T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

PRİMER HİPOTİROİDİ TANILI, TEDAVİ İLE REGÜLE OLAN BİREYLERDE DEPRESYON SIKLIĞI DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÖTİROİD BİREYLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ayşegül Erol

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

PRİMER HİPOTİROİDİ TANILI, TEDAVİ İLE REGÜLE OLAN BİREYLERDE DEPRESYON SIKLIĞI DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÖTİROİD BİREYLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ayşegül Erol

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Güzin Zeren Öztürk

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, tezim ile ilgili tamamlama ve bitiş sürecimde bana yol gösteren, ufkumuzu genişleten tez danışmanım Şişli Hamidiye Etfal Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı kıymetli hocam Prof. Dr. Güzin Zeren Öztürk ‘e,

Tezimle ilgili her aşamada daima emeğini hissettiğim, süreç boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan başta Doç. Dr. Beray Gelmez Taş ve kliniğimizin uzmanlarına,

Asistanlığım sürecinde yaşadığımız her zorlukta birbirimize destek olduğumuz, iş arkadaşından öte dost olduğum çok sevgili eş kıdemlerim; Dr. Sevinç Ertürk, Dr. Melek Alp, Dr. Ecem Güneş, Dr. Gizem Gül Kayabaşı, Dr. İrem Ece Çalışkan, Dr. Hilal Kazaz, Dr. Mehmet Çoban, Dr. Alican Aydoğan ve Dr. Samet Bahadır’a,

Tezimin tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen her zorluğun üstünden gelirken yanımda olan, dostum Uzm. Dr. Gamze Ünal’a,

Bugünlere gelmemde bana verdikleri emeklerin hakkını hiçbir vakit ödeyemeyeceğim her daim, her koşulda beni sevip şefkatlerini eksik etmeyen canım annem Kıymet Erol’a, canım babam Ahmet Erol’a, aramızda mesafeler olsa da daima varlığını yanımda hissettiğim canım abim Ali Can Erol’a ve sevgili eşi Yeşim Hafize Desticioğlu Erol’a,

Sevgi, saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Sizlerin varlığı ve desteği, benim için her zaman en büyük motivasyon kaynağı oldu.

İstanbul, 2025

Dr. Ayşegül EROL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **v**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vii**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **viii**
ÖZET ..... **x**
ABSTRACT ..... **xii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. TİROİD BEZİ 3
2.1.1. Tiroid Bezinin Anatomisi ve Histolojisi 3
2.1.2. Tiroid Bezinin Fizyolojisi 4
2.1.3. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri 4
2.1.4. Tiroid Fonksiyon Testleri 5
2.1.4.1. Serum tirotropin (TSH): 5
2.1.4.2. Serbest tiroksin (sT4) ve serbest triiyodotironin (sT3): 6
2.1.4.3. Serum total T4 (TT4) ve total T3 (TT3): 7
2.1.4.4. Reverse T3 (RT3): 7
2.2. HİPOTİROİDİ 7
2.2.1. Epidemiyoloji 7
2.2.2. Etiyoloji 7
2.2.3. Hipotiroidi Belirti ve Bulguları 9
2.2.4. Hipotiroidi Tanı ve Tedavisi 10
2.3. DEPRESYON 11
2.3.1. Patofizyoloji 12
2.3.2. Klinik Özellikler ve Risk Etmenleri 12
2.3.3 Depresyon ve Hipotiroidi İlişkisi 13
3. GEREÇ VE YÖNTEM **14**
3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI 14
3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ 14
3.3. HASTA SEÇİMİ 14

3.3.1. Araştırmanın Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri 15
3.4. VERİLERİN TOPLANMASI 16
3.4.1. Beck Depresyon Envanteri (BDE) 16
3.4.2. Antropometrik Ölçümler 17
3.4.3. Tansiyon ve Nabız Ölçümleri 17
3.4.4. Laboratuvar Testleri 18
3.4.5. Hepatik Steatoz İndeksi (HSI) 18
3.5. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ 18
4. BULGULAR 20
4.1. ÇALIŞMA GRUPLARINA GÖRE SOSYODEMOGRAFİK VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI 20
4.2. ÇALIŞMA GRUPLARINA GÖRE SİGARA VE ALKOL KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI, BECK DEPRESYON ENVANTERİ SKORU VE DÜZEYİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ 23
4.3. ÇALIŞMA GRUPLARINA GÖRE EGZERSİZ, UYKU VE BESLENME BİLGİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI 25
4.4. ÇALIŞMA GRUPLARINA GÖRE AİLEDE HASTALIK ÖYKÜSÜNÜN KARŞILAŞTIRILMASI 25
4.5. ÇALIŞMA GRUPLARINA GÖRE BECK DEPRESYON ENVANTERİ SKORU VE DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI 26
4.6. ÇALIŞMA GRUPLARINA GÖRE TSH, T4, TANSİYON, NABIZ VE LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI 27
4.7. ÇALIŞMA GRUPLARINDA BECK DEPRESYON ENVANTERİ İLE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜM, TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE HEPATİK STEATOZ İNDEKSİ (HSI) DEĞERİ ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZLERİ 29
4.8. HEPATİK STEATOZ İNDEKSİ DEĞERİ VE BOYUN ÇEVRESİNİN KORELASYON ANALİZİ 30
4.9. ÇALIŞMA GRUPLARINDA HEPATİK STEATOZ İNDEKSİ (HSI) GRUPLARINA GÖRE TİROİD FONKSİYON TEST DEĞERLERİ VE BECK DEPRESYON DÜZEYLERİNİN ANALİZİ 31
4.10. PRİMER HİPOTİROİDİ HASTALARININ HASTALIK BİLGİLERİ 33

4.11. PRİMER HİPOTİROİDİ HASTALARININ İLAÇ BİLGİLERİ 34
4.12. BECK DEPRESYON ENVANTERİNİN HASTALIK SÜRESİ, KRONİK HASTALIK VARLIĞI VE SAYISI İLE ANALİZİ 35
4.13. BECK DEPRESYON ENVANTERİ SKORUNA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ 36
5. TARTIŞMA 39
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 51
7. KAYNAKLAR 52

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Hipotiroidi Etiyolojisi (49)..... 8
Tablo 3.1: Dünya Sağlık Örgütü Vücut Kitle İndeksi Sınıflandırması (76)..... 17
Tablo 4.1: Çalışma grupları..... 20
Tablo 4.2: Çalışma gruplarına göre sosyo-demografik ve antropometrik özellikler. 21
Tablo 4.3: Çalışma gruplarına göre sigara ve alkol kullanımı..... 23
Tablo 4.4: Sigara kullanım durumlarına göre Beck Depresyon Envanteri skoru ve düzeyleri..... 24
Tablo 4.5: Alkol kullanım durumlarına göre Beck Depresyon Envanteri skoru ve düzeyleri..... 24
Tablo 4.6: Çalışma gruplarına göre egzersiz, uyku ve beslenme bilgileri..... 25
Tablo 4.7: Çalışma gruplarına göre ailede hastalık öyküsü..... 26
Tablo 4.8: Çalışma gruplarına göre Beck Depresyon Envanteri (BDE) bilgileri..... 27
Tablo 4.9: Çalışma gruplarına göre tiroid fonksiyon test sonuçları..... 28
Tablo 4.10: Çalışma gruplarına göre tansiyon ve nabız bilgileri..... 28
Tablo 4.11: Çalışma gruplarına göre laboratuvar parametreleri..... 28
Tablo 4.12: Antropometrik ölçümler ile Beck Depresyon Envanteri arasındaki korelasyon analizi..... 29
Tablo 4.13: Tiroid fonksiyon test sonuçları ile Beck Depresyon Envanteri arasındaki korelasyon analizi..... 29
Tablo 4.14: Hepatik Steatoz İndeksi (HSI) bilgileri ile Beck Depresyon Envanteri arasındaki korelasyon analizi..... 30
Tablo 4.15: Hepatik Steatoz İndeksi (HSI) bilgileri ile boyun çevresi arasındaki korelasyon analizi..... 30
Tablo 4.16: Primer hipotiroidi hastalarında HSI gruplarına göre tiroid fonksiyon test sonuçları ve Beck Depresyon Düzeyleri..... 32
Tablo 4.17: Ötiroidi hastalarda HSI gruplarına göre tiroid fonksiyon test sonuçları ve Beck Depresyon Düzeyleri..... 32
Tablo 4.18: Hipotiroidi hastalık bilgileri..... 33
Tablo 4.19: Kronik hastalık bilgileri..... 34
Tablo 4.20: İlaç bilgileri..... 34

Tablo 4.21: Hastalık süresi ile Beck Depresyon Envanteri skoru arasındaki korelasyon analizi 35
Tablo 4.22: Kronik hastalık varlığına göre Beck Depresyon Envanteri Skoru ve Düzeyleri 35
Tablo 4.23: Kronik hastalık sayısı ile Beck Depresyon Envanteri arasındaki korelasyon analizi 36
Tablo 4.24: Beck Depresyon Envanteri skoruna etki eden faktörler 38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Çalışma Gruplarına Göre Boy ve Vücut Kitle İndeksi Değerleri 22
Şekil 2: Çalışma Gruplarına Göre Beck Depresyon Envanteri (BDE).....27
Şekil 3: Hepatik Steatoz İndeksi (HSI) Bilgileri ile Boyun Çevresi Arasındaki Korelasyon Eğrileri.....31
Şekil 4: Kronik Hastalık Varlığına Göre Beck Depresyon Envanteri Skoru.....36

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri
ACEİ : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ALT : Alanin Aminotransferaz
Anti-TPO : Anti-Tiroid Peroksidaz Antikoru
ARB : Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
AST : Aspartat Aminotransferaz
BÇ : Baş Çevresi
BDE : Beck Depresyon Envanteri
Cm : Santimetre
DM : Diyabetes Mellitus
DSM-5 : Zihinsel ve Ruhsal Hastalıklar Ölçütleri-5 / Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
GGT : Gama Glutamil Transferaz
HCG : İnsan Koryonik Gonadotropin
HPA : Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
HSI : Hepatik Steatoz İndeksi
IL : İnterlökin
Kg : Kilogram
LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein
LDL-C : Düşük Dansiteli Lipoproteinli Kolesterol
LT4 : Levotiroksin
MDB : Majör Depresif Bozukluk
NAFLD : Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NHANES- III : Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi- 3
rT3 : Reverse T3
SBÜ : Sağlık Bilimleri Üniversitesi
sT3 : Serbest Triiyodotironin
sT4 : Serbest Tiroksin
T3 : Triiyodotironin

T4 **:** Tiroksin

TBG **:** Tiroksin Bağlayıcı Globulin

TNF- α **:** Tümör Nekroz Faktörü - Alfa

TRH **:** Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TSH **:** Serum Tirotropin

tT3 **:** Total Triiyodotironin

tT4 **:** Total Tiroksin

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Amaç: Tiroid fonksiyon bozuklukları, toplumda en sık görülen endokrin hastalıklar arasında yer almakta olup, bu hastalıkların büyük çoğunluğunu primer hipotiroidi oluşturmaktadır. Tiroid hormonları yalnızca metabolik süreçlerin değil, aynı zamanda sinir sistemi işlevleri ve duygudurum düzeninin de temel belirleyicileridir. Hipotiroidi hastalarında depresyon ve anksiyete belirtilerinin genel popülasyona göre daha sık görüldüğü, tedavi sonrası hormon düzeyleri normale dönse bile bazı hastalarda depresif semptomların devam edebildiği bildirilmektedir. Bu çalışmanın amacı, primer hipotiroidi tanılı ve tedaviyle regüle olmuş bireylerde depresyon sıklığını belirlemek ve bu bireylerin depresyon düzeylerini tiroid fonksiyonları normal olan ötiroid bireylerle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel ve tanımlayıcı araştırma, 01.01.2025–01.06.2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri bireylerle yürütülmüştür. Çalışmaya 96 primer hipotiroidi tanılı, tedaviyle ötiroid duruma ulaşmış birey ve 101 ötiroid birey olmak üzere toplam 197 kişi dahil edilmiştir. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri, yaşam alışkanlıkları, laboratuvar verileri ve antropometrik ölçümleri kaydedilmiştir. Depresyon düzeyleri Beck Depresyon Envanteri (BDE) ile değerlendirilmiştir. Veriler SPSS 25.0 programında analiz edilmiş, anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Primer hipotiroidi grubunda Beck Depresyon Envanteri (BDE) skorları ötiroid gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Primer hipotiroidi hastalarında "orta düzey depresyon" oranı daha fazla iken, ötiroid bireylerde "minimal depresyon veya depresyon yok" oranı yüksektir. TSH düzeyi iki grup arasında anlamlı olarak farklıdır ($p=0,004$). Ayrıca primer hipotiroidi grubunda vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik tansiyon ve trigliserid düzeyleri ötiroid gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Tiroid hormon düzeyleri,

antropometrik ölçümler ve Hepatik Steatoz İndeksi (HSI) ile depresyon skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: Bu çalışma, primer hipotiroidi tanılı bireylerde tiroid hormon düzeyleri tedaviyle normale dönse bile depresyon belirtilerinin sağlıklı bireylere göre daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur. Bulgular, tiroid hormonlarının yalnızca metabolik süreçlerde değil, ruhsal denge üzerinde de kalıcı etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, primer hipotiroidi hastalarının izleminde fiziksel bulguların yanı sıra psikolojik durumlarının da düzenli olarak değerlendirilmesi önemlidir. Erken dönemde yapılacak ruhsal taramalar, hastaların yaşam kalitesini artırabilir ve tedaviye bütüncül bir yaklaşım geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Primer hipotiroidi, depresyon, Beck depresyon envanteri, tiroid hormonları, ötiroid

ABSTRACT

Aim: Thyroid function disorders are among the most common endocrine diseases in the general population, and the majority of these cases consist of primary hypothyroidism. Thyroid hormones play a crucial role not only in metabolic regulation but also in neural functioning and mood regulation. It has been reported that symptoms of depression and anxiety are more frequent among individuals with hypothyroidism compared to the general population, and that depressive symptoms may persist in some patients even after hormone levels return to normal following treatment. The aim of this study was to determine the frequency of depression in individuals diagnosed with primary hypothyroidism who achieved euthyroid status with treatment, and to compare their depression levels with those of euthyroid individuals with normal thyroid function.

Materials and Methods: This cross-sectional and descriptive study was conducted between January 1, 2025, and June 1, 2025, at the Family Medicine Outpatient Clinic of the University of Health Sciences Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital. A total of 197 participants were included, comprising 96 individuals diagnosed with primary hypothyroidism who had achieved euthyroid status through treatment and 101 euthyroid individuals. Sociodemographic characteristics, lifestyle habits, laboratory findings, and anthropometric measurements were recorded. Depression levels were assessed using the Beck Depression Inventory (BDI). Data were analyzed using SPSS version 25.0, and a p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results: The Beck Depression Inventory (BDI) scores were significantly higher in the primary hypothyroidism group compared to the euthyroid group ($p<0.001$). Moderate depression was more frequent among patients with primary hypothyroidism, while minimal or no depression was more common in the euthyroid group. TSH levels differed significantly between the two groups ($p=0.004$). Body mass index (BMI), systolic blood pressure, and triglyceride levels were also significantly higher in the primary hypothyroidism group compared to the euthyroid group

($p<0.05$). No significant correlation was found between depression scores and thyroid hormone levels, anthropometric measurements, or Hepatic Steatosis Index (HSI) values.

Conclusion: This study revealed that individuals with primary hypothyroidism experience depressive symptoms more frequently than healthy individuals, even when thyroid hormone levels are normalized with treatment. These findings suggest that thyroid hormones may have lasting effects on mood regulation beyond their metabolic roles. Therefore, psychological evaluation should be incorporated into the routine follow-up of patients with primary hypothyroidism, alongside physical assessments. Early detection of depressive symptoms may improve quality of life and support a more holistic approach to patient care.

Key Words: Primary hypothyroidism, depression, Beck Depression Inventory, thyroid hormones, euthyroid.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid fonksiyon bozuklukları toplum genelinde oldukça sık karşılaşılan endokrin hastalıklar arasındadır. Bu bozukluklar içerisinde en yaygın görüleni hipotiroididir. Hipotiroidi olgularının yaklaşık %99'unu primer hipotiroidi oluşturur (1). Primer hipotiroidi kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görülmekte olup, yaşın ilerlemesiyle birlikte görülme oranı artmaktadır (2). Bu durum, tiroid bezindeki yapısal veya işlevsel bozukluklara bağlı olarak tiroid hormonlarının yetersiz düzeyde salgılanmasıyla karakterizedir (3). Tiroid fonksiyonu ile psikiyatrik bozukluklar, özellikle de ruhsal durum bozuklukları arasındaki etkileşim uzun yıllardır araştırılmaktadır. Bu ilişkiye dair ilk gözlemler 19. yüzyıla dayanmaktadır. Parry, 1800'lü yıllarda tiroid hastalıklarında "sinirsel etkilerde artış" olduğunu belirtmiş; Gull ise 1873'te miksödem ile psikoz arasındaki bağlantıyı ortaya koymuştur. 1900'lü yıllarda ise Asher, hipotiroidili bireylerdeki zihinsel değişiklikleri tanımlamak amacıyla "miksödem deliliği" terimini kullanmıştır (4). Tiroid hormonlarındaki azalma veya artış, depresyon ve anksiyete gibi ruh hali bozukluklarının ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir; bu tür durumlar genellikle tiroid dengesizliğinin düzeltilmesiyle hafifleyebilir (5). Duygusal bozuklukları olan hastaların %1 ila %4'ünde aşikar hipotiroidi bulunurken, bu hastaların %4 ila %40'ında subklinik hipotiroidi görülmektedir (6). Çeşitli çalışmalarda, klinik veya subklinik hipotiroidisi bulunan bireylerde depresyon ölçek puanlarının anlamlı biçimde yüksek olduğu ve majör depresif bozukluk (MDB) vakalarında hipotiroidinin daha sık eşlik ettiği bildirilmektedir (7). Tiroid hormonları, antidepresanların klinik yanıtını arttırmak ve antidepresanlara yanıt vermeyen hastalarda klinik yanıtı daha etkin hale getirmek amacıyla 1960 yılının sonundan bu yana antidepresan tedavisine ek olarak kullanılmaktadır (4) . Klinik olarak ötiroid olan bazı hastalarda, tiroid hormon düzeyleri normale gelse bile depresif belirtiler devam edebilmektedir. Bu durum, tiroid hormonlarının sadece periferik metabolizma üzerindeki etkileriyle değil, aynı zamanda santral sinir sistemi üzerindeki nörotransmitter ve nöroplastisite düzenleyici görevlerinden de kaynaklanabilir (8). Primer hipotiroidi tedavi edilmiş olsun ya da olmasın depresyona yatkınlığa sebep olduğu bildirilmiştir. Eşlik eden psikiyatrik

durumu yönetmek ve oluşabilecek komplikasyonu önlemek için hastaların depresif durum açısından belirli aralıklarla taranması önerilmektedir (9).

Bu çalışmanın amacı, primer hipotiroidi tanısı bulunan ve medikal tedaviyle ötiroid duruma ulaşmış yetişkin bireylerde depresyon sıklığını belirlemek ve bu bireylerin depresyon düzeylerini tiroid fonksiyonları normal olan sağlıklı yetişkinlerle karşılaştırmaktır.

Böylece, primer hipotiroidi hastalığının tedaviyle hormonal olarak düzenlenmiş olmasına rağmen duygudurum üzerindeki olası kalıcı etkilerinin ortaya konulması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ

2.1.1. Tiroid Bezinin Anatomisi ve Histolojisi

Tiroid bezi, boyun ön yüzünde, trakeanın önünde yer alan kelebek şeklinde bir organdır. Bezin iki lobu mevcuttur ve trakeanın ortasındaki isthmus dokusu ile birbirine bağlanır. Her bireyde isthmus bulunmayabilir, yaklaşık %40'lık kesimde isthmusun üzerine uzanan piramidal lob görülebilir (10). Erişkinlerde tiroid bezi yaklaşık 25 gram civarındadır; bu değerlerde cinsiyet, yaş, gebelik durumu, beslenme, coğrafi ve mevsimsel etkenlere bağlı olarak farklılıklar görülebilir. Kadınlarda bezin ağırlığı erkeklere kıyasla daha fazla görülmüş olsa da bu erişkin dönemde belirgindir (11). Tiroid bezini saran kaslar; Sternohyoideus, sternothyroideus, sternocleidomastoideus, omohyoideus kaslarından oluşan gruptur. İç yüzler ise trakea, larinks, farinks, özofagus, n. laryngeus recurrens ve a. thyroidea superior-inferior ile ilişkili olup; posteriorda karotis kılıfı içindeki a. carotis communis, v. jugularis interna ve n. vagus ile komşuluk gösterir (10,11). Tiroid bezi, dışta fascia pretrachealis, içte ise bağ dokusundan oluşan capsula fibrosa ile sarılıdır. Bu kapsül, bezin içerisine uzanarak onu lobüllere ayırır. Kanlanmanın çoğunluğunu a. thyroidea superior, a. thyroidea inferior sağlamaktadır. Venöz dönüş, v. thyroidea superior, media ve inferior aracılığıyla sağlanır (11).

Tiroid bezinin içinde kolloid adı verilen jelatinöz madde ile dolu, tek katlı epitel hücreleriyle çevrili bolca foliküller bulunmaktadır. Bez, gevşek bağ dokusundan oluşan bir stromayla sarılmıştır; bu stroma damar ve sinirleri içererek parankim içine uzanır (12). Tiroid foliküllerinin morfolojisi, bezin aktivasyon durumuna göre şekil alabilmektedir (13). Foliküler hücreler, protein sentezleme, sekresyon, endositoz ve sindirim gibi çeşitli hücresel işlevlere sahiptir. Tiroid bezi ayrıca parafoliküler (C) hücreleri içerir. Bu hücreler foliküller arasında yer alan ve kalsitonin hormonu salgılayan özel hücrelerdir. Bu hormon kemiklerden kalsiyum salınımını azaltarak kalsiyum dengesinin korunmasına katkı sağlar (12,14). Tiroid bezinin temel endokrin işlevi, bazal metabolik aktiviteyi düzenleyen triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) hormonlarını üretmektir. Bez, dolaşımdaki iyotu alarak tiroglobulin içinde kolloid

yapısında depolar. Tiroglobulinin proteolitik yıkımı ile T3 ve T4 salınır. Tiroid bezi ağırlıklı olarak T4 sentezlerken, aktif hormon olan T3'ün büyük kısmı periferik dokularda T4'ün deiyodinasyonu sonucunda oluşur. Hipofizden salınan Serum Tirotropin (TSH), bu üretim sürecini geri bildirim yoluyla düzenler(13).

2.1.2. Tiroid Bezinin Fizyolojisi

Tiroid bezi, organizmanın enerji dengesinin ve metabolik hızının korunmasında temel rol oynar. Bu işlevini T3 ve T4 hormonlarının sentezi yoluyla gerçekleştirir. Hormon üretimi, hipotalamustan başlayan ve hipofiz aracılığıyla tiroid bezine uzanan düzenleyici bir nöroendokrin ağ tarafından kontrol edilir. Hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofiz ön lobundaki tirotrop hücreleri uyararak TSH üretimini başlatır. TSH, tiroid folliküllerinde iyot alımını ve hormon sentezini hızlandırır. Hormon düzeyleri yeterli seviyeye ulaştığında ise bu nöroendokrin ağ negatif geri bildirimle dengelenir; yani kandaki T3 ve T4 artışı, TSH salınımını baskılar. Dolaşımda en fazla bulunan tiroid hormonu T4'tür; ancak biyolojik olarak daha etkili olan ve hücre içi reseptörlere bağlanarak etki gösteren form T3'tür (15).

2.1.3. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri

Tiroid hormonları, hücre düzeyinde enerji üretimi ve oksijen kullanımını artırarak metabolik aktiviteyi düzenler. Bu etkilerini, özellikle mitokondriyal fonksiyonları ve sodyum–potasyum ATPaz gibi enerjiye bağımlı iyon pompalarını uyararak gösterirler. Sonuçta bazal metabolizma hızı yükselir ve ısı üretimi artar. Tiroid hormon eksikliği durumunda oksidatif süreçler yavaşlar. Bu da klinikte halsizlik, kilo alma eğilimi ve soğuğa tahammülsüzlük gibi bulgularla kendini gösterebilir (16,17).

Tiroid hormonları, özellikle T3 aracılığıyla, beyin gelişimi ve sinir hücrelerinin olgunlaşmasında önemli rol oynar. Nöron farklılaşması, miyelinizasyon ve sinaptik bağlantıların kurulmasında görev almaktadır. Yetersizlik durumunda çocuklukta nörogelişimsel gecikmeler, erişkin yaşta ise dikkat, bellek ve duygu durum değişiklikleri ortaya çıkabilir (18,19).

Kas dokusunda tiroid hormonları protein sentezini ve kas liflerinin enerji kullanımını düzenler. Hormon eksikliğinde kasın kasılma ve gevşeme süreleri uzar,

miyozin ATPaz aktivitesi azalır. Bu durum klinikte proksimal kas güçsüzlüğü, kramplar ve egzersiz intoleransı olarak gözlenir (20,21).

Tiroid hormonları normalde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptör aracılı kolesterol klirensini ve lipid hareketliliğinin artmasında görev alır, glukoneogenez ve glikojen yıkımını kontrol eder. Hipotiroidide LDL kolesterol (LDL-C) başta olmak üzere lipid değerleri yükselir; bu bozulma çoğu hastada levotiroksin replasmanıyla geri döndürülebilir. Ayrıca hipotiroidi ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) arasında pozitif ilişkiyi gösteren sistematik derlemeler mevcuttur; TSH yüksekliği ve serbest tiroksin (sT4) düşüklüğü NAFLD riskine eşlik edebilir (22–24).

Tiroid hormonları sindirim sistemi hareketliliğini destekler. Hormon düzeylerinin azalmasıyla bağırsak hareketleri yavaşlar; bu da kabızlık, gaz ve karın şişkinliği gibi yakınmalara yol açabilir. Bazı olgularda safra akımının azalması nedeniyle safra taşı gelişme riskinin arttığı da bildirilmiştir (25).

Kardiyovasküler sistemde tiroid hormonları, kalp hızını ve kasılma gücünü artırarak kardiyak debiyi yükseltir. Damar düz kaslarında gevşemeyi kolaylaştırır ve periferik direnci azaltır. Hormon eksikliği durumunda bu mekanizmalar tersine döner; kalp debisi düşer, damar direnci artar ve diyastolik hipertansiyon gelişebilir (26–28).

2.1.4. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesinde ilk basamak, TSH düzeyinin ölçülmesi ve gerektiğinde serbest T4 ile T3 değerlerinin birlikte yorumlanmasıdır. Güncel uygulamalarda TSH, primer tiroid hastalıklarının saptanmasında en hassas test kabul edilmekte, sonuçların doğrulanması için serbest hormon düzeyleriyle desteklenmesi önerilmektedir (29).

2.1.4.1. Serum tirotropin (TSH):

Hipofiz ön lobundan TSH, tiroid bezini uyararak T3 ve T4 sentezini düzenler. Tiroid hormon düzeylerindeki küçük değişiklikler TSH'da belirgin farklılıklar oluşturduğundan, bu test tiroid fonksiyon bozukluklarının taranmasında en duyarlı parametrelerden biridir (29). Biyolojik değişkenlik klinik yorumu etkileyebilir: gün içi döngüde sabah erken saatlerin değerleri görece yüksektir (30,31). Yaş ilerledikçe dağılımın özellikle üst ucunda yukarı kayma saptanır; Ulusal Sağlık ve Beslenme

İnceleme Anketi (NHANES-III) verilerinde 97,5. persantil 20–29 yaşta yaklaşık 3.56 mIU/L iken ≥80 yaşta 7.49 mIU/L'ye yükselir. Bu nedenle yaş-özgü referans aralıklarının kullanılması, özellikle ileri yaşta subklinik hipotiroidi aşırı tanısını azaltır (32,33). Gebeliğin erken döneminde hCG'nin TSH üzerindeki stimülan etkisi nedeniyle fizyolojik bir azalma görülür. Eski kılavuzlarda tüm gebeler için sabit eşik değerler (ilk trimester ≤2.5, sonraki trimesterler ≤3.0 μIU/mL) önerilse de, son yıllarda coğrafi ve yöntemsel farklılıklar göz önüne alınarak trimester ve bölgeye özgü referans aralıklarının kullanılması önerilmektedir. Yerel aralıkların bulunmadığı durumlarda yaklaşık 4.0 mIU/L'lik üst sınır pratik bir yaklaşım olarak kabul edilebilir (34). Ülkemizde ulusal öneriler (Türkiye Perinatoloji Derneği) birinci, ikinci ve üçüncü trimester için sırasıyla 0,1–2,5, 0,2–3,0, 0,3–3,0 μIU/mL aralıklarını benimsemiştir (35). Klinik bulgular ile laboratuvar sonuçları arasında tutarsızlık olduğunda testin farklı bir zamanda tekrarlanması ve olası analitik girişimlerin (örneğin biyotin alımı, heterofil antikor varlığı, makro-TSH) göz önünde bulundurulması önerilir (36). Öte yandan, yalnız TSH'a dayalı yaklaşım merkezî (sekonder/tersiyer) hipotiroidi, TSH salgılayan hipofiz adenomu (TSHoma) ya da tiroid hormon direnci (RTHβ) gibi tabloları atlayabilir; bu durumlarda eşzamanlı sT4 (gerekirse sT3) değerlendirmesi zorunludur (37–39) .

2.1.4.2. Serbest tiroksin (sT4) ve serbest triiyodotironin (sT3):

Serbest T4 ölçümü, hipotiroidi veya hipertiroidi tanısının kesinleştirilmesinde TSH testini tamamlayıcı bir parametredir. Merkezi hipotiroidide TSH normal ya da düşük seyredebildiğinden, sT4 değerlendirmesi özellikle bu olgularda ayırıcı tanı için gereklidir (40). Serbest T3 ölçümü ise genellikle hipertiroidi olgularında daha duyarlıdır; hipotiroidi izlemi için rutinde önerilmez (41). Gebelik, ciddi sistemik hastalık ve bazı ilaçlar (ör. heparinin serbest yağ asitlerini artırarak sT4'ü yalancı yüksek göstermesi; yüksek doz furosemidin taşıyıcı protein bağlanmasını etkilemesi) ölçümlerin yorumunu güçleştirir; bu bağlamlarda TT4 veya indeksli yaklaşımlar ve klinik bağlamla birlikte değerlendirme önerilir (34,36,41,42).

2.1.4.3. Serum total T4 (TT4) ve total T3 (TT3):

Total T4 ve T3 düzeyleri, hormonların taşıyıcı proteinlere bağlı fraksiyonlarını da içerir. Bu nedenle, tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) düzeyini etkileyen durumlarda (örneğin gebelik, bazı ilaç kullanımları) total hormon düzeyleri yanlış yüksek veya düşük saptanabilir. Bu gibi durumlarda serbest hormon ölçümü daha doğru bir yaklaşım sağlar (34,41).

2.1.4.4. Reverse T3 (RT3):

Reverse T3 (rT3), T4'ün tip 3 deiyodinaz enzimi aracılığıyla dönüşmesi sonucu oluşan, biyolojik aktivitesi olmayan bir metabolittir (43). Açlık, malnütrisyon ve postoperatif stres gibi durumlarda tipik örüntü düşük T3–yüksek rT3 olup bu tablo ötiroid hasta sendromunu yansıtır (43,44). Primer hipotiroidide ise T4 azaldığı için rT3 genellikle normal ya da düşük seyreder. Güncel kılavuzlar, rT3 ölçümünün hipotiroidi tanısında rutin olarak kullanılmasını önermemektedir (43,45,46).

2.2. HİPOTİROİDİ

2.2.1. Epidemiyoloji

Hipotiroidi, erişkin popülasyonda en sık görülen endokrin bozukluklardan biridir. Görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta, kadınlarda ve bazı etnik gruplarda erkeklere göre daha yüksek oranda izlenmektedir (33,47).

Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, hastalığın sıklığının bölgesel farklılıklar gösterebildiğini ortaya koymuştur. Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Japonya'da yürütülen araştırmalarda, kadınlarda yaklaşık binde 1–12, erkeklerde ise binde 1–4 arasında hipotiroidi saptandığı bildirilmiştir (48). ABD'de gerçekleştirilen NHANES III verilerine göre aşikar hipotiroidi prevalansı yaklaşık %0,3, subklinik formu ise %4 civarındadır (33). İngiltere'de yapılan uzun süreli Wickham kohortu çalışmasında ise 20 yıllık takip sonunda yeni hipotiroidi olgularının kadınlarda binde 3, erkeklerde binde 0,6 düzeyinde ortaya çıktığı gösterilmiştir (47).

2.2.2. Etiyoloji

Hipotiroidi, tiroid hormon sentezinde azalma veya etkisinde yetersizlik sonucu gelişen klinik bir tablodur. Hastada tanı konulduktan sonra altta yatan nedenin

saptanması, tedavinin yönlendirilmesi ve prognozun öngörülmesi açısından önemlidir (49). Hipotiroidi olgularının büyük çoğunluğunu primer hipotiroidi oluşturur. Bu formda bozukluk tiroid bezinin kendisinde meydana gelirken, santral hipotiroidide neden hipofiz veya hipotalamus düzeyindedir.

Tablo 2.1: Hipotiroidi Etiyolojisi (49).

Hipotiroidi Türü	Başlıca Nedenler	Notlar
Primer Hipotiroidi	Otoimmün: Hashimoto tiroiditi	En sık neden; anti-TPO/anti-Tg genellikle pozitiftir, ultrasonografide hipoekojen-heterojen parankim izlenir.
	İyatrojenik: Tiroidektomi, radyoaktif iyot (RAI), boyun radyoterapisi	Genellikle kalıcıdır, ömür boyu replasman gerekir.
	İyot dengesizliği: Eksiklik veya fazlalık (iyotlu kontrast, amiodaron)	Aşırı iyotta geçici Wolff–Chaikoff etkisi görülebilir.
	İlaçlar: Amiodaron, lityum, interferon-alfa, İnterlökin-2, tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib), immün kontrol noktası inhibitörleri (PD-1/PD-L1, CTLA-4)	Antineoplastik ve immünomodülatör ilaçlar da hipotiroidiye yol açabilir.
	Tiroiditler: Subakut (De Quervain), sessiz/ağrısız, postpartum	Subakut tiroidit sıklıkla viral enfeksiyon sonrası gelişir.
	İnfiltratif/fibröz: Amiloidoz, hemokromatoz, sarkoidoz, Riedel tiroiditi	Bez dokusunda fibrotik infiltrasyonla seyreden nadir formlar.
	Konjenital: Agenezi, disgenezisi, dishormonogenez	Yenidoğan tarama programlarında saptanabilir.
Santral (Sekonder/Tersiyer) Hipotiroidi	Hipofiz/hipotalamus tümörleri, cerrahi, radyoterapi, travma, Sheehan sendromu	TSH düşük/normal, FT4 düşük; hipofiz görüntüleme gerektirir.
	İlaç: Beksaroten	TSH β gen ekspresyonunu baskılayarak santral hipotiroidi oluşturur.

Primer Hipotiroidi: Tiroid bezinin hormon üretim kapasitesinin doğrudan etkilenmesiyle ortaya çıkar ve en sık neden otoimmün tiroid hastalığıdır. Hashimoto tiroiditi olarak bilinen bu durum, gelişmiş ülkelerin hipotiroidi etiyolojisinde başlıca sebeptir (50,51).

Hashimoto tiroiditi erken dönemde ötiroid veya hafif hipertiroid evre ile başlayabilir; daha sonra tiroid rezervlerinin tükenmesiyle kalıcı hipotiroidi gelişir. Tanı genellikle yüksek TSH, düşük serbest T4 düzeyleriyle birlikte anti-TPO pozitifliği ve tiroid ultrasonografisi görüntülemesinde hipoekojen, heterojen parankim lehine bulgular tanı koyma sürecinde destekleyicidir (52).

İlaç kaynaklı hipotiroidi, özellikle lityum, amiodaron, interferon-alfa ve tirozin kinaz inhibitörleri gibi ajanlarla ilişkilidir. Lityum, tiroid hormonlarının salınımını baskılarken, amiodaron yüksek iyot içeriği nedeniyle hem hipotiroidi hem de tirotoksikoza neden olabilir. Bu tür ilaçların kullanımı sırasında düzenli tiroid fonksiyon takibi önerilmektedir (53).

İyot dengesizliği de primer hipotiroidinin önemli bir nedenidir. Şiddetli iyot eksikliği, tiroid hormon sentezini engelleyerek guatr ve hipotiroidiye yol açar. Öte yandan aşırı iyot alımı da geçici olarak hormon sentezini baskılayabilir. Bu fenomene "Wolff–Chaikoff etkisi" adı verilir ve özellikle önceden tiroid hastalığı bulunan bireylerde belirginleşir (54).

2.2.3. Hipotiroidi Belirti ve Bulguları

Hipotiroidi, tiroid hormon düzeylerindeki azalma sonucu metabolik hızın düşmesiyle pek çok organın mekanizmasını etkileyen değişiklikler meydana getirir. Ortaya çıkan bulguların şiddeti hormon eksikliğinin düzeyine, hastalığın süresine ve bireysel faktörlerle değişiklik gösterebilmektedir (49).

En sık bildirilen yakınmalar halsizlik, yorgunluk, soğuğa karşı tahammülsüzlük, kilo artışı, kabızlık, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü, saç dökülmesi ve cilt kuruluğudur. İlerlemiş olgularda bradikardi, ödem, plevral veya perikardiyal efüzyon görülebilir (48).

Kardiyovasküler sistemde periferik direnç artışı, kalp debisinde azalma, diyastolik hipertansiyon ve lipid metabolizmasında bozulma sık izlenir. Tiroid hormon

eksikliği LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artışa neden olarak metabolik sendrom riskini artırabilir (55).

Gastrointestinal bulgular çoğunlukla bağırsak motilitesinin yavaşlamasına bağlıdır; konstipasyon ve dispeptik yakınmalar en yaygın semptomlardır. Tiroid hormon eksikliğine bağlı karaciğer lipid metabolizmasındaki değişiklikler bazı olgularda hepatik steatoza zemin hazırlayabilir (56). Otoimmün kökenli olgularda eşlik eden çölyak hastalığı da akılda tutulmalıdır (57).

Böbrek fonksiyonlarında hafif azalma, övolemik hiponatremi; kadınlarda adet düzensizlikleri gözlemlenirken erkeklerde libido azalması veya erektil disfonksiyon olasılığı artmaktadır (58).

Hipotiroidide sık göz ardı edilen ancak klinik açıdan önemli olan değişikliklerinden biri de psikiyatrik ve nörolojik değişimlerin oluşmasıdır. Tiroid hormonlarının santral sinir sisteminde pek çok rolü vardır. Bunlar; nörotransmitterlerin sentezlenmesi, sinaptik iletimlerin oluşmasına katkı sağlanması ve beyin metabolizma düzeneğinin oluşumuna etki etmektir. Hormon eksikliği bilişsel yavaşlama, dikkat azalması, unutkanlık, duygudurum değişiklikleri ve motivasyon kaybı ile sonuçlanabilir. Depresif belirtiler hipotiroidi hastalarında sık görülür ve çoğu zaman genel yorgunluk veya isteksizlikle karıştırılabilir (59).

2.2.4. Hipotiroidi Tanı ve Tedavisi

Hipotiroidide görülen saç dökülmesi, kabızlık, kilo artışı, yorgunluk vb. bulgular özgün ve tek başına tanı koydurucu değildir. Tanı için laboratuvar testlerinin yapılması gereklidir (60). Primer hipotiroidi şüphesinde serum TSH düzeyi bakılmalıdır. Ölçüm sonucu anormal ise ölçüm tekrarlanmalı ve sT4 düzeyi de test istenirken eklenmelidir.
Santral hipotiroidi olasılığında TSH ile birlikte sT4 istenir; düşük sT4'e rağmen düşük veya normal TSH bu tanıyı destekler (37). Radyoaktif iyot uptake testi hipotiroidi tanısında kullanılmaz, tirotoksikozun ayırıcı tanısında yararlıdır (61).

Tiroid replasman tedavisiyle ötiroid dengenin sağlanması ve azalmış tiroid hormonunun yerine konması amaçlanır (60). Günümüzde uygulanmakta olan tedavi yöntemi, ağız yoluyla uygulanan levotiroksindir (L-T4). İlacın uzun yarı ömrü nedeniyle günde tek doz kullanımı yeterlidir (62). Tablet aç karna, yemeklerden en az

30 dakika önce alındığında emilimin oranı artmaktadır. Demir, kalsiyum ve antasit içeren ilaçlar kullanılıyor ise tiroid ilacı ile arasında 4 saatlik fark sağlanmalıdır aksi takdirde ilacın yararlanımı düşmektedir (60,62). Primer hipotiroidide doz ayarlaması yapılırken TSH düzeyine bakılır, santral hipotiroidide ise serbest T4 düzeyi değerlendirilir (60).

Hastanın yaşı, vücut ağırlığı ve kardiyak durumu göz önünde bulundurularak başlangıç ilaç dozu belirlenir. Genç ve sağlıklı erişkinlerde genellikle 1.7 µg/kg/gün, ileri yaşta veya koroner arter hastalığı bulunan bireylerde 12.5–25 µg/gün gibi daha düşük dozlarla başlanır (62,63). Doz ayarında değişiklik için klinik yanıt ve laboratuvar bulguları incelenir, gereklilik durumunda aşamalı şekilde doz artışı veya azalışı gerçekleştirilir.

TSH seviyesinin değerlendirilmesi tedavi başlandıktan yaklaşık 6 hafta sonra yapılır. Tiroid değerleri yaşa uygun aralığa geldikten sonra takip amaçlı 6-12 ayda bir tekrarlanır. Tedavi süresince ilaca aynı üreticinin ürünü ile değiştirilmeden devam edilmesi tavsiye edilmektedir; farklı bir üreticinin formülasyonu kullanılarak devam edilecek ise TSH düzeyi yeniden değerlendirilmelidir (62,63).

2.3. DEPRESYON

Depresyon; uzun süren hüzün, ilgi ve keyif kaybı, enerji azalması, uyku veya iştah değişiklikleriyle seyreden, kişinin hem duygusal hem de bilişsel işlevlerini etkileyen yaygın bir ruhsal bozukluktur. Duygu durumundaki bu düşüklük, çoğu zaman motivasyon eksikliği, kararsızlık, suçluluk veya değersizlik hissiyle birlikte görülür. Uzun süren olgularda yaşamdan kopma, çaresizlik ya da ölüm düşünceleri ortaya çıkabilir(64) .

Zihinsel ve Ruhsal Hastalıklar Ölçütleri-5 (DSM-5) sınıflamasında majör depresif bozukluk, en az iki hafta süren belirgin bir çökkünlük ya da daha önce zevk alınan etkinliklerden tat alamama haliyle tanımlanır. Bu tabloya ek olarak beş ya da daha fazla belirti bulunur. Sıklıkla görülen bulgular arasında günün büyük kısmında süren moral bozukluğu, etkinliklere karşı ilgisizlik, iştah veya kilo dengesinde açıklanamayan değişiklikler, uyku bozukluğu (uykusuzluk ya da aşırı uyuma), hareketlerde belirgin yavaşlama veya huzursuzluk, enerji kaybı, kendini değersiz hissetme ya da aşırı suçluluk, düşünme ve karar verme güçlüğü sayılabilir. Bazı

olgularda ölümle ilgili yineleyici düşünceler veya intihar planı da görülebilir. Bu belirtiler, kişinin sosyal ve mesleki işlevselliğini belirgin biçimde azaltmalı ve başka bir tıbbi durum veya madde kullanımıyla açıklanamamalıdır (65).

Dünya genelinde depresyon, toplumun yaklaşık %3,8'ini etkileyerek 280 milyondan fazla insanın yaşam kalitesini düşürmektedir (66). Avrupa'da görülme sıklığı %2,5–10 arasında değişirken, Türkiye Ruh Sağlığı Profili çalışmasında genel toplumda %4, kadınlarda %5,4, erkeklerde %2,3 oranında bildirilmiştir (67). Kadınlardaki oran erkeklere göre yaklaşık iki kat daha fazla saptanmıştır (68).

2.3.1. Patofizyoloji

Depresyonun biyolojik pek çok faktör ile ilişkisi vardır. En sık kabul gören açıklama, serotonin, noradrenalin ve dopamin düzeylerindeki dengesizlik üzerine kurulu monoamin hipotezidir. Bu kimyasallardaki azalma, duygu durumunu düzenleyen beyin bölgelerinde ileti kaybına yol açar. Bunun yanında tiroid hormonlarının da beyinde önemli işlevleri vardır. Bu hormonlar, sinir hücrelerinin enerji kullanımını, sinaptik iletimi ve serotonin sentezini düzenler. Hormon eksikliği, özellikle limbik sistem ve prefrontal kortekste metabolik aktivitenin düşmesine neden olarak duygusal dengesizliği artırabilir (4).

Kronik stres, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini aşırı uyararak kortizol düzeylerinde artış yapmaktadır; bu da beyindeki nöronal bağlantılarda bozulmalara ve depresif belirtilerde derinleşmeye sebep olur (69). Ayrıca depresyonda bağışıklık yanıtı da etkilenir; IL-6 ve TNF-α gibi sitokinlerin artışı, sinir hücrelerinin yenilenmesini ve ileti kapasitesini zayıflatır (70).

2.3.2. Klinik Özellikler ve Risk Etmenleri

Depresyon genellikle uzun süren isteksizlik, enerji düşüklüğü, konsantrasyon bozukluğu, uyku-iştah düzensizliği, değersizlik hissi ve zaman zaman ölüm düşünceleriyle kendini gösterir. Risk oluşturulan faktörlere bakıldığında, Kadın cinsiyet, ileri yaş, ailede depresyon öyküsü, kronik hastalıklar, stresli yaşam olayları ve düşük sosyoekonomik düzey sayılmaktadır (71).

2.3.3 Depresyon ve Hipotiroidi İlişkisi

Tiroid hormonları, beyin metabolizması ve nörotransmitterlerin üretim sürecinde kritik rol alır. Bu nedenle tiroid hormon yetersizliklerinde özellikle duygu durum değişiklikleri ve bilişsel yavaşlama sık görülür (72).

Primer hipotiroidi, tiroid bezinin doğrudan işlev kaybına bağlı hormon eksikliğidir. Bu durum; yorgunluk, unutkanlık, isteksizlik, kilo artışı, soğuk intoleransı ve çökkünlük gibi belirtilerle seyreder. Bulguların çoğu depresyonla örtüştüğü için iki tablonun bir arada bulunması nadir değildir. Ayrıca primer hipotiroidi hastalarında depresyonun genellikle daha şiddetli seyrettiği ve tedaviye dirençli olabildiği bildirilmektedir (4,71). Tiroid hormon eksikliği, serotonin ve noradrenalin sentezini azaltabilir; HPA ekseni aracılığıyla stres yanıtını artırabilir. Düşük T3 düzeyleri beyinde enerji kullanımını yavaşlatarak nöronal iletiyi zayıflatır. Bu nedenle hipotiroidi, hem depresyonun oluşması için zemin oluşturabilir hem de mevcut belirtilerde artışa yol açabilir (4,69,72).

Yapılan çalışmalarda, aşikar hipotiroidisi bulunan bireylerde depresyon riskinin anlamlı ölçüde arttığı, subklinik hipotiroidi vakalarında daha seyrek görülmekle birlikte eşlik edebileceği söylenmiştir (71). Otoimmün tiroid hastalıklarında anti-TPO pozitifliğinin, depresif belirtiler ve intihar eğilimiyle ilişkili olabileceği de öne sürülmüştür (72).

Depresyon tanısı ile takip edilen hastalarda tiroid testlerinin kontrol edilmesi önerilir. Hipotiroidisi saptanan hastalarda levotiroksin tedavisiyle ruh halinin düzeldiği, tedaviye dirençli olgularda düşük doz liotironin (T3) eklenmesinin antidepresan yanıtı güçlendirdiği bildirilmiştir fakat daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (72).

Sonuç olarak depresyon ve hipotiroidinin birbiri ile ilişkisi mevcuttur. Tiroid hormon yetersizliği depresif belirtileri artırabilir; depresyon da tiroidin işleyiş mekanizmasını etkileyebilir. Buna bağlı olarak depresyon tanısı konan her hastada tiroid fonksiyonlarının incelenmesi, doğru tanı ve uygun tedavi yöntemi için fırsat yaratır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız kesitsel, tanımlayıcı ve ankete dayalı niteliktedir. Uzmanlık tez çalışması olarak yapılmıştır. Bu araştırma için 17.12.2024 tarihli 2847 karar no ile Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır.

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Araştırmamız 01.01.2025- 01.06.2025 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniğine başvuran 18 yaş üzeri, 3 ay ve daha uzun süre tedavi alıp regüle olan primer hipotiroidili ve ötiroid olan hastalarla yapıldı.

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

6 ay içerisinde Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Aile Hekimliği Polikliniklerine başvuran, herhangi bir sebeple gelen ve çalışmaya katılmayı kabul eden primer hipotiroidi tanılı, tedavi ile regüle olan yetişkin bireylerin toplam sayısı 114 olup %95 güven aralığı ile hesaplanan örneklem büyüklüğü 89 kişi olarak belirlenmiştir ve en az bu sayıya ulaşılması hedeflenmiştir.

Çalışmamıza 96 primer hipotiroidi tanılı, 101 ötiroid hasta olmak üzere toplam 197 kişi dahil edilmiştir.

3.3. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların TSH (mIU/L), sT4 (ng/dl), Gama glutamil transferaz (GGT) (U/L), Alanin Aminotransferaz (ALT) (U/L), Aspartat Aminotransferaz (AST) (U/L) ve Trigliserit (mg/dl) değerleri kaydedildi. Ayrıca poliklinik başvurusu sırasında Beck Depresyon Envanteri (BDE) skorlaması yapıldı. Hastalar sağlıklı ve primer hipotiroidi tanılı, tedavi ile regüle olan bireyler grubu olarak 2 grup oluşturularak parametreler karşılaştırıldı.

3.3.1. Araştırmanın Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Olgu Grubunda:

Dahil Edilme Kriterleri:

1. 3 ay ve daha uzun süre tedavi alıp regüle olan primer hipotiroidili bireyler
2. Çalışmaya katılmayı kabul eden kişiler
3. İletişim problemi olmayan kişiler
4. Gebe olmayan
5. 18 yaş ve üzeri

Dışlama kriterleri:

1. Regüle olmayan hipotiroidi hastaları
2. Bilinen Psikiyatrik hastalığı olanlar
3. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen kişiler
4. İletişim problemi bulunan kişiler
5. Gebe olanlar
6. 18 yaşından küçük olanlar
7. Son 3 ay içinde laboratuvar testleri olmayanlar

Kontrol Grubunda:

Dahil Etme Kriterleri:

1. Sağlam sağlıklı bireyler
2. 18 yaş ve üzeri olan
3. Gebe olmayan

Dışlama Kriterleri:

1. Herhangi bir hastalığı olan veya Tiroid karsinom ve cerrahi öyküsü olan bireyler
2. 18 yaşından küçük olan
3. Gebe olan
4. Bilinen Psikiyatrik hastalığı olanlar
5. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen kişiler
6. İletişim problemi bulunan kişiler
7. Son 3 ay içinde laboratuvar testleri olmayanlar

3.4. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarla, araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme yöntemiyle anket uygulandı. Anket, sosyodemografik özellikler, genel sağlık durumu, aile öyküsünde tiroid hastalıklarının olup olmadığı, ailede depresyon veya psikiyatrik hastalık öyküsü durumu, sigara ve alkol alışkanlıkları, beslenme alışkanlıkları, uyku düzeni ve fiziksel aktiviteye ilişkin çoktan seçmeli ve açık uçlu sorulardan oluşmaktaydı. Hastaların sonrasında antropometrik ölçümleri, tansiyon ve nabız ölçümleri yapıldı. En son olarak 21 soruluk Beck Depresyon Envanteri katılımcılara doldurmaları için verildi. Çalışmamıza katılan 3 ay ve daha uzun süre tedavi alıp regüle olan primer hipotiroidi hastalarının ve ötiroid bireylerin son 3 ay içindeki TSH, sT4, GGT, ALT, AST ve Trigliserit değeri dosya tarama yöntemi ile taranarak elde edildi. Elde edilen veriler ile Hepatik Steatoz İndeksi hesaplandı ve değerlendirildi.

3.4.1. Beck Depresyon Envanteri (BDE)

Beck Depresyon Envanteri, Beck ve çalışma arkadaşları tarafından 1961 yılında geliştirilmiş olup depresif belirtilerin şiddetini değerlendirmeye yönelik öz-bildirim esaslı bir ölçektir (73). Envanter, toplam 21 maddeden oluşmakta ve her madde 0 ile 3 arasında puanlanmaktadır. Ölçek, duygusal (2 madde), bilişsel (11 madde), davranışsal (2 madde), bedensel (5 madde) ve kişiler arası (1 madde) olmak üzere beş belirti alanını kapsamaktadır. Beck Depresyon Envanterinin hesaplaması yapılırken skorlar hem sürekli veri hem de alt kategorilerine ayrılarak istatistiksel analizde kullanılmıştır. Toplam puan aralığı 0–63'tür. Elde edilen puanlar 0–9 arasında ise depresyon bulunmadığı veya minimal düzeyde olduğu, 10–16 arasında hafif, 17–29 arasında orta, 30–63 arasında ise ağır depresyon düzeyini göstermektedir. Hesaplamada 17 ve üzeri puan alan bireylerin depresyon açısından klinik olarak anlamlı düzeyde risk taşıdığı kabul edilmektedir (74). Türk kültürüne uyarlama, geçerlik ve güvenirlik çalışması 1989 yılında Hisli tarafından 259 üniversite öğrencisi üzerinde gerçekleştirilmiş ve ölçeğin psikometrik özelliklerinin yeterli düzeyde olduğu bildirilmiştir. Cronbach Alfa iç tutarlılık katsayısı ise 0,80 olarak rapor edilmiştir (75). Çalışmamızda alınan örneklem hacmi için Cronbach Alfa katsayısı 0,84 olarak bulunmuştur.

3.4.2. Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya katılan bireylerin vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğu (cm) ve boyun çevresi (cm) ölçümleri araştırmacı tarafından alınmıştır. Ölçümler standart yöntemler uygulanarak yapılmıştır.

Vücut ağırlığı, katılımcılar giyinik, ayakkabısız olarak dijital baskül tartı kullanılarak kilogram (kg) cinsinden ölçülmüştür. Boy uzunluğu, dik duruşta, baş Frankfurt düzleminde olacak şekilde boy ölçer ile santimetre (cm) olarak belirlenmiştir. Boyun çevresi (BÇ) ölçümü ise baş dik ve gözler karşıya bakar pozisyonda iken, krikoid kartilaj altından (gırtlak altı hizası) esnek mezura ile santimetre cinsinden alınmıştır. Erkek ve kadın örneklemlerinde boyun çevresi ortalamaları belirlenmiş, elde edilen değerler doğrultusunda hastalık riski taşıyan düzeyler sınıflandırılmıştır. Yetişkin bireylerde boyun çevresinin erkeklerde 37 cm'nin, kadınlarda ise 34 cm'nin üzerinde olması, artmış hastalık riski ile ilişkilendirilmektedir (76).

Vücut Kitle İndeksi (VKİ), kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır (kg/m²). Elde edilen değerler, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenen sınıflandırmaya göre değerlendirilmiştir (77).

Tablo 3.1: Dünya Sağlık Örgütü Vücut Kitle İndeksi Sınıflandırması (77).

VKİ (kg/m²) Aralığı	**Sınıflandırma**
< 18.5	Zayıf
18.5 – 24.9	Normal
25.0 – 29.9	Fazla kilolu
30.0 – 34.9	Obez (I. derece)
35.0 – 39.9	Obez (II. derece)
≥ 40.0	Morbid obez (III. derece)

3.4.3. Tansiyon ve Nabız Ölçümleri

Katılımcıların kan basıncı ve nabız ölçümleri, araştırmacı tarafından standart bir ortamda yapılmıştır. Ölçüm öncesinde katılımcıların en az 5 dakika oturup dinlenmeleri sağlanmış, ölçüm sırasında konuşmamaları ve bacak bacak üstüne atmadan oturmaları istenmiştir.

Kan basıncı, uygun manşet genişliğine sahip otomatik bir cihazla sağ koldan, kol kalp hizasında olacak şekilde ölçülmüştür. Ölçüm öncesinde katılımcıların son 30 dakika içinde sigara içmemiş, kafein almamış veya egzersiz yapmamış olmaları dikkate alınmıştır. Ölçüm gerektiğinde iki kez tekrarlanmış, farklılık varsa üçüncü ölçüm alınarak ortalama değer kullanılmıştır. Nabız hızı da aynı oturumda cihaz tarafından belirlenmiş ve atım/dakika cinsinden kaydedilmiştir. Tüm değerler çalışmanın analizinde kullanmak üzere standart şekilde kayıt altına alınmıştır.

3.4.4. Laboratuvar Testleri

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların TSH (mIU/L), sT4 (ng/dl), GGT (U/L), ALT (U/L), AST (U/L) ve Trigliserit (mg/dl) değerleri değerlendirmeye alınmıştır. Laboratuvar verileri, SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda analiz edilen kayıtlı sonuçlardan elde edilmiştir. Tüm biyokimyasal analizler, hastanenin rutin laboratuvar prosedürleri doğrultusunda, uluslararası kalite kontrol standartlarına uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler, hastaların son 3 ay içerisindeki en güncel laboratuvar kayıtları arasından alınarak çalışma veri setine dahil edilmiştir.

3.4.5. Hepatik Steatoz İndeksi (HSI)

Hepatik Steatoz İndeksi (HSI), noninvaziv yöntemlerle karaciğer yağlanmasını öngörmek amacıyla geliştirilmiş bir skorlama sistemidir (78). Bu çalışmada HSI, serum ALT ve AST düzeyleri ile vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri kullanılarak hesaplanmıştır.

Formül şu şekilde uygulanmıştır: HSI = 8 × (ALT/AST oranı) + VKİ + 2 (kadın cinsiyet için) + 2 (diyabet varlığında)

Kadın katılımcılara 2 puan, diyabet tanısı bulunanlara ise ek 2 puan ilave edilmiştir. HSI değeri 30'un üzerinde olan bireylerde hepatik steatoz olasılığı yüksek, 30'un altında olanlarda ise düşük kabul edilmiştir (78).

3.5. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Veri IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve

yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu örneklem sayısına bağlı olarak Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Bağımsız iki grup analizlerinde, verinin normal dağılım sergilemediği durumlarda Mann Whitney U testi, verinin normal dağılım sergilediği durumlarda ise Independent-Sample T Testi kullanılmıştır. Bağımsız ikiden fazla grup analizlerinde ise, en az bir grupta örneklem sayısının 30'un altında kalmasından dolayı, non-parametrik bir test olan Kruskal Wallis H Testi tercih edilmiştir. Kruskal Wallis H testinin sonucuna göre, Dunn Testi ve Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi çalıştırılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-Kare Testi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi ve Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki, normal dağılmayan veri için Spearman Rho Korelasyon Analizi, normal dağılan veri için ise Pearson Korelasyon Analizi aracılığıyla irdelenmiştir. Beck Depresyon Envanteri skoruna etki eden faktörleri belirleyebilmek için Lineer Regresyon Analizi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 197 kişi katılmıştır. Çalışma iki temel grup ele alınarak yapılmıştır. Katılımcıların %48,7'si Primer Hipotirodi tanısı almış hastalarken, geriye kalan %51,3'lük kesim Ötiroidi kişilerden oluşmaktadır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Çalışma grupları

Değişkenler (n=197)	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
Çalışma Grupları		
Primer Hipotiroidi	96	48,7
Ötiroidi	101	51,3

4.1. ÇALIŞMA GRUPLARINA GÖRE SOSYODEMOGRAFİK VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamızda iki çalışma grubunda yer alan katılımcılara ilişkin yapılan karşılaştırmalı analiz sonuçlarına yer verilmiştir. Boy ($p<0,001$) ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ($p<0,001$) değerleri iki grupta istatistiksel açıdan anlamlı şekilde farklı bulunmuştur (Tablo 4.2). Ötirodi katılımcıların boy değerleri, Primer Hipotiroidi hastalarının ise VKİ değerleri anlamlı olarak yüksektir (Şekil 1).

Tabloda yer alan diğer sosyo-demografik ve antropometrik değişkenler ise Primer Hipotiroidi hastalarında ve Ötiroidi katılımcılarda istatistiksel açıdan benzer değer ve oranlar almıştır.

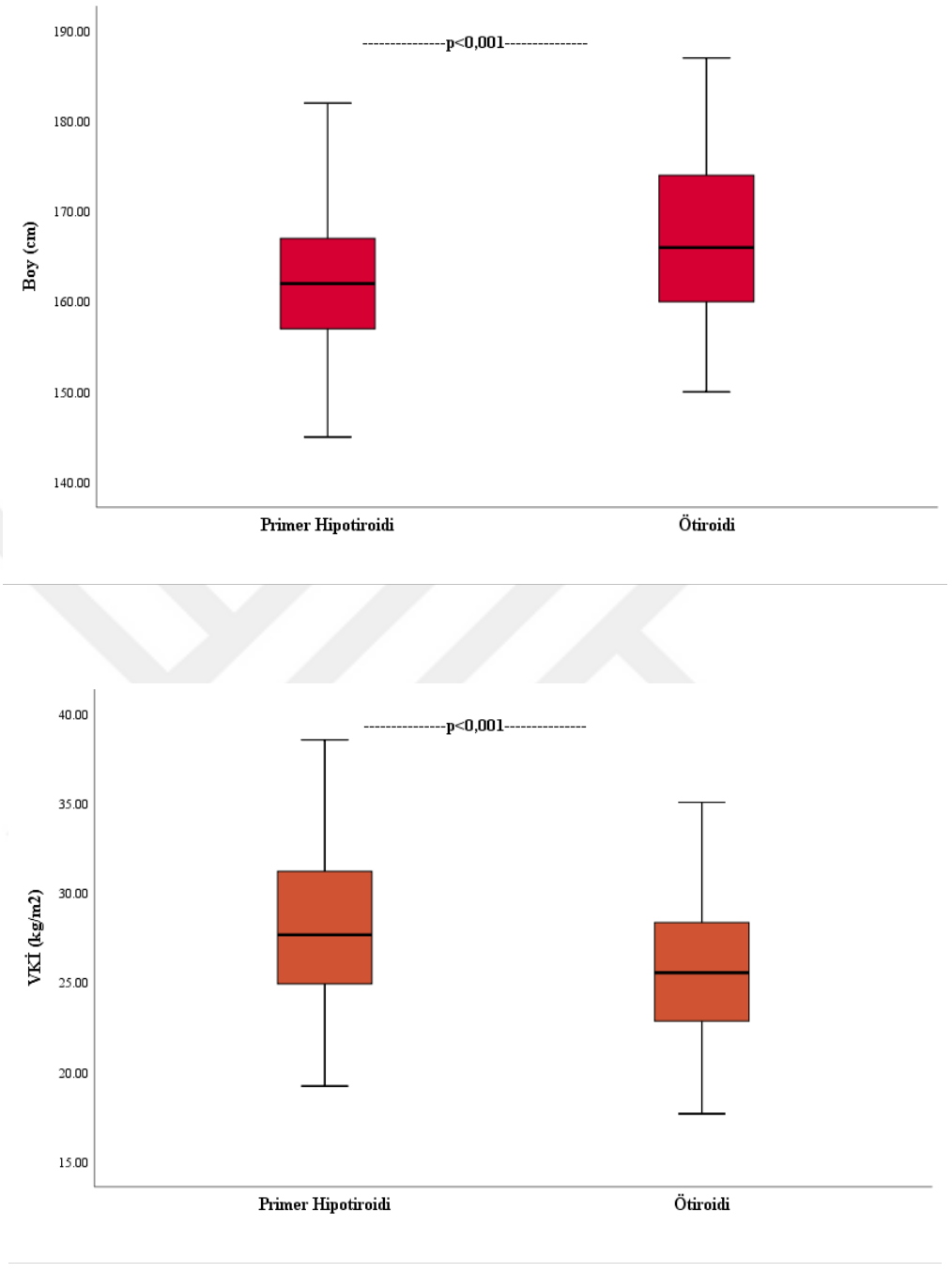
Tablo 4.2: Çalışma gruplarına göre sosyo-demografik ve antropometrik özellikler

Değişkenler	**Primer Hipotiroidi (n=96)**	**Ötiroidi (n=101)**	**p**
Yaş (Yıl)	51(43-60)	52(45-57)	0,939[μ]
Boy (cm)	162(157-167)	166(160-174)	**<0,001[μ]**
Kilo (kg)	73(64-81)	70(60-82)	0,213[μ]
VKİ (kg/m^2)	28,09±4,41	25,76±4,28	**<0,001[ł]**
Boyun Çevresi	36(34-39)	35(33-38)	0,121[μ]
Cinsiyet			0,410[*]
Erkek	19(19,8)	26(25,7)	
Kadın	77(80,2)	75(74,3)	
Eğitim Durumu			0,308[*]
Okuma yazma bilmiyorum	3(3,1)	1(1)	
İlkokul/Ortaokul	43(44,8)	35(34,7)	
Lise	24(25)	29(28,7)	
Üniversite ve Üzeri	26(27,1)	36(35,6)	
Meslek			0,114[*]
Beyaz Yaka	21(21,9)	31(30,7)	
Mavi Yaka	14(14,6)	21(20,8)	
Çalışmıyor	61(63,5)	49(48,5)	
Aylık Gelir			0,875[*]
Asgari Ücret ve Altı	50(52,1)	49(48,5)	
Asgari Ücretin İki Katından Az	18(18,8)	21(20,8)	
Asgari Ücretin İki Katı ve/veya Üzeri	28(29,2)	31(30,7)	
Medeni Hal			0,281[*]
Evli	69(71,9)	69(68,3)	
Bekar	11(11,5)	20(19,8)	
Boşanmış	8(8,3)	8(7,9)	
Dul	8(8,3)	4(4)	

[μ]Mann Whitney U Test, *Med(IQR)*

[ł]Independent Samples T Test, *Ort±SD*

[*]Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, *n(%)*.



Şekil 1: Çalışma Gruplarına Göre Boy ve Vücut Kitle İndeksi Değerleri

4.2. ÇALIŞMA GRUPLARINA GÖRE SİGARA VE ALKOL KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI, BECK DEPRESYON ENVANTERİ SKORU VE DÜZEYİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Sigara kullanımı ve alkol kullanımı iki grupta anlamlı farklılıklar göstermiştir ($p<0,05$; Tablo 4.3). Gruplar arasındaki anlamlı farklılıkların hangi alt kategorilerde olduğunu anlamak amacıyla Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır. Buna göre, sigara ve alkol kullanan kişilerin Ötiroidi grupta, sigara ve alkol kullanmayan kişilerin ise Primer Hipotiroidi hastalarında anlamlı olarak daha yüksek oranlarda olduğu anlaşılmıştır.

Tablo 4.3: Çalışma gruplarına göre sigara ve alkol kullanımı

Değişkenler	**n_1/n_2**	**Primer Hipotiroidi**	**Ötiroidi**	**p**
Sigara Kullanımı	96/101			**0,002***
Var		21(21,9)[a]	45(44,6)[b]	
Yok		63(65,6)[a]	43(42,6)[b]	
Bırakmış		12(12,5)[a]	13(12,9)[a]	
Alkol Kullanımı	96/101			**<0,001***
Var		5(5,2)[a]	27(26,7)[b]	
Yok		88(91,7)[a]	69(68,3)[b]	
Bırakmış		3(3,1)[a]	5(5)[a]	
Sigara Kullanım Miktarı (P/Y)	91			

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n(%)*. Her bir üst simge harfi ([a,b]) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

Sigara kullanım durumuna göre, Beck Depresyon Envanteri skoru ve Beck Depresyon Envanteri Düzeyleri istatistiki açıdan benzer değer ve oranlar almıştır ($p>0,05$; Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Sigara kullanım durumlarına göre Beck Depresyon Envanteri skoru ve düzeyleri

Değişkenler	Sigara Kullanım Durumu			p
	İçenler (n=66)	İçmeyenler (n=106)	Bırakanlar (n=25)	
BDE Skoru	9,5(5-15)	12(8-17)	9(6-15)	0,102[k]
BDE Düzeyi				0,152[*]
Minimal	33(50)	37(34,9)	13(52)	
Hafif	22(33,3)	41(38,7)	9(36)	
Orta	7(10,6)	25(23,6)	3(12)	
Şiddetli	4(6,1)	3(2,8)	0(0)	

[k]Kruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

[*]Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, *n(%)*

Benzer şekilde, Beck Depresyon Envanteri skoru ve Beck Depresyon Envanteri Düzeyleri Alkol kullanım durumlarına göre de istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05; Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Alkol kullanım durumlarına göre Beck Depresyon Envanteri skoru ve düzeyleri

Değişkenler	Alkol Kullanım Durumu			p
	İçenler (n=32)	İçmeyenler (n=157)	Bırakanlar (n=8)	
BDE Skoru	9(6,5-15,5)	11(7-16)	12,5(6,5-13,5)	0,653[k]
BDE Düzeyi				0,409[*]
Minimal	18(56,3)	62(39,5)	3(37,5)	
Hafif	8(25)	59(37,6)	5(62,5)	
Orta	5(15,6)	30(19,1)	0(0)	
Şiddetli	1(3,1)	6(3,8)	0(0)	

[k]Kruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

[*]Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, *n(%)*.

4.3. ÇALIŞMA GRUPLARINA GÖRE EGZERSİZ, UYKU VE BESLENME BİLGİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Egzersiz alışkanlığı parametresi iki grup arasında anlamlı şekilde farklılaşırken (p=0,009), uyku düzeni (p=0,524) ve beslenme alışkanlığı (p=0,772) parametreleri çalışma gruplarında istatistiksel açıdan benzer oranlar almıştır. Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, hiç egzersiz yapmayan kişilerin Primer Hipotiroidi hastalarında, Ötiroidi kişilere göre anlamlı olarak yüksek oranda olduğunu ortaya koymuştur. Düzenli egzersiz yapanların oranı iki grupta benzerken, ara sıra egzersiz yapanların oranı ise Ötiroidi kişilerde anlamlı olarak yüksektir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Çalışma gruplarına göre egzersiz, uyku ve beslenme bilgileri

Değişkenler	**Primer Hipotiroidi (n=96)**	**Ötiroidi (n=101)**	**p***
Egzersiz Alışkanlığı			**0,009**
Düzenli	17(17,7)[a]	13(12,9)[a]	
Ara Sıra	40(41,7)[a]	64(63,4)[b]	
Hiç	39(40,6)[a]	24(23,8)[b]	
Uyku Düzeni			0,524
Düzenli ve Yeterli	48(50)	55(54,5)	
Düzensiz	37(38,5)	39(38,6)	
Yetersiz	11(11,5)	7(6,9)	
Beslenme Alışkanlığı			0,772
Düzenli ve Sağlıklı	62(64,6)	61(60,4)	
Düzenli Ama Sağlıksız	23(24)	29(28,7)	
Düzensiz ve Sağlıksız	11(11,5)	11(10,9)	

*Pearson Ki-Kare Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n(%)*.

Her bir üst simge harfi ([a,b]) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

4.4. ÇALIŞMA GRUPLARINA GÖRE AİLEDE HASTALIK ÖYKÜSÜNÜN KARŞILAŞTIRILMASI

Ailede Tiroid Öyküsü olan kişilerin Primer Hipotiroidi hastalarından oluşan grupta anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu anlaşılmıştır (p<0,001). Ötiroidi kişilerin ailesinde ise Tiroid öyküsü olmamasına ilişkin oran anlamlı olarak

yüksektir. Tablo 4.7'de görülen bir diğer parametre olan ailede depresyon veya psikiyatrik hastalık öyküsü varlığı ise iki çalışma grubunda benzer oranlar almıştır. Primer Hipotiroidi hastalarında %33,3 olan bu oran, Ötrioidi kişilerde %33,7 olarak gerçekleşmiştir.

Tablo 4.7: Çalışma gruplarına göre ailede hastalık öyküsü

Değişkenler	**Primer Hipotiroidi (n=96)**	**Ötiroidi (n=101)**	**p**
Ailede Tiroid Öyküsü			**<0,001**
Yok	34(35,4)[a]	70(69,3)[b]	
Var	53(55,2)[a]	25(24,8)[b]	
Bilinmiyor	9(9,4)[a]	6(5,9)[a]	
Ailede Depresyon veya Psikiyatrik Hastalık Öyküsü			0,135
Yok	56(58,3)	65(64,4)	
Var	32(33,3)	34(33,7)	
Bilinmiyor	8(8,3)	2(2)	

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n(%)*.
Her bir üst simge harfi ([a,b]) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

4.5. ÇALIŞMA GRUPLARINA GÖRE BECK DEPRESYON ENVANTERİ SKORU VE DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Primer Hipotiroidi hastalarının Beck Depresyon Envanteri (BDE) skoru, Ötiroidi kişilerin aldığı skora göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksektir (p<0,001; Tablo 4.8; Şekil 2). BDE skoruna göre yapılan BDE Düzeyleri parametresinde de iki grup arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır (p<0,001). İleri analiz sonuçlarına göre, Ötiroidi grubunda "Minimal Depresyon" düzeyinde olan kişiler, Primer Hipotiroidi grubunda ise "Orta Depresyon" düzeyinde olan kişiler istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek oranlarda yer almıştır.

Tablo 4.8: Çalışma gruplarına göre Beck Depresyon Envanteri (BDE) bilgileri

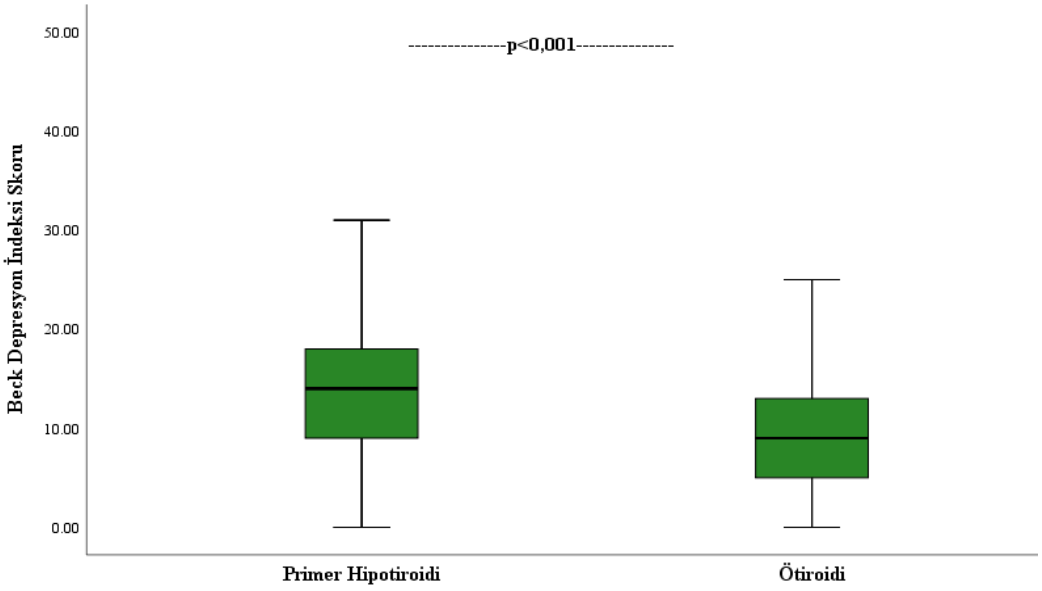
Değişkenler	Primer Hipotiroidi (n=96)	Ötiroidi (n=101)	p
BDE Toplam Skoru	14(9-18)	9(5-13)	**<0,001**[μ]
BDE Düzeyi			**<0,001**[*]
Minimal	25(26)[a]	58(57,4)[b]	
Hafif	41(42,7)[a]	31(30,7)[a]	
Orta	25(26)[a]	10(9,9)[b]	
Şiddetli	5(5,2)[a]	2(2)[a]	

[μ]Mann Whitney U Test, *Med(IQR)*

[ł]Independent Samples T Test, *Ort±SD*

[*]Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n(%)*.

Her bir üst simge harfi ([a,b]) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.



Şekil 2: Çalışma Gruplarına Göre Beck Depresyon Envanteri (BDE)

4.6. ÇALIŞMA GRUPLARINA GÖRE TSH, T4, TANSİYON, NABIZ VE LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tiroid Fonksiyon Testlerinden TSH (p=0,004) iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı şekilde farklılaşırken, T4 (p=0,287) iki grupta benzer değerler almıştır. Primer Hipotiroidi hastalarının TSH değeri, Ötiroidi kişilere göre anlamlı olarak yüksektir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Çalışma gruplarına göre tiroid fonksiyon test sonuçları

Değişkenler (n=197)	Primer Hipotiroidi (n=96)	Ötiroidi (n=101)	p[ł]
TSH (mIU/L)	2,74±1,3	2,25±1	**0,004**
T4 (ng/dL)	0,99±0,22	1,02±0,22	0,287

[ł]Independent Samples T Test, *Ort±SD*

Primer Hipotiroidi hastalarının Sistolik Tansiyon değerleri, Ötiroidi kişilerin değerlerine göre istatistiki açıdan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,009; Tablo 4.10). Diyastolik Tansiyon (p=0,727) ve Nabız (p=0,563) değerleri ise çalışma gruplarında benzerdir.

Tablo 4.10: Çalışma gruplarına göre tansiyon ve nabız bilgileri

Değişkenler (n=197)	Primer Hipotiroidi (n=96)	Ötiroidi (n=101)	p[µ]
Sistolik Tansiyon (mmHg)	125(110-130)	120(110-125)	**0,009**
Diyastolik Tansiyon (mmHg)	77(70-85)	80(70-82)	0,727
Nabız	78(71-83)	76(71-83)	0,563

[µ]Mann Whitney U Test, *Med(IQR)*

Laboratuvar parametreleri arasında iki grupta istatistiksel açıdan anlamlı farklılıkların görüldüğü parametreler AST (p=0,010) ve Trigliserid (p<0,001) olmuştur (Tablo 4.11). Ötiroidi kişilerde AST değerinin, Primer Hipotiroidi hastalarında ise Trigliserid değerlerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmektedir.

Tablo 4.11: Çalışma gruplarına göre laboratuvar parametreleri

Değişkenler (n=197)	Primer Hipotiroidi (n=96)	Ötiroidi (n=101)	p[µ]
GGT (U/L)	17(13-27)	21(14-35)	0,148
ALT (U/L)	19(14-24,5)	20(15-32)	0,141
AST (U/L)	19(16-25)	22(18-31)	**0,010**
Trigliserid (mg/dl)	128,5(94,5-194)	100(79-143)	**<0,001**

[µ]Mann Whitney U Test, *Med(IQR)*

4.7. ÇALIŞMA GRUPLARINDA BECK DEPRESYON ENVANTERİ İLE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜM, TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE HEPATİK STEATOZ İNDEKSİ (HSI) DEĞERİ ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZLERİ

Tablo 4.12'de her iki çalışma grubunda depresyon ölçeği ve antropometrik ölçümlerin arasındaki korelasyon incelenmiştir. Her iki çalışma grubunda da, Beck Depresyon Envanteri skoru ile Antropometrik Ölçümler arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.12: Antropometrik ölçümler ile Beck Depresyon Envanteri arasındaki korelasyon analizi

			Antropometrik Ölçümler	
			VKİ	**Boyun Çevresi**
Primer Hipotiroidi	**Beck Depresyon Envanteri**	r	0,174	0,179
		p	0,090	0,081
Ötiroidi	**Beck Depresyon Envanteri**	r	-0,085	0,027
		p	0,396	0,791

[Ş]Spearman Rho Korelasyon Analizi.

Beck Depresyon Envanteri skoru ile Tiroid Fonksiyon Testi sonuçları arasında da, yine her iki çalışma grubunda, istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktur (p>0,05; Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Tiroid fonksiyon test sonuçları ile Beck Depresyon Envanteri arasındaki korelasyon analizi

			Tiroid Fonksiyon Testleri	
			TSH	**T4**
Primer Hipotiroidi	**Beck Depresyon Envanteri**	r	0,143	0,008
		p[P]	0,166	0,940
Ötiroidi	**Beck Depresyon Envanteri**	r	0,139	0,034
		p[Ş]	0,167	0,737

[P]Pearson Korelasyon Analizi.

[Ş]Spearman Rho Korelasyon Analizi.

Primer Hipotiroidi ve Ötiroidi çalışma gruplarında Beck Depresyon Envanteri skoru ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı görülen bir diğer parametre Hepatik Steatoz İndeksi (HSI) olmuştur (Tablo 4.14; p>0,05).

Tablo 4.14: Hepatik Steatoz İndeksi (HSI) bilgileri ile Beck Depresyon Envanteri arasındaki korelasyon analizi

			HSI
Primer Hipotiroidi	**Beck Depresyon Envanteri**	r	0,135
		p	0,190
Ötiroidi	**Beck Depresyon Envanteri**	r	-0,077
		p	0,444

[S]Spearman Rho Korelasyon Analizi.

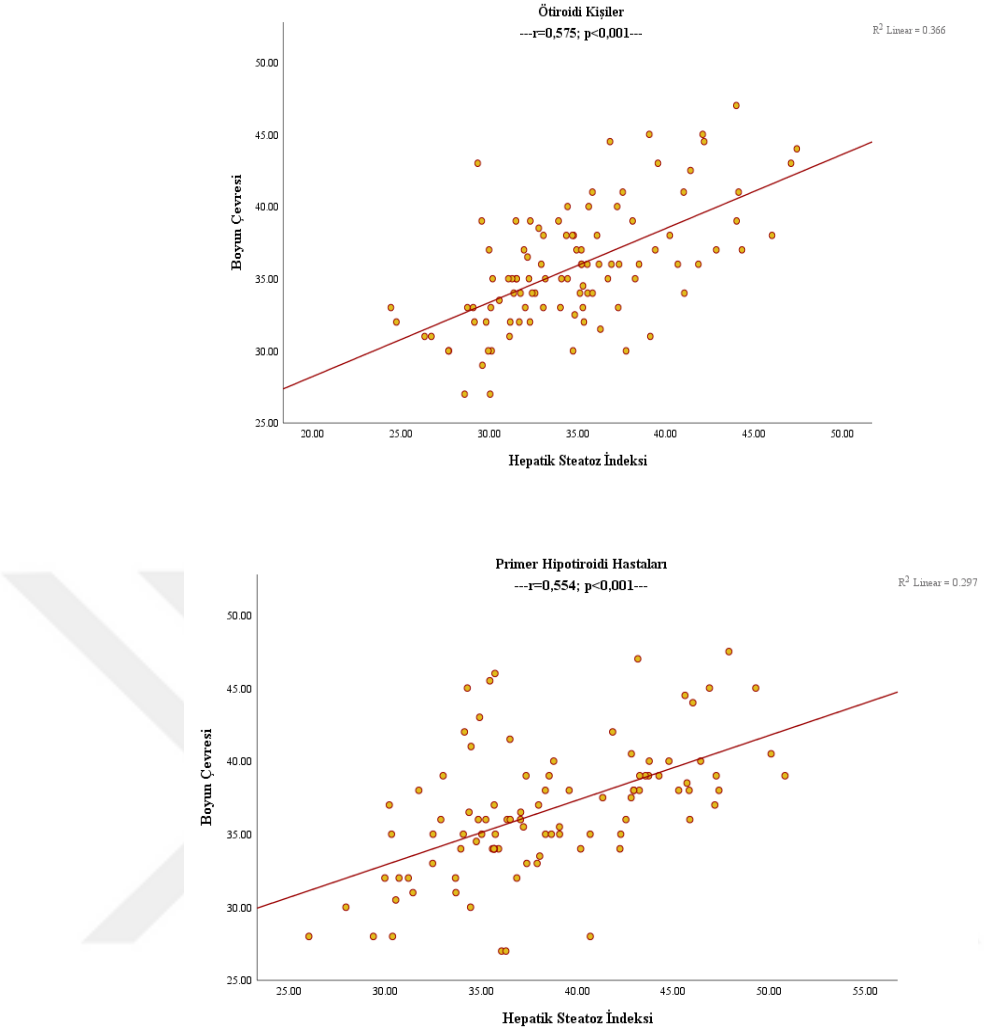
4.8. HEPATİK STEATOZ İNDEKSİ DEĞERİ VE BOYUN ÇEVRESİNİN KORELASYON ANALİZİ

Hepatik Steatoz İndeksi (HSI) değerleri ile Boyun Çevresi değerleri arasında hem Primer Hipotiroidi (r=0,554; p<0,001) hem de Ötiroidi kişilerde (r=0,575; p<0,001) istatistiki açıdan anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Her iki ilişki pozitif yönlü ve orta düzeyli ilişkilerdir. Başka bir ifadeyle, her iki grupta Boyun Çevresi değerleri arttığında, HSI değerleri de anlamlı şekilde yükselmektedir (Tablo 4.15; Şekil 3).

Tablo 4.15: Hepatik Steatoz İndeksi (HSI) bilgileri ile boyun çevresi arasındaki korelasyon analizi

			HSI
Primer Hipotiroidi	**Boyun Çevresi**	r	**0,554**
		p	**<0,001**
Ötiroidi	**Boyun Çevresi**	r	**0,575**
		p	**<0,001**

[S]Spearman Rho Korelasyon Analizi.



Şekil 3: Hepatik Steatoz İndeksi (HSI) Bilgileri ile Boyun Çevresi Arasındaki Korelasyon Eğrileri

4.9. ÇALIŞMA GRUPLARINDA HEPATİK STEATOZ İNDEKSİ (HSI) GRUPLARINA GÖRE TİROİD FONKSİYON TEST DEĞERLERİ VE BECK DEPRESYON DÜZEYLERİNİN ANALİZİ

Çalışmanın bu bölümünde Hepatik Steatoz İndeksi Düzeylerine göre yapılan bazı karşılaştırmalı analizlerin sonuçlarına yer verilecektir. Tablo 4.16'da görülen sonuçlar, Primer Hipotiroidi hastalarında HSI Düzeylerine göre Tiroid Fonksiyon Test sonuçlarının istatistiksel açıdan benzer değerlerde, Beck Depresyon Düzeylerinin ise benzer oranlarda olduğunu ortaya koymuştur.

Tablo 4.16: Primer hipotiroidi hastalarında HSI gruplarına göre tiroid fonksiyon test sonuçları ve Beck Depresyon Düzeyleri

Değişkenler	Hepatik Steatoz İndeksi Düzeyleri			p
	Düşük (n=4)	Orta (n=35)	Yüksek (n=57)	
TSH (mIU/L)	2,8(2,29-4,11)	2,79(1,91-3,9)	2,5(1,5-3,67)	0,671[ǩ]
T4 (ng/dL)	0,95(0,85-1,14)	0,95(0,83-1,09)	1(0,87-1,25)	0,460[ǩ]
BDE Düzeyi				0,655[*]
Minimal	2(50)	10(28,6)	13(22,8)	
Hafif	1(25)	17(48,6)	23(40,4)	
Orta	1(25)	6(17,1)	18(31,6)	
Şiddetli	0(0)	2(5,7)	3(5,3)	

[ǩ]Kruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

[*]Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, *n(%)*.

Aynı analiz Ötiroidi kişiler için de tekrarlanmış ve analiz sonuçları Tablo 4.17'de sunulmuştur. Ötiroidi kişilerde HSI Düzeylerine göre T4 değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar saptanmıştır (p=0,015). Söz konusu farklılığın hangi düzeyler arasında olduğunu anlamak amacıyla Dunn Testi ve Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi uygulanmıştır. Buna göre, HSI düzeyi düşük olan Ötiroidi kişilerde T4 değerleri, HSI düzeyi orta ve yüksek olan Ötiroidi kişilere göre anlamlı olarak yüksektir.

Tablo 4.17: Ötiroidi hastalarda HSI gruplarına göre tiroid fonksiyon test sonuçları ve Beck Depresyon Düzeyleri

Değişkenler	Hepatik Steatoz İndeksi Düzeyleri			p
	Düşük (n=16)	Orta (n=51)	Yüksek (n=34)	
TSH (mIU/L)	2(1,33-2,92)	2,3(1,41-2,97)	2,4(1,32-2,9)	0,873[ǩ]
T4 (ng/dL)	1,18(0,96-1,28)	1,03(0,89-1,28)	0,93(0,86-1,04)	**0,015[ǩ]**
Post-Hoc Analizi	Düşük-Orta (p>0,999), Düşük-Yüksek (**p=0,038**), Orta-Yüksek (**p=0,049**)			
BDE Düzeyi				0,430[*]
Minimal	7(43,8)	31(60,8)	20(58,8)	
Hafif	7(43,8)	14(27,5)	10(29,4)	
Orta	2(12,5)	6(11,8)	2(5,9)	
Şiddetli	0(0)	0(0)	2(5,9)	

[ǩ]Kruskal-Wallis H Test, Dunn Testi, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *Med(IQR)*

[*]Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, *n(%)*

4.10. PRİMER HİPOTİROİDİ HASTALARININ HASTALIK BİLGİLERİ

Tablo 4.18'de Primer Hipotiroidi tanısı alan hastaların söz konusu hastalıklarına ilişkin bilgiler verilmiştir. Buna göre, 1 ile 45 yıl arasında değişen hastalık süresi ortalaması 9,23±7,29 yıldır. Hastaların %89,6'sı her gün düzenli ilaç kullandıklarını, %96,9'su ilaçlarını sabahları aç karnına aldıklarını ve %67,7'si kan tetkiki zamanında ilaç kullanmadıklarını ifade etmişlerdir.

Tablo 4.18: Hipotiroidi hastalık bilgileri

Değişkenler (n=96)	**Ort±SS**	**Med(IQR)**	**Min-Max**
Hipotiroidi Hastalık Süresi (Yıl)	9,23±7,29	7(4-11)	1-45
	Sayı (n)	**Yüzde (%)**	
İlaç Kullanımı			
Evet, Her Gün	86	89,6	
Haftada Birkaç Gün	5	5,2	
Nadiren	5	5,2	
İlaç Kullanım Zamanı			
Sabah Aç	93	96,9	
Sabah Tok	2	2,1	
Öğlen Tok	1	1,0	
Kan Tetkiki Zamanında İlaç Kullanımı			
Yok	65	67,7	
Var	31	32,3	

Primer Hipotiroidi tanısı alan hastaların %61,5'inde bu hastalık dışında 1 ile 6 arasında değişen sayıda ve ortalama 2,02±1,15 adet kronik hastalığı olduğu anlaşılmaktadır. Bu hastalarda en sık görülen kronik hastalıklar %69,5 ile Hipertansiyon ve %50,8 ile Diyabetes Mellitus (DM) olmuştur. Kalp Damar Hastalığı tanısı alan hastaların oranı %27,1 iken Tablo 4.19'da yer alan diğer hastalıklar %6,8 ile %22 arasında değişen oranlara sahiptir.

Tablo 4.19: Kronik hastalık bilgileri

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Kronik Hastalık Varlığı	96			
Yok		37	38,5	
Var		59	61,5	
Kronik Hastalık Türleri	59			
DM		30	50,8	
Hipertansiyon		41	69,5	
Eklem ve Kas Hastalığı		4	6,8	
Solunum Yolları Hastalıkları		7	11,9	
Anemi		9	15,3	
Kalp Damar Hastalığı		16	27,1	
Diğer		13	22,0	
		Ort±SS	**Med(IQR)**	**Min-Max**
Kronik Hastalık Sayısı	59	2,02±1,15	2(1-3)	1-6

4.11. PRİMER HİPOTİROİDİ HASTALARININ İLAÇ BİLGİLERİ

Primer Hipotiroidi hastalarının en sık kullandıkları ilaç grupları ACEİ veya ARB (%35,4), Antidiyabetik İlaçlar (%31,3) ve Diüretikler (%21,9) olmuştur. Tabloda yer alan diğer ilaç grupları ise %2,1 ile %10,4 arasında değişen kullanım sıklıklarına sahiptir (Tablo 4.20).

Tablo 4.20: İlaç bilgileri

Değişkenler (n=96)	Sayı (n)	Yüzde (%)
İlaç Bilgileri		
Antidiyabetik İlaçlar	30	31,3
ACEİ veya ARB	34	35,4
Kalsiyum Kanal Blokörü	9	9,4
Diüretikler	21	21,9
Beta Blokörler	10	10,4
İnhale Kortikosteroidler	2	2,1
Lipid Düşürücüler	9	9,4
Vitamin ve Mineral Desteği	5	5,2
Oral Demir Replasmanı	8	8,3

4.12. BECK DEPRESYON ENVANTERİNİN HASTALIK SÜRESİ, KRONİK HASTALIK VARLIĞI VE SAYISI İLE ANALİZİ

Primer Hipotiroidi hastalarının hastalık süreleri ile Beck Depresyon Envanteri skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (r=0,067; p=0,518; Tablo 4.21).

Tablo 4.21: Hastalık süresi ile Beck Depresyon Envanteri skoru arasındaki korelasyon analizi

		Hastalık Süresi
Beck Depresyon Envanteri Skoru	r	0,067
	p	0,518

[S]Spearman Rho Korelasyon Analizi.

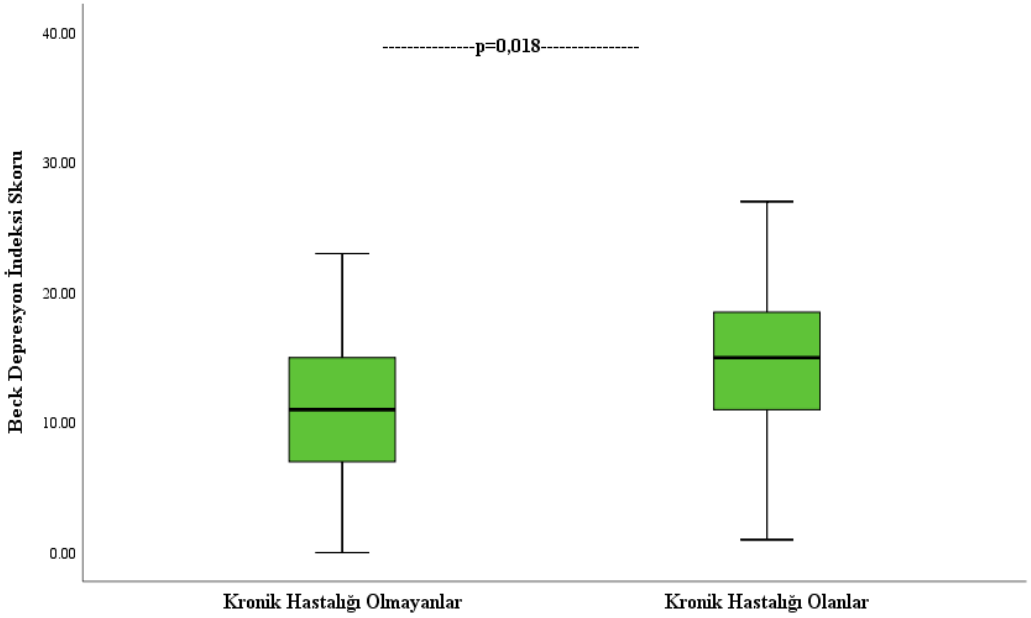
Kronik hastalığı olan Primer Hipotiroidi hastalarının Beck Depresyon Envanteri skoru, kronik hastalığı olmayan Primer Hipotiroidi hastalarına göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,018; Tablo 4.22, Şekil 4). Beck Depresyon Envanteri Düzeyleri ise Kronik Hastalık varlığına göre herhangi bir anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,101).

Tablo 4.22: Kronik hastalık varlığına göre Beck Depresyon Envanteri Skoru ve Düzeyleri

Değişkenler	**Kronik Hastalık Varlığı**		**p**
	Yok (n=37)	**Var (n=59)**	
BDE Skoru	11,73±6,66	15,24±7,17	**0,018[İ]**
BDE Düzeyi			0,101[*]
Minimal	14(37,8)	11(18,6)	
Hafif	16(43,2)	25(42,4)	
Orta	6(16,2)	19(32,2)	
Şiddetli	1(2,7)	4(6,8)	

[İ]Independent Samples T Test, *Ort±SD*

[*]Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, *n(%)*.



Şekil 4: Kronik Hastalık Varlığına Göre Beck Depresyon Envanteri Skoru

Beck Depresyon Envanteri ile Kronik Hastalık Sayısı arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (r=0,175; p=0,186; Tablo 4.23).

Tablo 4.23: Kronik hastalık sayısı ile Beck Depresyon Envanteri arasındaki korelasyon analizi

		Hastalık Süresi
Beck Depresyon Envanteri	r	0,175
	p	0,186

[S]Spearman Rho Korelasyon Analizi.

4.13. BECK DEPRESYON ENVANTERİ SKORUNA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Beck Depresyon Envanteri skoruna etki eden faktörler Lineer Regresyon analizi ile incelenmiştir. Analiz sonuçları Tablo 4.24'de görülmektedir. Beck Depresyon Envanteri skoru üzerinde medeni durum (p=0,027), egzersiz yapmama (p=0,004), düzenli ve yeterli uyku (p<0,001), düzenli ve sağlıklı beslenme (p<0,001), ailede depresyon veya psikiyatrik hastası öyküsü (p=0,004), kronik hastalık varlığı (p=0,018), TSH (p=0,024), Sistolik Tansiyon (p=0,010), Diyastolik Tansiyon

(p=0,022), Trigliserid (p=0,014), daha az yiyerek kilo verme çabası (p=0,045) ve HSI toplam skoru (p=0,035) anlamlı etkiye sahiptir.

Kişinin evli olmaması durumunda Beck Depresyon Envanteri skoru 0,158 birim azalmaktadır. Beck Depresyon Envanteri skoru egzersiz yapmayanlarda 0,202 birim artarken; düzenli ve yeterli uykusu olanlarda 0,310 birim ve düzenli ve sağlıklı beslenme alışkanlığı olanlarda 0,251 birim azalmaktadır. Ailede depresyon veya psikiyatrik bir hastalık öyküsü kişilerde 0,212 birim artan Beck Depresyon Envanteri skoru, kronik hastalık varlığında ise 0,240 birim artmaktadır. Beck Depresyon Envanteri skoru TSH 1 birim arttığında 0,161 birim, Sistolik Tansiyon 1 birim arttığında 0,183 birim, Diyastolik Tansiyon 1 birim arttığında 0,164 birim ve Trigliserid 1 birim arttığında 0,174 birim artış göstermektedir. Daha az yemek yiyerek kilo verme çabasında olmayan kişilerde Beck Depresyon Envanteri skorunun 0,143 puan düştüğü anlaşılmıştır. Son olarak, HSI toplam skoru 1 birim arttığında Beck Depresyon Envanteri skorunda 0,151 birimlik bir artış görülmektedir.

Tablo 4.24: Beck Depresyon Envanteri skoruna etki eden faktörler

Değişkenler	Standardize olmayan ß	ß	t	p[Ł]	%95GA	
Yaş (Yıl)	0,016	0,027	0,382	0,703	-0,067	0,100
VKİ (kg/m^2)	0,227	0,135	1,897	0,059	-0,009	0,462
Boyun Çevresi	0,174	0,100	1,404	0,162	-0,071	0,419
Cinsiyet (Erkek)	0,515	0,029	0,401	0,689	-2,018	3,048
Eğitim Durumu (Üniversite ve Üstü)	-1,568	-0,097	-1,356	0,177	-3,848	0,712
Meslek Sahibi Olmama	0,794	0,052	0,732	0,465	-1,345	2,933
Gelir (Asgari Ücret ve Altı)	1,639	0,109	1,528	0,128	-0,476	3,754
Medeni Durum (Evli)	**-2,590**	**-0,158**	**-2,227**	**0,027**	**-4,884**	**-0,297**
Sigara Kullanımı	-0,817	-0,051	-0,716	0,475	-3,068	1,434
Alkol Kullanımı	-0,891	-0,044	-0,610	0,543	-3,772	1,991
Egzersiz Yapmama	**3,263**	**0,202**	**2,881**	**0,004**	**1,029**	**5,497**
Düzenli ve Yeterli Uyku	**-4,670**	**-0,310**	**-4,548**	**<0,001**	**-6,695**	**-2,645**
Düzenli ve Sağlıklı Beslenme	**-3,911**	**-0,251**	**-3,628**	**<0,001**	**-6,037**	**-1,785**
Ailede Tiroid Öyküsü Varlığı	1,737	0,121	1,630	0,105	-0,365	3,840
Ailede Depresyon/Psikiyatrik Hastalık Öyküsü Varlığı	**3,310**	**0,212**	**2,957**	**0,004**	**1,101**	**5,518**
Hipotiroid Hastalık Süresi (Yıl)	0,078	0,080	0,779	0,438	-0,122	0,279
Düzenli İlaç Kullanımı	-1,579	-0,068	-0,659	0,511	-6,335	3,177
Kan Tetkiki Zamanında İlaç Kullanımı	2,075	0,136	1,335	0,185	-1,010	5,160
Kronik Hastalık Varlığı	**3,508**	**0,240**	**2,398**	**0,018**	**0,603**	**6,412**
DM Varlığı	0,467	0,033	0,248	0,805	-3,301	4,234
Hipertansiyon Varlığı	0,501	0,032	0,245	0,807	-3,589	4,592
Eklem ve Kas Hastalığı Varlığı	2,964	0,105	0,796	0,429	-4,491	10,419
Solunum Yolları Hastalığı Varlığı	2,000	0,091	0,690	0,493	-3,804	7,804
Anemi Varlığı	4,178	0,211	1,633	0,108	-0,945	9,301
Kalp Damar Hastalığı Varlığı	1,990	0,125	0,947	0,347	-2,216	6,196
Kronik Hastalık Sayısı	1,101	0,177	1,358	0,180	-0,523	2,725
Antidiyabetik İlaç Kullanımı	1,088	0,071	0,689	0,492	-2,046	4,222
ACEİ veya ARB Kullanımı	1,088	0,073	0,712	0,478	-1,948	4,125
Kalsiyum Kanal Blokörü Kullanımı	1,843	0,076	0,735	0,464	-3,139	6,824
Diüretik Kullanımı	0,634	0,037	0,358	0,721	-2,886	4,154
Beta Blokör Kullanımı	-1,435	-0,062	-0,599	0,551	-6,193	3,323
İnhale Kortikosteroid Kullanımı	-6,011	-0,121	-1,179	0,241	-16,132	4,110
Lipid Düşürücü Kullanımı	-0,241	-0,010	-0,096	0,924	-5,237	4,754
Vitamin ve Minarel Kullanımı	0,332	0,010	0,101	0,920	-6,221	6,885
Oral Demir Replasmanı Kullanımı	2,580	0,100	0,977	0,331	-2,663	7,822
TSH (mIU/L)	**1,030**	**0,161**	**2,276**	**0,024**	**0,137**	**1,924**
T4 (ng/dL)	0,007	0,000	0,003	0,998	-4,890	4,904
Sistolik Tansiyon (mmHg)	**0,105**	**0,183**	**2,606**	**0,010**	**0,026**	**0,185**
Diyastolik Tansiyon (mmHg)	**0,134**	**0,164**	**2,314**	**0,022**	**0,020**	**0,247**
Nabız	0,048	0,058	0,811	0,418	-0,069	0,165
GGT	0,026	0,066	0,928	0,354	-0,029	0,082
ALT	0,028	0,050	0,694	0,488	-0,051	0,107
AST	0,007	0,012	0,165	0,869	-0,081	0,096
Trigliserid	**0,019**	**0,174**	**2,470**	**0,014**	**0,004**	**0,034**
Daha Az Yemek Yiyerek Kilo Verme Çabası Varlığı	**-2,314**	**-0,143**	**-2,022**	**0,045**	**-4,572**	**-0,057**
HSİ Toplam Skoru	**0,207**	**0,151**	**2,128**	**0,035**	**0,015**	**0,398**

[Ł]Lineer Regresyon Analizi

5. TARTIŞMA

Hipotiroidi ile depresyon arasındaki ilişki uzun süredir bilinen ve birçok çalışmada ele alınan bir konudur (7,71). Tiroid hormonlarının beyindeki kimyasal iletim ve duygu durum üzerindeki etkileri, bu iki tablonun sıklıkla birlikte görülmesinde önemli bir rol oynamaktadır (63,79). Bizim çalışmamızda, primer hipotiroidi tanısı almış ve tedaviyle ötiroid duruma gelmiş bireylerle, tiroid fonksiyonları normal olan bireylerin depresyon düzeyleri karşılaştırılmıştır. Böylece, hormon düzeyleri normale dönmüş olsa da hipotiroidi öyküsüne sahip bireylerde depresif belirtilerin sürüp sürmediği araştırılmıştır. Çalışmamız bu yönüyle hem hasta hem de kontrol grubunu birlikte ele alarak hipotiroidi ve depresyon ilişkisinin daha bütüncül bir değerlendirmesini sunmaktadır.

Çalışmamıza 197 kişi dahil edilmiştir. Katılımcıların 96'sı vaka grubunu, 101'i de kontrol grubunu oluşturmaktadır. Çalışmamıza katılan bireylerin yaş ortalaması 50,6 ± 12,7 yıl olup, örneklem genel olarak orta yaş grubunu temsil etmektedir. Bu yaş dağılımı, hipotiroidi prevalansının orta ve ileri yaşlarda arttığını bildiren literatürle uyumludur. Engum ve arkadaşları, Norveç'te yaptıkları toplum temelli çalışmada 45 yaş üzeri kadınlarda tiroid fonksiyon bozukluklarının daha sık görüldüğünü belirtmiştir (80). Benzer şekilde Ittermann ve arkadaşları, ileri yaş grubunda tiroid hastalıklarının genel popülasyona göre daha yaygın olduğunu göstermiştir (81).

Çalışmamızda katılımcıların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır (%77,2). Vaka grubunda bu oran %80,2'ye, kontrol grubunda ise %74,3'e ulaşmıştır. Bu dağılım, hipotiroidinin kadınlarda erkeklere göre belirgin biçimde daha sık görüldüğünü ortaya koyan literatürle paralellik göstermektedir. Nitekim Hollowell ve arkadaşları, NHANES III çalışmasında kadınlarda hipotiroidi prevalansının erkeklerden 5 ila 8 kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir (33).

Eğitim düzeyine bakıldığında, katılımcıların yaklaşık %40'ı ilkokul veya ortaokul mezunudur. Bu durum, düşük eğitim düzeyi ile depresyon arasında ilişki bildiren çok sayıda çalışma ile uyumlu bir profil çizmektedir. Örneğin, büyük bir meta-analizde her ek eğitim yılı depresyon riskini azaltıcı etki göstermiştir (82). ABD kaynaklı epidemiyolojik çalışmalarda da düşük eğitim düzeyiyle depresyon arasında anlamlı bağlantılar tespit edilmiştir (83). Öte yandan, bazı göçmen topluluklarda

eğitim düzeyi ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (84).Bu da sosyokültürel bağlamların etkisini düşündürmektedir. Çalışmamızda da katılımcıların büyük bölümünün düşük veya orta eğitim seviyesinde olması, sosyodemografik kırılganlığı yansıtan bir profil sunar.

Çalışmamızda primer hipotiroidi grubunda ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 28,09 ± 4,41 kg/m², ötiroid grupta ise 25,76 ± 4,28 kg/m² olarak saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Bu bulgu, hipotiroidi hastalarında kilo artışının metabolik yavaşlama, bazal enerji tüketiminin azalması ve sıvı retansiyonu gibi fizyolojik mekanizmalarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Hipotiroidi grubunda VKİ'nin ötiroid gruba göre daha yüksek bulunması, literatürde tiroid işlev bozuklukları ile vücut ağırlığı/obezite arasındaki ilişkiye dair bulgularla genel olarak uyumludur (85–87). Bununla birlikte büyük ölçekli bazı çalışmalar, bu ilişkinin yönü ve cinsiyete göre farklılaşabildiğini de göstermektedir: Örneğin Çin'den yaklaşık 13 bin erişkinin dâhil edildiği bir kesitsel analizde VKİ ile subklinik hipotiroidi arasında kadınlarda anlamlı ilişki saptanmazken, erkeklerde daha yüksek VKİ'nin hipotiroidi olasılığıyla ters yönde ilişkili olduğu bildirilmiştir (88). Dolayısıyla VKİ ve tiroid bozuklukları ilişkisi etnik farklılıklar ve örneklem büyüklüğünün değişkenliğine bağlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Boyun çevresi ölçümleri değerlendirildiğinde, hipotiroidi grubunda medyan 36 cm, ötiroid grupta ise 35 cm olarak bulunmuş; fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,121$). Bu sonuç, her iki grubun da benzer düzeyde santral yağ dağılımına sahip olduğunu göstermektedir. Ancak Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda boyun çevresinin obezite ve metabolik sendromun pratik bir göstergesi olduğu, ayrıca Kore merkezli yapılan bir araştırmada tiroid fonksiyon bozukluklarıyla dolaylı ilişki gösterebileceği bildirilmiştir (89,90). Bizim örneklemimizde fark anlamlı olmasa da hipotiroidi grubunda boyun çevresi değerlerinin daha yüksek seyretmesi, metabolik eğilimin bu grupta daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, tedavi ile regüle edilmiş primer hipotiroidi hastaları ve ötiroid bireyler karşılaştırıldığında, ötiroid grupta sigara ve alkol kullanım oranlarının anlamlı biçimde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Ancak sigara veya alkol kullanımına göre BDE skorları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Bu sonuçlar hem biyokimyasal hem de davranışsal düzeyde tiroid fonksiyonlarıyla ilişkili farklı mekanizmaları düşündürmektedir. Sigara kullanımının tiroid üzerine etkileri çift yönlü ve hastalık tipine özgü biçimde ele alınabilir.

Şahin Mazlumoğlu ve arkadaşları, sigara dumanında bulunan nikotin ve diğer yardımcı maddelerin tiroid fonksiyonlarını etkileyerek tiroid hormon sentezinde azalmaya yol açabileceğini belirtmiştir (91). Çalışmada, bu etkilerin özellikle hipotiroidi gelişimini kolaylaştırabileceği ve nikotinin kısa dönemde TSH'ı baskılayarak ötiroid veya subklinik hipertiroidi benzeri bir hormonal profil yaratabileceği, ancak uzun dönemde otoimmün süreçleri aktive ederek hipotiroidiye eğilim oluşturabileceği belirtilmiştir (91). Buna karşın, Vestergaard ve arkadaşlarının 2002 yılında yapılan 4500'den fazla bireyin değerlendirildiği epidemiyolojik analizde, sigaranın Graves hastalığı ve toksik nodüler guatr riskini anlamlı biçimde artırdığını, ancak otoimmün hipotiroidi ile anlamlı bir ilişki saptamadığını bildirmiştir (92). Bu sonuç, sigaranın tiroid üzerindeki etkilerinin hiperfonksiyonel tiroid hastalıklarında belirgin, hipofonksiyonel tablolarda ise daha zayıf olduğunu göstermektedir. Öte yandan Asvold ve arkadaşları 2007 yılındaki çalışmasında sigara içen bireylerde TSH düzeylerinin düşük, serbest T4 düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiş; bu durum TSH baskılayıcı etkisi ile açıklanmıştır (93). Wiersinga 2013'de nikotinin hipofizer TSH sekresyonunu inhibe ettiğini ve uzun süreli sigara içiminin tiroid hormon metabolizmasında hafif hipertiroidi eğilimi oluşturabileceğini bildirmiştir (94).

Dolayısıyla sigara kullanımının tiroid üzerindeki etkileri doz, süre, genetik yatkınlık ve otoimmün zemine göre değişmekte; bazı çalışmalarda hipotiroidi riskini artırırken, bazılarında belirgin ilişki göstermemektedir. Bu farklı sonuçlar, çalışmamızda ötiroid bireylerde sigara kullanımının yüksek, hipotiroidi grubunda düşük bulunmasını destekler niteliktedir. Tedaviyle regüle edilmiş hipotiroidi hastalarında sağlık farkındalığı ve sigara bırakma eğilimi yüksek olabilir. Ayrıca, kronik sigara kullanımının TSH'ı baskılaması ötiroid profilin sürdürülmesine katkı sağlayabilir.

Çalışmamızda alkol kullanım oranı ötiroid bireylerde, primer hipotiroidi hastalarına kıyasla anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, alkolün tiroid hormon metabolizması üzerindeki doz bağımlı ve çift yönlü etkileri ile açıklanabilir. Carlé ve arkadaşları 2012 yılındaki araştırmalarında, orta düzey alkol tüketiminin

bağışıklık sistemini baskılayarak otoimmün hipotiroidi gelişme riskini azalttığını göstermiştir (95). Benzer şekilde Effraimidis ve Wiersinga 2014 ve 2016 yıllarında, alkolün bağışıklık hücre aktivitesini azaltarak Hashimoto tiroiditi riskini düşürdüğünü raporlamıştır (96,97). Balhara ve Deb 2013'de ise alkolün tiroid fonksiyonları üzerindeki etkisini özetledikleri derlemelerinde, kronik alkol kullanımının hipotalamus hipofiz ve tiroid eksenini baskılayarak TSH düzeylerini azalttığını, tiroid hormonlarının periferik dönüşümünü etkileyebildiğini ve uzun dönemde hipotiroidi gelişimine katkı sağlayabileceğini belirtmişlerdir (98). Wiersinga çift yönlü etkiyi desteklemekte; alkolün bağışıklık cevabı zayıflatarak koruyucu olabileceğini, ancak kronik maruziyetin tiroid hücre toksisitesine neden olabileceğini belirtmektedir (97).

Bu durum, tiroid hastalığı farkındalığı sonrası yaşam tarzı değişikliklerinin devreye girmesiyle açıklanabilir. Tüm bu veriler ötiroid bireylerdeki yüksek alkol oranının hem biyolojik (otoimmün süreci baskılayıcı) hem de davranışsal nedenlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Araştırmamızda, sigara veya alkol kullanımına göre Beck Depresyon Envanteri (BDE) puanları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Genel popülasyonda yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda sigara içimiyle depresyon arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. Örneğin Fluharty ve arkadaşları, 2017 yılındaki sistematik derlemelerinde sigara içen bireylerde depresyon ve anksiyete riskinin arttığını bildirmiştir (99). Bizim çalışmamızda tedaviyle ötiroid hale gelmiş hipotiroidi hastalarında sigara ve alkol tüketimi depresyon düzeylerini belirgin biçimde etkilememekte; depresyonun daha çok biyokimyasal ve nöroendokrin faktörlerle ilişkili olabileceği, örneklem boyutuna bağlı değişiklikler olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda egzersiz alışkanlığı hipotiroidi ve ötiroidi grupları arasında anlamlı biçimde farklı bulunmuştur ($p=0.009$). Egzersiz yapmayan bireylerin hipotiroidi grubunda daha yüksek oranda olması, literatürde bu hastalarda yorgunluk, kas güçsüzlüğü ve düşük enerji metabolizması nedeniyle fiziksel aktivitenin azalması bulgusuyla uyumludur (100). Öte yandan literatürde, genel popülasyonda endojen TSH ve sT4 düzeylerinin toplam fiziksel aktiviteyle ilişkili olmayabileceği gösterilmiştir (101). Dolayısıyla farkın hormon düzeylerinden ziyade enerji, motivasyon ve davranışsal etkenlerle açıklanması olasıdır.

Sonuç olarak, egzersiz alışkanlığının hipotiroidi hastalarında en belirgin yaşam tarzı farkı olduğu görülmüştür. Bu durum, klinik takipte fiziksel aktivite düzeyinin desteklenmesi ve egzersiz danışmanlığının önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda ailede tiroid hastalığı öyküsü, hipotiroidi grubunda anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Bu sonuç, tiroid hastalıklarının genetik yatkınlık ve otoimmüniteyle güçlü ilişkisini vurgulayan literatürle uyumludur. Hollowell ve arkadaşları, toplum temelli bir çalışmada tiroid antikor pozitifliğinin birinci derece akrabalarda belirgin şekilde yüksek olduğunu ve otoimmün tiroidit riskinin ailesel kümelenme gösterdiğini bildirmiştir (33). Benzer şekilde, Hansen ve arkadaşları, Danimarka ikiz kohortunda otoimmün tiroid hastalıklarının kalıtımının anlamlı ilişki oluşturacak düzeyde olduğunu ve ailesel geçişin güçlü genetik aktarım olduğunu göstermiştir (102).

Ailede depresyon veya psikiyatrik hastalık öyküsü açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu, depresyonun tiroid hastalığına eşlik edebilse de, ailesel aktarımın ortak genetik zeminden çok çevresel ve nörohormonal etkenlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Medici ve arkadaşları 2014 yılında, TSH ve sT4 düzeyleriyle depresyon öyküsü arasında zayıf bir korelasyon bildirmiş, bu ilişkinin genetik değil biyokimyasal düzeyde olduğunu vurgulamıştır (103).

Çalışmamızda primer hipotiroidi hastalarının BDE skorları, ötiroid bireylere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). BDE düzeylerinin dağılımı incelendiğinde, hipotiroidi grubunda "orta depresyon" düzeyinde bireylerin oranı, ötiroid grubundaki "minimal depresyon/ depresyon yok" düzeyine sahip bireylerin oranından belirgin olarak fazladır.

Bu sonuç, tiroid hormonlarının nörotransmitter dengesi ve duygudurum üzerindeki düzenleyici rolünü desteklemektedir. Demartini ve arkadaşları 2010 yılında, hipotiroidi hastalarında depresyon prevalansının genel popülasyona göre yaklaşık iki kat daha yüksek olduğunu ve tedaviyle ötiroid duruma ulaşılsa dahi depresif semptomların bir kısmının sürebildiğini bildirmiştir (104). Benzer biçimde, Romero-Gómez ve arkadaşları, levotiroksinle tedavi edilen hipotiroidi hastalarında BDE skorlarının ötiroid kontrollerden anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir (7).

Bu durumun, T3 hormonunun serotonin metabolizmasındaki düzenleyici rolü, limbik sistem aktivitesinin azalması ve hipotalamus, hipofiz ve tiroid ekseninde nörohormonal değişikliklerle ilişkili olabileceği öngörülmektedir (8). Yakın tarihli prospektif bir kohort analizinde, Fan ve arkadaşları 2024 yılında yaptıkları çalışmada, depresyon ve anksiyete varlığının ilerleyen dönemde hipotiroidi gelişme riskini anlamlı biçimde artırdığını ve bu riskin depresyon şiddetiyle orantılı olduğunu göstermiştir (105). Bu bulgu, depresyon–tiroid ilişkisinin yalnızca biyolojik değil, çift yönlü bir etkileşim taşıyabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın bazı araştırmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Ittermann ve arkadaşları tarafından yapılan nüfus temelli çalışmada, tedavi edilmemiş hipotiroidi hastalarında depresyon ve anksiyete riskinin anlamlı biçimde arttığı, ancak TSH düzeylerinin bu ilişkiyi tek başına açıklamadığı, öte yandan tedavi ile regüle primer hipotiroidi olgularında, depresyon ve anksiyete riskinin ötiroid bireylerden farklı olmadığı bildirilmiştir (106). Bu farklılıkların, kullanılan depresyon ölçekleri, örneklem özellikleri ve tedavi durumlarındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Genel olarak bulgularımız, hipotiroidi hastalarında depresyonun yalnızca hormon düzeylerindeki değişikliklerle değil, aynı zamanda nöroendokrin, immünolojik ve psikososyal mekanizmaların etkileşimiyle ortaya çıktığını göstermektedir.

Çalışmamızda primer hipotiroidi hastalarının TSH düzeyleri, ötiroid bireylere kıyasla anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,004$), T4 düzeyleri ise benzer seyretmiştir. Bu bulgu, tedaviyle klinik ötiroid duruma ulaşılmış olsa bile, TSH baskılanmasının tam sağlanamadığı ve bireyler arasında değişkenlik gösterdiği yönündeki literatürle uyumludur. Biondi ve Wartofsky, levotiroksin tedavisi gören hastaların önemli bir kısmında doz ayarlaması, ilaç emilimi, vücut kütlesi ve bireysel gereksinimler nedeniyle TSH düzeylerinin hedef aralık dışında seyrettiğini ve bunun rezidüel semptomlarla ilişkili olabileceğini belirtmiştir (63). Benzer şekilde Taylor ve arkadaşları 2013 yılında, ötiroid kabul edilen hastalarda bile TSH düzeylerinin referans aralığının üst sınırına yakın seyredebileceğini ve bunun hafif metabolik yavaşlama ve semptom devamı ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (107).

Bu nedenle çalışmamızda tedavi ile regüle edilmiş primer hipotiroidi grubunda TSH değerlerinin ötiroid bireylerden yüksek bulunması, büyük olasılıkla bireysel doz farklılıkları, biyolojik varyasyonlar ve ilaç yanıt çeşitliliği ile açıklanabilir.

Çalışmamızda hipotiroidi grubunda sistolik kan basıncı ötiroid bireylere kıyasla anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (p=0,009). Diyastolik kan basıncı ve nabız değerleri ise iki grup arasında benzerdi. Bu durum, tiroid hormon eksikliğinin vasküler direnç artışı ve arter duvar sertliğinde yol açtığı değişikliklerle açıklanabilir. Rodondi ve arkadaşları, hipotiroidinin sistolik kan basıncı artışıyla ilişkili olduğunu ve subklinik hipotiroidide dahi kardiyovasküler riskin arttığını bildirmiştir (108). Buna karşılık, Walsh ve arkadaşları, levotiroksin tedavisiyle ötiroid duruma ulaşan bireylerde kan basıncı değerlerinin normal sınırlara döndüğünü göstermiştir (109).

Laboratuvar parametreleri açısından AST (p=0,010) ve trigliserid (p<0,001) düzeylerinde anlamlı fark saptanmıştır. Ötiroid bireylerde AST, hipotiroidi grubunda ise trigliserid düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, tiroid hormonlarının karaciğer lipid metabolizması üzerindeki düzenleyici etkisini desteklemektedir. Duntas ve Brenta'nın çalışmasında, hipotiroidi hastalarında lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması sonucu trigliserid düzeylerinin yükseldiğini, karaciğer enzimlerinin ise tiroid tedavisine bağlı değişkenlik gösterebileceğini belirtmiştir (55). Benzer şekilde, Peeters, tedavi sonrası T4 düzeyleri normalleşse bile yüksek TSH ve dislipidemi birlikteliğinin devam edebileceğini vurgulamıştır (110)

Sonuç olarak, bulgularımız tiroid hormonlarının yalnızca endokrin sistemi değil, aynı zamanda kardiyovasküler ve metabolik parametreleri de etkilediğini göstermektedir.

Çalışmamızda BDE skorları ile antropometrik ölçümler ve tiroid fonksiyon testleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Bu sonuç, depresyon şiddetinin biyokimyasal veya hormonal düzeylerle doğrudan ilişkili olmadığı görüşünü desteklemektedir. Ittermann ve arkadaşları, toplum temelli araştırmalarında tedavi edilmemiş hipotiroidi hastalarında depresyon ve anksiyete riskinin arttığını, ancak tedaviyle ötiroid hale gelen olgularda bu farkın ortadan kalktığını göstermiştir (106).

Benzer biçimde Romero-Gómez ve arkadaşları 2019 yılında, levotiroksin tedavisi gören hipotiroidi hastalarında BDE skorlarının ötiroid bireylere göre yüksek

olmasına rağmen, bu farkın tiroid hormon düzeyleriyle korele olmadığını bildirmiştir (7). Başka çalışmada ise Kumar ve arkadaşları, düşük veya yüksek TSH düzeylerinin klinik depresyon riskini etkileyebildiğini; bu ilişkinin hem endokrin hem metabolik faktörlerin etkileşimiyle şekillendiğini göstermiştir (111).

Bu bulgular, depresyonun tiroid hormonlarından çok nörohormonal düzenekler, bireysel hassasiyet ve yaşam tarzı faktörleriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda alt parametre olarak bakılan boyun çevresi ile Hepatik Steatoz İndeksi (HSI) arasında hem primer hipotiroidi hem de ötiroid gruplarda orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). Bu bulgu, boyun çevresi artışının viseral yağlanma ve karaciğer yağlanmasını yansıttığını desteklemektedir. Chirapongsathorn ve arkadaşları 2024 yılında, kontrollü attenüasyon parametresi (CAP) ile ölçülen karaciğer yağlanmasıyla boyun çevresi arasında anlamlı ilişki bildirmiş ve bu ölçümün hepatik steatozun pratik bir göstergesi olabileceğini vurgulamıştır (112). Santos ve arkadaşlarının Brezilya'da yaptıkları çalışma bu ilişkiyi destekler niteliktedir, boyun çevresi ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı arasında, geleneksel obezite göstergeleri kontrol edildikten sonra bile anlamlı pozitif korelasyon bulmuşlardır (113). Ek olarak, Shi ve arkadaşları 2021 yılında, postmenopozal kadınlarda normal vücut kitle indeksi aralığında bile daha geniş boyun çevresinin NAFLD riskini artırdığını göstermiştir (114). Bu bulgular, değişken nüfuslarda bile boyun çevresinin karaciğer yağlanmasını yansıtan bir antropometrik gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bazı araştırmalar bu ilişkiyi daha zayıf veya anlamlı olmayan düzeyde rapor etmiştir. Örneğin, Diniz ve arkadaşları 2020 yılında Brezilya'daki olgularında, TSH düzeyleri ile boyun çevresi ya da karaciğer steatozu arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (115).

Sonuç olarak, depresyon düzeyi ile tiroid veya antropometrik göstergeler arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, boyun çevresi ile karaciğer yağlanması arasında bağımlı ilişki görülmüştür. Fakat değerlendirme yapılırken tiroid fonksiyonları ve yağlanma ilişkilerinin nüfus, yaş, cinsiyet ve metabolik profil farklarına bağlı olarak değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda primer hipotiroidi hastalarının çoğu ilacını düzenli olarak sabah aç karnına kullandığını (%96,9) belirtmiştir; ayrıca %67,7'si kan tetkiki sabahı ilacını

almamıştır. Bu bulgu, hastaların tedaviye genel olarak iyi uyum gösterdiğini, ancak ilaç alım zamanlamasının hâlen bireysel farklılıklar taşıyabileceğini düşündürmektedir. Jonklaas ve arkadaşları, levotiroksinin aç karnına alındığında en yüksek biyoyararlanıma sahip olduğunu vurgulamıştır (62). Benzer biçimde Britanya Tiroid Derneği de kan örneği alındıktan sonra levotiroksinin dozunun alınmasını önermektedir (116). Ayrıca sabah yerine akşam alımının TSH düzeylerini değiştirebileceği, ilacın her gün aynı saatte ve aç karnına alınmasının daha stabil sonuç verdiği bildirilmiştir (117). Caron ve arkadaşları 2021 yılında, primer hipotiroidi hastalarında levotiroksin doz gereksinimini etkileyen başlıca faktörlerden birinin uyum düzeyi ve alım zamanı olduğunu, özellikle düzensiz ilaç kullanımı veya gıdalarla olan ilaç etkileşimlerinin TSH dalgalanmalarına yol açabileceğini bildirmiştir (118). Benzer şekilde, Dirikoç ve arkadaşları 2020 yılında Türkiye'de yaptıkları çalışmada hastaların yaklaşık üçte birinde tedaviye tam uyum sağlanamadığını, uyumsuzluğun en önemli nedenlerinin ilaç alım saatini değiştirme, tetkik öncesi ilacı yanlış zamanda alma ve unutkanlık olduğunu rapor etmişlerdir (119).

Çalışmamızda primer hipotiroidi hastalarının %61,5'inde en az bir kronik hastalık bulunmuş, en sık eşlik eden hastalıklar hipertansiyon (%69,5) ve diyabet (%50,8) olmuştur. Ayrıca kardiyovasküler hastalık oranı %27,1 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar, hipotiroidinin sıklıkla metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk faktörleriyle birlikte seyrettiğini gösteren literatürle uyumludur. Abacı ve arkadaşlarının, Türkiye'de yapılan geniş ölçekli çalışmasında, metabolik sendrom sıklığının kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmiş; tiroid disfonksiyonunun bu risk faktörlerini artırabileceği vurgulanmıştır (120). Benzer şekilde, Shaphe ve arkadaşları 2023 yılında diyabet hastalarında yapılan toplum temelli bir çalışmada, hipotiroidi varlığının hipertansiyon riskini anlamlı biçimde yükselttiği gösterilmiştir (121). Kösemehmetoğlu ve Eskioğlu, 2025 yılındaki çalışmasında subklinik tiroid hastalarında da metabolik sendrom oranı ve abdominal obezite sıklığında artış tespit etmiştir (122).

Buna karşın bazı çalışmalar, hipotiroidi ve kardiyovasküler hastalık ilişkisini populasyon, yaş ve tedavi durumuna bağlı olarak daha değişken bildirmiştir. Zúñiga ve arkadaşları 2024 yılında, hipotiroidi hastalarında endotel disfonksiyonu ve dislipidemi üzerinden kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını, ancak riskin

büyüklüğünün yaş ve ötiroidiye ulaşma durumuna göre farklılaştığını belirtmiştir (123).

Çalışmamızda hipotiroidi hastalarında yüksek komorbidite oranı, özellikle hipertansiyon ve diyabet birlikteliği hem ulusal hem uluslararası verilerle uyumludur. Bu bulgular, primer hipotiroidi hastalarının izleminde kardiyometabolik risk yönetiminin önemini göstermektedir.

Çalışmamızda primer hipotiroidi hastalarında hastalık süresi ile BDE skorları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak primer hipotiroidi dışında kronik hastalığı bulunan bireylerde depresyon skorlarının anlamlı biçimde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,018$). Bu bulgular, depresyonun yalnızca tiroid hormon düzeylerinden değil, kronik hastalık yükü ve metabolik eşlik eden durumların getirdiği psikososyal stresle de ilişkili olabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde Demartini ve arkadaşları, hipotiroidi hastalarında depresyon prevalansının genel popülasyona göre yaklaşık iki kat daha yüksek olduğunu ve komorbid kronik hastalıkların depresif semptomları anlamlı biçimde artırdığını bildirmiştir (104). Roa Dueñas ve arkadaşları 2024 yılında, büyük bir nüfus temelli kohortta tiroid fonksiyonu ile depresyon arasındaki ilişkinin ötiroid sınırlarında U-şekilli olduğunu, ancak hastalık süresinin belirleyici olmadığını göstermiştir (124). Ayrıca Ahmed ve arkadaşları 2024 yılında, hipotiroidi hastalarında depresyon sıklığının komorbid durumlar varlığında anlamlı biçimde yükseldiğini ve bu ilişkinin özellikle kardiyometabolik hastalıklarla güçlendiğini vurgulamıştır (125). Levotiroksin tedavisiyle ötiroid duruma ulaşan kadınlarda depresyon düzeylerinin tedavi öncesine göre azaldığını bildiren Romero-Gómez ve ark. (2019), hastalık süresinin depresyon üzerinde bağımsız etkisinin bulunmadığını da belirtmiştir (7). Benzer şekilde Bode ve arkadaşları 2021 yılında sistematik derlemelerinde, hipotiroidi ve depresyon arasındaki ilişkinin karmaşık, ancak özellikle kronik hastalık yükü fazla olan bireylerde daha belirgin olduğunu bildirmiştir (71). Yerli literatürde, Şahiner ve Sarı 2022 yılında, klinik ve subklinik hipotiroidi hastalarında hormonal düzenlemenin yaşam kalitesi, duygu durumu ve öfke kontrolü üzerinde anlamlı iyileşme sağladığını, ancak depresyon düzeylerinin yalnızca hormon düzeyleriyle değil, psikososyal etmenlerle de ilişkili olduğunu göstermiştir (126). Benzer biçimde Eke ve Özen 2020 yılındaki çalışmalarında hipotiroidi ve obezitenin ortak nöroendokrin mekanizmalar

(leptin, kortizol, sitokin dengesizlikleri) yoluyla depresyon riskini artırdığını belirtmişlerdir (127). Kotkowska ve arkadaşları 2022 yılında, otoimmün hipotiroidide depresyonun yalnızca hormon eksikliğinden değil, inflamasyon ve otoimmün süreçlerin nörolojik etkilerinden kaynaklanabileceğini vurgulamıştır (128). Wouters ve arkadaşları 2023 yılında, hipotiroidiyle birlikte komorbidite yükü arttıkça yaşam kalitesinin düştüğünü ve depresif belirtilerin arttığını bildirmiştir (129).

Buna karşılık, Loh ve arkadaşları 2019 yılında yaptıkları meta-analizde subklinik hipotiroidi olgularında depresyon riskinin anlamlı biçimde arttığını göstererek bizim hastalık süresiyle ilişki bulamayan sonuçlarımızdan kısmen farklı bir tablo sunmuştur (130). Ayrıca Hemmatabadi ve arkadaşları, levotiroksin tedavisi gören ötiroid hastalarda depresyon düzeylerinin hastalığın nedenine göre değişiklik gösterebildiğini ve otoimmün olguların daha yüksek depresyon skorlarına sahip olduğunu belirtmiştir (131).

Sonuç olarak, çalışmamızda primer hipotiroidi hastalarında kronik hastalık varlığının depresyon düzeyini artırdığı, ancak hastalık süresi ve komorbidite sayısının belirleyici olmadığı saptanmıştır. Literatürdeki benzer ve çelişkili bulgular, örneklem özellikleri, tedavi durumları, depresyon değerlendirme araçları ve biyokimyasal parametrelerdeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Bu durum, hipotiroidide depresyonun yalnızca hormonal değişikliklerle açıklanamayacağını; biyolojik, metabolik ve psikososyal etkenlerin çok boyutlu etkileşimiyle şekillendiğini göstermektedir.

Regresyon analizinde Beck Depresyon Envanteri skoruna anlamlı etki eden değişkenler arasında egzersiz yapmama, düzensiz uyku ve sağlıksız beslenme, ailede depresyon öyküsü, kronik hastalık varlığı, TSH, sistolik ve diyastolik tansiyon, trigliserid düzeyi ve HSI toplam skoru öne çıkmıştır. Egzersiz eksikliğinin ve düzensiz uykunun depresif belirtileri artırdığı bulgumuz, fiziksel aktivite ve uyku düzeninin duygu durumu üzerindeki koruyucu etkisini ortaya koyan çalışmalarla uyumludur (132,133). Benzer biçimde sağlıklı beslenme alışkanlığının depresyon skorlarını azaltıcı yönde etkisi, inflamasyon ve bağırsak–beyin ekseni üzerindeki beslenme temelli çalışmalarla da desteklenmektedir (134).

Kronik hastalık varlığının BDE skorunu artırması, hipotiroidide depresyon riskini yükselten komorbid metabolik yükü vurgulayan çalışmalara paraleldir (129).

TSH düzeyindeki artışın depresyonla ilişkili bulunması da tiroid hormonlarının nörotransmitter metabolizması ve Hipotalamik hipofiz aksı üzerindeki etkilerini destekleyen literatürle örtüşmektedir (71). Ayrıca sistolik-diyastolik tansiyon ve trigliserid düzeylerinin pozitif etkisi, depresyon ile kardiyometabolik disfonksiyon arasındaki çift yönlü ilişkiyi gösteren meta-analizlerle tutarlıdır (135).

Bununla birlikte bazı araştırmalarda TSH ve depresyon arasında doğrusal bir ilişki saptanmamış, yalnızca ileri düzey tiroid disfonksiyonlarında anlamlı fark bulunmuştur (81,124). Diğer bazı çalışmalarda ise depresyonun yaşam tarzı faktörleriyle ilişkisi istatistiksel olarak zayıf ya da anlamsız bulunmuştur (136). Bu farklılıkların; örneklem büyüklüğü, tiroid hastalığının tipi, depresyon ölçekleri, tedaviye uyum ve kültürel faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Genel olarak, çalışmamızda elde edilen bulgular hipotiroidi hastalarında depresyonun sadece hormonal değişikliklerle değil, kronik hastalık yükü, metabolik bozulmalar ve yaşam tarzı faktörlerinin etkileşimiyle şekillendiğini desteklemektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma, tedaviyle ötiroid duruma ulaşmış primer hipotiroidi hastaları ile sağlıklı ötiroid bireylerin depresyon düzeylerini ve bu düzeyleri etkileyen biyolojik, metabolik ve yaşam tarzı faktörlerini karşılaştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular, tedaviyle ötiroid hale gelen hipotiroidi grubunda dahi depresyon skorlarının bazı klinik ve davranışsal faktörlerden anlamlı biçimde etkilendiğini göstermiştir. Lineer regresyon analizinde Beck Depresyon Envanteri skorunu artıran en önemli değişkenler egzersiz yapmama, düzensiz uyku ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları, ailede depresyon veya psikiyatrik hastalık öyküsü, kronik hastalık varlığı, TSH, sistolik ve diyastolik kan basıncı, trigliserid düzeyi ve HSI toplam skoru olarak saptanmıştır. Buna karşın hastalık süresi ve komorbidite sayısı depresyon düzeyi üzerinde anlamlı etkiye sahip bulunmamıştır.

Bu sonuçlar, biyokimyasal olarak ötiroid duruma ulaşmanın depresif belirtileri tek başına ortadan kaldırmadığını, depresyonun hormonal, metabolik, psikososyal ve yaşam tarzı etmenlerinin etkileşimiyle ortaya çıkan çok boyutlu bir süreç olduğunu göstermektedir. Tedaviyle regülasyon sağlanmış hastalarda dahi, özellikle kronik hastalık yükü, yüksek TSH, dislipidemi ve sağlıksız yaşam tarzı depresyon riskini artıran bağımsız belirleyiciler olarak öne çıkmıştır.

Tedaviyle ötiroid duruma ulaşan hipotiroidi hastalarında bile, depresyon taramaları rutin klinik değerlendirmenin bir parçası olmalıdır. Yaşam tarzı düzenlemeleri (düzenli egzersiz, yeterli uyku, sağlıklı beslenme) tedaviye ek olarak planlanmalı; gerekli durumlarda multidisipliner destek (psikiyatri, diyetisyen, fizyoterapi) sağlanmalıdır. Kronik hastalıkları ve ailede psikiyatrik öyküsü bulunan hastalar, depresif belirtiler açısından daha yakın takip edilmelidir. Gelecekteki çalışmalarda, hormonal regülasyon sonrası depresyonun seyrini etkileyen inflamatuvar ve nöroendokrin belirteçlerin araştırılması, bu ilişkinin biyolojik temellerini aydınlatacaktır. Daha geniş örneklemli ve prospektif tasarımlar, tiroid hormon tedavisi, metabolik durum ve psikososyal faktörlerin uzun dönem etkileşimini ortaya koyacaktır. Aile hekimliği birimlerinde hipotiroidi hastalarına yönelik ruh sağlığı farkındalık programları geliştirilmeli ve depresyon açısından düzenli izlem yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Çalışma Grubu. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 8.Baskı. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2025.
2. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: Who to treat and how. Drugs [Internet]. 2012 [cited 2025 Jul 3];72(1):17–33. Available from: https://pubmed.ncbi. nlm.nih.gov/ 22191793/
3. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocrine Practice [Internet]. 2002 Nov [cited 2025 Jul 3];8(6):457–69. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed / 27762623
4. Hage MP, Azar ST. The Link between Thyroid Function and Depression. J Thyroid Res. 2012;2012:1–8.
5. Nuguru SP, Rachakonda S, Sripathi S, Khan MI, Patel N, Meda RT. Hypothyroidism and Depression: A Narrative Review. Cureus [Internet]. 2022 Aug 20 [cited 2025 Jun 22];14(8):e28201. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9392461/
6. Wolkowitz OM RA. Psychoneuroendocrinology: The Scientific Basis of Clinical Practice. 1st ed. American Psychiatric Publishing; 2003.
7. Romero-Gómez B, Guerrero-Alonso P, Carmona-Torres JM, Notario-Pacheco B, Cobo-Cuenca AI. Mood disorders in levothyroxine-treated hypothyroid women. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Jul 24];16(23). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31795239/
8. Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. J Neuroendocrinol [Internet]. 2008 [cited 2025 Jun 23];20(10):1101–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18673409/
9. Osnaya-Brizuela N, Valenzuela-Peraza A, Santamaría-del Ángel D, García-Martínez Y, Pacheco-Rosado J, Pérez-Sánchez G, et al. Is the acquired hypothyroidism a risk factor for developing psychiatric disorders? Front Psychiatry. 2024 Jul 19;15:1429255.
10. Sancak B, Cumhur M. Fonksiyonel Anatomi. In: Baş Boyun ve İç Organlar. 1. Baskı. Ankara; 1999. p. 346–8.
11. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. Gray's Anatomy. In: Gray's Anatomy. 37th ed. Longman Group UK Ltd.; 1992. p. 1459–63.
12. Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology: Text and Atlas. 11th ed. McGraw-Hill; 2006.
13. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 14th ed. Elsevier; 2020.
14. Young B, O'Dowd G, Woodford P. Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas. 6th ed. London: Elsevier; 2013.

15. Braverman LE, Cooper DS. Thyroid Disease Manager [Internet]. 2012 [cited 2025 Sep 16]. Available from: https://www.thyroidmanager.org/
16. Sinha RA, Yen PM. Metabolic Messengers: Thyroid Hormones. Nat Metab [Internet]. 2024;6(4):639–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38671149/
17. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev [Internet]. 2014;94(2):355–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24692351/
18. Bernal J, Morte B, Diez D. Thyroid hormone regulators in human cerebral cortex development. Journal of Endocrinology [Internet]. 2022;255(3):R27–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36219489/
19. Martin AA, Mayerl S. Local Thyroid Hormone Action in Brain Development. Int J Mol Sci [Internet]. 2023;24(15):12352. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37569727/
20. Sawicka-Gutaj N, Erampamoorthy A, Zybek-Kocik A, Kyriacou A, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Czarnywojtek A, et al. The Role of Thyroid Hormones on Skeletal Muscle Thermogenesis. Metabolites [Internet]. 2022;12(4):336. Available from: https://www.mdpi.com/2218-1989/12/4/336
21. Nappi A, Moriello C, Morgante M, al. et. Effects of thyroid hormones in skeletal muscle protein turnover. J Basic Clin Physiol Pharmacol [Internet]. 2024;35(4–5):253–64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39297559/
22. Jonklaas J. Hypothyroidism, lipids, and lipidomics. Endocrine [Internet]. 2024;84(2):293–300. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37329413/
23. Kotwal A, Cortes T, Genere N, Hamidi O, Jasim S, Newman CB, et al. Treatment of Thyroid Dysfunction and Serum Lipids: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2020;105(12):e3683–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32954428/
24. Zeng Q, Deng CH, Li CJ, Wang XM, Xiong N. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2021;100(7):e25738–e25738. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33607822/
25. Xu GM, Hu MX, Li SY, Ran X, Zhang H, Ding XF. Thyroid disorders and gastrointestinal dysmotility: an old association revisited. Front Physiol [Internet]. 2024;15:1389113. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38803365/
26. Ettleson MD, Bianco AC. Cardiovascular outcomes in subclinical thyroid disease: an update. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes [Internet]. 2023;30(5):218–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
27. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SHS, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2017;14(1):39–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27811932/

28. Gong N, Gao L, Wang X, al. et. Endothelial function in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. Int J Endocrinol [Internet]. 2019;2676585. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31683338/
29. Van Uytfanghe K, Ehrenkranz J, Halsall D, Hoff K, Spencer CA, Köhrle J. Thyroid stimulating hormone and thyroid hormones (triiodothyronine and thyroxine): an American Thyroid Association-commissioned review of current clinical and laboratory status. Thyroid [Internet]. 2023;33(11):1308–35. Available from: https://doi.org/10.1089/thy.2023.0169
30. Andersen IB, Rønn PF, Vestergaard H. Standardised resting time prior to blood sampling and diurnal variation of TSH. PLoS One [Internet]. 2015;10(10):e0140475. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140475
31. Ikegami K, Refetoff S, Van Cauter E, Yoshimura T. Interconnection between circadian clocks and thyroid function. J Endocr Soc [Internet]. 2019;3(5):1085–105. Available from: https://doi.org/10.1210/js.2019-00020
32. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the U.S. population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2007;92(12):4575–82. Available from: https://doi.org/10.1210/jc.2007-1499
33. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (NHANES III). Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2002;87(2):489–99. Available from: https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182
34. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. Thyroid [Internet]. 2017;27(3):315–89. Available from: https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457
35. Api O, Şen C, Yayla M, Kurdoğlu M, Yapar Eyi EG, Sezik M, et al. Perinatal Thyroid Workshop Report – 2015. Perinatal Journal. 2015 Aug 1;23(2):116–39.
36. Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D. Interferences with thyroid function immunoassays: clinical implications and detection algorithm. Endocr Rev [Internet]. 2018;39(5):830–50. Available from: https://doi.org/10.1210/er.2018-00119
37. Persani L, Brabant G, Dattani M. 2018 European Thyroid Association guidelines on the diagnosis and management of central hypothyroidism. Eur Thyroid J [Internet]. 2018;7(5):225–37. Available from: https://doi.org/10.1159/000491388
38. Moran C, Schoenmakers N, Halsall D. Approach to the patient with raised thyroid hormones and nonsuppressed TSH. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2024;109(4):1094–108. Available from: https://doi.org/10.1210/clinem/dgad681
39. Persani L, Campi I, Refetoff S. 2024 European Thyroid Association guidelines on resistance to thyroid hormone β. Eur Thyroid J [Internet]. 2024;13(3):e230173–e230173. Available from: https://doi.org/10.1159/000539199
40. Jansen HI, van der Steen R, Brandt A. Description and validation of an equilibrium dialysis ID-LC-MS/MS candidate reference measurement procedure for free thyroxine in human serum.

Clin Chem Lab Med [Internet]. 2023;61(9):1605–11. Available from: https://doi.org/10.1515/cclm-2022-1134

41. Sue LY, Campbell KN, Lowenstein SA. Reducing inappropriate serum T3 laboratory test ordering in patients with treated hypothyroidism. Endocrine Practice [Internet]. 2019;25(9):934–40. Available from: https://doi.org/10.4158/EP-2019-0177
42. Ribera A, Wang M, Vesper H. Development of an equilibrium dialysis ID-UPLC-MS reference measurement procedure for free thyroxine. Clinica Chimica Acta [Internet]. 2023;541:1–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117302
43. DeGroot LJ. Non-Thyroidal Illness Syndrome. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, al. et, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2015. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285570/
44. Fliers E, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2015;3(10):816–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26071885/
45. Gomes-Lima C, Wartofsky L, Burman KD. Can Reverse T3 Assay Be Employed to Guide T4 vs. T4/T3 Therapy in Hypothyroidism? Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2019;10:856. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31920970/
46. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, al. et. Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document. Thyroid [Internet]. 2021;31(2):156–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33276704/
47. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clinical Endocrinology (Oxf). 1995;43(1):55–68.
48. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull. 2011;99:39–51.
49. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. Lancet. 2017;390 (10101):1550–62.
50. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. Autoimmun Rev. 2015;14(2):174–80.
51. Trifanescu RA, Poiana C. Diagnosis and Management of Hypothyroidism in Adults. Advanced Practice in Endocrinology Nursing [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Oct 6];581–92. Available from: https://www.researchgate.net/publication/331365556_Diagnosis_and_Management _of _Hypothyroidism_in_Adults
52. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med [Internet]. 1996 Jul 11 [cited 2025 Oct 6];335(2):99–107. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8649497/
53. Leung AM, Braverman LE, Pearce EN. History of U.S. iodine fortification and supplementation: Lessons learned and future directions. Nutrients. 2012;4(11):1740–6.
54. Leung AM, Braverman LE. Consequences of excess iodine. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2014 [cited 2025 Oct 6];10(3):136–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24342882/

55. Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. Medical Clinics of North America. 2012;96(2):269–81.
56. Xu C, Xu L, Yu C, Miao M, Li Y. Association between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects. J Hepatol. 2011;55(5):1200–5.
57. Virili C, Centanni M. "With a little help from my friends"—The role of microbiota in thyroid hormone metabolism and enterohepatic recycling. Mol Cell Endocrinol. 2017;458:39–43.
58. Iglesias P, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. Eur J Endocrinol. 2009;160(4):503–15.
59. Bauer M, Silverman DH, Schlagenhauf F, London ED, Geist CL, van Herle K, et al. Brain glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study before and after thyroid hormone replacement therapy. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2009;94(8):2922–9.
60. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. The Lancet [Internet]. 2017 Sep 23 [cited 2025 Oct 6];390(10101):1550–62. Available from: https://www.thelancet.com/action/showFullText? pii=S0140673617307031
61. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of thyrotoxicosis. Thyroid [Internet]. 2016;26(10):1343–421. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27521067
62. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS. Guidelines for the treatment of hypothyroidism. Thyroid [Internet]. 2014;24(12):1670–751. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25266247
63. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. Endocr Rev [Internet]. 2014;35(3):433–512. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24423319
64. Bains N, Abdijadid S. Major Depressive Disorder. In: StatPearls [Internet] [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/
65. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
66. Organization WH. Depression: Key facts [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression
67. Erol N, Kılıç C. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 1998. Available from: https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/TurkiyeRuhSagligiProfili.pdf
68. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey. JAMA [Internet]. 2003;289(23):3095–105. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/196765
69. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression. Trends Neurosci [Internet]. 2008;31(9):464–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.06.006

70. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. Biol Psychiatry [Internet]. 2010;67(5):446–57. Available from: https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033
71. Bode H, Ivens B, Bschor T, Schwarzer G, Henssler J, Baethge C. Association of Hypothyroidism and Clinical Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry [Internet]. 2021;78(12):1375–83. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8444067/
72. Cooper-Kazaz R, Lerer B. Enhancing antidepressant efficacy by thyroid hormone augmentation. American Journal of Psychiatry [Internet]. 2008;165(10):1243–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18708484/
73. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 1961;4:561–71.
74. Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin Geçerliği Üzerine bir Çalışma. Psikoloji Dergisi. 1988;6(22):118–26.
75. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği ve güvenirliği. Psikoloji Dergisi. 1989;7(23):3–13.
76. Ben-Noun LL, Sohar E, Laor A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. Obes Res [Internet]. 2001 [cited 2025 Oct 9];9(8):470–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11500527/
77. World Health Organization. BMI classification [Internet]. [cited 2025 Oct 6]. Available from: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index
78. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. Digestive and Liver Disease [Internet]. 2010 Jul [cited 2025 Oct 19];42(7):503–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19766548/
79. Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. Mol Psychiatry. 2002;7(2):140–56.
80. Engum A, Bjøro T, Mykletun A, Dahl AA. An association between depression, anxiety and thyroid function--a clinical fact or an artefact? Acta Psychiatr Scand [Internet]. 2002 [cited 2025 Oct 9];106(1):27–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12100345/
81. Ittermann T, Haring R, Sauer S, Wallaschofski H, Dörr M, Nauck M, et al. Decreased serum TSH levels are not associated with mortality in the adult northeast German population. Eur J Endocrinol [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2025 Oct 9];162(3):579–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20007334/
82. Peyrot WJ, Lee SH, Milaneschi Y, Abdellaoui A, Byrne EM, Esko T, et al. The association between lower educational attainment and depression owing to shared genetic effects? Results in ~25,000 subjects. Mol Psychiatry [Internet]. 2015 Jun 26 [cited 2025 Oct 9];20(6):735. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4610719/

83. Cohen AK, Nussbaum J, Weintraub MLR, Nichols CR, Yen IH. Association of Adult Depression With Educational Attainment, Aspirations, and Expectations. Prev Chronic Dis. 2020;17.

84. Sempértegui GA, Baliatsas C, Knipscheer JW, Bekker MHJ. Depression among Turkish and Moroccan immigrant populations in Northwestern Europe: a systematic review of prevalence and correlates. BMC Psychiatry [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Oct 9];23(1):1–26. Available from: https://bmcpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-023-04819-4

85. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. Indian J Endocrinol Metab [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2025 Oct 13];20(4):554. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4911848/

86. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2005 Jul [cited 2025 Oct 13];90(7):4019–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15870128/

87. Lee YK, Kim JE, Oh HJ, Park KS, Kim SK, Park SW, et al. Serum TSH level in healthy Koreans and the association of TSH with serum lipid concentration and metabolic syndrome. Korean J Intern Med [Internet]. 2011 [cited 2025 Oct 13];26(4):432–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22205844/

88. Pan Z, Huang C, Meng Z, Zhang W, Li Y, Yu X, et al. The association between body mass index and subclinical thyroid dysfunction in different sexes of Chinese. Endocrine Practice [Internet]. 2019 [cited 2025 Oct 13];25(11):1166–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31414905/

89. Onat A, Hergenç G, Yüksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, et al. Neck circumference as a measure of central obesity: Associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. Clinical Nutrition [Internet]. 2009 Feb [cited 2025 Oct 13];28(1):46–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19010573/

90. Park SJ, Hwang IC, Ahn HY. Association between Neck Circumference and Thyroid Disease: Findings of a Nationwide Cross-Sectional Study in Korea. Iran J Public Health [Internet]. 2024 [cited 2025 Oct 13];53(3):737–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38919305/

91. Mazlumoğlu BŞ, Karagöl N, Yücelik ŞS. Sigara Kullanımının Endokrin Sistem Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. Current Research in Health Sciences [Internet]. 2024 Feb 28 [cited 2025 Oct 13];1(1):34–42. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/pub/crihs/issue/83364/1371031

92. Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, Hoeck HC, Nielsen HK, Rungby J, et al. Smoking as a risk factor for Graves' disease, toxic nodular goiter, and autoimmune hypothyroidism. Thyroid [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2025 Oct 13];12(1):69–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11838733/

93. Åsvold BO, Bjøro T, Nilsen TIL, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. Arch Intern Med [Internet]. 2007 Jul 9 [cited 2025 Oct 13];167(13):1428–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17620538/
94. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 2013 Aug [cited 2025 Oct 13];79(2):145–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23581474/
95. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, et al. Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: a population-based case-control study. Eur J Endocrinol [Internet]. 2012 Oct [cited 2025 Oct 13];167(4):483–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22802427/
96. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. Eur J Endocrinol [Internet]. 2014 [cited 2025 Oct 13];170(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24609834/
97. Wiersinga WM. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2025 Oct 13];31(2):213–22. Available from: http://www.e-enm.org/journal/view.php?number=1748& utm_source=chatgpt.com
98. Balhara YPS, Deb KS. Impact of alcohol use on thyroid function. Indian J Endocrinol Metab [Internet]. 2013 [cited 2025 Oct 13];17(4):580. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3743356/
99. Fluharty M, Taylor AE, Grabski M, Munafò MR. The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic Review. Nicotine Tob Res [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Oct 13];19(1):3–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27199385/
100. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev [Internet]. 2008 Feb [cited 2025 Oct 13];29(1):76–131. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17991805/
101. Roa Dueñas OH, Koolhaas C, Voortman T, Franco OH, Ikram MA, Peeters RP, et al. Thyroid Function and Physical Activity: A Population-Based Cohort Study. Thyroid [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Oct 13];31(6):922–32. Available from: **https://pubmed.ncbi.** nlm.nih.gov/33198599/
102. Hansen PS, Brix TH, Iachine I, Kyvik KO, Hegedüs L. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. Eur J Endocrinol [Internet]. 2006 Jan [cited 2025 Oct 13];154(1):29–38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16381988/
103. Medici M, Direk N, Visser WE, Korevaar TIM, Hofman A, Visser TJ, et al. Thyroid function within the normal range and the risk of depression: a population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2014 [cited 2025 Oct 13];99(4):1213–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24564323/
104. Demartini B, Masu A, Scarone S, Pontiroli AE, Gambini O. Prevalence of depression in patients affected by subclinical hypothyroidism. Panminerva Med. 2010 Dec;52(4):277–82.

105. Fan T, Luo X, Li X, Shen Y, Zhou J. The Association between Depression, Anxiety, and Thyroid Disease: A UK Biobank Prospective Cohort Study. Depress Anxiety [Internet]. 2024 [cited 2025 Oct 13];2024:8000359. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11918962/

106. Ittermann T, Völzke H, Baumeister SE, Appel K, Grabe HJ. Diagnosed thyroid disorders are associated with depression and anxiety. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol [Internet]. 2015 Sep 30 [cited 2025 Oct 13];50(9):1417–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25777685/

107. Taylor PN, Razvi S, Pearce SH, Dayan CM. Clinical review: A review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2013 Sep [cited 2025 Oct 14];98(9):3562–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23824418/

108. Rodondi N, Den Elzen WPJ, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA [Internet]. 2010 [cited 2025 Oct 14];304(12):1365–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20858880/

109. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. Arch Intern Med [Internet]. 2005 Nov 28 [cited 2025 Oct 14];165(21):2467–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1 6314542/

110. Peeters RP, Visser TJ. Metabolism of Thyroid Hormone. New Comprehensive Biochemistry [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Oct 14];18:81–103. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih. gov/books/NBK285545/

111. Kumar R, LeMahieu AM, Stan MN, Seshadri A, Ozerdem A, Pazdernik VK, et al. The Association Between Thyroid Stimulating Hormone and Depression: A Historical Cohort Study. Mayo Clin Proc [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Oct 14];98(7):1009–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37419569/

112. Chirapongsathorn S, Jinatongthai P, Sirichana S, Boonyavarakul A, Treeprasertsuk S, Sansanayudh N. Correlation between neck circumference and hepatic steatosis determined by controlled attenuation parameter. Clin Obes [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Oct 14];14(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38362675/

113. Santos LLM, Diniz M de FHS, Goulart AC, Barreto SM, Figueiredo RC. Association between neck circumference and non-alcoholic fatty liver disease: cross-sectional analysis from ELSA-Brasil. São Paulo Medical Journal [Internet]. 2022 [cited 2025 Oct 14];140(2):213. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9610241/

114. Shi J, Wang Z, Zhang W, Niu Y, Lin N, Li X, et al. Neck circumference as an independent predictor for NAFLD among postmenopausal women with normal body mass index. Nutr Metab (Lond) [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Oct 14];18(1):30. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7967966/

115. de Fátima Haueisen Sander Diniz M, Beleigoli AMR, Benseñor IM, Lotufo PA, Goulart AC, Barreto SM. Association between TSH levels within the reference range and adiposity markers at the baseline of the ELSA-Brasil study. PLoS One [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Oct 14];15(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32032374/
116. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2025 Oct 14];84(6):799–808. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26010808/
117. Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2009 [cited 2025 Oct 14];94(10):3905–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19584184/
118. Caron P, Grunenwald S, Persani L, Borson-Chazot F, Leroy R, Duntas L. Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults. Rev Endocr Metab Disord [Internet]. 2021 [cited 2025 Oct 14];23(3):463. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8528480/
119. Dirikoç A, Genç B, Özdemir D, Tam AA, Topaloglu O, Ersoy R, et al. Adherence to levothyroxine treatment and factors related with adherence in patients with hypothyroidism. Ankara Medical Journal. 2021;21(2):261–73.
120. Abaci A, Kiliçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Barçin C, Kayikçioğlu M, et al. Data on prevalence of metabolic syndrome in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi. 2018 Oct 1;46(7):591–601.
121. Shaphe MA, Alshehri MM, Alfaifi B, Aljahni MA, Esht V, Malik S, et al. Assessment of Risk Factors and the Relationship between Hypothyroidism with Hypertension in Diabetes Mellitus Patients: A Cross-Sectional Community-Based Study. Journal of Personalized Medicine 2023, Vol 13, Page 1231 [Internet]. 2023 Aug 3 [cited 2025 Oct 14];13(8):1231. Available from: https://www.mdpi.com/2075-4426/13/8/1231/htm
122. Kösemehmetoğlu Ö, Eskioğlu E. Subklinik Tiroid Hastalarında Metabolik Sendrom Sıklığı. KSU Medical Journal [Internet]. 2025 Mar 24 [cited 2025 Oct 14];20(1):35–44. Available from: https://dergipark.org.tr/en/pub/ksutfd/issue/90936/1466604
123. Zúñiga D, Balasubramanian S, Mehmood KT, Al-Baldawi S, Salazar GZ. Hypothyroidism and Cardiovascular Disease: A Review. Cureus [Internet]. 2024 Jan 18 [cited 2025 Oct 14];16(1):e52512. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10874251/
124. Roa Dueñas OH, Hofman A, Luik AI, Medici M, Peeters RP, Chaker L. The Cross-sectional and Longitudinal Association Between Thyroid Function and Depression: A Population-Based Study. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Oct 14];109(5):e1389–99. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37855318/
125. Ahmed SM, Alzubide AA, Alhozali AM, Mal TW, Fakeeh AS, Aldurayhim IM, et al. Frequency and Determinants of Depression in Hypothyroidism Patients at a Tertiary Care

Hospital in the Western Region of Saudi Arabia. Saudi J Med Med Sci [Internet]. 2024 [cited 2025 Oct 14];12(3):259–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39055073/

126. Sarı O, Şahiner S. The Effect of Hormone Regulation on the Patient's Quality of Life, Mood, and Anger Control in Patients with Clinical and Subclinical Hypothyroidism. Life and Medical Sciences. 2021 Dec 7;1(2):36–46.
127. Bilimleri S, Antalya Ü, Ve E, Hastanesi A, Kliniği AH, Antalya T, et al. Hipotiroidizm, obezite ve depresyon: Zincirin halkaları. Turkish Journal of Family Practice [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2025 Oct 14];24(3):128–37. Available from: https://turkjfampract.org/article/view/682
128. Kotkowska Z, Strzelecki D. Depression and Autoimmune Hypothyroidism—Their Relationship and the Effects of Treating Psychiatric and Thyroid Disorders on Changes in Clinical and Biochemical Parameters Including BDNF and Other Cytokines—A Systematic Review. Pharmaceuticals [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Oct 13];15(4):391. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9025086/
129. Wouters HJCM, Wolffenbuttel BHR, Kobold ACM, Links TP, Huls G, van der Klauw MM. Hypothyroidism, comorbidity and health-related quality of life: a population-based study. Endocr Connect [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Oct 14];12(12). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37855378/
130. Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS. Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry [Internet]. 2019 Jan 8 [cited 2025 Oct 14];19(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30621645/
131. Hemmatabadi M, Asgari-Soran N, Esfahanian F, Sharafi E, Qorbani M, Shirza N. Comparison of mental health and quality of life in euthyroid patients under levothyroxine mono-therapy based on the causes of hypothyroidism. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. 2021;25(3):288–94.
132. Schuch FB, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward PB, Silva ES, et al. Physical Activity and Incident Depression: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Am J Psychiatry [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 Oct 14];175(7):631–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29690792/
133. Irwin MR. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. Nat Rev Immunol [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2025 Oct 14];19(11):702–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31289370/
134. Lopresti AL, Hood SD, Drummond PD. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: Diet, sleep and exercise. J Affect Disord [Internet]. 2013 May 15 [cited 2025 Oct 14];148(1):12–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23415826/
135. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Diabetes Care [Internet]. 2012 May [cited 2025 Oct 14];35(5):1171–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22517938/

136. Penninx BWJH, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. BMC Med [Internet]. 2013 May 15 [cited 2025 Oct 14];11(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23672628/