yaygın bir sağlık sorunu olması, hem de vücuttaki birçok hücrede D vitamini reseptörlerinin (VDR) varlığının keşfinden sonra, D vitaminin kas-iskelet sistemi dışındaki etkileri birçok çalışmaya konu olmuştur (5, 6). Özellikle D vitamini eksikliği ile otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki, yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir (7-11). En yaygın otoimmün tiroid hastalıkları olan, Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı da bu açıdan araştırılmış fakat çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, bir çalışmada VDR gen polimorfizmi ve otoimmün tiroid hastalığı arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir (12). Bunun aksine, D vitamini eksikliğinin otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkili olmadığını söyleyen yayınlar da bulunmaktadır (13). Macfarlane ve arkadaşlarının çalışmasında; D vitamini eksikliğinin Hashimoto

hastalarında, sağlıklı kişilere göre daha sık görüldüğü, D vitamini düzeylerinin hipotiroid hastalarda kontrol grubundan daha düşük olduğu saptanmıştır (14). D vitamini eksikliği ile Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiş ve tiroid kanserlerinde D vitamini sinyalinin bozulmuş olduğu bildirilmiştir (15). D vitamini düzeylerinin Graves hastalığının nüksü üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, düşük serum D vitamini seviyelerinin daha yüksek Graves hastalığı rekürensi ile ilişkili olduğu ve D vitamininin, antitiroid tedavinin kesilmesinden sonra Graves hastalığı nüksünü ön görmede bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (16). Ötiroid multinodüler guatr (ÖMNG) tanılı hastalar ile yapılan bir çalışmada, düşük D vitamini düzeyleri ile TSH seviyeleri arasında korelasyon izlenmiştir (17). Tiroid USG'de artmış tiroid hacmi olanlarda, D vitamini düzeyinin düşük olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (11).

Bu çalışmada, endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniğine başvurup D vitamini düzeyleri ölçülen hastalarda, farklı D vitamini düzeylerinde (<10 ng/mL, 10-20 ng/mL, 20-30 ng/mL ve >30 ng/mL) Hashimoto tiroiditi, hipotiroidi, hipertiroidi ve ötiroid nodüler guatr (ÖNG)/ötiroid multinodüler guatr (MNG) sıklığını belirlemeyi, ayrıca D vitamini eksikliği ile tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiyi, ortaya koymayı amaçladık.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Tiroid Bezi Anatomi ve Histolojisi

Yetişkinlerde tiroid bezi, servikal 5. ve torakal 1.vertebra arasında, boynun ön-orta hattında, iki lobu trakeanın sağ ve sol anterolateral bölümleri boyunca uzanan endokrin bir organdır. Asimetrik koni şeklinde olan her bir lobun boyutları uzunluk x genişlik x derinlik olarak sırasıyla yaklaşık 45x18x15 mm kadardır. Her iki lob istmus adında ince bir tiroid dokusu ile birleşirler. Bezin yüzeyi hafifçe mikrolobüle, kahverengi kırmızı renktedir (18). Oldukça zengin bir damar ağına sahip ve yumuşak kıvamlı olan tiroid bezi, normal erişkinlerde 10-20 gramdır (19). Tiroid USG ile ölçülen tiroid hacmi, erkeklerde kadınlardan biraz daha fazladır, yaş ve vücut ağırlığı ile artar ve artan iyot alımı ile azalır (20). Mikroskopik olarak tiroid, içi kolloid dolu foliküllerden oluşmaktadır. Tiroid bezinin fonksiyonel alt birimi olan folikül hücrelerinin bazolateral yüzeyi kan akımına, apikal yüzeyi ise foliküler lümene, doğrudur (21). Uyarılmamış foliküllerde hücreler daha yassı şekilli ve lümende kolloid miktarı artmıştır. Uyarılmış foliküllerde ise hücre yüksekliği artar, kolumnar özellik kazanır ve lümende kolloid azalır. Yaklaşık 15-30 arası tirositin etrafındaki mezenkimal doku, arteriol, venül ve lenfatik damarları ile oluşan bir üniteye tiroid lobülü denir (21, 22).

Tiroid bezinde bulunan diğer hücre tipi ise tiroid folikülleri arasında bulunan, kalsitonin sentezleyen C hücreleridir.

## 2.2. Tiroid Hormonları ve Fizyolojisi

### 2.2.1. Tiroid Hormon Biyosentezi ve Sekresyonu

Biyolojik olarak aktif iki tiroid hormonu bulunur; bunlar T4 ve T3'tür. Bu iki hormonun farkı ise T4'te fenil halkasında iki iyot atomu bulunurken, T3'te aynı bölgede tek iyot atomu vardır. T4'ün iç halkasındaki iyotlardan biri eksildiğinde, biyolojik aktivitesi olmayan triiyodotironin [reverse T3 (rT3)] oluşur (23, 24).

Tiroid bezinde bu iki hormonun sentezi, bir dizi işlem sonrası gerçekleşir (25, 26):

**1. Tiroid içine iyot transportu (tuzaklama):** Tiroid foliküler hücresinin bazolateral membranından iyodun aktif bir şekilde sodyum (Na)/iyot (I) taşıyıcı (NIS) ile hücre içine alınması tiroid hormon sentezinde kritik, birinci aşamadır. Na/ potasyum (K) ATPaz, bu transport için gerekli Na gradientini sağlar. Oksidatif metabolizma gerektiren bu işlemle tirositlerde plazmaya oranla 30-40 kat daha fazla iyot konsantrasyonu sağlanır (27).

**2. İyot oksidasyonu ve tiroglobulin içindeki tirozil rezidülerinin iyodinizasyonu (organifikasyonu):** İyot daha sonra apikal yüzeye hızla ulaşır ve bir membran iyot-klor taşıyıcısı olan pendrin vasıtası ile foliküler lümene salınır. Buradaki veziküllerde, iyot hemen okside edilerek tiroglobulinden arta kalan tirozil molekülüne kovalent bağlanır. İyodun bu oksidasyonu, tiroid peroksidaz (TPO) ve hidrojen peroksidi içeren bir reaksiyonla sağlanır (28).

**3. Tiroglobulin içindeki iyodotirozil rezidülerinin çiftlenmesi:** İki diiyodotirozinin birleşmesi ile T4, bir diiyodotirozin ve bir monoiyodotirozinin birleşmesi ile T3 hormonu oluşur. Bu reaksiyonlar da TPO tarafından katalize edilir (23).

**4. Kolloidin endositozu ve hormon salınımı:** T4 ve T3'ü serbest bırakmak için tiroglobulin, tiroid foliküler hücrelerine kolloid damlacıkları şeklinde pinositoz ile alınır. Damlacıklar, tiroglobulinin T4, T3 ve bunun diğer bileşen amino asitlerine hidrolize olduğu ve bazı T4'ün T3'e dönüştürüldüğü fagolizozomlar oluşturmak için lizozomlarla birleşir. Hormonlar daha sonra hücre dışı sıvıya salgılanır ve dolaşıma girer.

**5. İyot geri dönüşümü:** Tiroglobulinden serbestleşen iyodotirozinler, iyodotirozin deiyodinaz enzimi tarafından deiyodinize edilir. Bu iyodun büyük bir kısmı tiroid hormon sentezi için geri dönüştürülür (29).

### 2.2.2. Ekstratiroidal T3 Üretimi

Salınan tiroid hormonlarının çoğunluğunu T4 oluşturur, T3'ün ise %20'si tiroidden salınırken, yaklaşık %80'i ekstratirodial dokuda T4'ten dönüştürülür. Periferik dokuda T4'ten T3 sentezini sağlayan bu reaksiyon, plazma membranı ve

mikrozomda bulunan tip 1 ve tip 2 T4-5'-deiyodinaz adı verilen enzimlerle sağlanır (30).

### 2.2.3. Tiroid Hormon Taşınması

Serumda T4'ün %99.95'i ve T3'ün %99.5'i bağlayıcı proteinlerle taşınır (31, 32). Geri kalan serbest haldeki tiroid hormonları, biyolojik aktivitelerden sorumludur. Bağlayıcı proteinler serbest formların konsantrasyonunun hem belirli sınırlar içinde kalmasını hem de T4 ve T3'ün devamlı dokulara ulaşabilmesini sağlar. Depolama ve tampon görevleri olan bu proteinler; tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), transtiretin (tiroksin bağlayıcı prealbumin -TBPA) ve albümindir (28, 33).

Serbest T4 (sT4) ve serbest T3 (sT3), hücre içine taşıyıcı aracılı transportla veya difüzyon ile girer ve etkilerini genellikle nükleer reseptörlere bağlanarak, mesajcı RNA (mRNA) sentez kontrolüyle gösterirler (34).

## 2.3. Tiroid Hormon Üretiminin Regülasyonu

Tiroid hormon sentez ve salgılanmasının yapıldığı tiroid bezinin fonksiyonu, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ve iyot tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamustan sentezlenen TRH ön hipofizdeki tirotrop hücrelere etki ederek, TSH salgılanmasını sağlar. TSH ise tiroid foliküler hücrelerinin bazolateral membranında yer alan reseptörlerine bağlanarak tiroid bezinin yapısını, tiroid hormonlarının sentez ve salgılanmasını düzenler. TSH sekresyonu serum T3 ve T4 konsantrasyonlarındaki çok küçük artışlarda bile inhibe olurken, T3 ve T4'ün serum konsantrasyonlarındaki az miktardaki azalmalarda TSH sekresyonu artar. Bu sıkı kontrol sonucu, tiroid hormon sekresyonu sınırlı limitler arasında tutulmaktadır. T4 ve T3, TSH ve TRH'nın hem sentezi, hem de salınması üzerinde inhibitör etkiye sahiptir (35).

Buna ek olarak pitüiter ve periferal dokulardaki T4'ün T3'e dönüşümünü katalizleyen T4-5'-deiyodinaz nütrisyonel, hormonal ve hastalık gibi birçok faktörden etkilenebilir. Ayrıca propiltiyourasil (PTU), glukokortikoidler, beta (β) blokerler gibi ilaçlar ve rT3 bu enzimin aktivitesini azaltır.

### 2.4. İyot Metabolizması

İyot, santral sinir sisteminin gelişimi ve büyüme için çok önemli olan tiroid hormonlarının yapımı için esansiyel bir mineraldir (36). İyot eksikliği, tüm dünyada önlenebilir zeka geriliği ve beyin hasarının en önemli nedenidir. Vücudun iyot ihtiyacı deniz ürünlerinden, süt, yumurta, et ve çok az miktarda da sebzeler ve meyvelerden karşılanır. Besinlerle alınan iyot miktarının %30'u tiroid bezinde kullanılırken, %70'i böbrekler yoluyla atılır. Bu nedenle iyot eksikliğinin belirlenmesi için en iyi yöntem, idrarda iyot miktarının tayinidir (37). İyot eksikliği olmadığını söylemek için idrarda iyot atılımı en az 100 mikrogram/gün olmalıdır. Yetişkinde iyot gereksinimi yaklaşık 150 mcg/gün iken, hamilelikte ve emzirme döneminde bu gereksinim 220 mcg/güne çıkar (38, 39). İnsan vücudunda hipofiz ve hipotalamus gibi birkaç dokuda iyot olsa da asıl depo yeri tiroid bezidir.

### 2.5. Tiroid Hormonlarının Etkileri

T3'ün vücuttaki transkripsiyonel etkileri, karakteristik olarak saatler veya günler içinde oluşur. Bu genomik etkiler doku büyümesini, santral sinir sisteminin gelişimini, artan kalorigenez ve $O_2$ tüketimine verilen cevabı, kalp, karaciğer, böbrekler, iskelet kası ve cilt üzerindeki bir dizi hayati işlevi içerir. Bununla birlikte, T3'ün hipofiz tip 2 5'-deiyodinaz aktivitesinin azaltılması ve bazı dokularda artmış glikoz ve aminoasit taşınması gibi etkilerinin genomik olmadığı düşünülmektedir.

#### Fetal Gelişim Üzerine Etkileri

Fetüs kendi tiroid hormonlarını üretmeden önce, erken nöral gelişim döneminde maternal tiroid hormonlarına bağlıdır. Gebeliğin 11. haftasında hipofiziyal portal sistem gelişmiştir ve ölçülebilir düzeyde TSH ve TRH sentezlenir. Sonrasında fetal tiroid dokusu iyot yakalamaya başlar ve fetüs, yaklaşık 18-20. haftalarda kendi tiroid hormonlarını sentezler. TSH, 24-28. haftalarda hızla zirve seviyelerine yükselir ve T4 seviyeleri 35-40. haftalarda en yüksek düzeydedir. Fetal tiroid hormonunun salgılanmadığı durumlarda bir miktar fetal büyüme meydana gelse de doğuştan hipotiroidi teşhis edilmezse ve doğumdan hemen sonra tiroid hormon tedavisi başlanmazsa beyin gelişimi ve iskelet olgunlaşması belirgin şekilde bozulmaktadır.

Konjenital hipotiroidi, zihinsel gelişim geriliğine ve cüceliğe neden olan kretinizm ile sonuçlanır (40).

**Oksijen Tüketimi, Isı Üretimi ve Serbest Radikal Oluşumu Üzerine Etkileri**

Tiroid hormonları, Na-K ATPaz'ın uyarılmasıyla beyin, dalak ve testis hariç tüm dokularda $O_2$ tüketimini ve ısı üretimini arttırır (41). Tiroid hormonları, hücrenin oksidatif kapasitesini artırarak mitokondri sayısının artışına neden olur. Ayrıca mitokondriyal iç zar proteini ve lipit bileşiminde hem genomik hem de non-genomik etkilerle oksidatif metabolizmayı artıran değişiklikleri indükler (40).

**Kardiyovasküler Etkiler**

Tiroid hormonları, sarkoplazmik retikulumda Ca-ATPaz transkripsiyonunu uyarır ve miyokardiyal diyastolik gevşeme oranını arttırır. Aynı zamanda miyozin ağır zincirinin daha hızlı kasılan alfa (α)-izoformunun ekspresyonunu arttırır, bu da sistolik fonksiyonun artmasına katkıda bulunur. Miyokardda, T3 aynı zamanda Na-K ATPaz genlerinin farklı izoformlarının ekspresyonunu değiştirir, α-adrenerjik reseptörlerin ekspresyonunu arttırır ve inhibitör G proteini Gi α' nın konsantrasyonunu azaltır. Tiroid hormonları ayrıca periferik vasküler direnci azaltır ve intravasküler hacmi arttırır, bu da tiroid hormonu etkisiyle ilişkili kardiyak çıkışın artmasına katkıda bulunur (42). T3 ayrıca sinoatriyal düğümün hem depolarizasyon hem de repolarizasyon hızlarını arttırır, bu da kalp atış hızını arttırır. Sonuç olarak, tiroid hormonlarının kalp üzerinde pozitif kronotropik ve inotropik etkileri vardır. Bu da artmış adrenerjik duyarlılıkla, hipertiroidide artmış kalp kasılması ve oranını açıklar (40).

**Sempatik Sistem Üzerine Etkileri**

Tiroid hormonları, kalp ve iskelet kası, yağ dokusu ve lenfositlerdeki beta (β)-adrenerjik reseptörlerin sayısını artırır. Ayrıca reseptör sonrası katekolamin etkisini de artırabilir. Tirotoksikozun klinik belirtilerinin birçoğunun katekolaminlere karşı artan duyarlılığı yansıttığı bilinmektedir. Ayrıca, β-blokerler, tiroid hormonu fazlalığının bu sempatomimetik belirtilerinin kontrol edilmesinde kullanılır (42).

**Solunum Sistemine Etkileri**

Tiroid hormonları, beyin sapı solunum merkezinde hipoksiye ve hiperkapniye karşı ventilasyon yanıtını sağlar. Ciddi hipotiroidisi olan hastalarda hipoventilasyon meydana gelebilir. Solunum kaslarının işlevleri de tiroid hormonu tarafından düzenlenir ve hipertiroidide nefes darlığı hissine yol açabilir (43).

**Hematopoetik Etkiler**

Hipertiroidide hücrelerin $O_2$ ihtiyacının artması, eritropoetin üretiminin ve eritropoezin artmasına neden olur. Bununla birlikte, kan hacmi genellikle hemodilüsyon ve artan hemoglobin döngüsünden dolayı artmaz. Tiroid hormonları, eritrositlerin 2,3-difosfoglikat içeriğini arttırır. Böylece hemoglobinden $O_2$ 'nin ayrışmasını arttırır ve dokuların $O_2$ kullanılabilirliğini arttırır. Bu durumların tersi ise hipotiroidide ortaya çıkar (43).

**Gastrointestinal Etkiler**

Tiroid hormonları bağırsak hareketlerinin frekansını arttırır ve tersine hipotiroidide bağırsak geçişi yavaşlar ve kabızlık oluşur (43).

**İskelet Sistemi Etkileri**

Tiroid hormonları kemik döngüsünü uyarır, kemik rezorbsiyonu ve daha az düzeyde kemik oluşumunu arttırır. Sonuç olarak hipertiroidi, hiperkalsüri ve daha az sıklıkla hiperkalsemi ile ilişkili olabilir. Ayrıca, uzun süreli tiroid hormon fazlalığı klinik olarak anlamlı kemik mineral kaybına ve kırık riskinin artmasına neden olabilir (24).

**Nöromüsküler Sistem Etkileri**

Daha önce belirtildiği gibi, tiroid hormonları santral sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir ve fetal tiroid hormon eksikliği, ciddi zihinsel gelişim geriliğine neden olur. Erişkinlerde hipotiroidi halsizlik ve depresif ruh hali ile ilişkili iken hipertiroidide ise hiperaktivite, endişe ve ajitasyon görülebilir.

Hipertiroidide, protein metabolizma hızında artış vardır, ayrıca proksimal miyopatiye yol açabilecek derecede iskelet kasında kayıp olabilir. Klinik olarak

hipertiroidide kas kasılma ve gevşeme hızında da bir artış vardır. Ellerin, dilin veya hafif kapalı göz kapaklarının ince bir titremesi olabilir. Hipotiroidide ise gecikmiş derin tendon refleksleri izlenebilir (24).

**Lipid ve Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri**

Tiroid hormonları, karbonhidrat metabolizmasının neredeyse her basamağında etkilidir. Glukozun bağırsaklardan emilim hızında, hücrelere alınmasında, glikoliz ve glikoneogenezde artışa neden olur. Bu etkilerinin yanı sıra tiroid hormonları insulin salgılanmasında da artışa neden olur. Bu etkisine rağmen diyabetik hastalarda glisemik kontrolü bozabilir.

Tiroid hormonları yağ metabolizmasında da her yönüyle uyarıcı bir görev alır. Hipertiroidide hem lipogenez, hem de lipoliz artar ancak net etki; serbest yağ asitleri ve gliserolün plazma konsantrasyonunda artış ve kolesterol, fosfolipid ve trigliserit seviyelerinde azalmadır (44). Tiroid hormonları, safrayla kolesterolün salgılanma hızını belirgin şekilde artırır ve sonuçta feçesle kaybına yol açar. Bu durumun aksine hipotiroidide; kolesterol, fosfolipid ve trigliseritin plazma düzeyi artar ve karaciğerde aşırı yağ depolanması görülür. Uzun süreli hipotiroidide ise plazma kolesterolündeki artış ateroskleroza neden olabilir.

**Endokrin Sistem Etkileri**

Tiroid hormonları, bazı hormonların üretimini, etkilerini ve metabolik klirensini değiştirebilir. Hipotiroidik çocuklarda, bozulmuş büyüme hormonu sekresyonu nedeniyle büyüme etkilenebilir ve hipotiroidi, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ve gonadotropin salgılanmasını bozarak ergenlikte gecikmeye neden olabilir. Aksine, primer hipotiroidi, muhtemel yüksek TSH seviyelerinin gonadotropin reseptörleri üzerindeki etkisi sonucu ergenliğin erken oluşmasına da sebep olabilir. Yetişkinlerde ise hipotiroidi, etkilenen kadınların bir kısmında hiperprolaktinemiye neden olabilir. Hipotiroidisi olan kadınlarda, menoraji ve anovülasyon sık görülür ve sonrasında infertilite gelişebilir. Hipotiroidili hastalarda hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenin strese cevabı yavaşlamıştır. Hipotiroidide cevap olarak, kortizol klirens hızının da yavaşlaması bu durumu telafi eder. Hipertiroidide, androjenlerin östrojenlere hızlandırılmış aromatizasyonu ve artan seks hormonu bağlayıcı globülin seviyeleri, jinekomastiye ve etkilenen erkeklerde toplam testosteron seviyelerinde

artışa katkıda bulunur. Tiroid fonksiyon bozukluğu ile ortaya çıkan tüm endokrin düzensizlikler uygun tedavi ile tersine çevrilebilir (24).

### 2.6. Tiroid Hastalıkları

Tiroid fonksiyon bozuklukları toplumda sıktır ve özellikle yaşlı bireylerde morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilir (45, 46). Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılan parametreler genel olarak TSH, sT4 ve sT3 düzeyleridir. sT4 ve sT3 düzeylerindeki değişikliklere TSH düzeyi dinamik olarak yanıt verdiği için, santral hipotiroidi, TSH salgılayan adenom (TSHoma) ve tiroid hormon direnci (THD) gibi birkaç nadir klinik durum dışında genel görüş, serum TSH değeri tiroid hormon aktivitesinin en sensitif göstergesi olduğu yönündedir (47). TSH düzeyi yaşla birlikte değişkenlik göstermekle birlikte toplum tarama sonuçlarına göre normal aralıklar Tablo 2.1'deki gibi sınıflandırılabilir:

**Tablo 2.1.** TSH üst sınırı düzeyleri.

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

#### 2.6.1. Subklinik Hipotiroidi

En sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur (48, 49). Serbest tiroid hormon düzeyleri normal sınırlarda iken serum TSH düzeylerinin yüksek olduğu biyokimyasal bir tanımlamadır (50-52). Subklinik hipotiroidi tanısı konurken yaşlılık, yandaş hastalık gibi durumlar, hem tanı için kullanılan TSH üst sınırının belirlenmesinde, hem de tedavi başlanmasında önemlidir.

##### 2.6.1.1. Prevalans

İyot durumu, yaş, cinsiyet ve ırk gibi bazı faktöre göre değişebilse de yapılan toplum çalışmalarında subklinik hipotiroidinin prevalansı %4-15 civarında bildirilmiştir. Kadınlarda erkeklere oranla iki kat fazla görülürken, yaş ile de subklinik

hipotiroidi sıklığı belirgin olarak artar. Özellikle 60 yaş üzerindeki kadınlarda prevalans %20 civarındadır (52-55).

Subklinik hipotiroidi, çeşitli risk faktörlerine göre değişmekle birlikte %7,8-17,8 oranında aşikar hipotiroidiye ilerler. Bu durum için riskler; ileri yaş, kadın cinsiyet, başlangıç TSH değerinin yüksek olması ve tiroid otoantikor titrelerinin yüksek olmasıdır (56, 57). TSH seviyeleri 10 mU/L'in üzerinde olan hastalarda %80, TSH seviyeleri 6-10 mU/L arasında olan hastalarda %60 oranında tiroid otoantikor pozitifliği görülür (58). Bu nedenle subklinik hipotiroidide risk ve tedavi endikasyonunu belirlemek için tiroid otoantikor düzeyleri ölçülmeli ve tiroid USG yapılmalıdır.

#### 2.6.1.2. Etiyoloji

Hashimoto tiroiditi ve iyot eksikliği gibi aşikar hipotiroidi nedenleri subklinik hipotiroidinin de en sık nedenleridir. Daha az sıklıkla ise tiroid cerrahisi, tiroid ablasyon tedavisi, boyun bölgesine eksternal radyoterapi uygulanması ve bazı ilaçlar (lityum, amiodaron ve interferon α) neden olabilirler (59).

#### 2.6.1.3. Tanı

İzole TSH yüksekliği yapan tiroid dışı bazı hastalıkların iyileşme dönemi, hipotiroidinin yetersiz tedavisi, TSHoma, THD, TSH heterofil antikorlarına bağlı TSH yüksekliği, primer adrenal yetmezlik, kronik böbrek hastalığı (KBH), bazı ilaçlar (metoklopramid, domperidon), postpartum tiroidit ve subakut granülamatoz tiroiditin iyileşme dönemi gibi durumlar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (61, 62).

Subklinik hipotiroidi serum TSH düzeylerine göre hafif subklinik hipotiroidi (TSH: 4–10 mU/L) ve ağır subklinik hipotiroidi (TSH>10 mU/L) olarak ikiye ayrılır. Tanı için 35 yaş üzerindeki kişilerde her 5 yılda bir TSH ölçümü yapılmalıdır. İzole TSH yüksekliği olan bireylerde üç aylık dönem içinde, en az iki kez tetkiklerin tekrarı ile TSH yüksekliğinin kalıcı olup olmadığına bakılmalıdır. Gebelerde ve gebelik planlayan kadınlarda risk faktörleri olması halinde TSH ölçümü mutlaka yapılmalıdır (63).

#### 2.6.1.4. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar

TSH seviyeleri <10 mU/L olan subklinik hipotiroidisi olan hastalar genellikle asemptomatiktir. Bazı hastalarda, yorgunluk ve kabızlık gibi hipotiroidiyi düşündüren, belirsiz, spesifik olmayan semptomlar olabilir, ancak klinik olarak hastaları tanımlama girişimleri başarılı olmamıştır (60).

#### 2.6.1.5. Tedavi

Tedavi başlanması için en önemli faktörlerden biri TSH düzeyidir. Genel görüş TSH ≥10 mU/mL olan tüm hastaların tedavi endikasyonu olduğu yönündedir. Ancak, TSH 4,5-10 mU/mL arasında olan hastalarda tedavi başlanması için Tablo 2.2'de gösterilen durumların varlığına bakılmalıdır (63).

**Tablo 2.2.** Subklinik hipotiroidide levotiroksin (LT4) tedavisi başlama lehine değerlendirilebilecek faktörler.

| |
|---|
| TSH değeri 1-3 ay arayla 2 kez>8 mU/mL |
| Progresif TSH artışı |
| Evre II, guatr varlığı |
| Yüksek titrelerde antitiroid otoantikor varlığı |
| Klinik semptomların varlığı |
| Çocuk ve adolesan yaş |
| Bilinen kardiyovaskuler risk faktorlerinin varlığı (ılımlı dozlarda ve kontrollu) |
| Sigara |
| Dislipidemi |
| Bipolar bozukluk, depresyon |
| Gebelik veya gebelik planı |
| İnfertilite, ovulatuvar disfonksiyon |

Tedavi kararı verildikten sonra levotiroksin (LT4) dozu; TSH düzeyi, yaş ve komorbid hastalık varlığına göre düzenlenir. Genellikle 25-75 mcg/gün arası dozlar yeterlidir. Hedef TSH düzeyi, genç ve orta yaşlılarda 0,5-2,5 mU/mL, yaşlılarda (≥65-70 yaş) ise 3-6mU/mL olmalıdır. İleri yaş (>80-85 yaş) hastalarda TSH ≤10mU/mL tutulması yeterlidir (63).

Tedavi başlandıktan sonra hedef değerlere ulaşılıncaya kadar 6-8 haftalık aralıklarla TSH ölçümü yapılarak LT4 dozu ayarlanmalı, sonrasında 6-12 aylık kontroller önerilmelidir (63).

### 2.6.2. Hipotiroidi

Doku düzeyinde tiroid hormonlarının yetersizliği veya nadiren etkisizliği ile karakterize, metabolizmada yavaşlama ile sonuçlanan sık görülen klinik bir durumdur (63). Hipotiroidi; tiroid bezi, TSH veya TRH yetersizliğinden kaynaklanabilir ve sırasıyla primer, sekonder ve tersiyer hipotiroidi isimleri verilir. Sekonder ve tersiyer hipotiroidiler, santral sinir sisteminden kaynaklandığı için santral hipotiroidi olarak da adlandırılır. Genellikle hipotiroidiye bağlanabilecek semptomlar olmadığı için tanı biyokimyasal testlerle konulur. Primer hipotiroidide serum sT4 düzeyi düşük, serum TSH yüksek izlenirken santral (sekonder, tersiyer) hipotiroidide serum sT4 düzeyinin düşük olmasına karşın, serum TSH düzeyi buna uygun düzeyde yüksek değildir (64).

#### 2.6.2.1. Prevalans

Her yaş grubunu etkileyebilen hipotiroidi, kadın cinsiyette erkeklere oranla 5-8 kat daha sık görülür ve yaş ile sıklığı her iki cinsiyette de artar. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan "NHANES III" çalışmasına göre; 12 yaş üzerinde aşikar hipotiroidi %0,3, subklinik hipotiroidi ise %4,3 oranındadır. 65 yaş üstü kişilerde klinik hipotiroidi oranı ise %1,7'ye çıkmaktadır (65, 66). Santral hipotiroidi toplumda %0,005 oranında izlenirken neonatal tarama programları ile konjenital hipotiroidi sıklığı ise 1/4000 olarak bulunmuştur (67).

#### 2.6.2.2. Etiyoloji

Hipotiroidinin yaklaşık %99'u tiroid bezinden kaynaklanan primer hipotiroidi olmasına karşın etiyolojisi mutlaka araştırılmalıdır (63). Dünyada ciddi iyot eksikliği olan bölgelerde hipotiroidinin en sık nedeni iyot eksikliği iken diğer bölgelerde en sık görülen neden kronik otoimmün tiroiditttir. Otoimmün tiroid hastalığı, kadınlarda erkeklere oranla 7-8 kat daha fazla görülür. Diğer hipotiroidi nedenleri arasında; postpartum, sessiz, subakut veya sitokin aracılıklı tiroiditler sırasında kalıcı veya geçiçi oluşan hipotiroidi, infiltratif ve infeksiyoz hastalıklar, boyun bölgesinin dışarıdan ışınlanması gibi durumlar yer alır. Yine lityum, tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), interlökin-2 (IL-2) ve interferon alfa (IF-α) gibi ilaçlara bağlı oluşabilecek hipotiroidiyi de akıl tutmak gerekir. Hipofiz veya hipotalamus tümörleri

(kraniyofarinjioma vs.), hemorajik nekroz (Sheehan sendromu) veya cerrahi santral hipotiroidiye neden olabilmektedir (53, 68).

#### 2.6.2.3. Tanı

Hipotiroidi açısından semptomatik hastalar, tiroid fonksiyon testleri ile değerlendirilmelidir. Otoimmün hastalığı olan, baş ve boyun bölgesine radyasyon alma öyküsü olan, radyoaktif iyot (RAI) tedavisi alan ve tiroid fonksiyonlarını etkileyen ilaçlar kullanan hastalar hipotiroidi açısından riskli olarak değerlendirilmelidir (69).

Primer hipotiroidi düşünülen durumlarda, tanı amaçlı duyarlılığı yüksek olan TSH ölçümü yapılmalıdır. Serum TSH yüksekliği ve sT4 düşüklüğü primer hipotiroidi için tanısaldır. Serum sT4 düzeyi düşük ve serum TSH düzeyinin düşük veya normal olması, santral hipotiroidiyi akla getirmelidir. Çok nadir görülen tersiyer hipotiroidide TRH eksikliği nedeniyle hem sT4 hem de TSH düşüktür (64).

Primer hipotiroidi tanısı sonrası tiroid otoantikor düzeyleri istenmelidir. Kronik otoimmün tiroiditli hastalarda %90 oranında anti-TPO antikoru veya anti-TG antikoru mevcuttur (70).

#### 2.6.2.4. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar

Hipotiroidili hasta, genellikle asemptomatik ya da hafif düzeyde bulgulara sahip olabileceği gibi miksödem koması gibi ağır bir klinik ile de karşımıza çıkabilir. İlk semptomlar genelde yorgunluk, soğuk intoleransı ve kabızlık gibi nonspesifiktir ve iyi tolere edilir. Fakat hormon eksikliğinin gittikçe ilerlemesi durumunda değişik organ ve sistemlerde bulgu ve belirtiler beklenebilir. Bu semptomlardan sık görülenleri halsizlik, yorgunluk, uykuya eğilim, adet düzensizliği, infertilite, kas ve eklem ağrıları, tırnaklarda kırılma, seste kalınlaşma, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü, ödem, ciltte kuruluk, sarı renk, kilo alımı, soğuk intoleransı, konstipasyon, bradikardi ve mental fonksiyonlarda yavaşlama şeklinde sıralanabilir (71). Bu bulguların yanında hastalar hipotermi, konjestif kalp yetmezliği, plevral efüzyon, psödoobstrüksiyon, ileus, koagulopati, depresyon, ataksi, psikoz, nöbet, koma gibi bulgular ile de karşımıza çıkabilmektedir (52). Yaşlı hastalarda ise bulgular daha silik ve nonspesifiktir (72).

Ayrıca hipotiroidi, iskelet gelişiminin gecikmesine ve mental bozukluklara neden olabilmektedir (73). Fizik muayenede bradikardi, ödem, kuru ve kırılgan saçlar, hipotansiyon veya hipertansiyon, derin tendon reflekslerinde azalma ve yavaş konuşma gözlenebilir. Kronik otoimmün tiroidit hastalarında, bu semptomların yanı sıra vitiligo, pernisiyöz anemi, romatoid artrit, tip 1 Diabetes Mellitus ve Addison hastalığı gibi otoimmün hastalıklar da görülebilir (63, 74-78).

#### 2.6.2.5. Tedavi

Hipotiroidi çoğu hastada kalıcıdır ve hayat boyu tedavi gerektirir. Hipotiroidi tedavisinde sentetik T4 preparatları tercih edilmektedir. Sentetik T4 preparatlarının ortalama %80'i gastrointestinal sistemden (GİS) emilmektedir ve açken daha iyi emilirler. Bu nedenle ideal olarak, sabah kahvaltısından 30-60 dakika kadar önce alınmalıdır (79). T4 preparatlarının emilimi safra asidi bağlayan reçineler, proton pompa inhibitörleri (PPİ), Ca ve demir preparatlarından etkilendiğinden bu ilaçlarla en az 4 saat kullanım aralığı bırakılmalıdır (80).

Erişkinde günlük T4 replasman dozu, kilogram başına 1,6 mcg (1,4-1,8 mcg) olmakla birlikte doz ihtiyacı değişkendir. İleri yaşta ve/veya bazal metabolizmanın ani hızlanmasının sorun oluşturabileceği yandaş hastalığı olan kişilerde, tedaviye 12,5-25 mcg/gün gibi düşük dozlarla başlanıp haftalar içinde hesaplanan doza çıkılmalıdır. Yenidoğan ve çocukluk döneminde, T4 hızlı metabolize edildiği için T4 replasman dozu erişkinden çok daha yüksektir (81).

Semptomlar, tedavi başladıktan 2 hafta sonra düzelmeye başlar. Erişkinlerde kalıcı kognitif disfonksiyon görülmese de nöromüsküler ve psikiyatrik semptomların düzelmesi aylar içinde olmaktadır (82). TSH düzeyleri genç hastalarda 0,5-2,5 mU/L, kardiyovasküler hastalık, osteoporoz riski yüksek ve 65 yaş üstü hastalarda 3-6 mU/L, ileri yaşlılarda (>80-85 yaş) ise ≤10 mU/mL tutulmalıdır (63).

Santral hipotiroidili olgularda, adrenal yetmezlik de tabloya eşlik ediyorsa önce mutlaka glukokortikoid replasmanı yapılmalı, sonra tiroid hormonu başlanmalıdır. Tersi yapılırsa tiroid hormon ihtiyacı daha da artacağı için sorun yaşanabilir. Santral hipotiroidili olgularda, başlangıç dozu 1,2-1,6 mcg/kg/gün olarak alınabilir, doz ayarlaması serum sT4 düzeyi ölçülerek yapılmalıdır (83).

TSH düzeyi, tedavi başladıktan 6 hafta sonra stabil duruma gelmektedir. Bu nedenle tedavinin başlanmasından 6 hafta sonra TSH düzeyine bakılarak doz ayarlaması yapılmalıdır. TSH hedefine ulaşıldıktan sonra 6-12 ayda bir TSH ve sT4 ölçümü yeterli olmaktadır (63). Gebelerde TSH düzeyleri normale gelene kadar her 3-4 haftada bir kontrol edilmeli ve sonrasında kontroller her trimesterde tekrarlanmalıdır.

### 2.6.3. Subklinik Hipertiroidi

Subklinik hipertiroidi, serum sT3 ve sT4 düzeyleri normal iken, TSH'nin normalden düşük (<0,5 mU/L) düzeylerdeki serum düzeylerini ifade eden biyokimyasal bir tanımlamadır (84). Hipertiroidinin hafif formu olarak değerlendirilir ve genellikle asemptomatiktir (85). Subklinik hipertiroidide hastaların bir kısmı yıllık takiplerde aşikâr hipertiroidiye ilerlerken (%0,5-7), bir kısmı da normal TSH seviyelerine döner (%5-12) (63).

#### 2.6.3.1. Prevalans

Bilinen tiroid hastalığı olmayan kişilerde yapılan çalışmalarda, prevalans %0,7 ile %12,4 arasında bildirilmiştir. İyot eksikliği olan bölgelerde, kadınlarda, sigara içenlerde ve ileri yaşlılarda görülme sıklığı artmaktadır (63).

#### 2.6.3.2. Etiyoloji

Hipertiroidinin etiyolojisinde rol alan tüm nedenler, geçici veya kalıcı olarak subklinik hipertiroidiye de neden olabilir. Bu nedenler; endojen ve ekzojen olmak üzere iki ana grupta incelenebilir. En sık ekzojen neden LT4 tedavisidir. Tiroid hormon replasmanı alan hastaların yaklaşık %25'inde serum TSH düzeyleri düşük saptanmıştır (86). Diğer ekzojen nedenler; kortikosteroid, dopamin ve aşırı iyot alımıdır (87).

Endojen nedenler arasında; Graves hastalığının erken dönemi, toksik soliter adenom, toksik multinodüler guatr (TMNG) ve tiroiditler sayılabilir (88).

#### 2.6.3.3. Tanı

TSH süpresyonunu açıklayacak bir neden yoksa, serum TSH düzeyinin düşük, sT3 ve sT4 düzeylerinin ise normal olması biyokimyasal olarak tanı koydurur. Geçici durumlardan ayırt etmek üzere 1-3 ay sonra tetkikler tekrarlanarak tanı teyit edilmelidir. Ayırıcı tanıda; LT4 doz aşımı, ötiroid hasta sendromu, ilaç etkileri (dopamin, kortikostreoid, somatostatin analogları, bromokriptin, amfetamin), santral hipotiroidi ve TSH ölçüm yöntemini etkileyen durumları akılda tutmak gerekir.

Subklinik hipertiroidi, TSH düzeylerine göre; TSH düşük ama saptanabilir düzeyde (0,1<TSH<0,5 mU/L) ve TSH saptanamaz düzeyde (TSH<0,1 mU/L) olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Bu sınıflama, hastanın takibi ve tedavi kararı bakımından önemlidir (63).

TSH <0,1 mU/L ve ileri yaş (>65), kardiyovasküler hastalık, osteoporoz gibi risk faktörleri olan hasta grubunda, subklinik hipertiroidinin nedeni belirlenmelidir.

#### 2.6.3.4. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar

Subklinik hipertiroidide bazen tremor, egzersizle dispne ve kilo kaybı gibi semptomlar hafif düzeyde görülse de genellikle asemptomatik seyirlidir. Riskler TSH süpresyon düzeyi, süresi, hastanın yaşı ve süpresyon nedeni ile ilişkilidir. Kardiyolojik açıdan hipertansiyon ve taşikardi görülme sıklığı artarken klinik açıdan özellikle atrial fibrilasyon (AF) gelişmesi önemlidir (89-91). Ayrıca subklinik hipertiroidide, kemik turnoverı artar ve postmenopozal kadınlarda düşük kemik mineral dansitometrisi (KMD) ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

#### 2.6.3.5. Tedavi

TSH<0,1mU/L düzeyinde kalıcı olan hastalara genellikle tedavi başlanması önerilir. 0,1<TSH<0,5 mU/L ise hastanın kardiyovasküler hastalık, osteoporoz riski varsa tedavi başlanır. Özellikle yaşlı hastalarda AF riski açısından tedavi hemen başlanmalıdır. Genç, düşük riskli hasta grubunda ise eğer 0,1<TSH<0,5 mU/L ise gözlem ve 6 aylık aralarla TSH, sT3 ve sT4 ölçümleri yapılmalıdır (63).

Tedavide, aşikâr hipertiroididekı gibi antitiroid ilaçlar (ATİ) kullanılır. Adrenerjik hiperaktiviteyi baskıladıkları için semptomatik hastalarda β-bloker ajanlar kullanılabilir. Gebeler haricindeki tüm kalıcı subklinik hipertiroidi hastalarında iyot kısıtlaması yapılmalıdır. Tablo 2.3'te mutlak tedavi gerektiren durumlar verilmiştir.

**Tablo 2.3.** Subklinik hipertiroidide mutlak tedavi gerektiren riskli durumlar

| |
|---|
| - Sol atrium büyümesi olan romatizmal kalp kapak hastalığı |
| - Atrial fibrilasyon |
| - Sol ventrikül hipertrofisi |
| - Konjestif kalp yetersizliği |
| - Koroner kalp hastalığı |
| - İnfertilite hikâyesi |
| - Postmenopozal osteoporoz |

### 2.6.4. Hipertiroidi

Hipertiroidi, tiroid bezinden sentezlenen hormon düzeylerinin artışını ifade eden bir tanımlamadır. Tirotoksikoz ise kaynağı ne olursa olsun, serum tiroid hormon düzeyinin fazlalığının neden olduğu, biyokimyasal ve klinik durumları belirten, genel bir terimdir. Aşikar (klinik) hipertiroidide baskılanmış TSH, yüksek sT4 ve/veya sT3 düzeyleri bulunur (63).

#### 2.6.4.1. Prevalans

Hipertiroidi kadınlarda, erkeklerden yaklaşık 5 kat daha yaygındır. Yaşla artan hipertiroidi prevalansı toplumda yaklaşık %1,3 oranında görülürken, yaşlı kadınlarda bu oran %4-5'e kadar yükselmektedir (65). Hipertiroidinin en sık nedeni (%60-80) olan Graves hastalığı genç kadınlarda, toksik nodüler guatr (TNG) ise yaşlı kadınlarda daha yaygındır. Ayrıca TNG prevalansı iyot eksikliği bölgelerinde de artar ve bu bölgelerdeki yaşlı popülasyonda Graves hastalığından daha sık görülebilir (92).

#### 2.6.4.2. Etiyoloji

Graves hastalığı, TMNG ve toksik adenom (TA) hipertiroidinin en sık görülen nedenleridir. Otonom fonksiyon gösteren tiroid adenomu, tiroiditler ve LT4 doz aşımı ise daha az sıklıkta görülen tirotoksikoz nedenleri arasında sayılabilir (93).

#### 2.6.4.3. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçları

Hipertiroidi semptomları, genellikle hormon düzeyleri daha yüksek olan hastalarda belirgindir. Bazı yaşlı hastalarda ve hafif hipertiroidisi olanlarda ise daha silik semptomlar görüldüğü için tanı ancak biyokimyasal tetkiklerle konabilir (94). Halsizlik, sinirlilik, çarpıntı, nefes darlığı, terleme, yumuşak defekasyon, sıcak intoleransı ve uyku bozuklukları, hipertiroidi semptomlarından bazılarıdır. Herhangi bir yaştaki hastada görülen açıklanamayan kilo kaybı, yeni başlayan AF, miyopati, menstrüel bozukluklar ve jinekomasti gibi bulgular ise hipertiroidi için ileri değerlendirme gerektiren izole durumlardır (95).

Fizik muayenede, hiperaktivite ve hızlı konuşma dikkat çekebilir. Cilt tipik olarak sıcak ve nemli, saçlar ise ince ve zayıflamıştır. Sempatik hiperaktivitenin bulguları olarak sistolik hipertansiyon, taşikardi ve AF'si olan hastalarda nabız düzensizliği mevcut olabilir. Titreme, proksimal kas güçsüzlüğü ve hiperrefleksi diğer sık görülen bulgulardır. İlaveten Graves hastalığında ise periorbital ve konjunktival ödem, göz hareketlerinde kısıtlık, infiltratif dermopati (pretibial miksödem) ve eksoftalmus izlenebilir (96). Hipertiroidi kliniği, tedavi edilmediği sürece kötüleşir ve bazı hastalarda mortal seyredebilir (97).

#### 2.6.4.4. Tanı

Hipertiroididen şüphelenilen bir hastadan öncelikle anamnez alınıp sonrasında detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır. Tanı için yapılacak ilk laboratuvar tetkikleri; serum TSH ve sT4 düzeyi olmalıdır. Serum sT4 düzeyi normal ise sT3 düzeyi de bakılmalıdır. Serum sT3 ve sT4 düzeylerinin yüksek, TSH düzeyinin düşük olması hipertiroidi tanısını doğrular (87, 98). TSH düşük, sT4 normal ve sT3 yüksekse bu durum, Graves hastalığı veya otonom fonksiyonel bir adenomu işaret ediyor olabilir. Normal TSH ve yüksek sT4 düzeyi, TSH adenomu veya THD tanılarını düşündürür.

Laboratuvar sonuçları ile hipertiroidi tanısı doğrulandıktan sonra etiyolojiye yönelik testler istenmelidir. Hipertiroidi, düşük radyoaktif iyot uptake (RAIU) olanlar (tiroiditler, egzojen tiroid hormon kullanımı) ve yüksek RAIU olanlar (Graves hastalığı, TMNG, TA) olarak sınıflandırılır (63).

Hipertiroidinin en sık nedeni olan Graves hastalığında, diffüz ve artmış tutulum izlenir. Bireysel ya da ailesel otoimmün hastalık öyküsü, tiroid USG'de tiroid inferno paterni, heterojen parankim gibi bulgular ve özellikle oftalmopati ile tanı konulabilir. Graves hastalığı tanısının kesin olmadığı durumlarda ise TRAb yüksek duyarlılığa ve özgülüğe sahip olup, özellikle sessiz tiroidit-Graves hastalığı ayırıcı tanısında yararlı olabilir (99).

Nodüler tiroid hastalığı ile uyumlu muayene veya ultrason bulguları olan hipertiroidi hastalarında TA veya MNG tanısından şüphelenilmelidir. Ele gelen nodüler guatr ve tiroid sintigrafisinde bu alana karşılık gelen bölgede artan RAİ tutulumu, TA'nın klasik prezantasyonudur. Ayrıca TSH normalden düşük ise çevre ve kontralateral dokuda RAI alımının baskılanması vardır. TMNG'de ise tiroid USG'de birden fazla nodül olması ve sintigrafide, tipik olarak bir veya daha fazla odakta artmış RAİ alım alanları bulunur.

TSH salgılayan hipofiz adenomuna bağlı gelişen sekonder hipertiroidide artmış RAI tutulum izlenir ve diffüz guatrla birlikte olabilmektedir. Tiroiditler ve ekzojen tiroid hormon kullanımında ise azalmış RAI tutulumu vardır. Ayrıca ekzojen tiroid hormon kullanımı sonucu gelişen faktisyoz tirotoksikozda düşük/ölçülemez düzeyde tiroglobulin (Tg) değerleri tanısal öneme sahiptir (63).

#### 2.6.4.5. Tedavi

Hipertiroidi tedavi seçenekleri arasında ATİ, RAI tedavisi ve cerrahi yer almaktadır (70).

Hipertiroidi tanısı konur konmaz, etiyolojisi netleşmeden önce, eğer bir kontrendikasyon yoksa β-bloker başlanmalıdır. β-blokerler artmış β-adrenerjik uyarının neden olduğu çarpıntı, taşikardi, irritabilite, kaygı ve ısı intoleransı gibi hipertiroidi semptomlarına etkilidir.

**1. Antitiroid ilaç:** Tedavide kullanılan antitiroid ilaçlar; metimazol (MMI), PTU ve karbimazoldür. Bu ilaçlar tiroid bezi tarafından tutulur ve TPO'yu baskılayarak hormon sentezini engellerler ancak kalıcı remisyon oranları düşüktür (100).

İlk seçenek ATİ, MMI'dir. Karbimazol ise metaboliti olan MMI üzerinden etki gösterir, fakat ülkemizde bulunmamaktadır. Hipertiroidide kullanılan diğer tionamid olan PTU, MMI'den farklı olarak tip-1 deiyodinazı da inhibe ederek periferik dokularda T4'ten, T3'e dönüşümü baskılar ve T3 düzeylerinde azalma sağlar (95). PTU özellikle gebelikte, gebelik planlayıp tedavinin bitmesini bekleyecek zamanı olmayan hastalarda veya tirotoksik krizde seçilmelidir. PTU ayrıca MMI tedavisi sırasında minör yan etkiler çıkması halinde de kullanılabilir.

MMI başlangıç dozu hipertiroidinin şiddetine göre belirlenir. Hastanın serum sT4 düzeyi normalin üst sınırının 1-1,5 katı ve küçük guatrı varsa 5-10 mg/gün, 1,5-2 katı ise 10-20 mg/gün, 2-3 katı ve daha büyük guatrı varsa 20-40 mg/gün başlanması önerilir. Uzun süreli tedavi planlanan hastalarda öncelikle 3-6 hafta aralıklarla hastanın klinik durumu ve laboratuvar değerleri kontrol edilerek doz titrasyonu sağlanır. Hasta için en uygun doz sağlandıktan sonra 1,5-2 aylık aralıklarla takibe devam edilir (63) .

ATİ başlanan hastalarda kaşıntı, deri döküntüsü, artralji gibi minor yan etkiler yanında; %1-2 oranında tedavinin kesilmesini gerektiren ciddi yan etkiler olan agranülositoz, toksik hepatit, kolestaz, poliartrit ve ANCA (+) vaskülit de görülebilir. ATİ başlanacak hastalarda önce bazal hemogram ve transaminaz değerleri ölçülmeli, bazal nötrofil sayısı <1.000/mm3 ve transaminaz düzeyleri üst sınırının beş katından yüksekse, tedavi başlanmamalıdır. En önemli yan etki olan agranülositoz %0,1-0,5 oranında görülür ve genellikle ilk 3 ay içinde ortaya çıkar. Tedavi başlanırken hastalara olası yan etkiler konusunda bilgi verilmeli, boğaz ağrısı, ateş, sarılık, karın ağrısı, mide bulantısı ve idrar renginde koyulaşma gibi durumlarda ilacını keserek, doktoruna başvurması önerilmelidir (101).

ATİ ile uzun süreli tedavi planı 12-24 ay olup aktif oftalmopatisi olanlarda, genç hastalarda (<20 yaş), yaşlı hastalarda, ablatif tedaviyi kabul etmeyenlerde bu süre uzatılabilir. ATİ kesilmeden önce TRAb negatifleşmesi beklenmelidir. ATİ ile tedavisi tamamlandıktan sonra ilk 3 ay 4-6 haftada, daha sonra 3-6 ayda tiroid hormonları

düzeyleri takip edilmelidir. ATİ ile tedavi sonrası nüks oranları yüksektir. Yeterli süre ve dozda ATİ kullanımı sonrası nüks geliştiğinde veya majör yan etki oluştuğunda beklemeden RAI veya cerrahi gibi tedavi yöntemlerine geçilmelidir (63).

**2. RAI tedavisi:** RAI tedavisi, cerrahiden daha düşük bir komplikasyon oranına sahiptir ve Kuzey Amerika'da Graves hastalığında primer tedavi olarak tercih edilmektedir. Gebelik ve emzirme dönemi mutlak kontrendikasyon oluştururken; oftalmopati, büyük guatr, intratorasik guatr ve malignite şüphesi gibi durumlarda da tercih edilmesi önerilmez. RAI tedavisi planlanan kadınların, işlemden 48 saat önce gebelik testi ile gebe olmadığı doğrulanmalıdır (24, 102).

**3. Cerrahi:** Ablatif tedavilerden diğeri olan cerrahi tedavinin endikasyonları; büyük ve/veya intratorasik guatr, bası belirtileri, eşlik eden diferansiye tiroid kanseri (DTK) veya medüller tiroid kanseri (MTK), kanser şüphesi, ciddi Graves oftalmopatisi ve ATİ yan etkisi olabileceği gibi hastanın RAI tedavisini kabul etmemesi, erken dönemde gebelik beklentisi gibi durumlar da olabilir. Cerrahi öncesi ATİ başlanarak ötiroidi sağlanmalı ve tedaviye mutlaka β-bloker eklenmelidir (24, 63).

### 2.6.5. Tiroid Nodülleri

Tiroid bezinde yer kaplayan, çevresindeki dokudan kıvam ve radyolojik olarak sınırları ayrılabilen, yuvarlak veya ovoid şekilli lezyonlardır. Ülkemizde yapılan sonografik çalışmalarda, 18-65 yaş arasındaki nodül sıklığı %23,5 iken, 65 yaş üzerinde bu sıklığın %37,4 oranında olduğu belirlenmiştir (63).

Tiroid nodülleri, rutin yapılan fizik muayenede, başka amaçlar için yapılan radyolojik incelemelerde veya boyunda şişlik, ağrı ile gelen semptomatik hastalarda yapılan USG ile saptanabilir. Tiroid nodülleri; solid, kistik, kompleks yapıda, fonksiyonlu ya da fonksiyonsuz olabileceği gibi boyutları da değişkenlik gösterebilir.

Tiroid nodülü olan hastalarda mutlaka tiroid USG yapılarak, nodülün bez içerisinde lokalizasyonu, boyutu, eko yapısı, şekli, görüntü özellikleri ve lenfadenopati varlığı ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Yapılan tiroid USG'de nodülün normal tiroid parankimine göre hipoekojen olması, düzensiz ve belirsiz infiltratif sınırlarının olması, mikrokalsifikasyon varlığı, halo yokluğu, nodülün yüksekliğinin transvers boyutuna göre daha fazla olması, intranodüler artmış kanlanma örneği, malignite

riskini artırır. Tiroid USG yanında, bu hastaların ayrıntılı anamnezi alınarak boyun bölgesine radyoterapi öyküsü ve ailede tiroid kanser hikayesi de sorgulanmalı ve nodüllerin yaklaşık %5'inde var olan kanser riski açısından değerlendirilmelidir. Anamnezde belirtilen riskleri taşıyan, sonografik olarak şüpheli ve/veya büyük nodülleri olan hastalara mutlaka tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapılmalıdır (63).

### 2.7. D Vitamini

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevi olup, yağda çözünebilen bir vitamindir (103). D vitamininin ana rolü; Ca, P metabolizmasının düzenlenmesi ve kemik mineralizasyonunun sağlanmasıdır. D vitamini ekzojen olarak besinlerle de alınmasına karşın ana kaynağı, güneş ışınlarının etkisi ile deride sentezlenen formudur (104).

#### 2.7.1. D Vitamini Kaynakları

D vitamini terimi iki farklı bileşiği temsil eder; kolekalsiferol (D3 vitamini) hayvansal gıdalardan, ergokalsiferol (D2 vitamini) ise bitkilerden elde edilir (105). D vitamini somon balığı, karides ve balık yağında orta ile yüksek miktarlarda bulunurken, yumurta sarısı, karaciğer, peynir, süt ve bazı mantarlarda ise az miktarda bulunur (106). Dışarıdan alınan besinlerde çok az miktarda D vitamini bulunması nedeniyle vücudun ihtiyacının %10-20'lik bir kısmı diyet ile dışarıdan alınır, geri kalan %80-90'lık kısmı, ciltte yüksek konsantrasyonda bulunan kolesterolün öncüsü 7-dehidrokolesterol'den ultraviyole ışınlara maruz kalındığında sentezlenir (107). Fakat dünyanın güneş ışınlarından daha az faydalanan kesimlerinde besinlerle alınan D vitamini, daha önemli hale gelir. Bu nedenle bazı ülkelerde, işlenmiş gıdalara D vitamini takviyesi yapılır.

Besinlerle alınan D2 ve D3 vitaminleri safra tuzlarının yardımıyla ince bağırsaktan emildikten sonra şilomikronlar aracılığı ile lenfatik sisteme, daha sonra da venöz sisteme taşınır. Bazı D vitamini formları ise direk portal sisteme geçer, bu nedenle emilimleri lümendeki yağ miktarından daha az etkilenir. D2 ve D3 vitaminleri esas depo yerleri olan yağ ve kas dokusundan da ihtiyaç halinde kana salınır (107).

D vitamini, yeterli miktarda ultraviyole ışık varlığında epidermiste sentezlenebildiğinden, bir vitaminden daha çok bir hormon olarak kabul edilir. Yeterli D vitamini sentezi için cilt tipi, enlem, mevsim ve saat gibi birçok değişkene bağlı olan günlük güneşe maruz kalma süresi ortalama 20 dakika civarındadır (108, 109). Ayrıca yaş arttıkça vücudun D vitamini ihtiyacı da artar, yaklaşık olarak 19-50 yaş arası 200 ünite/gün, 51-70 yaş arası 400 ünite/gün ve 70 yaş üzerinde 600 ünite/gündür. Türkiye'nin bulunduğu enlemde güneş ışınlarının yeryüzüne geliş açısı (Zenith), Mayıs-Kasım ayları arası D vitamini sentezi için optimal düzeydedir. Gün içinde ise özellikle 10:00-15:00 saatleri arası güneş ışınları daha dik açı ile geldiği için bu saatlerde dışarı çıkmak D vitamini sentezi için daha uygundur. Koyu ten rengi olan kişilerde ve faktör düzeyi yüksek güneş koruyucu krem kullananlarda güneş ışınlarının cilde nüfuzu daha zor olduğu için D vitamini sentezi de azalır. Aynı şekilde tüm vücut yüzeyinin güneşe maruz kalması ile sadece el, kol ve bacakların güneşe maruz kalması arasında D vitamini sentezi açısından fark vardır (107, 110-112).

Günümüz çalışma koşulları ve şehir hayatı nedeniyle insanlar daha az güneş ışınına maruz kalırlar ve bu nedenle D vitamini eksikliği sıktır. D vitamini eksikliğinin diğer nedenleri arasında Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, pankreas yetersizliği, kistik fibrozis, kısa bağırsak sendromu gibi yağ malabsorbsiyonu yapan hastalıklar, kronik karaciğer hastalıkları, böbrek yetmezliği, D vitaminini bağlayan protein ve albumin kaybı (nefrotik sendrom), hipoparatiroidi ve bazı ilaçlar (antikonvülzanlar, antifungaller, antitüberküloz ilaçları, anti-retroviral ilaçlar, glukokortikoidler) yer alır (63, 113-115)

Uzun süre güneş ışınlarına maruz kalınması durumunda ciltte alternatif fotoizomerizasyon yolları ile inaktif metabolitler üretilerek D vitamini oluşumu sınırlandırılır. Ayrıca bu durumda ciltte melanin pigmentinin üretiminin artması da cilde güneş ışınlarının nüfuzunu azaltır, böylece D vitamini düzeyi toksik düzeylere ulaşmaz (116, 117). Ancak dışarıdan 60000 IU/günden fazla D vitamini alınması, 25-hidroksilaz enzimi geri besleme ile inhibe olmadığı için serum 25-hidroksivitamin D (25(OH) D) seviyelerinde artışa neden olabilir. Bu açıdan malabsorbsiyon nedeniyle yüksek dozlarda D vitamini başlanan veya fazla miktarda vitamin kompleksleri kullananlarda yakın takip gerekli olabilir. Akut intoksikasyonlarda hiperkalsemiye

bağlı semptomlar görülürken, kronik intoksikasyonda nefrokalsinozis, kemik demineralizasyonu ve ağrı görülebilir (104, 118).

### 2.7.2. D Vitamini Metabolizması ve Fizyolojisi

Diyet ile alınan ve ciltte güneş ışını etkisi ile sentezlenen D vitamini biyolojik olarak aktif olmadığı için bu fonksiyonları sırası ile karaciğer ve böbrekte bazı reaksiyonlar sonucu oluşan aktif metaboliti olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol ($1,25[OH]_2$ D) aracılığı ile gerçekleştirir (104, 118).

Besinlerle alınan ve ciltte sentezlenen D vitamini benzer yapılara sahiptir. İlk olarak bu vitaminler, D vitamini bağlayıcı protein (DBP) ile karaciğere taşınırlar ve burada mikrozomal bir enzim olan 25-hidroksilaz ile ana dolaşım ve depo formu olan 25(OH) D'ye dönüştürülür (119). D vitamini, esas olarak kanda DBP (%85-88) ve albümine (%12-15) bağlı olarak taşınır (120). Normal koşullar altında ise yaklaşık %0,03 25(OH) D ve %0,4 $1,25(OH)_2$ D kanda serbest formda bulunur (24). Karaciğer hastalığı ve nefrotik sendrom gibi DBP ve albümin seviyelerinin düşmesine neden olan durumlar, serbest konsantrasyonları etkilemeden toplam 25(OH) D ve $1,25(OH)_2$ D seviyelerinde bir azalmaya yol açabilir (121).

Karaciğerde sentezlenen 25(OH) D, tekrar DBP'e bağlanarak kan yolu ile gittiği böbrekte reseptör aracılı endositoz ile tübüler hücrelere alınır. Burada, DBP'den ayrılan D vitamini, 1-α hidroksilaz enzimi ile ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak, aktif D vitamini formu olan $1,25(OH)_2$ D'ye dönüştürülür. Bu hücrelerde D vitaminini, inaktif bir metabolit olan 24,25-dihidroksivitamin D'ye dönüştüren 24-α hidroksilaz enzimi de bulunur (121-123). $1,25(OH)_2$ D'nin yarı ömrü yaklaşık 6-8 saattir. $1,25(OH)_2$ D, üretiminin asıl yeri proksimal tübül olmasına karşın normal insan böbreğinde yapılan çalışmalar, distal nefronun yeterli D vitamini durumunda 1-α hidroksilaz ekspresyonunun baskın bölgesi olduğunu göstermektedir (123).

Vücutta cilt, GİS, osteoblastlar ve osteoklastlar gibi ekstrarenal dokularda da 1-α hidroksilaz enzimi eksprese edilir (124, 125). $1,25(OH)_2$ D'nin ekstrarenal sentezi en yaygın olarak, sarkoidoz gibi granülomatöz hastalıklarda görülen hiperkalsemi ve hiperkalsüri durumlarında görülür. Bu hastalıklarda akciğer ve lenf nodlarındaki aktive makrofajlarda, PTH'dan bağımsız $1,25(OH)_2$ D üretimi artmıştır (24).

Böbrekte bulunan 1-α hidroksilaz enzimi, 25-hidroksilaz gibi sitokrom P450 sistemine ait enzimlerden olmasına rağmen 25-hidroksilazın aksine, sıkı bir şekilde kontrol edilir. PTH ve hipofosfatemi, bu mikrozomal enzimin ana indükleyicileriyken Ca, 1,25$(OH)_2$ D ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) bu enzimi baskılarlar (126, 127). Genellikle hipokalsemiye bağlı olarak artan PTH ve hipofosfatemi, 1-α hidroksilaz enzimi üzerinden 1,25$(OH)_2$ D üretimini arttırır (43). Artan 1,25$(OH)_2$ D miktarı ise, negatif feedback ile PTH'nin sentezini ve sekresyonunu sınırlandırır. Ayrıca hücre yüzeyinde bulunan VDR'nin down-regülasyonu, D vitamini aktivasyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilir (128). FGF23, proksimal tübüllerde bulunan 1-α hidroksilaz aktivitesini sınırlayıp, 24-α hidroksilaz enzim ekspresyonunu arttırır. Böylece inaktif metabolit 24,25-dihidroksivitamin D üretimine kanalize olan sistemde 1,25$(OH)_2$ D'nin renal üretimi sınırlandırılmış olur (129). 1,25$(OH)_2$ D, fosfatın GİS'den emilimini arttırdığı ve fosfatürik bir hormon olan FGF23'ün ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (130). 1,25$(OH)_2$ D ve 25(OH) D'nin yıkımı 24-α hidroksilaz enzimi ile olur (121, 126). 24-α hidroksilaz enzimi 1,25$(OH)_2$ D artışı ile aktive olurken, PTH ile inaktive olur (121).

Sınıf II steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesi olan VDR, retinoik asit ve tiroid hormon reseptörleri ile yakından ilişkilidir. Vasküler düz kas, kardiyomiyositler ve endoteli de içeren birçok dokuda eksprese edilir ve bazı hücre tiplerinde hücresel farklılaşmayı ve fonksiyonu düzenlediği gösterilmiştir. VDR ve 1,25$(OH)_2$ D arasındaki etkileşim sonrası bir dizi reaksiyon başlar. Bu kompleks, hedef hücre zarını geçip, retinoik asit X reseptörü (RXR) ile bağlanarak heterodimerler oluşturur (24, 131). Bu yapının (VDR-RXR) DNA üzerindeki bağlanma bölgesine ulaşması ile D vitamini işleyişi tamamlanmış olur. VDR-RXR ekspresyonu 1,25$(OH)_2$ D ile yönetilen genlerin regülatuar bölgelerinde, D vitamini yanıt birimi (VDRE) adı verilen özel bölgelere bağlanır; ko-aktivatör proteinleri çeker ve transkripsiyonu başlatır (113). VDR'nin 1,25$(OH)_2$ D'ye afinitesi, diğer D vitamini metabolitlerine göre yaklaşık 3 kat fazladır. İnce barsaklarda enterositlerden aktif Ca taşınmasını sağlayan calbindin'in en önemli aktivatörü 1,25$(OH)_2$ D'dir (120). Böylece duodenumdan Ca emilimi artarken, böbrekten Ca atılımı azalır. 1,25$(OH)_2$ D, aynı zamanda ileumdan P alımını da arttırır. D vitamini eksikliğinde diyetle alınan P'nin %60'ı emilebilirken, VDR aktif ise P alımı %80 seviyesine çıkar (105).

Son yıllarda, D vitamininin immünmodülatör özellikleri ve bazı enfeksiyonlardaki önemli rolü hakkında kanıtlar birikmiştir. D vitamini takviyesinin çeşitli enfeksiyonların veya otoimmün hastalıkların riskini veya şiddetini azaltabileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur. VDR; makrofajlar, dendritik hücreler, B hücreleri ve T hücreleri dahil olmak üzere bağışıklık hücrelerinde bulunmaktadır (103, 132, 133). Bu durumun bilinen en iyi örneği, D vitaminin Mycobacterium tuberculosis'e karşı bağışıklık reaksiyonlarındaki spesifik rolüdür (132). D vitaminin tüberküloz tedavisi sırasında inflamatuar yanıtların çözümüne katkı sağladığı bilinmektedir (24).

İnsülin ve prolaktin gibi hormonların yapımı ve salgılanmasında $1,25(OH)_2$ D'nin etkisi vardır. Ayrıca sitokin üretimi, miyokardiyal kontraktilite ve karaciğer rejenerasyonu gibi etkileri de vardır. $1,25(OH)_2$ D; keratinositler, fibroblastlar, lenfositler, timositler ve meme, iskelet, barsak, lenfatik ve miyeloid kaynaklı anormal hücreler gibi bazı hücrelerin proliferasyonunu inhibe eder. Bu nedenle psöriyazis, üremik hiperparatiroidi ve osteoporoz gibi hastalıklarda D vitamini analogları kullanılır (131).

### 2.7.3. D Vitamini Durumu

Yarılanma ömrü daha uzun olan serum 25(OH) D seviyeleri, $1,25(OH)_2$ D seviyelerine göre D vitamini eksikliğinin klinik belirti ve bulguları ile daha koroledir (134). Ayrıca D vitamininin 25-hidroksilasyonu sıkı bir şekilde düzenlenmediğinden, 25(OH) D ölçümleri D vitamini vücut depolarını daha doğru bir şekilde yansıtır (131). Yarı ömrü 6 saat olan $1,25(OH)_2$ D ölçümleri serum konsantrasyonunun çok az olması nedeniyle D vitamini eksikliğinden şüphelenildiği durumlarda tercih edilmez. $1,25(OH)_2$ D ölçümleri aşırı veya bozulmuş 1-α hidroksilasyondan şüphelenildiğinde yapılmalıdır. Bu durumlar yüksek $1,25(OH)_2$ D seviyeleri beklenen sarkoidoz, lenfomalar ve Williams sendromu gibi hastalıklar ve bozulmuş 1-α hidroksilasyon nedeniyle böbrek fonksiyon bozukluğu, onkojenik osteomalazi ve D vitamini metabolizmasının kalıtsal kusurlarıdır (135).

D vitamini durumunun yanlış sınıflandırılmasına yol açan yöntemler arası değişkenliklerden kaçınmak ve belirli bir standart oluşturmanın gerekli olduğu kabul edilmiştir. Bu nedenle yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), sıvı

kromatografisi/mass spektrometrisi (LC/MS) yöntemleri, 25(OH) D seviyelerini ölçmek için daha güvenilir kabul edilir (136).

25(OH) D'nin optimal düzeyi ile ilgili görüş birliği olmamakla birlikte, serum 25(OH) D düzeyinin 20 ng/mL'nin altında olmasının kemik sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. Genel olarak 25(OH) D düzeyinin 20 ng/mL veya 30 ng/mL üzerinde tutulması önerilmektedir. Düşme riskinin azalması ve metabolik hastalıklar ile ilişkili yararları nedeniyle, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu, 25(OH) D vitamini düzeyinin 30 ng/mL'nin üzerinde olmasını yeterli D vitamini düzeyi, 20-30 ng/mL arası D vitamini yetersizliği, <20 ng/mL olmasını D vitamini eksikliği ve <10 ng/mL olmasını ciddi eksiklik olarak kabul etmektedir. Bu düzeyin >150 ng/mL olması ise D vitamini intoksikasyonu olarak tanımlanır (104).

### 2.7.4. D Vitamini Eksikliği

D vitamini eksikliğinin yaygınlığı, kullanılan tanıma bağlıdır. Dünyada yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir (104). D vitamini seviyeleri, ülkelerde hatta aynı ülkenin farklı bölgelerinde değişkenlik gösterebilir. 2005-2006 yılları arasında yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi Araştırması'nda (NHANES), yetişkinlerin (≥20 yaş) %41,6'sı 20 ng/mL'nin altında 25(OH) D seviyesine sahiptir (120).

İngiltere'de kış ve bahar aylarında yapılan başka bir çalışmada ise erişkinlerde %50'den fazla D vitamini yetersizliği ve %16 oranında ciddi D vitamini eksikliği gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda ülkemizde de D vitamini eksikliğinin yaygın olduğu bilinmektedir. D vitamini eksikliği nedenleri Tablo 2.4'te özetlemiştir (104).

**Tablo 2.4.** D vitamini eksikliği nedenleri (104).

| | |
|---|---|
| **Yetersiz alım** | -Diyetle yetersiz alım<br>-Yetersiz güneş ışığı maruziyeti(Kuzey enlemler, hava kirliliği, koyu cilt,güneş koruyucu kullanımı, kapalı giyim tarzı vb, deri grefti uygulananlar, 70 yaş üstü kişiler) |
| **Biyoyararlanımın azalması** | -Obezite<br>-Malabsorbsiyon (Yağ malabsorbsiyonu, gastrektomi, ince barsak hastalıkları, Çölyak hastalığı, inflamatuar barsak hastalıkları)<br>-Pankreas yetersizliği |
| **Bozulmuş 25-hidroksilasyon** | -Kronik karaciğer hastalıkları (Siroz) |
| **D vitamininin inaktif metabolitlerine artmış yıkımı** | -Antikonvülzanlar (Fenitoin, fenobarbital)<br>-Antifungal ilaçlar (Ketokonazol)<br>-Antitüberküloz ilaçlar (Rifampisin, izoniazid)<br>-Anti-retroviral ilaçlar<br>-Glukokortikoidler |
| **D vitamini-bağlayıcı protein kaybı** | -Nefrotik sendrom |
| **Bozulmuş 1-alfahidroksilasyon** | -Hipoparatiroidi<br>-Böbrek yetmezliği<br>-1-alfa hidroksilaz eksikliği (D vitamini bağımlı rikets tip 1) |
| **D vitamini rezistansı (1,25(OH)2 D'ye hedef organ cevapsızlığı)** | -Herediter D vitamini bağımlı rikets (D vitamini-bağımlı rikets tip 2) |

### 2.7.5. D Vitamini Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi

D vitamini eksikliğini etkili bir şekilde tedavi etmek için gereken D vitamini miktarı, kısmen hastanın bazal serum 25(OH) D düzeyine, D vitamini emilimi ve sonrasında 25(OH) D'ye dönüştürme kapasitesine bağlıdır (107). Normal absorbsiyon kapasitesine sahip hastalarda, alınan her 100 IU (2.5 mikrogram) D vitamini için, serum 25(OH) D konsantrasyonları yaklaşık 0.7-1.0 ng/mL artar. Serum 25(OH) D düzeyi daha düşük hastalarda bu artış daha fazla olurken, 40 ng/mL'nin üzerine çıktıkça artış miktarı azalır (137).

Serum 25(OH D <12 ng/mL olan hastalar için, yaygın bir tedavi yaklaşımı haftalık 50.000 IU D vitamini ile 6-8 hafta boyunca yükleme yapılması, daha sonra günde 800 IU D vitamini ile idameye geçilmesidir. Serum 25(OH) D seviyeleri 20-30

ng/mL olan kişiler için ise, günlük 600-800 IU D vitamini ile başlamak hedef aralığı yakalamak için yeterli olabilir (137, 138).

Malabsorbsiyonu olan hastalarda, emilim kapasitelerine bağlı olarak günde 10.000-50.000 IU gibi yüksek dozlarda D vitamini takviyesi gerekebilir. Bu tür dozlarda da yeterli yanıt alınamayan hastalar, daha kolay emildikleri için hidroksile D vitamini formları ile tedavi edilmelidir (104).

Kronik karaciğer hastalarında tedavide 25-hidroksilasyon gerektirmeyen alfakalsidiol ve kronik böbrek yetmezliği hastalarında aktif D vitamini formu olan kalsitriol (0.25-0.50 mikrogram/gün) kullanılmalıdır. Kalsitriolün yarı ömrü 6 saat olup, başlanan hastalarda hiperkalsemi riski açısından serum Ca düzeyleri daha yakın takip edilmelidir. Ayrıca, D vitamini ile birlikte yeterli Ca alımı da önemlidir (19-70 yaş: 1000 mg/gün, >70 yaş: 1200 mg/gün)(104, 138).

D vitamini takviyesi alan sağlıklı yetişkinlerde (günde 600-800 IU) takviye başlangıcında veya devamında serum 25(OH) D ölçümü gerekli olamazken, serum 25(OH) D <20 ng/mL, olan hastalarda, tedaviye başladıktan yaklaşık 3-4 ay sonra tekrar 25(OH) D ölçümü gereklidir. D vitamini takviyelerinin yaygın olarak bulunan iki formu D2 ve D3'tür. D3 ile tedavi, standardize etme avantajı ve daha etkin olması nedeniyle daha çok tercih edilir (104).

### 2.8. D Vitamini ve Tiroid

Tiroid hormonlarının, metabolizmanın kontrolü ve birçok doku ve hücre tipinin spesifik işlevini sürdürmesindeki rolü ve D vitaminin vücuttaki çoğu doku ve hücrede reseptörlerinin varlığı, bu iki hormonun arasındaki ilişkiye dikkatleri çekmiştir (139). Yine de D vitamini ve dolaşımdaki tiroid hormonları veya TSH arasındaki doğrudan etkileşimler hakkındaki veriler çok zayıftır. Birkaç çalışmada hipotiroidi hastalarında düşük serum D vitamini seviyeleri bildirilmiştir ve bu da bu hastalarda bazı kas-iskelet sistemi şikayetlerinin sebebi olabilir (140, 141).

Hipotiroidi hastalarında serum D vitamini düzeylerinin düşüklüğünü açıklayabilecek iki mekanizma vardır; ilki bağırsaktan D vitamininin yetersiz emilmesi, ikincisi ise bu hastalarda D vitaminin aktivasyonunda yetersizlik olabilmesidir (140).

D vitamini, dokularda VDR'ye bağlandıktan sonra hedef genlerin aktivasyonu yoluyla etkilerini başlatır. VDR gen polimorfizminin otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkili olduğu bulundu (140). Bu mekanizmalar, hipotiroidi hastalarında D vitamini uygulamasının önemini gösterebilir. Chailurkit ve arkadaşları, Tayland'da sadece gençlerde yapılan bir kohort çalışmada, yüksek D vitamini düzeylerinin, düşük seviyedeki tirotropin ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (142). Mackawy ve arkadaşları, TSH ve kalsidiol arasında negatif korelasyon olduğunu ve hipotiroidi ile düşük D vitamini düzeyleri arasında ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir (140). Bouillon ve arkadaşları ise D vitamini düzeylerinin hipotiroidi veya hipertiroidi hastaları ile sağlıklı kişiler arasında hiçbir farkının olmadığını bulmuşlardır (143). Son olarak, Macfarlane tarafından yapılan çalışmalarda, hipertiroidinin dolaşımdaki D vitamini seviyeleri üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (14).

Bazı çalışmalar Graves hastalığı olan hastaların serum D vitamini seviyelerinin de düşük olduğunu göstermiştir (144, 145). Chaudhary ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, otoimmün tiroid hastalıklarında haftalık verilen D vitaminin, anti-TPO titrelerinde önemli azalmalar sağladığı ve otoimmünite üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (146).

Son çalışmalar ve bazı bulgular tiroid hastalıklarının patogenezinde D vitamininin rolünü desteklese de tiroid hastalığının önlenmesi veya tedavisinde D vitamini takviyesi önerileri hala tartışmalı bir konudur.

# 3. MATERYAL VE YÖNTEM

## 3.1. Hastalar ve Yöntem

Bu çalışmaya Mart 2019-Eylül 2019 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi**,** Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran ve D vitamini düzeyi ölçülmüş olan hastalar dâhil edildi.

Dışlanma kriterleri

- 18 yaş altı hastalar
- Gebeler
- D vitamini düzeyini etkileyen ilaç kullanan hastalar (Aktif D vitamini, D vitamini içeren Ca preparatları…)
- Kronik böbrek hastaları
- Primer hiperparatiroidi hastaları
- Kronik hastalıkları olan hastalar (Diyabetes mellitus, kronik karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı...)
- Malignitesi olan hastalar

Hastalar belirlenen dâhil edilme ve dışlanma kriterlerine göre analiz edildiğinde çalışmaya 233 hasta dâhil edildi. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve tiroid USG bulguları Statistical Package for Social Sciences (SPSS) veri tabanına yüklenerek analiz edildi.

Çalışma protokolü Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunularak 22.04.2020 Tarih ve 09 Sayılı Kurul Kararı ile araştırma onayı aldı.

### 3.2. Çalışma Tasarımı

Çalışma planlandıktan ve etik kurul izni alındıktan sonra Mart 2019 ve Eylül 2019 tarihleri arasında hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran ve D vitamini düzeyi ölçülmüş olan hastalara ait veriler alındı.

D vitamini düzeyi ölçülmüş çalışma tasarımında belirlenen dahil olma ve dışlanma kriterlerine uygun 233 hastanın verileri incelendi. Bu hastaların dosya kayıtlarından yaşı, cinsiyeti, ötiroidi, hipotiroidi ve hipertiroidi durumları kaydedildi. Hastalar D vitamini düzeylerine göre 4 gruba ayrıldı (grup 1: <10 ng/mL, grup 2: 10-20 ng/mL, grup 3: 20-30 ng/mL, grup 4: >30 ng/mL). Her grupta Hashimoto tiroiditi, hipotiroidi, hipertiroidi ve ÖNG/ÖMNG oranları belirlendi ve gruplar karşılaştırıldı. Ayrıca hipotiroidi ve hipertiroidi tanılı hastaların yeni tanı mı yoksa tedavi altında mı olduğu kaydedildi. Yine hipotiroidi ve hipertiroidi gruplarında subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi olan hastalar ayrı ayrı kaydedildi. Hipertiroidi grubunda TMNG, TNG ve Graves hastalığı oranları kaydedildi.

Hastaların dosya kayıtlarından laboratuvar verileri [D vitamini, sT3, sT4, TSH, Ca, PTH, albumin, P, Mg, anti-TPO, anti-TG, TRAb] ve tiroid USG bulguları (tiroid sağ ve sol lob boyutları, tiroid hacmi, kronik tiroidit ya da NG/MNG varlığı) kaydedildi. Bu tetkikler poliklinikte bakılan rutin tetkikler olup çalışmaya özel herhangi bir tetkik istenmedi.

Hasta gruplarında bakılan D vitamini photometric yöntem ile Atellica chemistry analyzerda (Siemens Healthcare GmbH, Germany cihazı) çalışıldı. C-reaktif protein (CRP) testi nefelometrik ölçüm yöntemi prensibine dayanan otomatik analiz cihazında (Siemens BN II System, Germany) ticari kiti kullanılarak ölçüldü.

Tüm gruplarda bakılan TSH, sT3, sT4, anti-TPO, anti-TG testleri chemiluminescence yöntem ile Atellica immunoassay analyzerda (Siemens Healthcare GmbH, Germany cihazı) çalışıldı. TSH, sT3, sT4, anti-TPO ve anti-TG için normal değerler sırası ile 0.5– 4.78 mU/L, 2.3-4.2 ng/L, 0.89–1.76 ng/dL, 0-60 U/mL ve 0-60 U/mL idi. Normal sınırların üzerindeki tiroid antikor değerleri pozitif olarak kabul edildi.

Tüm gruplarda tiroid ultrasonografisi, Esaote color doppler USG (MAG Technology Co. LTD. Model:796FD II Yung-ho City, Taipei, Taiwan) ve LA523 13-5 MHz probe kullanılarak USG ile değerlendirildi. Tiroid parankiminin özellikleri (heterojenite, ekojenite, fibröz septasyonlar, pseudonodül varlığı ve kanlanma paterni belirlendi ve tiroid hacmi hesaplandı. Tiroid heterojenitesi normal, minimal heterojen, orta heterojen ve ileri heterojen olarak ayrıldı. Sağ ve sol lobların hacimleri hesaplanarak toplandı ve tiroid total hacmi elde edildi. Her bir lobun hesaplanmasında ön-arka çap x transvers çap x longitudinal çap x $\pi/6$) ($mm^3$) formülü kullanıldı. Tiroid USG'de izlenen nodül sayısı kaydedildi

### 3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum, maksimum) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. İki grup arasında normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında student T testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla gruplar arasında normal dağılım gösterensayısal değişkenlerin kıyaslanmasında ANOVA testi (posthoc: Bonferroni düzeltmesi), normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında Kruskall Wallis H testi (posthoc: Dun's düzeltmesi) kullanıldı. D vitamini düzeyleri ile ilişkili sayısal değişkenlerin tespitinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. D vitamini düzeylerini etkileyen bağımsız prediktörlerin belirlenmesinde çok değişkenli doğrusal regresyon analizi kullanıldı. Çok değişkenli doğrusal regresyon analizi öncesi normal dağılım göstermeyen D vitamini ve PTH düzeylerine logaritmik dönüşüm uygulandı. İstatistiksel analizlerde $p<0.05$ (*) değeri anlamlı olarak kabul edildi.

# 4. BULGULAR

## 4.1. Tüm Popülasyon

Araştırma popülasyonu 184 kadın ve 49 erkek olmak üzere 233 hastadan oluştu. Hastaların yaş aralığı 18-78 yıl arasında ve ortalama yaşı 43,7±12,9 yıl olarak belirlendi.

**Tablo 4.1.** Hastaların demografik özellikleri.

| Demografik özellikleri | Tüm popülasyon n=233 |
|---|---|
| **Yaş, yıl** | 43,7±12,9 |
| **Cinsiyet, n(%)** | |
| **Kadın** | 184(79,0) |
| **Erkek** | 49(21,0) |

Yaş ortalama±standart sapma olarak gösterildi.
Cinsiyet sayı ve yüzde olarak gösterildi.

Hastaların %91,4'ünde (n:214) tiroid hastalığı mevcuttu ve bu hastaların %36,5'i (n:85) ötiroid, %39,5'i (n:92) hipotiroidi ve %16'sı (n:37) hipertiroidi idi.

**Tablo 4.2.** Tiroid hastalıklarına ait dağılımlar.

| Değişkenler | Tüm popülasyon n=233 |
|---|---|
| **Tiroid hastalığı, n(%)** | |
| **Yok** | 19(8,2) |
| **Var** | 214(91,8) |
| **Tiroid hastalığı tipi, n(%)** | |
| **Yok** | 19(8,2) |
| **Ötiroid** | 85(36,5) |
| **Hashimoto Tiroiditi** | 40(17,2) |
| **MNG** | 33(14,2) |
| **NG** | 12(5,2) |
| **Hipotiroidi** | 92(39,5) |
| **Yeni tanı** | 2(0,9) |
| **Tedavi altında** | 83(35,6) |
| **Subklinik hipotiroidi-tedavi altında** | 1(,4) |
| **Subklinik hipotiroidi-yeni tanı** | 6(2,6) |
| **Hipertiroidi** | 37(16,0) |
| **Yeni tanı** | 2(0,9) |
| **Tedavi altında** | 20(8,6) |
| **Subklinik hipertiroidi-yeni tanı** | 1(,4) |
| **Subklinik hipertiroidi-tedavi altında** | 14(6,0) |
| **Hipertiroidi tipi, n(%)** | n=37 |
| **TNG** | 5(13,5) |
| **TMNG** | 15(40,5) |
| **Graves Hastalığı** | 17(45,9) |

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi.
Kısaltmalar: MNG: Multinodüler Guatr, NG: Nodüler Guatr TNG: Toksik Nodüler Guatr TMNG: Toksik Multinodüler Guatr

Tiroid USG bulgularında; hastaların %39,5'inde (n:92) kronik tiroidit/tiroidit, %33,9'unda (n:79) MNG ve %15'inde (n:35) NG saptandı. Hastaların %11,6'sında (n:27) tiroid USG bulguları normaldi.

Tiroid USG'de nodül sayısı 1-17 aralığında olup ortanca nodül sayısı 2 olarak saptandı. Ortanca total tiroid hacmi 11,4 $mm^3$ olarak saptandı.

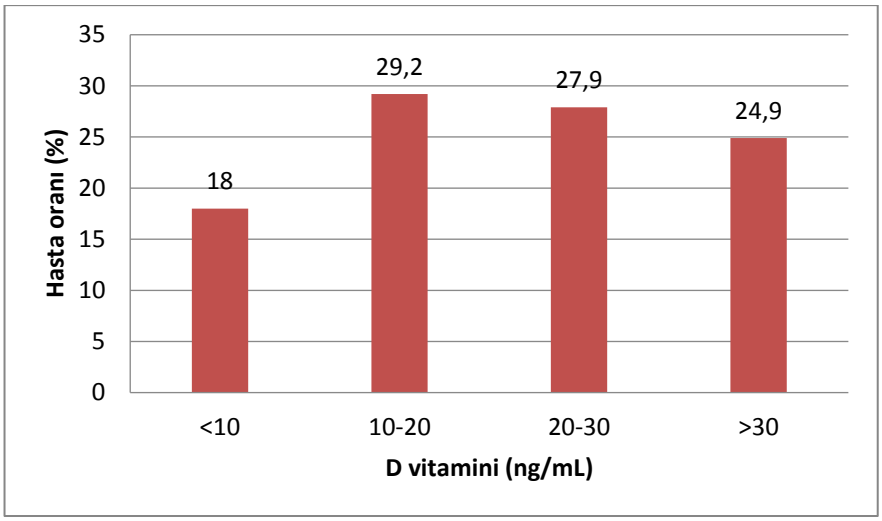
**Tablo 4.3.** Tiroid ultrasonografi bulguları.

| **Değişkenler** | **Tüm popülasyon n=233** |
|---|---|
| **USG bulgusu, n(%)** | |
| **Normal/minimal heterojen** | 27(11,6) |
| **Kronik tiroidit/tiroidit** | 92(39,5) |
| **MNG** | 79(33,9) |
| **NG** | 35(15,0) |
| **USG'de nodül, n(%)** | |
| **Yok** | 108(46,4) |
| **Var** | 125(53,6) |
| **Nodül sayısı** | 2(1-17) |
| **Tiroid hacmi ($mm^3$)** | 11,4(0,8-78,3) |

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi.
Kısaltmalar: USG: Ultrasonografi MNG: Multinodüler Guatr, NG: Nodüler Guatr

Hastaların %37,8'inde (n:88) anti-TPO pozitif, %29,6'sında anti-TG pozitif ve %4,3'ünde (n:10) TRAb pozitif idi.

Hastaların D vitamini düzeyleri 4-104 ng/mL ve ortancası 22 ng/mL idi. D vitamini düzeylerine ait dağılımlar Şekil 4.1'de gösterildi.




**Şekil 4.1.** D vitamini düzeylerine ait dağılımlar.

**Tablo 4.4.** Hastaların laboratuvar bulguları

| **Laboratuvar bulguları** | **Tüm popülasyon n=233** |
|---|---|
| **D vitamini (ng/mL)** | 22(4-104) |
| **<10, n(%)** | 42(18,0) |
| **10-20, n(%)** | 68(29,2) |
| **20-30, n(%)** | 65(27,9) |
| **>30, n(%)** | 58(24,9) |
| **Glukoz (mg/dL)** | 86,4±12,1 |
| **Üre (mg/dL)** | 28,1±7,3 |
| **Kreatinin (mg/dL)** | 0,7±0,1 |
| **AST (U/L)** | 20(9-71) |
| **ALT (U/L)** | 19(6-97) |
| **Ca (mg/dL)** | 9,4±0,5 |
| **Albumin (g/L)** | 45,1±2,7 |
| **P (mg/dL)** | 3,6±0,5 |
| **Mg (mg/dL)** | 2,1±0,2 |
| **ALP (U/L)** | 69(30-232) |
| **ESH (mm/saat)** | 8(3-94) |
| **CRP (mg/L)** | 3(0,7-31,8) |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.
Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi.
Kısaltmalar: AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, Mg: Magnezyum, ALP: Alkalen Fosfataz, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein

### 4.2. D vitamini Düzeylerine Göre Dağılımlar

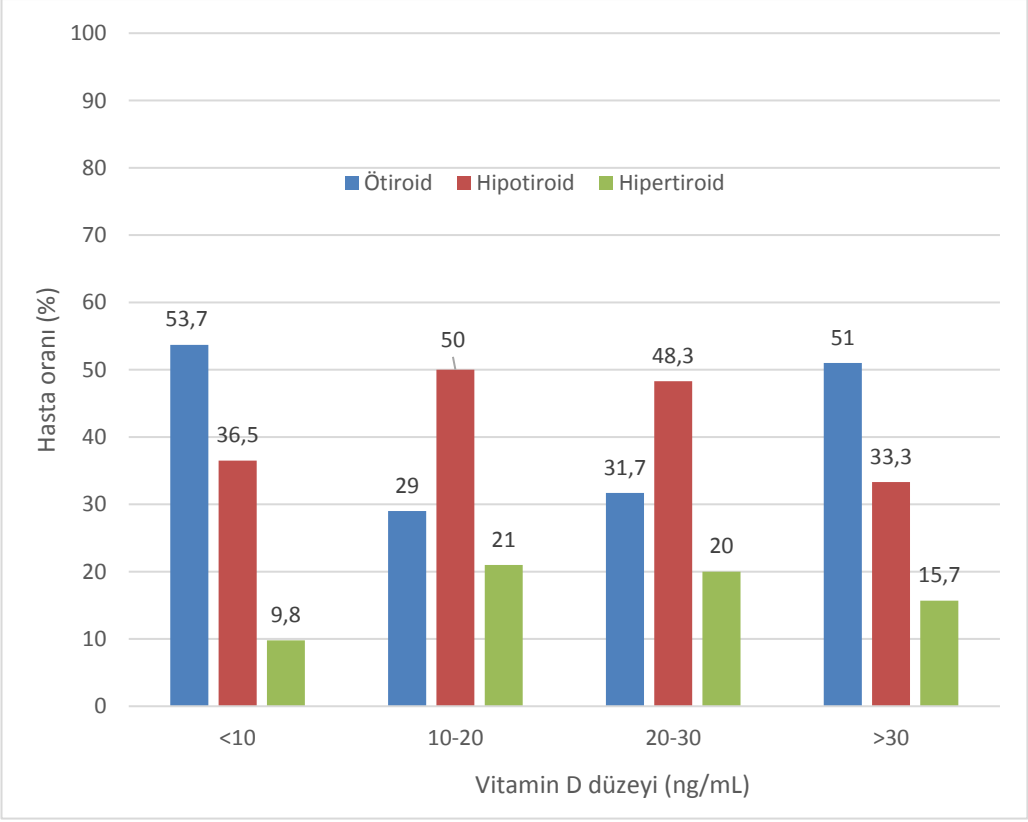
D vitamini düzeylerine göre ortalama yaş anlamlı farklılık göstermedi (p=0,117). D vitamini düzeyi azaldıkça kadın cinsiyet oranında artış saptandı (p=0,043).

**Tablo 4.5.** D vitamini düzeylerine göre demografik özellikler.

| Değişkenler | D vitamini (ng/mL) | | | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | <10 n=42 | 10-20 n=68 | 20-30 n=65 | >30 n=58 | |
| **Yaş, yıl** | 42,4±11,4 | 41,6±12,2 | 43,8±12,2 | 46,9±14,8 | 0,117 |
| **Cinsiyet, n(%)** | | | | | |
| **Kadın** | 38(90,5) | 57(83,8) | 49(75,4) | 40(69,0) | |
| **Erkek** | 4(9,5) | 11(16,2) | 16(24,6) | 18(31,0) | 0,043* |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi.

D vitamini düzeylerine göre tiroid hastalığı oranları ve tiroid fonksiyon durumu arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,083) (Şekil 4.2).




**Şekil 4.2.** D vitamini düzeyine göre tiroid fonksiyon durumu.

D vitamini düzeyi <10 ng/mL ve >30 ng/mL olan gruplarda, Hashimoto tiroiditli hastaların oranı diğer D vitamini gruplarına göre yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,130).

Graves hastalığı sıklığı en düşük D vitamini >30 ng/mL olan grupta olup takiben D vitamini düzeyi <10 ng/mL olan grupta gözlendi ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,130).

**Tablo 4.6.** D vitamini düzeylerine göre tiroid hastalıkları dağılımı.

| **Değişkenler** | **D vitamini (ng/mL)** | | | | **p** |
|---|---|---|---|---|---|
| | <10 n=42 | 10-20 n=68 | 20-30 n=65 | >30 n=58 | |
| **Tiroid hastalığı, n(%)** | | | | | |
| **Yok** | 1(2,4) | 6(8,8) | 5(7,7) | 7(12,1) | 0,374 |
| **Var** | 41(97,6) | 62(91,2) | 60(92,3) | 51(87,9) | |
| **Tiroid Fonksiyon Durumu, n(%)** | n=41 | n=62 | n=60 | n=51 | |
| **Ötiroid** | 22(53,7) | 18(29) | 19(31,7) | 26(51) | 0,083 |
| **Hipotiroid** | 15(36,5) | 31(50) | 29(48,3) | 17(33,3) | |
| **Hipertiroidi** | 4(9,8) | 13(21) | 12(20) | 8(15,7) | |
| **Tiroid tipi, n(%)** | | | | | 0,130 |
| **Hashimoto Tiroiditi** | 10(23,8) | 11(16,2) | 6(9,2) | 13(22,4) | |
| **ÖMNG** | 9(21,4) | 6(8,8) | 10(15,4) | 8(13,8) | |
| **ÖNG** | 3(7,1) | 1(1,5) | 3(4,6) | 5(8,6) | |
| **Hipotiroidi** | 15(36,5) | 31(50) | 29(48,3) | 17(33,3) | |
| **TMNG** | 2(4,8) | 2(2,9) | 5(7,7) | 6(10,3) | |
| **TNG** | - | 3(4,4) | 1(1,5) | 1(1,7) | |
| **Graves Hastalığı** | 2(4,8) | 8(11,8) | 6(9,2) | 1(1,7) | |
| **Hipertiroidi tipi, n(%)** | | | | | |
| **TNG** | - | 3(23,1) | 1(8,3) | 1(12,5) | 0,063 |
| **TMNG** | 2(50,0) | 2(15,4) | 5(41,7) | 6(75,0) | |
| **Graves Hastalığı** | 2(50,0) | 8(51,5) | 6(50) | 1(12,5) | |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi.
Kısaltmalar: ÖMNG: Ötiroid Multinodüler Guatr, ÖNG: Ötiroid Nodüler Guatr TNG: Toksik Nodüler Guatr TMNG: Toksik Multinodüler Guatr

D vitamini düzeylerine göre USG tanıları, USG'de nodül görülme oranları, ortanca nodül sayıları ve tiroid hacminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (tüm değerler için p>0,05) (Tablo 4.7)

**Tablo 4.7.** D vitamini düzeylerine göre tiroid ultrasonografi bulguları

| Değişkenler | D vitamini (ng/mL) | | | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | <10 n=42 | 10-20 n=68 | 20-30 n=65 | >30 n=58 | |
| **Tiroid USG bulgusu, n(%)** | | | | | |
| **Normal** | 2(4,8) | 11(16,2) | 6(9,2) | 8(13,8) | 0,348 |
| **Kronik tiroidit/tiroidit** | 15(35,7) | 27(39,7) | 30(46,2) | 20(34,5) | |
| **MNG** | 17(40,5) | 17(25,0) | 23(35,4) | 22(37,9) | |
| **NG** | 8(19,0) | 13(19,1) | 6(9,2) | 8(13,8) | |
| **Tiroid USG'de nodül, n(%)** | | | | | |
| **Yok** | 14(33,3) | 32(47,1) | 36(55,4) | 26(44,8) | 0,175 |
| **Var** | 28(66,7) | 36(52,9) | 29(44,6) | 32(55,2) | |
| **Nodül sayısı** | 2,5(1-15) | 2(1-10) | 2(1-17) | 2(1-14) | 0,236 |
| **Sağ lob hacim (mm³)** | 6,0(1,8-24,9) | 6,0(0,9-27,5) | 5,5(0,6-30,2) | 6,1(0,4-17,3) | 0,741 |
| **Sol lob hacim (mm³)** | 5,9(1,4-22,3) | 5,2(0,4-50,7) | 5,0(0,5-22,5) | 4,8(0,4-14,9) | 0,654 |
| **Tiroid hacmi (mm³)** | 11,9(4-44,2) | 11,2(1,3-78,3) | 10,2(1,1-40,4) | 11,8(0,8-32,2) | 0,770 |

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi. Kısaltmalar: USG: Ultrasonografi, MNG: Multinodüler Guatr, NG: Nodüler Guatr

D vitamini düzeylerine göre TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri ile anti-TPO, anti-TG ve TRAb pozitiflik oranlarında anlamlı farklılık gözlenmedi (tüm değerler için p>0,05).

D vitamini düzeyi 20-30 ng/mL olan grup ile >30 ng/mL olan gruplarda ortanca PTH düzeyi benzer olup, D vitamini düzeyi 10-20 ng/mL ve <10 ng/mL olanlara kıyasla düşük saptandı (p=0,004). D vitamini düzeyi <10 ng/mL ve 10-20 ng/mL arasında olanlarda ortanca PTH düzeyi benzer saptandı.

**Tablo 4.8.** D vitamini düzeylerine göre tiroid fonksiyon testlerinin dağılımı.

| Değişkenler | D vitamini (ng/mL) | | | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | <10 n=42 | 10-20 n=68 | 20-30 n=65 | >30 n=58 | |
| **TSH (mU/L)** | 1,6(0-9,2) | 1,9(0-18,8) | 1,9(0-20,1) | 1,6(0-20,1) | 0,944 |
| **sT4 (ng/dL)** | 1,1(0,7-10) | 1,1(0,7-4,3) | 1,2(0,9-3,3) | 1,2(0,7-1,5) | 0,133 |
| **sT3 (ng/L)** | 3,1(2,4-6,6) | 3,1(1,9-20) | 3,2(1,9-19,8) | 3(2,2-4,7) | 0,606 |
| **Anti-TPO (U/mL)** | | | | | |
| **Pozitif** | 13(31,0) | 27(39,7) | 28(43,1) | 20(34,5) | 0,589 |
| **Negatif** | 29(69,0) | 41(60,3) | 37(56,9) | 38(65,5) | |
| **Anti-TG (U/mL)** | | | | | |
| **Pozitif** | 8(19,0) | 25(36,8) | 20(30,8) | 16(27,6) | 0,258 |
| **Negatif** | 34(81,0) | 43(63,2) | 45(69,2) | 42(72,4) | |
| **TRAb (U/L)** | | | | | |
| **Pozitif** | - | 5(7,4) | 4(6,2) | 1(1,7) | 0,202 |
| **Negatif** | 42(100) | 63(92,6) | 61(93,8) | 57(98,3) | |
| **PTH (ng/L)** | 112(35-307) | 93,7(37,3-191) | **56,3(35,7-140)** | **62,4(33-149)** | 0,004* |

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi.
Kısaltmalar: TSH: Tirotropin/Tiroid stimülan hormon, T4: Tiroksin, T3: Triiyodotironin, Anti-TPO: Anti tiroid peroksidaz, Anti-TG: Anti tiroglobulin, TRAb: TSH reseptör antikoru, PTH: Paratiroid Hormon

D vitamini düzeyi 10 ng/mL'ın altında olanlarda ve 10-20 ng/mL arası olanlarda ortalama Ca düzeyi benzer olup diğer D vitamini gruplarına kıyasla düşük saptandı (p=0,005). D vitamini düzeyi 20-30 ng/mL arasında olanlarda ve >30 ng/mL olanlarda da ortalama Mg düzeyi benzer saptandı (p=0,020).

Diğer laboratuvar bulguları D vitamini düzeylerine kıyasla anlamlı farklılık göstermedi (tüm değerler için p>0,05) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** D vitamini düzeylerine göre laboratuvar bulgularının dağılımı.

| Değişkenler | D vitamini (ng/mL) | | | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | <10 n=42 | 10-20 n=68 | 20-30 n=65 | >30 n=58 | |
| **D vitamini (ng/mL)** | 8(4-10) | 16(11-20) | 24(21-30) | 40,5(31-104) | <0,001* |
| **Glukoz (mg/dL)** | 87,1±11,5 | 86,5±10 | 86,1±11,9 | 86,2±14,8 | 0,976 |
| **Üre (mg/dL)** | 26,7±6,8 | 27,5±6,3 | 28,7±8 | 28,9±7,7 | 0,751 |
| **Kreatinin (mg/dL)** | **0,6±0,1** | 0,7±0,1 | 0,7±0,1 | 0,7±0,2 | 0,001* |
| **AST (U/L)** | 20(9-43) | 19(9-51) | 21(13-71) | 19(10-32) | 0,122 |
| **ALT (U/L)** | 19(10-52) | 17,5(9-69) | 21(6-97) | 20(9-60) | 0,067 |
| **Ca (mg/dL)** | **9,4±0,6** | **9,4±0,4** | 9,6±0,5 | 9,6±0,4 | 0,005* |
| **Albumin (g/L)** | 44,7±2,6 | 45,0±2,9 | 45,4±2,7 | 45,3±2,5 | 0,605 |
| **P (mg/dL)** | 3,6±0,7 | 3,6±0,5 | 3,6±0,4 | 3,6±0,4 | 0,922 |
| **Mg (mg/dL)** | **2,1±0,2** | **2,1±0,2** | 2,0±0,1 | 2,0±0,1 | 0,020* |
| **ALP (U/L)** | 70(43-196) | 67(35-232) | 72(32-132) | 65(30-143) | 0,578 |
| **ESH (mm/saat)** | 9(5-27) | 13,5(3-31) | 6,5(4-25) | 6(3-94) | 0,823 |
| **CRP (mg/dL)** | 3,5(0,8-19,8) | 3(0,8-8,9) | 2,4(0,7-17,3) | 3(0,8-31,8) | 0,374 |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.
Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi.
Kısaltmalar: AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, Mg: Magnezyum, ALP: Alkalen Fosfataz, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein

### 4.3. Tiroid Hastalığı Varlığına Göre Dağılımlar

Tiroid hastalığı olanlarda, olmayanlara kıyasla ortalama yaş ve kadın cinsiyet oranı yüksek saptandı (p<0,001 ve p=0,001).

**Tablo 4.10.** Tiroid hastalığına göre demografik özelliklerin dağılımı.

| Değişkenler | Tiroid hastalığı | | p |
|---|---|---|---|
| | Var n=214 | Yok n=19 | |
| **Yaş, yıl** | 44,6±12,7 | 33,2±10,4 | <0,001* |
| **Cinsiyet, n(%)** | | | |
| **Kadın** | 175(81,8) | 9(47,4) | 0,001* |
| **Erkek** | 39(18,2) | 10(52,6) | |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi.

Tiroid hastalığı olanlarda olmayanlara kıyasla ortanca D vitamini düzeyi benzer saptandı (p=0,263). D vitamini yetersizliği de tiroid hastalığı varlığına göre anlamlı farklılık göstermedi (p=0,376). (Tablo 4.11)

**Tablo 4.11.** Tiroid hastalığına göre D vitamini gruplarının dağılımı.

| Değişkenler | Tiroid hastalığı | | p |
|---|---|---|---|
| | Var n=214 | Yok n=19 | |
| **D vitamini (ng/mL)** | 21(4-104) | 22(10-76) | 0,263 |
| **<10** | 41(19,2) | 1(5,3) | 0,376 |
| **10-20** | 62(29,0) | 6(31,6) | |
| **20-30** | 60(28,0) | 5(26,3) | |
| **>30** | 51(23,8) | 7(36,8) | |

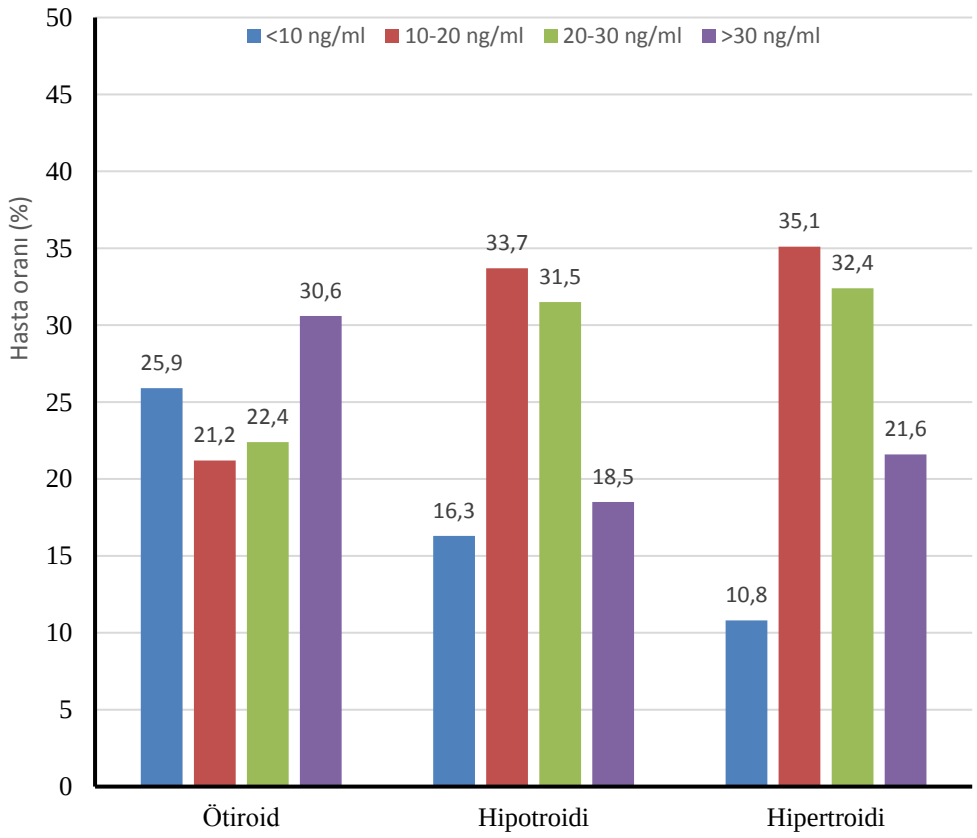
Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.
Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi.

Ötiroid, hipotiroid ve hipertiroid gruplarda ortanca D vitamini düzeyi ve ortanca PTH düzeyinin benzer olduğu saptandı (p=0,728 ve p=0,460). Ayrıca bu gruplarda D vitamini <10 ng/mL, 10-20 ng/mL, 20-30 ng/mL ve >30 ng/mL olan hasta oranları açısından da anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,083) (Tablo 4.12) (Şekil 4.3).

**Tablo 4.12.** Tiroid fonksiyon durumlarına göre D vitamini ve PTH düzeylerinin dağılımı.

| Değişkenler | Ötiroid n=85 | Hipotiroidi n=92 | Hipertiroidi n=37 | p |
|---|---|---|---|---|
| **D vitamini (ng/mL)** | 22(4-104) | 20,5(4,2-99) | 21(7-46) | 0,728 |
| **<10, n(%)** | 22(25,9) | 15(16,3) | 4(10,8) | 0,083 |
| **10-20, n(%)** | 18(21,2) | 31(33,7) | 13(35,1) | |
| **20-30, n(%)** | 19(22,4) | 29(31,5) | 12(32,4) | |
| **>30, n(%)** | 26(30,6) | 17(18,5) | 8(21,6) | |
| **PTH (ng/L)** | 72,6 (33-307) | 65,9 (35-191) | 66,9 (41,8-165) | 0,460 |

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi.
Kısaltmalar: TH: Tiroid hastalığı, PTH: Paratiroid hormon




**Şekil 4.3.** Tiroid fonksiyon durumuna göre D vitamini düzeylerinin dağılımı.

Tiroid hastalığı alt tiplerine göre ortanca D vitamini düzeyi ve ortanca PTH düzeyi anlamlı farklılık göstermedi (p=0,728 ve p=0,460) (Tablo 4.13).

Tiroid hastalığı alt tiplerine göre D vitamini <10 ng/mL, 10-20 ng/mL, 20-30 ng/mL ve >30 ng/mL olan hasta oranlarında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,145) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Tiroid hastalığı alt tiplerine göre D vitamini ve PTH düzeylerinin dağılımı

| Değişkenler | Hashimoto n=40 | ÖMNG n=33 | ÖNG n=12 | Hipotiroidi n=92 | TMNG n=15 | TNG n=5 | Graves n=17 | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **D vitamini (ng/mL)** | 20(4-104) | 22(6-73) | 26(6-48) | 20,5(4,2-99) | 24(7-46) | 20(12-32) | 17(10-31) | 0,728 |
| **<10, n(%)** | 10(25,0) | 9(27,3) | 3(25,0) | 15(16,3) | 2(13,3) | - | 2(11,8) | 0,145 |
| **10-20, n(%)** | 11(27,5) | 6(18,2) | 1(8,3) | 31(33,7) | 2(13,3) | 3(60,0) | 8(47,1) | |
| **20-30, n(%)** | 6(15,0) | 10(30,3) | 3(25,0) | 29(31,5) | 5(33,3) | 1(20,0) | 6(35,3) | |
| **>30, n(%)** | 13(32,5) | 8(24,2) | 5(41,7) | 17(18,5) | 6(40,0) | 1(20,0) | 1(5,9) | |
| **PTH (ng/L)** | 70,5 (37,3-307) | 99 (41,2-180) | 62,9 (33-251) | 65,9 (35-191) | 70,2 (42,3-149) | 52 (43-115,8) | 71,7 (41,8-165) | 0,460 |

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi.
Kısaltmalar: TH: Tiroid hastalığı, PTH: Paratiroid hormon, ÖMNG: Ötiroid multinodüler guatr, ÖNG: Ötiroid nodüler guatr, TMNG: Toksik multinodüler guatr, TNG: Toksik nodüler guatr

Anti-TPO pozitif, anti-TG pozitif ve TRAb pozitif olan gruplarda, negatif olan gruplara göre ortanca D vitamini düzeylerinde ve D vitamini<10 ng/mL, 10-20 ng/mL, 20-30 ng/mL ve >30 ng/mL olan hasta oranlarında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (tüm değerler için p>0,05) (Tablo 4.14) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.14.** Anti-TPO, Anti-TG ve TRAb pozitif olan gruplarda D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması.

| Değişkenler | D vitamini (ng/mL) | | | p |
|---|---|---|---|---|
| | Ortanca | Minimum | Maximum | |
| **Anti-TPO** | | | | |
| **Pozitif** | 22 | 4 | 86 | 0,832 |
| **Negatif** | 21 | 4 | 104 | |
| **Anti-TG** | | | | |
| **Pozitif** | 21 | 4 | 104 | 0,672 |
| **Negatif** | 22 | 4 | 99 | |
| **TRAb** | | | | |
| **Pozitif** | 19 | 13 | 31 | 0,657 |
| **Negatif** | 22 | 4 | 104 | |

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi.
Kısaltmalar: Anti-TPO: Anti tiroid peroksidaz, Anti-TG: Anti tiroglobulin, TRAb: TSH reseptör antikoru

**Tablo 4.15.** Anti-TPO, Anti-TG ve TRAb pozitifliğine göre D vitamini gruplarının karşılaştırılması.

| Değişkenler | D vitamini (ng/mL) | | | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | <10 | 10-20 | 20-30 | >30 | |
| **Anti-TPO** | | | | | |
| **Pozitif** | 13(14,8) | 27(30,7) | 28(31,8) | 20(22,7) | 0,594 |
| **Negatif** | 29(20,0) | 41(28,3) | 37(25,5) | 38(26,2) | |
| **Anti-TG** | | | | | |
| **Pozitif** | 8(11,6) | 25(36,2) | 20(29,0) | 16(23,2) | 0,257 |
| **Negatif** | 34(20,7) | 43(26,2) | 45(27,4) | 42(25,6) | |
| **TRAb** | | | | | |
| **Pozitif** | - | 5(50,0) | 4(40,0) | 1(10,0) | 0,199 |
| **Negatif** | 42(18,8) | 63(28,3) | 61(27,4) | 57(25,6) | |

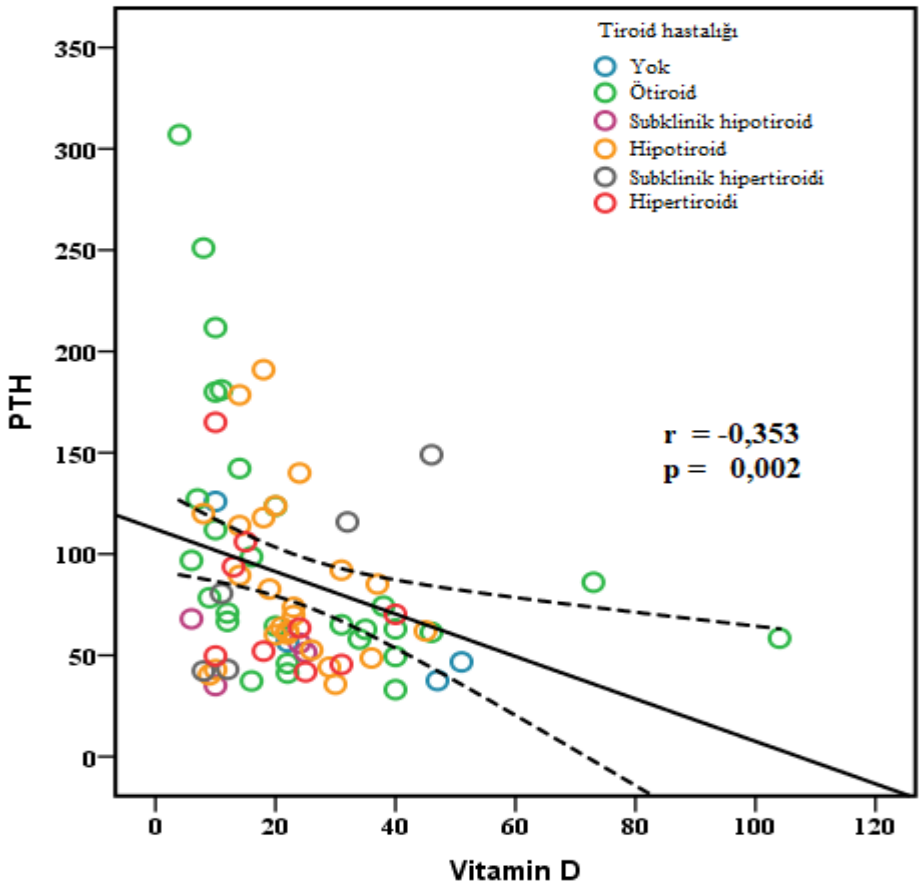
Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi.
Yüzdeler satıra göre gösterildi.
Kısaltmalar: Anti-TPO: Anti tiroid peroksidaz, Anti-TG: Anti tiroglobulin, TRAb: TSH reseptör antikoru

### 4.4. D vitamini Düzeylerini Etkileyen Faktörler

Ortanca D vitamini düzeyi kadınlarda erkeklerden düşük saptandı (kadınlar:20 ng/mL (range:4-104) karşı erkekler: 26 ng/mL (range:4-73); p=0,006). D vitamini düzeyleri ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmadı (r =0,120; p>0,05).

Nodül sayısı ve lob hacimleri ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

Tüm popülasyonda D vitamini düzeyi ile üre (r=0,210; p=0,010), kreatinin (r = 0,233; p<0,001), Ca (r= 0,228; p=0,011) arasında pozitif korelasyon, Mg (r= -0,404; p<0,001) ve PTH düzeyleri (r= -0,353; p=0,002) (Şekil 4.4) arasında negatif korelasyon saptandı.




**Şekil 4.4.** D vitamini düzeyi ile PTH düzeyi arasındaki korelasyon

**Tablo 4.16.** D vitamini düzeyi ile değişkenler arasındaki ilişkili.

| Değişkenler | D vitamini | |
|---|---|---|
| | r | p |
| **Yaş** | 0,120 | 0,067 |
| **USG'de nodül sayısı** | -0,073 | 0,266 |
| **Tiroid hacmi** | -0,114 | 0,109 |
| **Glukoz** | -0,100 | 0,132 |
| **Üre** | 0,212 | 0,010* |
| **Kreatinin** | 0,233 | <0,001* |
| **AST** | 0,027 | 0,686 |
| **ALT** | 0,074 | 0,265 |
| **Ca** | 0,228 | 0,011* |
| **Albumin** | 0,087 | 0,193 |
| **P** | 0,075 | 0,285 |
| **Mg** | -0,404 | <0,001* |
| **ALP** | -0,104 | 0,254 |
| **ESH** | -0,074 | 0,528 |
| **CRP** | -0,180 | 0,102 |
| **TSH** | -0,011 | 0,871 |
| **ST4** | 0,102 | 0,119 |
| **ST3** | -0,048 | 0,477 |
| **Anti-TPO** | 0,021 | 0,775 |
| **ANTİ-TG** | 0,045 | 0,544 |
| **TRAb** | 0,024 | 0,885 |
| **PTH** | -0,353 | 0,002* |

r = korelasyon katsayısı
Kısaltmalar: AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, Mg: Magnezyum, ALP: Alkalen Fosfataz, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein TSH: Tirotropin/Tiroid stimülan hormon, T4: Tiroksin, T3: Triiyodotironin, Anti-TPO: Anti tiroid peroksidaz, Anti-TG: Anti tiroglobulin, TRAb: TSH reseptör antikoru, PTH: Paratiroid Hormon

D vitamini düzeyi ile ilişkili bulunan cinsiyet, üre, kreatinin, Ca, Mg ve PTH düzeylerinin dahil edildiği regresyon modelinde analiz öncesi normal dağılım göstermeyen D vitamini ve PTH düzeyleri logaritmik dönüşüm uygulanarak normal dağılıma yakınlaştırıldı. Buna göre; log(D vitamini) düzeylerini etkileyen bağımsız prediktörler Mg (β±SE = -0,54±0,18; p=0,003) ve log(PTH)(β±SE = -0,02±0,01; p=0,006) düzeyleri olarak saptandı.

**Tablo 4.17.** D vitamini düzeyini etkileyen bağımsız prediktörler.

| Değişkenler | Multivariable Regresyon | | p |
|---|---|---|---|
| | β±SE | %95 GA | |
| **Cinsiyet (erkek)** | -0,05±0,05 | -0,15; 0,04 | 0,266 |
| **Üre** | 0,04±0,03 | -0,02; 0,010 | 0,165 |
| **Kreatinin** | 0,12±0,15 | -0,18; 0,42 | 0,431 |
| **Ca** | 0,06±0,04 | -0,02; 0,14 | 0,133 |
| **Mg** | -0,54±0,18 | -0,89; -0,19 | 0,003* |
| **Log(PTH)** | -0,02±0,01 | -0,03; 0,01 | 0,006* |

Analiz aşamasında D vitamini ve PTH düzeylerine logaritmik dönüşüm uygulandı.
Kısaltmalar: β: Regresyon katsayısı; SE: Standart hata, GA: Güven aralığı, Ca: Kalsiyum, Mg: Magnezyum, PTH: Paratiroid Hormon

# 5. TARTIŞMA

D vitamininin ana rolü, Ca ve P homeostazının devamı ile kemik metabolizmasının düzenlenmesidir. Tiroid hormonları ise normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasında ve metabolizmanın kontrolünde hayati öneme sahiptir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, D vitamininin kemik metabolizması üzerindeki iyi bilinen etkilerinin yanında, bağışıklık sisteminin modülasyonu da dahil farklı sistemlerde de rol aldığını göstermiştir (147-153). Buna rağmen D vitamini düzeylerinin tiroid fonksiyonu ve tiroid hastalıkları üzerindeki etkileri hakkında net veri yoktur. Biz bu çalışmada farklı D vitamini düzeylerinde (<10 ng/mL, 10-20 ng/mL, 20-30 ng/mL, >30 ng/mL) tiroid hastalıklarının (ötiroid Hashimoto tiroiditi, hipotiroidi, hipertiroidi ve ÖNG/ÖMNG) sıklığını değerlendirdik ve farklı D vitamini düzeylerinin tiroid hastalıkları sıklığını etkilemediğini gözlemledik.

Literatürde, kadınların D vitamini düzeylerinin erkeklerden daha düşük olduğu belirtilmektedir (154-160). Benzer olarak bizim çalışmamızda da kadın hastaların ortalama D vitamini düzeyi 20 ng/mL, erkek hastaların 26 ng/mL olarak saptandı. Ayrıca 4 D vitamini grubunda (<10 ng/mL, 10-20 ng/mL, 20-30 ng/mL, >30 ng/mL), D vitamini düzeyi azaldıkça erkeklere kıyasla kadın cinsiyet oranın arttığı görüldü. Bu durum, ülkemizdeki kadınların kıyafetlerinin doğrudan güneş ışığını almalarını engellemesiyle ve erkeklere oranla daha az dış ortamda bulunmaları sonucu güneş ışığından uzak kalmaları nedeniyle olabilir.

Yaşlılar, fiziksel aktivitedeki azalma ile beraber gün ışığından daha az yararlanılması, cildin D vitamini sentez kapasitesinin azalması ve bağırsaklardan D vitamini emiliminin azalması gibi nedenlerin sonucu olarak D vitamini eksikliğine daha yatkındır. Literatürde de bu durumu destekleyen birçok yayın bulunmaktadır (161, 162). Çalışmamızda ise D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan gruplar ile D vitamini yeterli olan grup arasında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Bunun nedeni çalışma popülasyonumuzun yaş ortalamasının 43,7±12,9 yıl olması ve yaşlı hasta sayısının az olması olabilir.

Ülkemizde birçok bölgede değişik hasta gruplarıyla yapılan D vitamini düzeyi ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar saptanmıştır (163-166). Uçar ve arkadaşlarının Ankara'da yaptıkları çalışmada, 20 ng/mL kesim değeri olarak alındığında hastalarda

%51,8 oranında D vitamini eksikliği, %20,7 oranında D vitamini yetersizliği tespit etmişlerdir (167). Biz çalışmamıza, Ankara'da Mart 2019 ile Eylül 2019 tarihleri arasında endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniğine başvuran ve D vitamini düzeyi ölçülmüş olan hastaları dahil ettik ve hasta grubumuzun %47,2'sinde D vitamini düzeyinin <20 ng/mL olduğunu gözlemledik. Bu oran Türkiye'de yapılan birçok prevalans çalışmasına göre düşük olup, bunun nedeni çalışmanın ciltte D vitamini sentezinin arttığı yaz aylarında yapılması olabilir.

D vitamini birçok genin ekspresyonunu, aktif formu olan $1,25(OH)_2$ D'nin VDR'ye bağlanması sonucu kontrol eder. $1,25(OH)_2$ D, kemik metabolizmasının düzenlenmesinde anahtar hormon olarak kabul edilir. Son yıllarda, $1,25(OH)_2$ D'nin kemik metabolizması dışındaki etkileri, birçok doku tipinde VDR varlığının saptanmasıyla ilgi çekmiştir (5, 6). D vitamini eksikliği ile metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, enfeksiyonlar, nöromüsküler bozukluklar ve tüm nedenlere bağlı ölümler ilişkilendirilmiştir (168-170). Son yıllarda, D vitamini düzeyi ve immün yanıt arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir (171-173). Birçok araştırmacı, otoimmün tiroidit, tip 1 diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve multipl skleroz gibi otoimmün bozuklukların D vitamini eksikliği ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (174, 175).

Otoimmün tiroid hastalıkları bağışıklık sisteminin, organa özgü T hücre aracılı regülasyon bozukluğudur. En yaygın otoimmün tiroid hastalıkları olan Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı tiroid dokusunun lenfositik infiltrasyonu ve tiroide spesifik antikor üretimi ile karakterizedir. Bu otoimmün yanıtta yer alan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak genetik yatkınlık ve çevresel faktörler arasındaki bir etkileşimin otoimmün süreci tetiklediği gösterilmiştir (176).

Otoimmün hastalıklarda D vitamini durumu birçok çalışmada değerlendirilmiş olup özellikle otoimmün tiroiditler ile D vitamini arasındaki ilişki birçok kez araştırılmıştır (7-11, 177-179). Goswami ve arkadaşları, 25(OH) D ile anti-TPO seviyeleri arasında ters ilişki olduğunu bildirmişlerdir (7). Camurdan ve arkadaşları Hashimoto tiroiditli çocuklarda D vitamini eksikliği oranının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu ve 25(OH) D seviyeleri ile anti-TPO titresi arasında ters ilişki olduğunu göstermişlerdir (8). Mirhosseini ve arkadaşları D vitamini replasman tedavisinin tiroid fonksiyonu ve tiroid otoantikor seviyeleri üzerindeki etkisini

değerlendirmiş ve >50 ng/mL serum 25(OH) D seviyelerinin, %30 azalmış hipotiroidi riski ve %32 azalmış tiroid otoantikor seviyeleri ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (180). Bununla birlikte bazı çalışmalarda otoimmün tiroid hastalığı ile D vitamini eksikliği arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (13, 181). Bizim çalışmamızda da farklı D vitamini gruplarında (<10 ng/mL, 10-20 ng/mL, 20-30 ng/mL, >30 ng/mL) tiroid hastalıklarının dağılım sıklığının benzer olduğu izlendi. Hashimoto tiroiditi görülme oranları açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık olmadı. Ayrıca 4 D vitamini grubunda anti-TPO ve anti-TG antikorlarının pozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Tiroid USG'de kronik tiroidit varlığının da gruplar arasında benzer olduğu gözlendi. Ayrıca anti-TPO ve anti-TG pozitif olan gruplarda da ortanca D vitamini düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Graves hastalığı; hipertiroidi, toksik guatr ve oftalmopatiye yol açan, TRAb varlığı ile karakterize bir hastalıktır (182). Literatürde Graves hastalarında D vitamini eksikliği prevalansının arttığı bildiren çalışmalar olmasına rağmen, bu iki durum arasındaki ilişki net değildir (183). Bir çalışmada remisyonda olmayan Graves hastalarında, remisyonda olanlara kıyasla D vitamini konsantrasyonlarının anlamlı derecede daha düşük olduğu ve D vitamini eksikliği prevalansının sağlıklı kontrollere göre iki kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (184). Aynı çalışma grubu, prospektif bir çalışmada, yeni tanı Graves hastası olan kadınlarda, düşük D vitamini konsantrasyonları ile tiroid bezi hacminin artması arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır (185). Kim ve arkadaşları Graves hastalarında, sağlıklı kontrollere göre D vitamini yetersizliği prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (186). Zhang ve arkadaşları ise serum D vitamini konsantrasyonları ile TRAb seviyeleri arasında ters bir ilişki bulmuşlardır (187). Bizim çalışmamızda en düşük Graves hastalığı sıklığı D vitamini düzeyi >30 ng/mL olan grupta gözlendi fakat gruplar arasında Graves hastalığı sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca TRAb pozitifliği açısından da D vitamini grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. Yine TRAb pozitif olan hastalarda ortanca D vitamini düzeyi 19 ng/mL iken TRAb negatif olan hastalarda ortanca D vitamini düzeyi 22 ng/mL saptandı ve gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

CRP, inflamasyonun duyarlı bir göstergesidir ve artmış kardiyovasküler risk de dahil birçok hastalıkla yakından ilişkilidir (188). Sharifi ve arkadaşlarının çalışmasında D vitamini takviyesi alan hastaların plasebo grubundaki kişilere kıyasla serum CRP değerlerinde önemli bir azalma izlenmiştir (189). Başka bir çalışmada ise D vitamini eksikliği olan hipertansif yetişkin hastalarda D vitamini replasmanının CRP konsantrasyonları üzerinde önemli bir etki göstermediği bildirilmiştir (190). Yine obezitesi ve D vitamini eksikliği olan hastalara altı ay D vitamini takviyesinin CRP de dahil olmak üzere inflamatuvar belirteçlerde önemli bir değişiklik oluşturmadığı gösterilmiştir (191). Bizim çalışmamızda kronik hastalıkları olan hastalar dışlandı ve hasta grubumuzun büyük bir kısmı tiroid hastalığı olan hastalardan oluşturuldu. Tiroid hastalığı olanlarda ESH daha yüksek izlenirken, CRP her iki grupta da benzer düzeyde idi. Ayrıca, 4 D vitamini grubunda ESH ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı izlendi.

D vitamininin tiroid foliküler hücreleri tarafından iyodür alımını doğrudan inhibe ettiği ve hipofizde TSH salgılayan hücrelerdeki spesifik bağlanma bölgelerine bağlanarak TSH salgılanmasını modüle ettiği gösterilmiştir (192, 193). Bir başka çalışmada, D vitamininin bazal durumda TSH salgılanmasını önemli ölçüde baskıladığı bulunmuştur (194). Bir epidemiyolojik çalışma, yüksek D vitamini seviyelerinin düşük TSH titreleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (195). Bizim çalışmamızda ise 4 D vitamini grubunda da ötiroid, hipotiroid ve hipertiroid hasta oranlarının benzer olduğu görüldü. Ayrıca tiroid hastalıkları görülme sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı izlendi.

Literatürde, D vitamini düzeyi ile tiroid volümünün ilişkili olduğunu gösteren az sayıda yayın bulunmaktadır. Bu çalışmalarda D vitamini düzeyi ile tiroid bezi hacmi arasında ters korelasyon olduğu belirtilmiştir (11, 178, 196). Buna karşın bizim çalışmamızda tiroid volümünün 4 D vitamini grubunda da benzer olduğu gözlendi. Yapılan bir çalışmada tiroid nodülleri olan hasta grubunun D vitamini düzeylerinin, tiroid nodülleri olmayan gruptan düşük olduğu ve düşük D vitamini düzeylerinin artmış tiroid vaskülarite ve nodüleritesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise serum D vitamini düzeylerinin benign nodülleri, malign nodülleri olan ve nodülü olmayan hasta gruplarında farklılık göstermediği saptanmıştır (197). Başka bir çalışma ise, tiroid nodülleri ve tiroid

kanseri olan hasta gruplarında D vitamini eksikliği oranlarını benzer olduğu ancak bu iki gruptaki D vitamini eksikliğinin genel popülasyondan daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (198). Bizim çalışmamızda, D vitamini <10 ng/mL olan grupta nodül görülme oranı daha fazla izlense de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna ilaveten tiroid USG bulguları karşılaştırıldığında normal tiroid USG bulguları görülme oranı D vitamini <10 ng/mL olan grupta en düşük olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi. Yine gruplar arasında tiroid USG'de kronik tiroidit, MNG ve NG saptanma oranlarının benzer olduğu görüldü.

Çalışmamızın bazı sınırlayıcı yanları bulunmaktadır. Birincisi, çalışma popülasyonumuz, endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniğine başvuran hastalardan oluşturulduğu için tiroid hastalığı görülme oranı yüksek saptanmış ve çalışma popülasyonumuzun sadece %8,2'sini tiroid hastalığı olmayan bireyler oluşturmuştur. İkincisi, tiroid USG'sinin sık kullanılması ile her grupta nodül görülme oranlarının yüksek olduğu izlenmiştir. Üçüncüsü, çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için hastaların kronik hastalık ve D vitamini düzeyinin ölçüldüğü dönemde D vitamini düzeyini etkileyen ilaç kullanıp kullanmadığı bilgileri sadece hasta notlarından elde edilmiştir.

# 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

**Sonuç:**

Çalışmamızda farklı D vitamini gruplarında tiroid hastalıklarının görülme oranları incelenmiş ve tüm gruplarda tiroid hastalıkları (ötiroid Hashimoto tiroiditi, hipotiroidi, hipertiroidi, ÖNG/ÖMNG) görülme oranlarının benzer olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak ötiroidi, hipotiroidi ve hipertiroidi oranları açısından gruplar arasında fark olmadığı izlenmiştir. Tiroid USG bulguları karşılaştırıldığında nodül sıklığı, tiroid volümü, kronik tiroidit, NG ve MNG görülme sıklıklarında D vitamini grupları arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ayrıca, çalışma grubumuzda kadınların ortalama D vitamini düzeylerinin erkeklere göre daha düşük düzeyde olduğu ve D vitamini düzeyi azaldıkça erkeklere kıyasla kadın cinsiyet oranının artış gösterdiği belirlenmiştir.

**Öneriler:**

1. Ortalama D vitamini düzeyi kadınlarda daha düşüktür ve erkeklere kıyasla ciddi D vitamini eksikliği açısından daha risklilerdir. Bu nedenle özellikle kadın hastalara, D vitamininden zengin besinlerin diyete eklenmesi ve gün ışığından daha fazla yararlanacak şekilde günlük aktivitelere katılması yönünde önerilerde bulunulmalıdır.

2. Bulgularımızı değerlendirdiğimizde hipotezimizde belirtilen D vitamini eksikliği ile tiroid hastalıkları arasındaki anlamlı ilişki kurulamadı. Bulgularımıza ve Türkiye'de yapılmış olan D vitamini ile ilgili diğer çalışmalara göre D vitamini eksikliği prevalansının yüksek olması nedeni ile ülkemizde yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle toplumda sık görülen kronik hastalıkların her biri için hasta grupları mevsim, cinsiyet ve kullanılan ilaç gibi D vitamini düzeyini etkileyen parametrelerin eşitlenerek değerlendirildiği ayrı ve kapsamlı bir çalışma yapılabilir.

3. Bu bilgiler ışığında D vitamini eksikliği ve tiroid hastalıkları, tiroid fonksiyon bozuklukları ile ilgili daha geniş popülasyonlarda daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

# 7. KAYNAKLAR


1. Pankow BG, Michalak J, McGee MKJHp. Adult human thyroid weight. 1985;49(6):1097-103.

2. Shoback D, Gardner DG. Greenspan's basic & clinical endocrinology: McGraw-Hill Education; 2018.

3. Makariou S, Liberopoulos EN, Elisaf M, Challa AJEjoim. Novel roles of vitamin D in disease: what is new in 2011? 2011;22(4):355-62.

4. Grubu TÇ. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2017.

5. Wacker M, Holick MFJN. Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. 2013;5(1):111-48.

6. Stocklin E, Eggersdorfer MJIJVNR. Vitamin D, an essential nutrient with versatile functions in nearly all organs. 2013;83(2):92-100.

7. Goswami R, Marwaha RK, Gupta N, Tandon N, Sreenivas V, Tomar N, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. 2009;102(3):382-6.

8. Çamurdan OM, Döğer E, Bideci A, Çelik N, Cinaz PJJoPE, Metabolism. Vitamin D status in children with Hashimoto thyroiditis. 2012;25(5-6):467-70.

9. Shin DY, Kim KJ, Kim D, Hwang S, Lee EJJYmj. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis. 2014;55(2):476-81.

10. Wang X, Zynat J, Guo Y, Osiman R, Tuhuti A, Zhao H, et al. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid-globulin antibody in female individuals. 2015;2015.

11. ElRawi HA, Ghanem NS, ElSayed NM, Ali HM, Rashed LA, Mansour MMJJotr. Study of Vitamin D Level and Vitamin D Receptor Polymorphism in Hypothyroid Egyptian Patients. 2019;2019.

12. Feng M, Li H, Chen SF, Li WF, Zhang FB. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. Endocrine. 2013;43(2):318-26.

13. Effraimidis G, Badenhoop K, Tijssen JG, Wiersinga WMJEjoe. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. 2012;167(1):43.

14. MacFarlane IA, Mawer EB, Berry J, Hann J. Vitamin D metabolism in hyperthyroidism. Clinical endocrinology. 1982;17(1):51-9.

15. Zhao J, Wang H, Zhang Z, Zhou X, Yao J, Zhang R, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for thyroid cancer: A meta-analysis of case-control studies. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif). 2019;57:5-11.

16. Ahn HY, Chung YJ, Cho BYJM. Serum 25-hydroxyvitamin D might be an independent prognostic factor for Graves disease recurrence. 2017;96(31).

17. Aboelnaga MM, Elshafei MM, Elsayed E. Vitamin D status in Egyptian euthyroid multinodular non-toxic goiter patients and its correlation with TSH levels. Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion. 2016;63(8):380-6.

18. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. World journal of surgery. 2000;24(8):891-7.

19. Pankow BG, Michalak J, McGee MK. Adult human thyroid weight. Health physics. 1985;49(6):1097-103.

20. Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. Danish medical bulletin. 1990;37(3):249-63.

21. ISH. LPR. The Thyroid. 1992:358.

22. G YEİ. Hatemi H KT, Erdoğan G. Klinik Tiroid. Tiroidin anatomisi, histolojisi ve benign tiroidpatolojilerinde cerrahi tedavi. 2001:437.

23. Douglas S Ross M. Thyroid hormone synthesis and physiology www.uptodate.com. 2020.

24. David G. Gardner DS, MD. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 2018:189.

25. K. P. Thyroid hormone synthesis. In: The Thyroid: Fundamental and Clinical Text. 9 ed. Philadelphia. 2005.

26. K. P. Thyroid hormone synthesis. In: The Thyroid: Fundamental and Clinical Text. 9 ed. Philadelphia. 2005.

27. JC. M. Identification of novel genes involved in congenital hypothyroidism using serial analysis of gene expression. Hormone research. 2003;60 Suppl 3:96-102. 2003:60.

28. DS. DGG. David G. Gardner DS. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 10 ed.:900.

29. JC. M. Moreno JC. Identification of novel genes involved in congenital hypothyroidism using serial analysis of gene expression. Hormone research. 2003;60 Suppl 3:96-102.

30. Bianco AC KB. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. The Journal of clinical investigation. 2006;116(10):2571-9.

31. Cernea CR FA, Nishio S, Dutra A, Jr., Hojaij FC, dos Santos LR. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. Head & neck. 1992;14(5):380-3.

32. Serpell JW YM, Grodski S. . The motor fibers of the recurrent laryngeal nerve are located in the anterior extralaryngeal branch. Annals of surgery. 2009;249(4):648-52.

33. Accorroni A SF, Zucchi R. . Accorroni A, Saponaro F, Zucchi R. Tissue thyroid hormones and thyronamines. Heart failure reviews. 2016;21(4):373-90.

34. Larsen PR SJ, Kaplan MM. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. Endocrine reviews. 1981;2(1):87-102.

35. Shupnik MA RE, Chin WW. Molecular biology of thyrotropin. Endocrine reviews. 1989;10(4):459-75.

36. Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2001;11(5):437-47.

37. Ulu H, Marakoğlu K, Akyürek F, Kızmaz M. EVALUATION OF URINARY IODINE LEVELS AND THYROID FUNCTION TESTS IN PREGNANT WOMEN AND THEIR INFANTS. Acta endocrinologica (Bucharest, Romania : 2005). 2017;13(1):47-52.

38. BÇ. DÖ. İyot Eksikliği, Radyoaktif İyot ve Tiroid Kanseri İlişkisi ve Radyoaktif İyottan Korunma YollarıRelation Between Iodine Deficiency, Radioactive Iodine and Thyroid Cancer, and Methods to Protect from Radioactive Iodine: Review. Turkiye Klinikleri J Endocrin 2011;6(2):73-81. 2011.

39. WH. O. Organization WH. Iodine deficiencydisorders: a public health problem. Iodine Status Worldwide. WHO Global Database on Iodine Deficiency. 2004: p.1-4.

40. David G. Gardner DS, MD. Greenspan’s Basic & Clinical Endocrinology 10. edition. 2018:187.

41. Amino N TH, Hidaka Y. Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggravation of autoimmune disease. Thyroid. 1999 Jul;9(7):705-713.

42. A. KSG. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji .Tiroid hormonları, antitiroid ilaçlar, tirotropin ve tirotropin salıverici hormon. 10uncu Baskı, Ankara: Hacettepe-TAŞ, 2002:1252-71.

43. David G. Gardner DS, MD. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology 2018:188.

44. Guyton A HJ. Textbook of medical physiology. 8th Edition. W. B. Saunders Company.1991:931-934.; The thyroid metabolic hormones.

45. Rehman SU, Cope DW, Senseney AD, Brzezinski W. Thyroid disorders in elderly patients. Southern medical journal. 2005;98(5):543-9.

46. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. Jama. 2004;292(21):2591-9.

47. Carr D, McLeod DT, Parry G, Thornes HM. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotrophin releasing hormone test using a sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. Clinical endocrinology. 1988;28(3):325-33.

48. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: how should it be managed? Treatments in endocrinology. 2002;1(4):211-6.

49. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Archives of internal medicine. 2000;160(4):526-34.

50. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. European journal of endocrinology. 2005;152(1):1-9.

51. Ross DS. Bone density is not reduced during the short-term administration of levothyroxine to postmenopausal women with subclinical hypothyroidism: a randomized, prospective study. The American journal of medicine. 1993;95(4):385-8.

52. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. The New England journal of medicine. 2001;345(4):260-5.

53. Wilson S, Parle JV, Roberts LM, Roalfe AK, Hobbs FD, Clark P, et al. Prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its relation to socioeconomic deprivation in the elderly: a community-based cross-sectional survey. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(12):4809-16.

54. Coban E, Yazicioglu G, Ozdogan M. Platelet activation in subjects with subclinical hypothyroidism. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. 2007;13(4):Cr211-4.

55. Squizzato A, Gerdes VE, Brandjes DP, Büller HR, Stam J. Thyroid diseases and cerebrovascular disease. Stroke. 2005;36(10):2302-10.

56. Kabadi UM. 'Subclinical hypothyroidism'. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. Archives of internal medicine. 1993;153(8):957-61.

57. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. Clinical endocrinology. 1991;34(1):77-83.

58. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clinical endocrinology. 1977;7(6):481-93.

59. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2002;12(10):839-47.

60. Attia J, Margetts P, Guyatt G. Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: a systematic review. Archives of internal medicine. 1999;159(7):658-65.

61. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. Jama. 2004;291(2):228-38.

62. G E. Koloğlu Endokrinoloji (Temel ve Klinik). İstanbul: MN Medikal ve

Nobel 2005: 169-172.

63. Murat Faik ERDOĞAN MÇ. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Klavuzu. 2019.

64. Maxine AP SJeMWR, Associate (Ed). . Current Med. Diagnosis & Treatment. 2013.

65. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2002;87(2):489-99.

66. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. Annals of internal medicine. 2000;132(4):270-8.

67. Jameson JL MS, Weetman AP. . Disorders of the Thyroid Gland. In: Harrisons's Principles of Internal Medicine (19th Edition). McGraw-Hill Education; P. 2283-2308. 2015;2.

68. Lindeman RD, Schade DS, LaRue A, Romero LJ, Liang HC, Baumgartner RN, et al. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. Journal of the American Geriatrics Society. 1999;47(6):703-9.

69. İliçin G BK, Süleyman G, Ünal S. İ. İç Hastalıkları cilt 2 3. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi, S:2024-2028.

70. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism.

Standards of Care Committee, American Thyroid Association. Jama. 1995;273(10):808-12.

71. Zulewski H, Müller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1997;82(3):771-6.

72. Doucet J, Trivalle C, Chassagne P, Perol MB, Vuillermet P, Manchon ND, et al. Does age play a role in clinical presentation of hypothyroidism? Journal of the American Geriatrics Society. 1994;42(9):984-6.

73. Yuan PQ, Yang H. Hypothyroidism increases Fos immunoreactivity in cholinergic neurons of brain medullary dorsal vagal complex in rats. American journal of physiology Endocrinology and metabolism. 2005;289(5):E892-9.

74. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. Jama. 1979;242(3):247-50.

75. Caraccio N, Dardano A, Manfredonia F, Manca L, Pasquali L, Iudice A, et al. Long-term follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta 1a or 1b therapy: predictive factors of thyroid disease development and duration. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(7):4133-7.

76. Sarvghadi F, Hedayati M, Mehrabi Y, Azizi F. Follow up of patients with postpartum thyroiditis: a population-based study. Endocrine. 2005;27(3):279-82.

77. Hansen D, Bennedbaek FN, Høier-Madsen M, Hegedüs L, Jacobsen BB. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. European journal of endocrinology. 2003;148(2):245-51.

78. Alberti L, Proverbio MC, Costagliola S, Romoli R, Boldrighini B, Vigone MC, et al. Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune

subclinical hypothyroidism. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2002;87(6):2549-55.

79. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. Archives of internal medicine. 2010;170(22):1996-2003.

80. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. The New England journal of medicine. 1987;316(13):764-70.

81. Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, Valeriano R, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(1):124-7.

82. Kramer CK, von Mühlen D, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Treated hypothyroidism, cognitive function, and depressed mood in old age: the Rancho Bernardo Study. European journal of endocrinology. 2009;161(6):917-21.

83. Slawik M, Klawitter B, Meiser E, Schories M, Zwermann O, Borm K, et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007;92(11):4115-22.

84. A. İ. Tiroid fizyolojisi. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. Baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000; 1: 69-122.

85. Clin. CDJ. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. Endocrinol Metab 2007; 92: 3-9.

86. De Whalley P. Do abnormal thyroid stimulating hormone level values result in treatment changes? A study of patients on thyroxine in one general practice. The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners. 1995;45(391):93-5.

87. Caldwell G, Kellett HA, Gow SM, Beckett GJ, Sweeting VM, Seth J, et al. A new strategy for thyroid function testing. Lancet (London, England). 1985;1(8438):1117-9.

88. ND. C. The many causes of subclinical hyperthyroidism. Thyroid 1996; 6: 391-396.

89. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(9):5489-96.

90. Dörr M, Robinson DM, Wallaschofski H, Schwahn C, John U, Felix SB, et al. Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(2):530-4.

91. Ringel MD, Mazzaferri EL. Subclinical thyroid dysfunction--can there be a consensus about the consensus? The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(1):588-90.

92. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. The New England journal of medicine. 2008;358(24):2594-605.

93. İliçin B, Süleymanlar, Ünal. İç Hastalıkları, in Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları, Güneş Tıp Kitabevleri.: Ankara. 2012.

94. Nordyke RA, Gilbert FI, Jr., Harada AS. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. Archives of internal medicine. 1988;148(3):626-31.

95. Fauci A KD, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison’s Principles of Internal Medicine, 17th Edition. 2010.

96. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. The New England journal of medicine. 1992;327(2):94-8.

97. Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. Journal of the American Academy of Dermatology. 1992;26(6):885-902.

98. Wang DH KS, Mariash CN. Detecting graves' disease: presentations in young athletes. Physician Sportsmed ; 24: 35-40. 1996.

99. Barbesino G, Tomer Y. Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013;98(6):2247-55.

100. Cooper DS. Antithyroid drugs. The New England journal of medicine. 2005;352(9):905-17.

101. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2016;26(10):1343-421.

102. Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. The New England journal of medicine. 1994;330(24):1731-8.

103. Makariou S, Liberopoulos EN, Elisaf M, Challa A. Novel roles of vitamin D in disease: what is new in 2011? European journal of internal medicine. 2011;22(4):355-62.

104. TEMD. OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU. 2019.

105. Belkız Ö CK, Zuhal P. D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. TüŸrk Klin Biyokim Derg. 2008.

106. M. Ö. Özata M. Vitamin ve Mineraller. In: Özata M, ed. Endokrinoloji ve Metabolizma. 3. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2016:800-804. .

107. Holick MF. Vitamin D deficiency. The New England journal of medicine. 2007;357(3):266-81.

108. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007;92(6):2130-5.

109. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. Journal of the American Academy of Dermatology. 2010;62(6):929.e1-9.

110. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. Nutrients. 2013;5(1):111-48.

111. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. Mayo Clinic proceedings. 2013;88(7):720-55.

112. B. D-H. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. http://www.uptodate.com. . 2019.

113. Compston JE. Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease. Gut. 1986;27(9):1073-90.

114. Dibble JB, Sheridan P, Losowsky MS. A survey of vitamin D deficiency in gastrointestinal and liver disorders. The Quarterly journal of medicine. 1984;53(209):119-34.

115. Kumar R. Hepatic and intestinal osteodystrophy and the hepatobiliary metabolism of vitamin D. Annals of internal medicine. 1983;98(5 Pt 1):662-3.

116. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. Science (New York, NY). 1981;211(4482):590-3.

117. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. Journal of cellular biochemistry. 2003;88(2):296-307.

118. Sassan Pazirandeh MLB, MD. Overview of vitamin D, www.uptodate.com. 2020.

119. Vaziri ND. Endocrinological consequences of the nephrotic syndrome. American journal of nephrology. 1993;13(5):360-4.

120. Fauci AS BE, Kasper DL, et al. Sağlık ve Hastalıkta Kemik Metabolizması, D vitamini. Harrison's Principles of Internal Medicine Türkçe. 17th editi. 2373-2375. . 2013.

121. Zierold C, Darwish HM, DeLuca HF. Identification of a vitamin D-response element in the rat calcidiol (25-hydroxyvitamin D3) 24-hydroxylase gene. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1994;91(3):900-2.

122. Kawashima H, Torikai S, Kurokawa K. Localization of 25-hydroxyvitamin D3 1 alpha-hydroxylase and 24-hydroxylase along the rat nephron. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1981;78(2):1199-203.

123. Zehnder D, Bland R, Walker EA, Bradwell AR, Howie AJ, Hewison M, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in the human kidney. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 1999;10(12):2465-73.

124. van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, Roelse M, Weyts F, Chiba H, et al. Evidence that both 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and 24-hydroxylated D3 enhance human osteoblast differentiation and mineralization. Journal of cellular biochemistry. 2006;99(3):922-35.

125. Hewison M, Burke F, Evans KN, Lammas DA, Sansom DM, Liu P, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2007;103(3-5):316-21.

126. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. Rheumatic diseases clinics of North America. 2012;38(1):1-11, vii.

127. Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, Kobori M, Yanagisawa J, Kato S. 25-Hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis. Science (New York, NY). 1997;277(5333):1827-30.

128. Iida K, Shinki T, Yamaguchi A, DeLuca HF, Kurokawa K, Suda T. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1995;92(13):6112-6.

129. Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2010;5(9):1717-22.

130. Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR, Luo Q, Pi M, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2006;17(5):1305-15.

131. Uysal AR. İliçin G BK, Süleymanlar G, Ünal S, Sönmez HM. İç Hastalıkları Özet Kitabı. Ankara 950-951. . 2017.

132. Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. Nature reviews Drug discovery. 2010;9(12):941-55.

133. Kmieć P, Sworczak K. Vitamin D in thyroid disorders. Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2015;123(7):386-93.

134. Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D, Calcium. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright © 2011, National Academy of Sciences.; 2011.

135. Holick MF. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2008;3(5):1548-54.

136. Holmes EW, Garbincius J, McKenna KM. Analytical variability among methods for the measurement of 25-hydroxyvitamin D: still adding to the noise. American journal of clinical pathology. 2013;140(4):550-60.

137. Pazirandeh S BD. Overview of vitamin D. http://www.uptodate.com. 2015.

138. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2005;16(7):713-6.

139. Lee SM, Meyer MB, Benkusky NA, O'Brien CA, Pike JW. Mechanisms of Enhancer-mediated Hormonal Control of Vitamin D Receptor Gene Expression in Target Cells. The Journal of biological chemistry. 2015;290(51):30573-86.

140. Mackawy AM, Al-Ayed BM, Al-Rashidi BM. Vitamin d deficiency and its association with thyroid disease. International journal of health sciences. 2013;7(3):267-75.

141. Aljohani NJ, Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkhrafy KM, Al-Othman A, et al. Differences and associations of metabolic and vitamin D status among patients with and without sub-clinical hypothyroid dysfunction. BMC endocrine disorders. 2013;13:31.

142. Chailurkit LO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. High vitamin D status in younger individuals is associated with low circulating thyrotropin. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2013;23(1):25-30.

143. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2018;32(5):669-84.

144. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. Endocrine. 2012;42(3):739-41.

145. Li X, Wang G, Lu Z, Chen M, Tan J, Fang X. Serum 25-hydroxyvitamin D predict prognosis in radioiodine therapy of Graves' disease. Journal of endocrinological investigation. 2015;38(7):753-9.

146. Chaudhary S, Dutta D, Kumar M, Saha S, Mondal SA, Kumar A, et al. Vitamin D supplementation reduces thyroid peroxidase antibody levels in patients with autoimmune thyroid disease: An open-labeled randomized controlled trial. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2016;20(3):391-8.

147. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. The Journal of clinical investigation. 1984;74(2):657-61.

148. Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). The Journal of clinical investigation. 1984;74(4):1451-5.

149. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2001;15(14):2579-85.

150. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled trial. The Journal of rheumatology. 2013;40(3):265-72.

151. Grishkan IV, Fairchild AN, Calabresi PA, Gocke AR. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively and reversibly impairs T helper-cell CNS localization. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2013;110(52):21101-6.

152. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, Cheng SC, Cai T, Szolovits P, et al. Higher plasma vitamin D is associated with reduced risk of Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel diseases. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2014;39(10):1136-42.

153. Skaaby T, Husemoen LL, Thuesen BH, Linneberg A. Prospective population-based study of the association between vitamin D status and incidence of autoimmune disease. Endocrine. 2015;50(1):231-8.

154. Katrinaki M, Kampa M, Margioris A, Castanas E, Malliaraki N. Vitamin D levels in a large Mediterranean cohort: reconsidering normal cut-off values. Hormones (Athens, Greece). 2016;15(2):205-23.

155. Miettinen ME, Kinnunen L, Leiviskä J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Korpi-Hyövälti E, Niskanen L, et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with lifestyle factors and metabolic and cardiovascular disease markers: population-based cross-sectional study (FIN-D2D). PloS one. 2014;9(7):e100235.

156. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. Journal of internal medicine. 2006;260(3):245-54.

157. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2009;20(11):1807-20.

158. Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. European journal of clinical nutrition. 2008;62(9):1079-89.

159. Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, Sutton A, Charnaux N, Kesse-Guyot E, et al. Interpretation of plasma PTH concentrations according to 25OHD status, gender, age, weight status, and calcium intake: importance of the reference values. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2014;99(4):1196-203.

160. Yu S, Fang H, Han J, Cheng X, Xia L, Li S, et al. The high prevalence of hypovitaminosis D in China: a multicenter vitamin D status survey. Medicine. 2015;94(8):e585.

161. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. The Journal of clinical investigation. 1985;76(4):1536-8.

162. Barragry JM, France MW, Corless D, Gupta SP, Switala S, Boucher BJ, et al. Intestinal cholecalciferol absorption in the elderly and in younger adults. Clinical science and molecular medicine. 1978;55(2):213-20.

163. Öğüş E, Sürer H, Kılınç A, Fidancı V, Yılmaz G, Dindar N, et al. D Vitamini düzeylerinin aylara, cinsiyete ve yaşa göre değerlendirilmesi. 2015;15(1).

164. Telo S, Kaman D, Akgöl GJFMJ. Elazığ ilinde D vitamini düzeylerinin yaş, cinsiyet ve mevsimlere göre değişimi. 2017;22(1):29-33.

165. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. 2010;10(1):782.

166. Çolak AA, Doğan N, Bozkurt Ü, Avcı R, Karademirci İJTJoTE, Hospital R. The Vitamin D Status in Women in İzmir. 2015;25(1):38-42.

167. Uçar F, Taşlıpınar M, Soydaş A, Özcan NJEJBMS. Ankara etlik ihtisas eğitim ve araştırma hastanesine başvuran hastalarda 25-OH Vitamin D düzeyleri. 2012;2(1):12-5.

168. Grübler MR, März W, Pilz S, Grammer TB, Trummer C, Müllner C, et al. Vitamin-D concentrations, cardiovascular risk and events - a review of epidemiological evidence. Reviews in endocrine & metabolic disorders. 2017;18(2):259-72.

169. Brannon PM, Yetley EA, Bailey RL, Picciano MFJTAjocn. Overview of the conference "Vitamin D and Health in the 21st Century: an Update". 2008;88(2):483S-90S.

170. Caristia S, Filigheddu N, Barone-Adesi F, Sarro A, Testa T, Magnani C, et al. Vitamin D as a biomarker of ill health among the over-50s: A systematic review of cohort studies. 2019;11(10):2384.

171. Cantorna MTJPotsfEB, Medicine. Vitamin D and autoimmunity: Is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence?(44485). 2000;223(3):230-3.

172. van Etten E, Mathieu CJTJosb, biology m. Immunoregulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. 2005;97(1-2):93-101.

173. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld YJAotrd. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. 2007;66(9):1137-42.

174. Cantorna MTJPib, biology m. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. 2006;92(1):60-4.

175. Adorini L, Penna GJNcpR. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. 2008;4(8):404-12.

176. McLeod DS, Cooper DSJE. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. 2012;42(2):252-65.

177. Kim C-Y, Lee YJ, Choi J-H, Lee SY, Lee HY, Jeong DH, et al. The Association between Low Vitamin D Status and Autoimmune Thyroid Disease in Korean Premenopausal Women: The 6th Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2013–2014. 2019;40(5):323.

178. Bozkurt N, Karbek B, Ucan B, Sahin M, Cakal E, Ozbek M, et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. 2013;19(3):479-84.

179. Choi YM, Kim WG, Kim TY, Bae SJ, Kim H-K, Jang EK, et al. Low levels of serum vitamin D3 are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women. 2014;24(4):655-61.

180. Mirhosseini N, Brunel L, Muscogiuri G, Kimball SJE. Physiological serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with improved thyroid function—observations from a community-based program. 2017;58(3):563-73.

181. Yasmeh J, Farpour F, Rizzo V, Kheradnam S, Sachmechi IJEP. Hashimoto thyroiditis not associated with vitamin D deficiency. 2016;22(7):809-13.

182. Menconi F, Marcocci C, Marinò MJAr. Diagnosis and classification of Graves' disease. 2014;13(4-5):398-402.

183. Wiersinga WMJE, Metabolism. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. 2016;31(2):213-22.

184. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, et al. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease. 2013;43(1):230-2.

185. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. 2012;42(3):739-41.

186. Kim DJH. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. 2016;15(3):385-93.

187. Zhang H, Liang L, Xie ZJEP. Low Vitamin D status is associated with increased thyrotropin-receptor antibody titer in Graves disease. 2015;21(3):258-63.

188. Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MAJIjoe. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. 2013;2013.

189. Sharifi N, Amani R, Hajiani E, Cheraghian BJE. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. 2014;47(1):70-80.

190. Carlson N, Mah R, Aburto M, Peters MJ, Dupper MV, Chen LHJTPJ. Hypovitaminosis D correction and high-sensitivity C-reactive protein levels in hypertensive adults. 2013;17(4):19.

191. Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CAJTAjocn. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. 2013;97(4):774-81.

192. Chailurkit L-o, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul BJT. High vitamin D status in younger individuals is associated with low circulating thyrotropin. 2013;23(1):25-30.

193. Berg JP, Liane KM, Bjørhovde SB, Bjøro T, Torjesen PA, Haug EJTJoSB, et al. Vitamin D receptor binding and biological effects of cholecalciferol analogues in rat thyroid cells. 1994;50(3-4):145-50.

194. Talaei A, Ghorbani F, Asemi ZJIjoe, metabolism. The effects of Vitamin D supplementation on thyroid function in hypothyroid patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2018;22(5):584.

195. Smith MA, McHenry C, Oslapas R, Hofmann C, Hessel P, Paloyan EJS. Altered TSH levels associated with increased serum 1, 25-dihydroxyvitamin D3: a possible link between thyroid and parathyroid disease. 1989;106(6):987-91.

196. Kim DJIjoms. The role of vitamin D in thyroid diseases. 2017;18(9):1949.

197. Ozdemir D, Baser H, Balkan F, Arpaci D, Ersoy R, Cakir B, editors. Serum 25-OH vitamin D levels in patients with benign and malignant thyroid nodules. 13th European Congress of Endocrinology; 2011: BioScientifica.

198. Laney N, Meza J, Lyden E, Erickson J, Treude K, Goldner WJIjoe. The prevalence of vitamin D deficiency is similar between thyroid nodule and thyroid cancer patients. 2010;2010.