T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÖTİROİDİK OBEZİTELİ BİREYLERDE BARİYATRİK CERRAHİNİN TİROİD FONKSİYONLARI VE SEKRETUAR KAPASİTE ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Ferhat ERTAŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÖTİROİDİK OBEZİTELİ BİREYLERDE BARİYATRİK CERRAHİNİN TİROİD FONKSİYONLARI VE SEKRETUAR KAPASİTE ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Ferhat ERTAŞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hande PEYNİRCİ

Yardımcı Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Elif ÖNDER

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, mesleki gelişimime önemli katkılar sağlayan, her zaman desteğini ve yol göstericiliğini hissettiğim, asistan temsilcisi olduğum dönemde de yakın iletişim ve iş birliği içinde çalışma fırsatı bulduğum, asistan eğitimine verdiği önem ve bu konudaki özverili yaklaşımıyla bizleri her zaman daha iyi bir yere taşımaya çalışan, kapısını ve zamanını biz asistanlarına daima açık tutan, kendisine her koşulda rahatlıkla ulaşabildiğim Eğitim Sorumlumuz Sayın **Prof. Dr. Murat AKARSU**'ya en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.*

*Tez çalışmamın fikir aşamasından tamamlanmasına kadar geçen tüm süreçte bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveriyle benimle paylaşan, yalnızca mesai saatleri içinde değil mesai saatleri dışında da zaman ayırarak tezimin her aşamasıyla yakından ilgilenen, her daim fikirlerimize önem veren, bilimsel bakış açısı ve yol göstericiliğiyle bu çalışmanın ortaya çıkmasında çok büyük emeğe sahip olan tez danışmanım Sayın **Doç. Dr. Hande PEYNİRCİ**'ye içten teşekkürlerimi sunarım.*

*Tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, değerli görüş ve önerileriyle çalışmama önemli katkılar sağlayan, yoğun poliklinik mesaisine rağmen tezimin her aşamasında büyük bir özveri göstererek mesai saatleri içinde ve dışında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, sabırlı yaklaşımıyla her sorumu dikkatle dinleyen ve her aşamada anlayışla yol gösteren yardımcı tez danışmanım Sayın **Dr. Öğr. Üyesi Elif ÖNDER**'e en içten teşekkürlerimi sunarım.*

*Uzmanlık eğitimim süresince İdari Sorumlularımız olan, asistan temsilcisi olduğum dönemde klinik işleyişiyle ilgili konularda yakın çalışma fırsatı bulduğum Sayın **Doç. Dr. Şengül AYDIN YOLDEMİR** ve Sayın **Doç. Dr. Osman ERİNÇ**'e, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, katkıları ve destekleriyle mesleki gelişimime önemli katkılar sağladıkları için teşekkürlerimi sunarım.*

*Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, özellikle nefroloji alanındaki katkıları ve yol göstericiliği ile mesleki gelişimime önemli katkılar sağlayan Sayın **Doç. Dr. Recep DEMİRCİ**'ye teşekkürlerimi sunarım.*

*Mesleki eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteklerini her zaman hissettiğim ve yetişmemde emeği bulunan Sayın **Prof. Dr. Ömür TABAK**'a teşekkür ederim.*

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi birikimlerini büyük bir özveriyle paylaşan, mesleki gelişimime katkıda bulunan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm yandal ve genel dahiliye uzmanı abi ve ablalarıma, birlikte çalıştığım ekip arkadaşlarıma teşekkür ederim.

*Hayatımın her döneminde sevgileri, emekleri, fedakârlıkları, sabırları ve sonsuz destekleriyle bana güç veren, bugünlere ulaşmamda en büyük pay sahibi olan, üzerimde emekleri tarif edilemeyecek kadar büyük olan annem **Nuray ERTAŞ**'a ve babam **Salih ERTAŞ**'a en derin sevgi, saygı ve minnetlerimi sunarım. Hayatım boyunca attığım her adımda yanımda oldukları, beni her koşulda destekledikleri, zor zamanlarımda bana güç verdikleri ve başarılarımın arkasındaki en büyük motivasyon kaynağı oldukları için kendilerine sonsuz teşekkür ederim.*

*Hayatım boyunca desteğini, sevgisini ve güvenini her zaman yanımda hissettiğim, iyi ve zor günlerimde daima yanımda olan, en büyük yol arkadaşım kardeşim **Fatih ERTAŞ**'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Varlığıyla bana güç veren, her zaman yanımda olduğunu hissettiren, zor anlarımda moral kaynağım olan ve başarılarımı benimle en içten şekilde paylaşan kardeşime minnettarım. Onun desteği ve inancı, bu süreci daha güçlü ve kararlı bir şekilde tamamlamamda büyük rol oynamıştır. Her daim bu ailenin bir üyesi olmaktan gurur duydum, duyacağım. Eğer ben de sizi gururlandırabildiysem ne mutlu bana.*

Dr. Ferhat ERTAŞ

İstanbul, 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

KISALTMALAR ..... **vi**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **ix**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **x**

ÖZET ..... **xii**

ABSTRACT ..... **xiv**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **4**

2.1. TİROİD BEZİ VE FİZYOLOJİSİ 4

2.1.1. Tiroid Bezi Anatomisi 4

2.1.2. Hipotalamo-Hipofizer-Tiroid Aksı 4

2.1.3. Tiroid Hormon Sentezi 5

2.1.4. Deiyodinaz Enzim Sistemi 6

2.1.5. Tiroid Hormonlarının Metabolik Etkileri 7

2.2. TİROİD FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ 7

2.2.1. TSH, Serbest T4 ve Serbest T3 7

2.2.2. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Sınırlılıkları 8

2.2.3. Dinamik ve Matematiksel Modeller 8

2.2.3.1. SPINA-GT 9

2.2.3.2. SPINA-GD: Periferik Deiyodinaz Aktivitesi 10

2.2.3.3. Jostel'in Tirotropin İndeksi 12

2.3. OBEZİTE 13

2.3.1. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması 13

2.3.2. Obezitenin Epidemiyolojisi 14

2.3.3. Obezitenin Patofizyolojisi 16
2.3.3.1. Genetik ve Epigenetik Katkılar 16
2.3.3.2. Adipoz Doku Disfonksiyonu, Sitokin Aktivasyonu ve Kronik İnflamasyon 16
2.3.3.3. Bağırsak Mikrobiyotası ve Metabolik Etkiler 17
2.3.3.4. Nöroendokrin ve Hormonal Düzenleme 17
2.3.3.5. Adipokinler ve Endokrin Etkiler 17
2.3.3.6. Gastrointestinal Hormonlar 18
2.3.4. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar 19
2.3.5. Obezitenin Metabolik Etkileri 19
2.3.6. Obezitenin Endokrin Sonuçları 20
2.3.7. Obezite ve Tiroid ilişkisi 23
2.3.8. Obezite Tedavisi 24
2.3.8.1. Bariyatrik Cerrahi Yöntemleri 25
2.4. BARİYATRİK CERRAHİNİN TİROİDE OLAN ETKİSİ 27
2.4.1. Bariyatrik Cerrahinin Tiroid Fonksiyonları Üzerine Etkisi (TSH, sT4 ve sT3 Değişiklikleri) 27
2.4.2. Bariyatrik Cerrahinin Tiroid Sekretuar Kapasitesi Üzerine Etkisi 28
3. GEREÇ VE YÖNTEM 30
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE ETİK KURUL ONAYI 30
3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ, TARİHİ VE POPÜLASYONU 30
3.3. DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ 30
3.4. HASTA VERİLERİ VE ANTOPOMETRİK ÖLÇÜMLER 31
3.5. LABORATUVAR PARAMETRELERİ 31
3.6. TİROİD FONKSİYONLARININ VE SPINA PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 32
3.6.1. SPINA-GT 32

3.6.2. SPINA-GD 32
3.6.3. JOSTEL'İN Tirotropin İndeksi 33
3.7. İSTATİKSEL ANALİZ 34
4. BULGULAR 36
4.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ 36
4.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN ANTROPOMETRİK VE VÜCUT KOMPOZİSYONU BULGULARI 36
4.3. ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN BİYOKİMYASAL BULGULARI VE SPINA PARAMETRELERİ BULGULARI 37
4.4. ÇALIŞMA POPULASYONUNDA ANTROPOMETRİK DEĞİŞİMLER İLE TIROİD PARAMETRELERİ ARASINDAKI İLİŞKİ 41
4.5. ÇALIŞMA POPULASYONUNDA ANTROPOMETRİK DEĞİŞİMLER İLE SPİNA PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ 42
4.6. ÇALIŞMA POPULASYONUNDA TIROID FONKSİYON TESTLERİ İLE SPİNA PARAMETRELERİ ARASINDAKI İLİŞKİ 43
4.7. ÇOK DEĞİŞKENLİ LİNEER KARMA MODEL SONUÇLARI 44
4.7.1. Klasik Tiroid Fonksiyon Testleri Bulguları 44
4.7.2. SPINA Parametreleri Bulguları 46
5. TARTIŞMA 49
6. SONUÇ 58
7. KAYNAKLAR 60

KISALTMALAR

ALT : Alanin aminotransferaz

AST : Aspartat aminotransferaz

BKİ : Beden kitle indeksi

CRP : C-reaktif protein

D1 : Tip 1 deiyodinaz

D2 : Tip 2 deiyodinaz

D3 : Tip 3 deiyodinaz

DIT : Diiyodotirozin

FFMI : Fat-Free Mass Index (Yağsız Kitle İndeksi)

FMI : Fat Mass Index (Yağ Kitle İndeksi)

fT3 (sT3) : Serbest triiyodotironin

fT4 (sT4) : Serbest tiroksin

GLP-1 : Glukagon benzeri peptid-1

HbA1c : Glikozillenmiş hemoglobin

HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HHT : Hipotalamo-hipofizer-tiroid

IFSO : International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (Uluslararası Obezite ve Metabolik Hastalıklar Cerrahisi Federasyonu)

JTI : Jostel TSH İndeksi (Jostel's TSH Index)

LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein

MIT : Monoiyodotirozin

NIS : Sodyum-iyot simporteri (Sodium-Iodide Symporter)

NTIS : Tiroid dışı hastalık sendromu (Non-Thyroidal Illness Syndrome)

PTU : Propiltiyourasil

PYY : Peptid YY

rT3 : Ters triiyodotironin (Reverse T3)

SD : Standart sapma

SG : Sleeve gastrektomi

SMI : Skeletal Muscle Index (İskelet Kas İndeksi)

SPINA : Structure Parameter Inference Approach (Yapı Parametresi Çıkarım Yaklaşımı)

SPINA-GD : Sum Activity of Peripheral Deiodinases (Periferik Deiyodinaz Aktivitesi)

SPINA-GT : Thyroid Secretory Capacity (Tiroid Bezinin Maksimum Sekretuar Kapasitesi)

T2 : Diiyodotironin

T3 : Triiyodotironin

T4 : Tiroksin

TBG : Tiroksin bağlayıcı globulin

TBPA : Transtiretin (Thyroxine-binding prealbumin)

TG : Tiroglobulin

TPO : Tiroperoksidaz

TRH : Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH **:** Tiroid stimülan hormon

TSHI **:** TSH İndeksi (Thyrotroph TSH Index)

VLDL **:** Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

WHO **:** Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar 19

Tablo 2: Obezite Tedavisi basamaklı yaklaşım..... 24

Tablo 3: Çalışma popülasyonunun yaş ve cinsiyet özellikleri 36

Tablo 4: Başlangıç antropometrik ve vücut kompozisyonu özellikleri..... 36

Tablo 5: Başlangıç biyokimyasal ve tiroid fonksiyon özellikleri 37

Tablo 6: Operasyon öncesi ve 6. ay antropometrik ve vücut kompozisyonu değişimi 38

Tablo 7: Operasyon öncesi ve 6. ay biyokimyasal ve tiroid fonksiyon değişimi..... 38

Tablo 8: Tiroid fonksiyon parametrelerinin 0. ay ve 6. ay değişimi 40

Tablo 9: Tiroid fonksiyon parametrelerindeki değişim ile antropometrik değişimler arasındaki korelasyonlar..... 41

Tablo 10: SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel indekslerindeki değişim ile antropometrik değişimler arasındaki korelasyonlar 42

Tablo 11: Tiroid fonksiyon parametrelerindeki değişim ile SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel indekslerindeki değişim arasındaki korelasyonlar 43

Tablo 12: Yaş, Cinsiyet ve başlangıç BKİ için düzeltilmiş lineer karma model analizleri ile tiroid fonksiyon parametrelerinin zamansal değişimi 45

Tablo 13: Yaş, Cinsiyet ve başlangıç BKİ için düzeltilmiş lineer karma model analizleri ile SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel indekslerinin zamansal değişimi 47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Tiroid Anatomisi 4

Şekil 2: Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı 5

Şekil 3: Tiroid hormon sentez basamakları 6

Şekil 4: Tiroid hormonlarının periferik dönüşümü 7

Şekil 5: SPINA-GT formülü 10

Şekil 6: SPINA-GD formülü 11

Şekil 7: Jostelin Tirotropin İndeksi formülü 12

Şekil 8: Obezite sınıflandırması 14

Şekil 9: TURDEP-I VE TURDEP-II karşılaştırmalı grafik 15

Şekil 10: Yüksek BKİ ile yaşayan erkek ve kadınların (20+ yaş) yüzdeleri, 2000-2030 15

Şekil 11: Hipotalamik iştah regülasyon mekanizmaları 18

Şekil 12: Adipoz dokunun endokrin etkileri 23

Şekil 13: Bariyatrik cerrahi yöntemleri 25

Şekil 14: Bariyatrik cerrahi sonrası SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel indekslerinin operasyon öncesi dönem ile 6. ay arasındaki ham zamansal değişimi 39

Şekil 15: Bariyatrik cerrahi sonrası tiroid fonksiyon parametrelerinin (TSH, sT3 ve sT4) zamansal değişimi 40

Şekil 16: Operasyon öncesi dönem ile 6. ay arasındaki tiroid fonksiyon parametreleri değişimlerinin antropometrik ve SPINA indeks değişimleri ile korelasyonu 41

Şekil 17: Operasyon öncesi dönem ile 6. ay arasındaki tiroid fonksiyon parametreleri değişimlerinin SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel indeks değişimleri ile korelasyonları 44

Şekil 18: Yaş, cinsiyet ve başlangıç BKİ için düzeltilmiş TSH, sT3 ve sT4 tahmini ortalama değerlerinin zamansal değişimi 46

Şekil 19: Yaş, cinsiyet ve başlangıç BKİ için düzeltilmiş tahmini marjinal ortalamalara göre SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel indekslerinin zamansal değişimi 48

ÖZET

Amaç: Tiroid fonksiyonları ile obezite ve bariyatrik cerrahi sonucu ortaya çıkan kilo kaybı arasındaki ilişki karmaşık ve çift yönlü bir nitelik taşımaktadır. Bariyatrik cerrahinin hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı üzerindeki etkileri giderek dikkat çeken bir araştırma alanı haline gelmesine karşın henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Klasik tiroid fonksiyon testleri tiroid homeostazını sınırlı düzeyde yansıtabilmekte; SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel TSH indeksi gibi matematiksel modelleme parametreleri ise bu testlerin bir uzantısı olarak tiroid bezinin sekretuar kapasitesi, periferik deiyodinaz aktivitesi ve hipofizer tirotropik fonksiyon hakkında daha kapsamlı ve bütünleyici bir değerlendirme imkânı sunmaktadır. Literatür taranabildiği kadarıyla bariyatrik cerrahi sonrası tiroid homeostazındaki değişimlerin SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel indeksi gibi ileri parametrelerin birlikte değerlendirildiği çalışmaya ulaşılamamıştır. Bu çalışmada bariyatrik cerrahi uygulanan ötiroid obez bireylerde cerrahi öncesi ve postoperatif 6. ay arasındaki tiroid homeostazındaki değişimlerin değerlendirilmesi amaçlandı. Buna ek olarak bu parametrelerdeki değişimlerin biyoempedans analizleri ile elde edilen vücut kompozisyonu göstergeleri ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi incelendi.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2018 – Ekim 2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Erişkin Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvurmuş obezite nedeniyle laparaskopik sleeve gastrektomi operasyonu uygulanmış ve operasyon öncesi tiroid fonksiyon testleri normal olan 114 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların operasyon öncesi ve postoperatif 6. ay antropometrik ölçümleri, vücut kompozisyonu analizleri, biyokimyasal parametreleri ile TSH, serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) düzeyleri değerlendirildi. Aynı zamanda SPINA-Thyr 4.2.1 yazılımı kullanılarak SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel TSH indeksi hesaplandı. Operasyon öncesi ve postoperatif veriler karşılaştırıldı; parametrelerdeki değişimlerin vücut kompozisyonundaki değişikliklerle ilişkisi korelasyon analizleri ile incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 38,82±10,68 yıl olup %84,2'si kadındı. Bariyatrik cerrahi sonrası 6. ayda kilo, beden kitle indeksi, bel-kalça

oranı, vücut yağ oranı, yağ kitle indeksi (FMI), yağsız kitle indeksi (FFMI) ve iskelet kas kitle indeksi (SMI) operasyon öncesine göre anlamlı düzeyde azaldı. Biyokimyasal değerlendirmede tiroid fonksiyonları açısından TSH ve sT3 düzeyleri anlamlı olarak azalırken (her ikisi için $p<0,001$), sT4 düzeyinde anlamlı değişiklik izlenmedi. SPINA-GT değerlerinde anlamlı artış ($p<0,001$), SPINA-GD ve Jostel TSH indeksinde ise anlamlı azalma saptandı (her ikisi için $p<0,001$). TSH değişimi ile kilo, beden kitle indeksi ve FMI değişimleri arasında pozitif korelasyon bulundu.

Sonuç: Bariyatrik cerrahi sonrası tiroid homeostazında meydana gelen değişimlerin değerlendirilmesinde klasik tiroid fonksiyon testlerinin bir uzantısı olarak matematiksel modelleme parametrelerinin kullanılması daha kapsamlı bir yaklaşım sunmaktadır. SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel TSH indeksi gibi parametreler, hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı, periferik deiyodinaz aktivitesi ve tiroid bezinin sekretuar kapasitesi hakkında ek bilgiler sağlayarak fizyolojik süreçlerin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir. Bu nedenle, bariyatrik cerrahi sonrası tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde bu parametrelerin kullanımı klinik açıdan değerli olabilir. Bu bulguların farklı hasta gruplarında ve değişen klinik koşullarda da benzer şekilde gözlenip gözlenmediğinin ortaya konması önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bariyatrik cerrahi, obezite, tiroid fonksiyonları, SPINA parametreleri, Jostel TSH indeksi.

ABSTRACT

Objective: The relationship between thyroid function, obesity, and weight loss following bariatric surgery is complex and bidirectional. Although the effects of bariatric surgery on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis have increasingly attracted scientific interest, they have not yet been fully elucidated. Conventional thyroid function tests provide only a limited assessment of thyroid homeostasis. Mathematical modeling parameters, including SPINA-GT, SPINA-GD, and the Jostel TSH Index, have been developed as extensions of conventional thyroid function tests, offering a more comprehensive evaluation of thyroid secretory capacity, peripheral deiodinase activity, and pituitary thyrotropic function. To the best of our knowledge, no previous study has simultaneously evaluated changes in thyroid homeostasis after bariatric surgery using advanced parameters such as SPINA-GT, SPINA-GD, and the Jostel TSH Index. Therefore, this study aimed to evaluate changes in thyroid homeostasis between the preoperative period and the sixth postoperative month in euthyroid obese individuals undergoing bariatric surgery. In addition, the associations between changes in these parameters and body composition indices obtained by bioelectrical impedance analysis, as well as biochemical parameters, were investigated.

Materials and Methods: This retrospective study included 114 euthyroid patients who underwent laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity between January 2018 and October 2025 at the Adult Endocrinology and Metabolism Outpatient Clinic of Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, University of Health Sciences. Anthropometric measurements, body composition analyses, biochemical parameters, and serum thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (fT3), and free thyroxine (fT4) levels were evaluated before surgery and at the sixth postoperative month. SPINA-GT, SPINA-GD, and the Jostel TSH Index were calculated using SPINA-Thyr software version 4.2.1. Preoperative and postoperative data were compared, and correlations between changes in thyroid homeostasis parameters and body composition were analyzed.

Results: The mean age of the participants was 38.82 ± 10.68 years, and 84.2% were female. At the sixth postoperative month, body weight, body mass index, waist-

to-hip ratio, body fat percentage, fat mass index (FMI), fat-free mass index (FFMI), and skeletal muscle mass index (SMI) were significantly lower than preoperative values. Regarding thyroid function, both TSH and fT3 levels decreased significantly after bariatric surgery (both $p<0.001$), whereas no significant change was observed in fT4 levels. SPINA-GT values increased significantly ($p<0.001$), while SPINA-GD and the Jostel TSH Index decreased significantly (both $p<0.001$). Positive correlations were found between changes in TSH levels and changes in body weight, body mass index, and FMI.

Conclusion: The use of mathematical modeling parameters as extensions of conventional thyroid function tests provides a more comprehensive approach to evaluating changes in thyroid homeostasis following bariatric surgery. Parameters such as SPINA-GT, SPINA-GD, and the Jostel TSH Index provide additional information regarding the hypothalamic-pituitary-thyroid axis, peripheral deiodinase activity, and thyroid secretory capacity, thereby contributing to a better understanding of the underlying physiological processes. Therefore, incorporating these parameters into the assessment of thyroid function after bariatric surgery may have important clinical value. Further studies are warranted to determine whether these findings can be replicated in different patient populations and under varying clinical conditions.

Keywords: Bariatric surgery, obesity, thyroid function, SPINA parameters, Jostel TSH Index.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormonları enerji homeostazı, bazal metabolizma hızı, termogenez ve vücut kompozisyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı tarafından sıkı şekilde kontrol edilen bu sistem, organizmanın enerji gereksinimlerine göre dinamik olarak düzenlenir. Bu aksın temel bileşenlerini tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), tiroid stimülan hormon (TSH) ve tiroid hormonları oluşturur. Hipotalamustan salınan TRH, hipofiz bezinden TSH salınımını uyarırken TSH da tiroid bezinden tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) sentezini ve salınımını düzenler. Dolaşımdaki T3'ün önemli bir bölümü periferik dokularda deiyodinaz enzimleri aracılığıyla T4'ten oluşur. Tiroid hormonları negatif geri bildirim mekanizması ile hem hipotalamus hem de hipofiz düzeyinde etkili olarak tiroid homeostazının korunmasını sağlar. Bu karmaşık sistem sayesinde organizma değişen enerji gereksinimlerine uyum gösterebilir. Tiroid hormonlarının sentezi, salınımı ve periferik dokulardaki etkisi sonucu ortaya çıkan değişiklikler glukoz, lipid ve protein metabolizması ile vücut ağırlığı üzerinde önemli etkiler oluşturur. Tiroid fonksiyonlarında meydana gelen bu değişiklikler yalnızca endokrin sistemi değil, tüm organizmanın metabolik dengesini etkileyen sonuçlara neden olur. Bu nedenle tiroid hormonlarındaki bozukluklar obezite, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar gibi yaygın metabolik hastalıkların gelişimine ve seyrine katkıda bulunabilir(1).

Obezite, sağlığı olumsuz etkileyecek düzeyde vücutta aşırı yağ birikimi ile karakterize kronik ve multifaktöriyel bir hastalık olup günümüzde en önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2022 yılı itibarıyla dünya genelinde 1 milyardan fazla birey obezite ile yaşamakta ve obezite prevalansı 1975 yılından bu yana en az üç kat artış göstermektedir(2). Türkiye'de ise 24.499 katılımcının dahil edildiği TURDEP-II çalışmasında obezite sıklığı %36 olarak saptanmış ve bu oranın TURDEP-I çalışmasına göre yaklaşık %40 arttığı bildirilmiştir(3,4). Obezite prevalansındaki bu artış, obeziteye bağlı metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonların da giderek daha önemli bir sağlık sorunu haline gelmesine neden olmuştur. Obezite; tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi,

metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı, obstrüktif uyku apne sendromu ve çeşitli maligniteler başta olmak üzere çok sayıda hastalık ile ilişkilidir. Bu nedenle obeziteye bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması önemli tedavi hedeflerinden biri haline gelmiştir(5). Obezite tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedavilere rağmen yeterli kilo kaybı sağlanamayan hastalarda bariyatrik cerrahi en etkili tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul edilir. Bariyatrik cerrahi sonrasında vücut ağırlığı ve yağ kütlesinde azalmanın yanı sıra önemli metabolik değişiklikler ortaya çıkar.

Obezite ve kilo kaybı ile tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki çift yönlüdür. Tiroid hormonları vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynarken, obeziteye eşlik eden hormonal, inflamatuvar ve metabolik değişiklikler de hipotalamo-hipofizer-tiroid aksını etkiler. Leptin başta olmak üzere çeşitli adipokinlerin adipoz dokudan salınması, hedef dokularda TSH reseptörüne direnç gelişmesi, özellikle TSH reseptör gen ekspresyonunun azalması ve kronik düşük dereceli inflamasyon gibi birçok olası mekanizma tiroid homeostazını etkileyebilir(6,7)

Obezite tedavisinde önemli yer kaplayan bariyatrik cerrahinin hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı üzerinde belirgin etkilerinin olduğu çeşitli tartışmalar ile gösterilmiştir. Bu çalışmaların çoğunda cerrahi sonrası TSH ve sT3 düzeylerinde azalma ve tiorid homeostazında yeniden düzenleme olduğu bildirilmiştir. Bu değişikliklerin altta yatan mekanizmaları açığa kavuşmamakla birlikte öncelikle enerji harcanmasındaki azalmaya adaptif bir mekanizma olduğu düşünülmektedir(8,9)

Tiroid bezinin hormon üretim kapasitesi, periferik deiyodinaz aktivitesi ve santral tiroid hormon regülasyonu hakkında TSH, sT3 ve sT4 sınırlı bilgi sağlar. Örneğin benzer TSH ve sT4 düzeylerine sahip iki bireyde tiroid bezinin fonksiyonel rezervi, sekretuar kapasitesi veya periferik hormon dönüşümü farklı olabilir. Bu durum klasik tiroid fonksiyon testlerinin tiroid homeostazını bütünüyle yansıtamadığını düşündürür(10) Bu sınırlılıkların aşılması amacıyla son yıllarda tiroid homeostazını daha kapsamlı değerlendirmeye olanak sağlayan matematiksel modeller geliştirilmiştir. Bunlar arasında SPINA-GT (Structure Parameter Inference Approach-GT), tiroid bezinin maksimal sekretuar kapasitesini, SPINA-GD (Structure Parameter Inference Approach-GD) periferik deiyodinaz aktivitesini ve T4'ün T3'e dönüşüm

kapasitesini, Jostel TSH indeksi ise hipofizer tirotropik fonksiyon ve santral tiroid hormon duyarlılığı hakkında bilgi sağlar. Bu parametreler sayesinde yalnızca dolaşımdaki hormon düzeyleri değil, tiroid homeostazının altında yatan fizyolojik mekanizmalar da değerlendirilebilir(10,11)

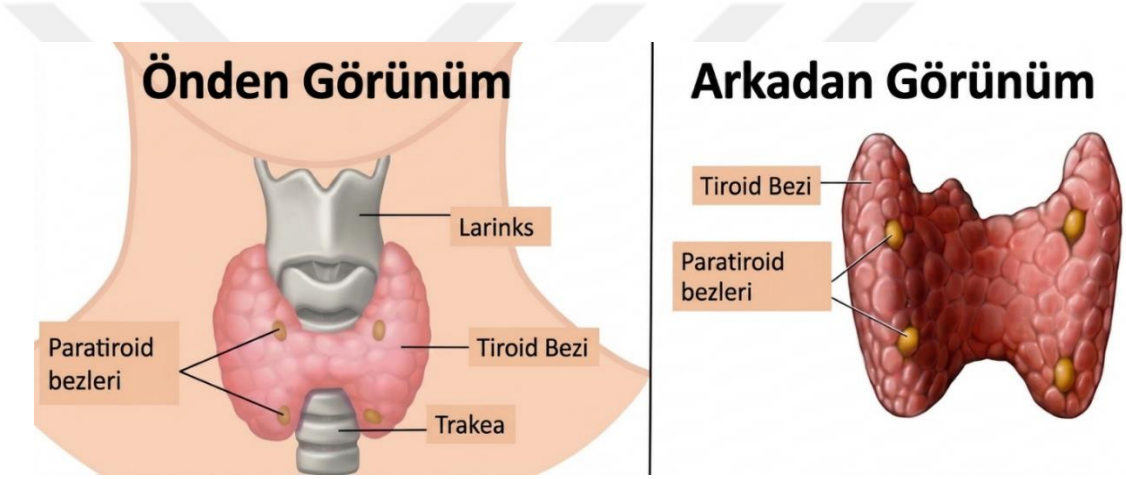
Her ne kadar obezite ve bariyatrik cerrahinin klasik tiroid fonksiyon testleri üzerindeki etkileri çeşitli çalışmalarda araştırılmış olsa da literatür taranabildiği kadarıyla bariyatrik cerrahi sonrası tiroid homeostazındaki değişimlerin SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel indeksi gibi ileri parametrelerin birlikte değerlendirildiği çalışmaya ulaşılamamıştır. Bu çalışmada bariyatrik cerrahi uygulanan ötiroid obez bireylerde cerrahi öncesi ve postoperatif 6. ay arasında tiroid homeostazındaki değişimlerin değerlendirilmesi amaçlandı. Buna ek olarak bu parametrelerdeki değişimlerin biyoempedans analizleri ile elde edilen vücut kompozisyonu göstergeleri ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ VE FİZYOLOJİSİ

2.1.1. Tiroid Bezi Anatomisi

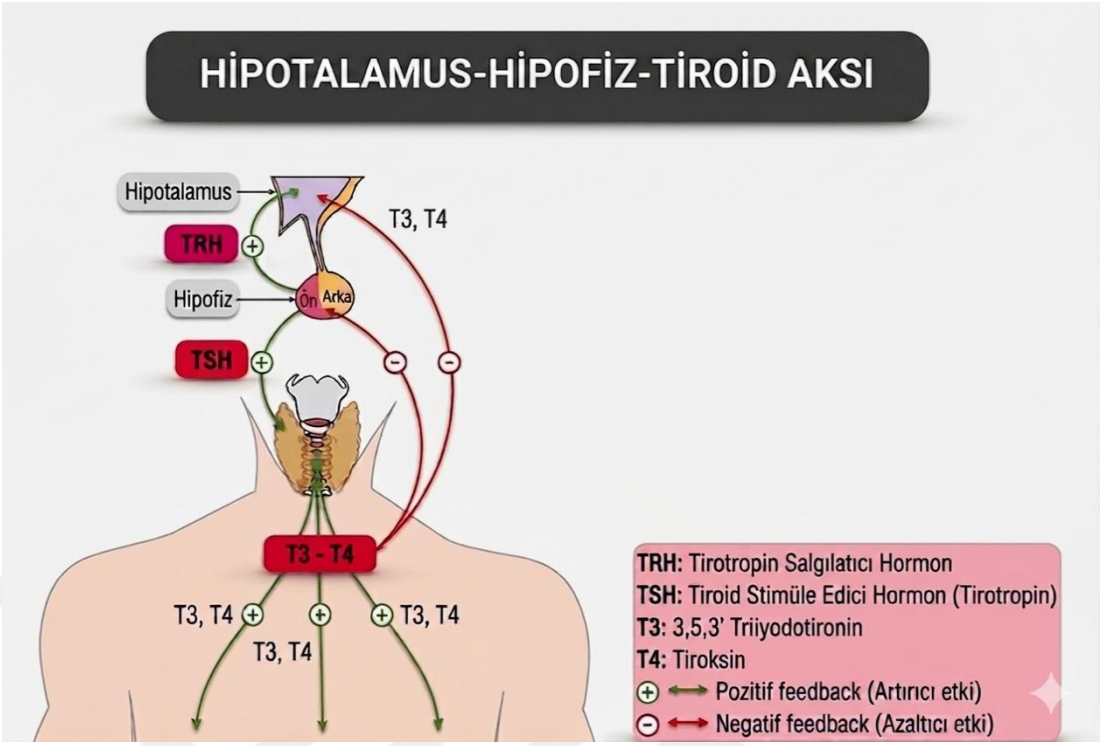
Tiroid bezi, boynun ön kısmında, trakeanın önünde ve larinksin altında yer alan, sağ ve sol olmak üzere iki lob ve isthmusdan oluşan bir endokrin organdır. Erişkinlerde yaklaşık 15–25 gram ağırlığındadır ve oldukça zengin bir kanlanmaya sahiptir (12). Tiroid bezi follikül ve parafoliküler C hücrelerinden oluşur. Follikül hücreleri tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonlarının sentezinden sorumlu iken, parafolliküler C hücreleri kalsitonin salgılamaktadır (13).



Şekil 1: Tiroid Anatomisi

2.1.2. Hipotalamo-Hipofizer-Tiroid Aksı

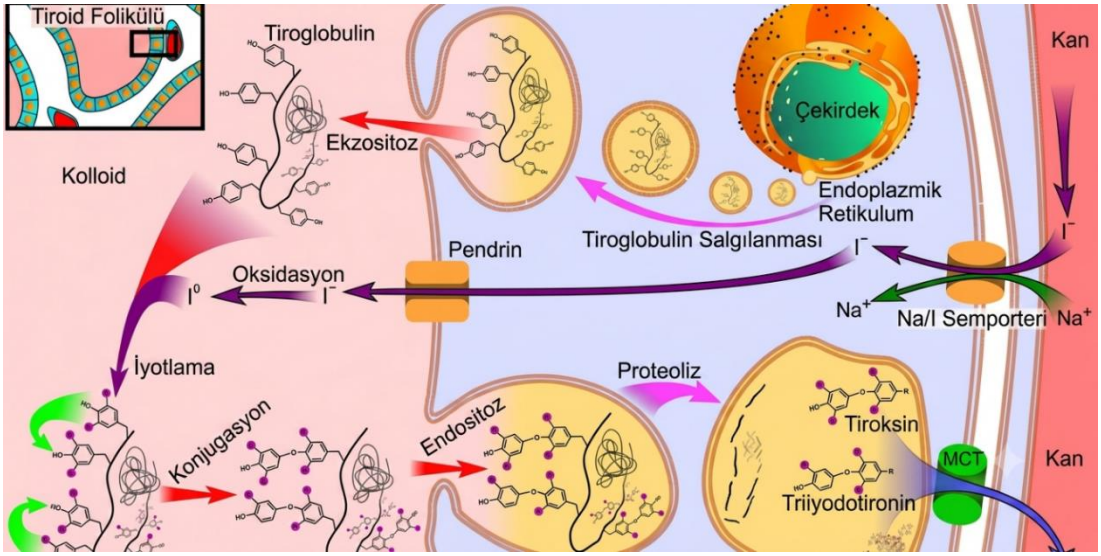
Tiroid hormonları büyüme, gelişme, enerji metabolizması ve termogenezin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı organizmanın enerji homeostazı ve metabolik dengesinin düzenlenmesinde temel rol oynayan sistemlerden biridir. Hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), ön hipofizden Tiroid stimülan hormon (TSH) salınımını uyarır. TSH ise tiroid bezinde T4 ve T3 sentezini stimüle eder(14). Periferik dokulardaki serbest tiroid hormonu düzeyleri yeterli eşiğe ulaştığında negatif geri besleme mekanizması devreye girerek hem TRH hem de TSH sekresyonunu baskılar(15). Bu döngüsel kontrol sistemi, tiroid hormon düzeylerinin dar fizyolojik sınırlar içinde tutulmasını sağlar.



Şekil 2: Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı

2.1.3. Tiroid Hormon Sentezi

Tiroid hormon sentezi, iyodun tiroid follikül hücrelerine sodyum-iyodür simporteri (NIS) aracılığıyla alınması ile başlamaktadır(16). Follikül lümenine aktarılan iyot, tiroperoksidaz (TPO) enzimi tarafından okside edilerek tiroglobulin üzerindeki tirozin kalıntılarına bağlanır. Monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) rezidülerinin birleşmesi sonucunda triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) hormonları oluşur. Üretilen hormonlar tiroglobuline bağlı hâlde follikül lümeninde depolanır; TSH uyarısıyla proteoliz gerçekleşerek serbest T3 ve T4 dolaşıma salınır. Dolaşımdaki T4'ün %70-75'i tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), %15-20'si transtiretin ve %10'u albumin gibi bağlayıcı proteinlere bağlı olarak taşınır. Biyolojik aktiviteyi belirleyen ise protein bağlanmasından bağımsız olan ve hedef hücre reseptörleriyle doğrudan etkileşime girebilen serbest hormon formudur (17).



Şekil 3: Tiroid hormon sentez basamakları

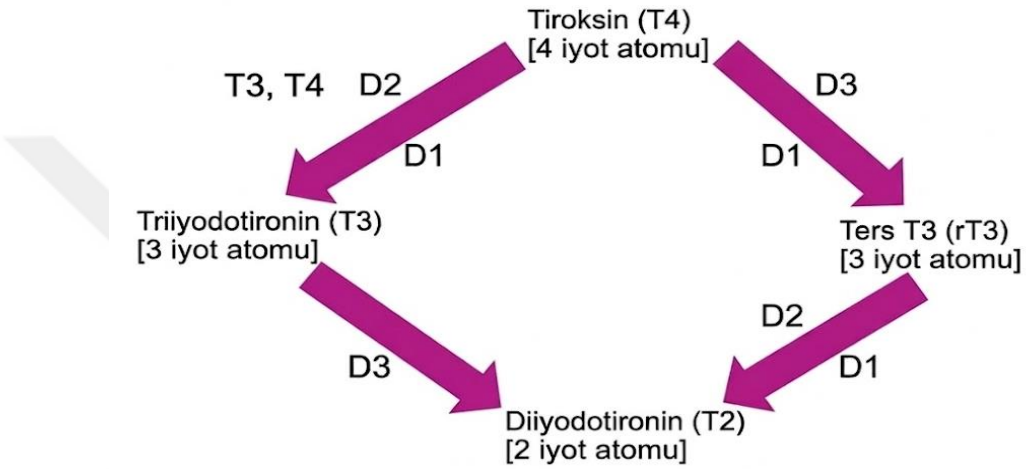
2.1.4. Deiyodinaz Enzim Sistemi

Tiroid hormonlarının periferik metabolizması esas olarak deiyodinaz enzimleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Tip 1 (D1) ve Tip 2 (D2) deiyodinazlar, inaktif prohormon olan T4'ü biyolojik olarak aktif T3'e dönüştürürken; Tip 3 (D3) deiyodinaz, T4'ü inaktif ters T3'e (rT3) ve T3'ü inaktif diiyodotironine (T2) çevirerek hormon inaktivasyonunda görev alır. Serum T3'ünün yalnızca küçük bir kısmı doğrudan tiroid bezinden salgılanmakta; büyük bölümü ise başta karaciğer ve böbrek olmak üzere periferik dokularda D1 ve D2 aracılığıyla T4'ten dönüştürülmektedir (18).

Her üç deiyodinazın hücre içi lokalizasyonu ve substrat tercihleri birbirinden farklıdır. D1 ve D3 hücre zarında bulunurken, D2 endoplazmik retikulumda yer almaktadır; bu lokalizasyon D2 tarafından üretilen T3'ün çekirdeğe doğrudan erişimini kolaylaştırarak intrasellüler tiroid hormonu sinyalinin düzenlenmesinde önemli bir avantaj sağlamaktadır(19). D1 için tercih edilen substrat rT3 olup bu enzim; selenyum eksikliği, amiodaron, propranolol, propiltiyourasil, deksametazon ve ipodat gibi ilaçlar tarafından baskılanmaktadır (18). Ayrıca D1 aktivitesi tiroid dışı hastalık sendromu ve kritik hastalık tablolarında da belirgin biçimde azalmaktadır. Buna karşın T3'ün kendisi D1 ekspresyonunu artırıcı bir etki göstermektedir (18).

D3 normalde yetişkin dokularında eksprese edilmemekle birlikte plasenta ve yenidoğan dokularında fizyolojik olarak mevcuttur(18,20). Kritik hastalık, uzun süreli

açlık ve tiroid dışı hastalık sendromu gibi patolojik durumlarda ise yeniden aktive olarak T3 ve T4'ün inaktif metabolitlere dönüşümünü hızlandırmakta; bu durum söz konusu klinik tablolarda gözlenen düşük T3 sendromunu açıklamaya yardımcı olmaktadır(18). Deiyodinaz aktivitesi enerji dengesi ve metabolik ihtiyaçlara göre dinamik biçimde değişiklik göstermekte olup bu enzim sisteminin işlev bozukluğu, standart tiroid fonksiyon testleri normal sınırlar içinde olsa dahi klinik olarak anlamlı hormonal dengesizliklere yol açabilmektedir (20).



Şekil 4: Tiroid hormonlarının periferik dönüşümü

2.1.5. Tiroid Hormonlarının Metabolik Etkileri

Tiroid hormonları, organizmanın enerji dengesi ve metabolik homeostazının sürdürülmesinde merkezi bir rol üstlenmektedir. Bazal metabolik hızı ve termogenezi artırır(21). Karbonhidrat metabolizması üzerinde intestinal glukoz emilimini, glukoneogenezi ve periferik glukoz kullanımını artırıcı yönde etki gösteren tiroid hormonları; lipid metabolizması açısından LDL reseptör aktivitesini ve kolesterol metabolizmasını doğrudan düzenler(22). Kardiyovasküler sistem üzerinde; kalp hızını, miyokardiyal kontraktiliteyi ve kardiyak debiyi artırır(23).

2.2. TİROİD FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

2.2.1. TSH, Serbest T4 ve Serbest T3

Tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesinde klinik pratikte yaygın olarak serum TSH, sT4 ve daha az sıklıkla sT3 ölçümleri kullanılmaktadır. TSH, hipofiz

bezinin tiroid hormon düzeylerine verdiği logaritmik geri besleme yanıtını yansıtması nedeniyle primer tiroid hastalıklarında yüksek duyarlılığa sahip bir tarama testi olarak kabul edilmektedir. Serum sT4, tiroid bezinin T4 üretimini doğrudan yansıtırken; sT3, periferik dönüşümün de etkisiyle hem tiroid salgısını hem de periferik aktivasyonu birlikte değerlendirmeye olanak tanımaktadır(14).

2.2.2. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Sınırlılıkları

Klasik tiroid fonksiyon testlerinin bazı önemli sınırlılıkları bulunmaktadır.

1. TSH için toplum bazlı referans değerleri kullanılmaktadır. Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı her bireyde genetik olarak belirlenmiş kendine özgü bir denge noktasında işlev görmekte olup popülasyona dayalı referans değerleri bireysel yorumda yetersiz kalabilmektedir. Bir hastanın tiroid hormon düzeyi popülasyon referans aralığı içinde olsa bile, o birey için fizyolojik düzeyden sapma söz konusu olabilir (24).
2. Hipofizer veya hipotalamik kaynaklı sekonder hipotiroidide TSH normal ya da düşük olabileceğinden, yalnızca TSH'ya dayalı değerlendirme tanı hatalarına yol açabilir. Bu nedenle TSH, santral kökenli işlev bozukluklarını saptamada yetersiz kalabilmektedir(11).
3. Obezite, yaşlanma, gebelik ve tiroid dışı hastalık sendromu (non-thyroidal illness syndrome, NTIS) gibi durumlarda TSH-sT4 ilişkisini bozabilmektedir (25).
4. Son olarak klasik testlerin tiroid bezinin gerçek üretim kapasitesi ile periferik dönüşüm verimliliği hakkında doğrudan bilgi verememesi, serum hormon düzeylerinden tiroid kaynaklı salgı ile periferik dönüşümün göreceli katkılarının doğrudan ayırt edilememesine yol açmaktadır (10).

2.2.3. Dinamik ve Matematiksel Modeller

Yukarıda bahsedilen sınırlılıkların aşılması amacıyla hipotalamo-hipofizer-tiroid eksenini değerlendirmek üzere matematiksel modelleme yaklaşımları geliştirilmiştir. Bu tür modeller, tiroid homeostazını popülasyon ortalamaları yerine bireye özgü dinamik denge açısından yorumlamaya olanak sağlamaktadır.

Bu doğrultuda, konvansiyonel tiroid fonksiyon testlerinin statik sonuçlarını dinamik ve kantitatif verilere dönüştüren en güncel yaklaşımlardan biri SPINA (Structure Parameter Inference Approach / Yapı Parametresi Çıkarım Yaklaşımı) yöntemidir. Dietrich ve ark. tarafından geliştirilen bu sibernetik modelleme yaklaşımı, tek bir periferik kan örneğinden elde edilen serbest tiroksin (sT4), serbest triiyodotironin (sT3) ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) konsantrasyonlarını kullanarak hormon geri bildirim döngüsünün işlevsel durumunu matematiksel denklemler üzerinden analiz eder. SPINA yöntemi, in vivo koşullarda ve invaziv olmayan bir yöntemle eksenin farklı basamaklarındaki fonksiyonel kapasiteyi gösteren türev parametrelerin hesaplanmasını sağlar. Klinik pratikte ve araştırmalarda, bu yaklaşım bünyesinde en sık değerlendirilen iki temel yapısal parametre SPINA-GT ve SPINA-GD'dir(10,25).

SPINA-GT (Tiroid Bezinin Maksimum Salgı Kapasitesi): Tiroid parankiminin işlevsel kütlesini ve bezin maksimum hormon üretim yeteneğini yansıtan parametredir.

SPINA-GD (Periferik Deiyodinaz Aktivitesi): Periferik dokularda T4 hormonunun aktif T3 formuna dönüşüm hızını ve deiyodinaz enzimlerinin toplam işlevsel aktivitesini gösterir.

Tiroid aksının değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer önemli matematiksel modelleme ise Jostel ve ark. tarafından literatüre kazandırılan Jostel TSH İndeksi (JTI)'dir. Bu parametre, hipofiz bezinin dolaşımdaki tiroid hormonlarının negatif geri bildirimine karşı sergilediği TSH salgılama kapasitesini ve tiroid bezinin TSH uyarısına olan duyarlılığını kantitatif olarak ölçmeyi amaçlar.

2.2.3.1. SPINA-GT

SPINA-GT (thyroid's secretory capacity), tiroid bezinin maksimum TSH stimülasyonu altında birim zamanda üretebileceği teorik maksimum T4 miktarını ifade eden yapısal bir endokrin parametredir. Serum TSH ve sT4 değerlerinden matematiksel model aracılığıyla hesaplanan bu parametrenin referans aralığı 1,41 – 8,67 pmol/s olup birimi tiroid bezinin saniyedeki T4 üretim kapasitesini yansıtmaktadır(10).

SPINA-GT modelinin geliştirilmesinin ardında, levotiroksin tedavisi ile biyokimyasal ötiroidizm sağlanmasına karşın hipotiroid semptomları devam eden hastalara ilişkin klinik gözlemler yatmaktadır. SPINA parametreleri bugüne dek 10.000'den fazla katılımcıyı kapsayan farklı popülasyonlarda doğrulanmıştır. Hesaplama modelinde tiroid bezinin TSH uyarısıyla kana salınan toplam T4 miktarı, plazma proteinlerine bağlanma oranları (TBG, TBPA), dağılım hacmi (αT) ve vücuttan temizlenme hızı (βT) parametreleri kullanılarak tiroid bezinin oransal saf üretim kapasitesi hesaplanmaktadır (Şekil 5).

$$SPINA - G_T = \frac{\beta_T \cdot (D_T + [TSH]) \cdot (1 + K_{41}[TBG] + K_{42}[TBPA]) \cdot [FT4]}{\alpha_T \cdot [TSH]}$$

[TSH] : Serum Tiroid Uyarıcı Hormon Konsantrasyonu
[FT4] : Serbest Tiroksin (T4) Seviyesi
β_T : T4 Tasfiye Üssü (Clearance Exponent = $1.1 \times 10^{-6}\ s^{-1}$)
α_T : T4 Seyreltme Faktörü (Dilution Factor = $0.1\ L^{-1}$)
D_T : TSH için EC50 Sabiti ($2.75\ mIU/L$)
[TBG] / [TBPA] : Taşıyıcı Plazma Protein Konsantrasyonları

Şekil 5: SPINA-GT formülü

Klinik kullanım alanları açısından SPINA-GT, primer tiroid hastalıklarında tanısal değer taşımakta; Graves hastalığında belirgin biçimde yükselen bu parametre, antitiroid tedavi ile geri dönüşümlü olarak normale dönebilmektedir. Primer hipotiroidide ise sekretuar kapasitenin düştüğü ve bu düşüşün standart TSH yüksekliğinden bağımsız ek bilgi sağladığı gösterilmiştir. Bunların yanı sıra SPINA-GT, levotiroksin tedavisi alan hastalarda tedavi yeterliliğinin değerlendirilmesinde, obezite ve metabolik hastalıklarda tiroid rezervinin belirlenmesinde ve subklinik tiroid disfonksiyonunun ayırıcı tanısında giderek artan biçimde kullanılmaktadır.

2.2.3.2. SPINA-GD: Periferik Deiyodinaz Aktivitesi

SPINA-GD (sum activity of peripheral deiodinases), periferik dokularda inaktif prohormon olan sT4'ü biyolojik olarak aktif sT3'e dönüştüren deiyodinaz enzimlerinin toplam aktivitesini yansıtan yapısal bir endokrin parametredir. Serum

sT4 ve sT3 değerlerinden matematiksel model aracılığıyla hesaplanan bu parametrenin referans aralığı 20 – 40 nmol/s olup birimi periferik dokulardaki saniyedeki toplam dönüşüm kapasitesini ifade etmektedir(10).

SPINA-GD, enerji dengesi ve metabolik ihtiyaçlarla yakından ilişkilidir. Hesaplama modelinde serum sT4 ve sT3 düzeyleri, plazma protein bağlanma oranları ve hormon dağılım hacimleri kullanılarak periferik T4→T3 dönüşüm verimliliği sayısal olarak ortaya konmaktadır (Şekil 6). SPINA-GT'den farklı olarak bu parametre tiroid bezinin değil, periferik doku deiyodinaz sisteminin işlevsel kapasitesini yansıtmaktadır.

$$SPINA - G_D = \frac{\beta_{31} \cdot (K_{M1} + [FT4]) \cdot (1 + K_{30}[TBG]) \cdot [FT3]}{\alpha_{31} \cdot [FT4]}$$

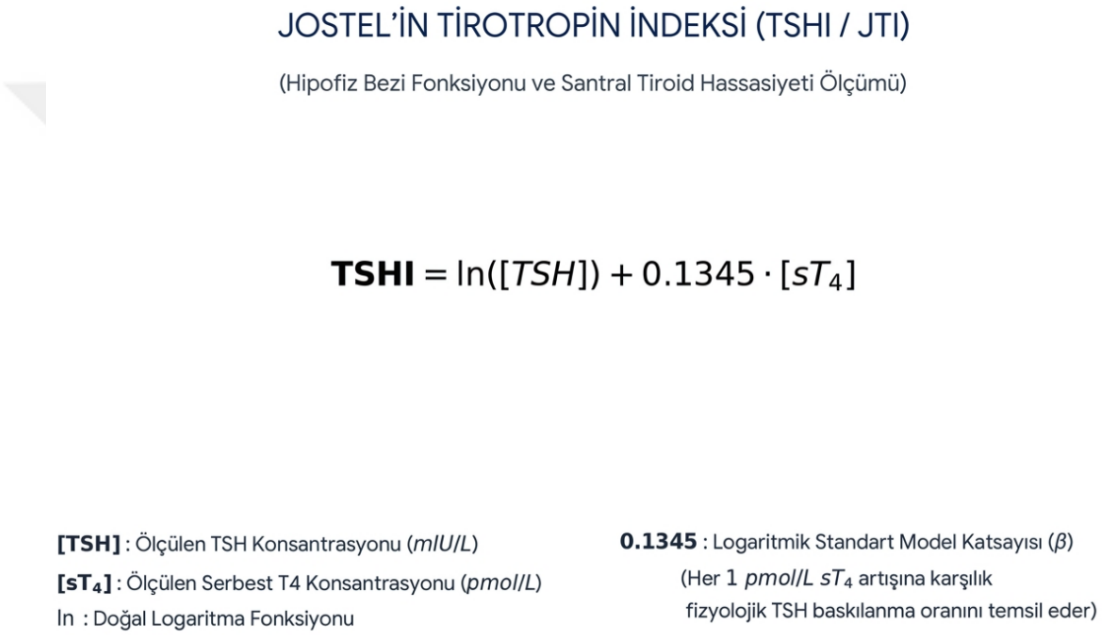
[FT4] : Serbest Tiroksin (T4) Seviyesi (Enzim Substratı)
[FT3] : Serbest Triiyotironin (T3) Seviyesi (Enzim Ürünü)
β_{31} : T3 Tasfiye Üssü (Clearance Exponent = $1.6 \times 10^{-5}\ s^{-1}$)
α_{31} : T3 Seyreltme Faktörü (Dilution Factor = $0.027\ L^{-1}$)
K_{M1} : Deiyodinaz Enzimi için Michaelis-Menten Sabiti ($1.4\ nmol/L$)
[TBG] : Tiroksin Bağlayıcı Globulin Konsantrasyonu

Şekil 6: SPINA-GD formülü

Klinik kullanım alanları açısından SPINA-GD, tiroid dışı hastalık sendromu (NTIS) ve kritik hastalık tablolarında belirgin biçimde düşmekte; bu durum söz konusu klinik tablolarda gözlenen düşük T3 sendromunun mekanizmasını açıklamaya yardımcı olmaktadır. Obezitede ise artmış periferik enerji talebini yansıtacak şekilde yükselebildiği bildirilmiştir. Uzun süreli açlık, malnütrisyon ve ağır sistemik hastalıklarda SPINA-GD'nin takibi, periferik hormon dönüşümündeki bozulmayı standart testlerden daha erken ve daha doğru biçimde yansıtabilmektedir. Ayrıca bariyatrik cerrahi ve kilo kaybı süreçlerinde periferik deiyodinaz aktivitesinin seyrini değerlendirmede de kullanım alanı bulmaktadır.

2.2.3.3. Jostel'in Tirotropin İndeksi

Jostel'in Tirotropin İndeksi (Jostel's TSH Index, TSHI), hipofiz ön lobunun tiroid bezini uyarma kapasitesini ve tirotropik fonksiyonu sayısal olarak değerlendiren, başka bir matematiksel modeldir. Serum TSH ve sT4 değerlerinden matematiksel model aracılığıyla hesaplanan bu parametrenin referans aralığı 1,3 – 4,1'dir(11). Jostel İndeksi, ölçülen TSH düzeyini mevcut sT4 düzeyine göre beklenen tirotropik yanıt ile karşılaştırarak hipofiz bezinin tirotropik aktivitesini referans popülasyona göre nicel olarak ortaya koymaktadır (Şekil 7).



Şekil 7: Jostelin Tirotropin İndeksi formülü

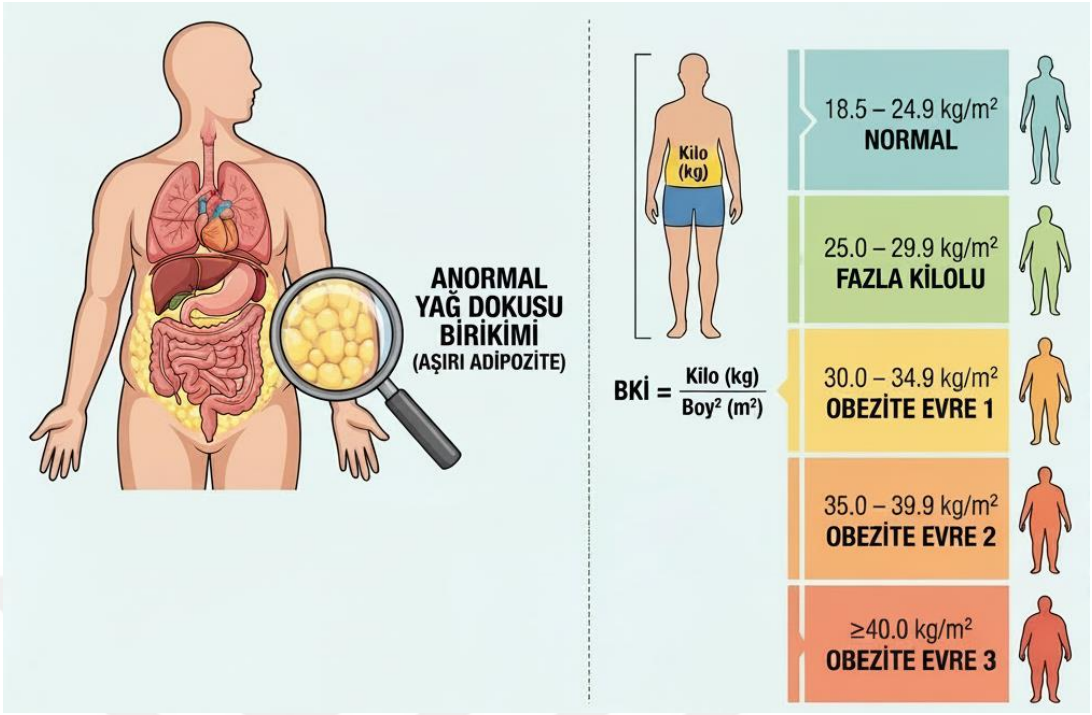
Klinik kullanım alanları açısından TSHI, standart testlerle kolayca atlanabilecek santral hipotiroidi vakalarının tanısında ek bilgi sağlamaktadır. TSHI'nın 1,3'ün altında kalması, mevcut sT4 düzeyine kıyasla hipofizin yetersiz tirotropik yanıt verdiğine işaret edebilmekte; bu durum sekonder hipotiroidinin erken tespitinde klinik değer taşımaktadır. Jostel indeksinin obezitede TSH'nın adaptif yükselmesini yansıtarak hafifçe artabildiği gözlemlenmiştir. Bariyatrik cerrahi sonrasında ise hipofizin yeniden adaptasyonunu değerlendirmede ve tirotropik set noktasındaki değişimlerin izlenmesinde kullanım alanı bulmaktadır. SPINA-GT ve SPINA-GD ile birlikte kullanıldığında tiroid aksının hem santral hem de periferik bileşenlerinin bütüncül bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

2.3. OBEZİTE

2.3.1. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması

Obezite, vücutta normal sınırların üzerinde yağ dokusu birikmesi sonucu ortaya çıkan ve bireyin fiziksel ile metabolik sağlığını olumsuz etkileyen kronik ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) ise obeziteyi "Sağlığı bozabilen aşırı adipozite ile tanımlanan kronik ve kompleks bir hastalık" olarak kabul etmektedir (26). Obezitenin bir yaşam biçimi sorunu ya da yalnızca bir risk faktörü olmadığını, biyolojik, sosyal, ticari ve çevresel belirleyicilerin karmaşık etkileşimiyle şekillenen bağımsız bir hastalık olduğunu vurgulamaktadır. Tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, obstrüktif uyku apnesi, çeşitli kanser türleri ve osteoartrit başta olmak üzere pek çok kronik hastalığın gelişim riskini artıran obezite, beklenen yaşam süresini de olumsuz yönde etkilemektedir.

Yetişkinlerde obezitenin tanısı ve sınıflandırılmasında en sık kullanılan yöntem beden kitle indeksidir (BKİ). BKİ, bireyin kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Yetişkinlerde normal kabul edilen BKİ değeri 18,5–24,9 kg/m² arasında olup 25,0–29,9 kg/m² kilo fazlalığı ve ≥30,0 kg/m² ise obezite olarak tanımlanmaktadır. Obezite; BKİ 30,0–34,9 kg/m² Evre 1, BKİ 35,0–39,9 kg/m² Evre 2 ve BKİ ≥40,0 kg/m² Evre 3 olmak üzere üç evreye ayrılmakta; "hafif", "orta" veya "morbid" gibi tanımlamalar yerine evre bazlı terminolojinin kullanılması önerilmektedir(27). Bu yaklaşım hem Evre 1'de tablonun önemsizleştirilmesini önlemekte hem de ileri evrelerde damgalayıcı ifadelerden kaçınılmasını sağlamaktadır. BKİ'nin yanında obezite ile ilgili bel çevresi ölçümü, bel kalça oranı da değerlendirmeye dahil edilmektedir.

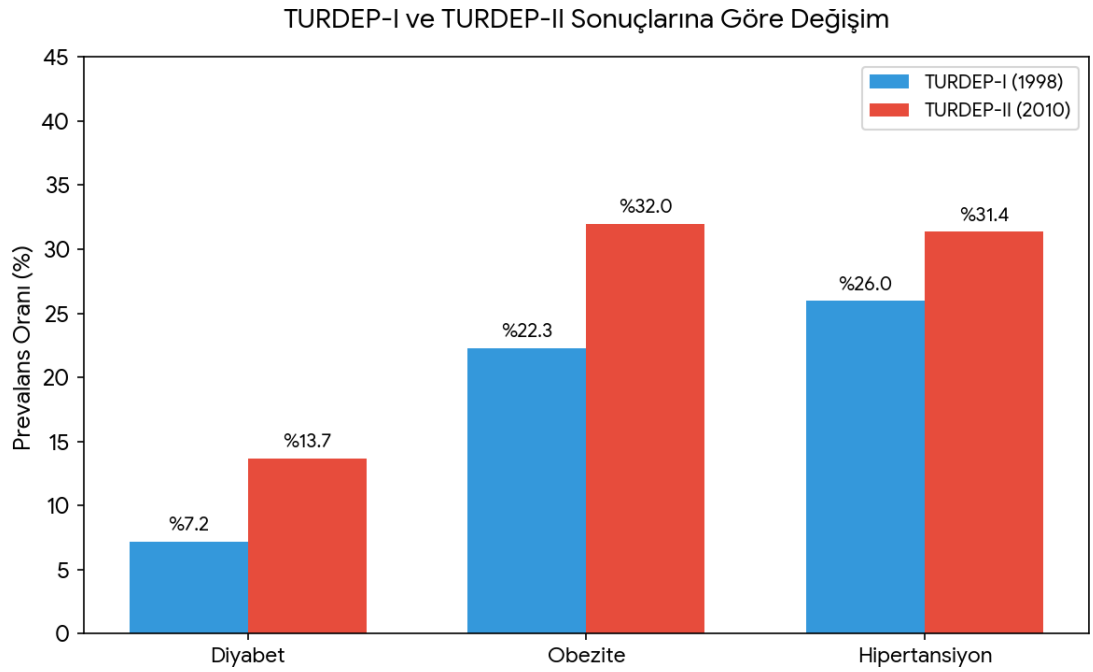


Şekil 8: Obezite sınıflandırması

2.3.2. Obezitenin Epidemiyolojisi

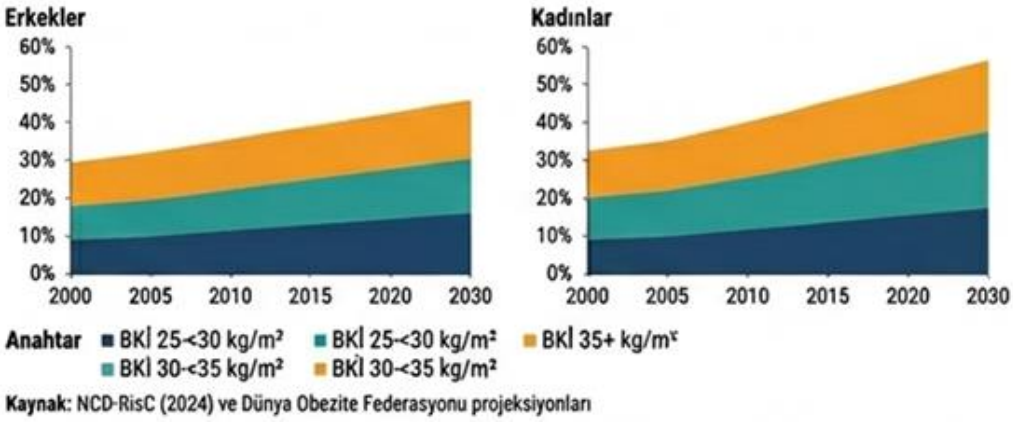
Obezite, 21. yüzyılın en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir ve obezite prevalansının 1975'ten bu yana en az üç kat arttığı bildirilmektedir. DSÖ verilerine göre 2022 yılı itibarıyla dünya genelinde 1 milyardan fazla birey obeziteyle yaşamakta olup bu sayının 650 milyonu yetişkinlerden oluşmaktadır.

Türkiye'de de obezite sıklığı küresel trendlerle benzer biçimde belirgin artış sergilemektedir. 1997-98 yıllarında gerçekleştirilen TURDEP-I çalışmasında 20 yaş ve üzeri yetişkinlerde obezite prevalansı %22,3 olarak saptanmıştır (3). 2010 yılında 24.499 katılımcıyla gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında ise obezite sıklığı %36'ya yükselmiştir(4). TURDEP-I popülasyonuna göre standardize edildiğinde bu artışın son 12 yılda obezitede %40 düzeyinde gerçekleştiği hesaplanmıştır. DSÖ 2022 verilerine göre Türkiye, Avrupa'da obezite sıklığı bakımından ilk sırada yer almaktadır.



Şekil 9: TURDEP-I VE TURDEP-II karşılaştırmalı grafik

Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörü İş Birliği (Non-Communicable Diseases Risk Factor Collaboration) (NCD-RisC) 'nin dünya çapında fazla kiloluluk ve obezite prevalansı için yaptığı son tahminler, 1990'dan 2022'ye kadar olan eğilimleri göstermektedir (NCD-RisC, 2024). Eğilimleri değiştirecek gerekli müdahaleler yapılmadığı takdirde, aşağıdaki Şekil 9'da öngörüldüğü gibi 2030'a kadar yükselme trendi devam edecektir. Mevcut eğilimler, 2030 yılına kadar yetişkin erkek ve kadınların %50'sinin yüksek BKİ ile yaşayacağını göstermektedir. Aynı yıl erkeklerin %17'si ve kadınların %22'si obezite ile yaşıyor olacaktır (2).



Şekil 10: Yüksek BKİ ile yaşayan erkek ve kadınların (20+ yaş) yüzdeleri, 2000-2030

Obezite sınıf II (BKİ 35 kg/m²ve üzeri) ile yaşayan yetişkinlerin sayısının 2030 yılına kadar 0,4 milyara yaklaşacağı ve çoğunluğunun kadın olacağı dikkat çekicidir.

2.3.3. Obezitenin Patofizyolojisi

Obezite, yalnızca aşırı enerji alımının bir sonucu olmayıp genetik, epigenetik, nöroendokrin, immünolojik, mikrobiyal ve çevresel etkenlerin karmaşık etkileşimiyle şekillenen multifaktöriyel, kronik bir hastalık sürecidir. Bu süreçte enerji homeostazının bozulması, adipoz dokuya özgü morfolojik ve işlevsel değişiklikler, hormonal dengesizlikler ve kronik inflamatuvar aktivasyon belirleyici rol üstlenmektedir.

2.3.3.1. Genetik ve Epigenetik Katkılar

Genetik yatkınlık obezite patogenezinde önemli bir yer tutmaktadır. İkiz ve aile çalışmalarından elde edilen veriler, obeziteye yatkınlığın %40–70 oranında kalıtılabilir olduğuna işaret etmektedir. Epigenetik düzenleyici mekanizmalar ise bu genetik zemini şekillendiren ek bir katman oluşturmaktadır; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA regülasyonu gibi süreçler intrauterin çevre ve erken dönem beslenme alışkanlıklarından doğrudan etkilenerek yaşam boyu obezite riskini belirlemektedir(28).

2.3.3.2. Adipoz Doku Disfonksiyonu, Sitokin Aktivasyonu ve Kronik İnflamasyon

Obezitede genişleyen adipoz doku, pasif bir enerji deposu olmaktan çıkarak aktif bir endokrin ve immün organa dönüşmektedir. Adiposit hipertrofisine bağlı gelişen hipoksi, oksidatif stres ve endoplazmik retikulum stresi, inflamatuvar yolakların tetiklenmesine zemin hazırlamaktadır. Bu süreçte doku makrofajlarının anti-inflamatuvar M2 fenotipten proinflamatuvar M1 fenotipe geçişi, kronik düşük dereceli inflamasyonun sürekliliğini sağlamaktadır. Adipoz dokudan salınan tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), interlökin-6 (IL-6) ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi proinflamatuvar sitokinler, insülin sinyal iletimini bozarak periferik insülin direncinin gelişimine doğrudan katkıda bulunmaktadır. Bu inflamatuvar mediatörlerin artmış etkisiyle Nükleer Faktör kappa-B (NF-κB) ve c-Jun N-terminal Kinaz (JNK) gibi stresle ilişkili sinyal yolakları aktive olmakta; obeziteye eşlik eden

metabolik disfonksiyonun patofizyolojik temeli oluşturulmaktadır. Bunların sonucunda C-reaktif protein (CRP) başta olmak üzere akut faz reaktanlarında artış gözlemlenmektedir(29).

2.3.3.3. Bağırsak Mikrobiyotası ve Metabolik Etkiler

Bağırsak mikrobiyotası enerji metabolizmasının düzenlenmesinde, bağışıklık yanıtlarının modülasyonunda ve inflamatuvar süreçlerin kontrolünde kritik bir işlev üstlenmektedir. Mikrobiyal çeşitliliğin azalmasıyla karakterize disbiyoz tablosunda bağırsak epitel bariyerinin bütünlüğü bozulmakta; lipopolisakkarit (LPS) gibi bakteriyel kaynaklı ürünlerin sistemik dolaşıma geçişi artmaktadır. Bu durum metabolik endotoksemi gelişimine zemin hazırlayarak kronik düşük dereceli inflamasyona katkıda bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasından üretilen kısa zincirli yağ asitleri (short-chain fatty acids, SCFA) enerji dengesi ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde önemli sinyal molekülleri işlevi görmekte; mikrobiyal çeşitliliğin korunmasının obezite ve ilişkili metabolik bozukluklara karşı koruyucu etki gösterdiği bildirilmektedir(30).

2.3.3.4. Nöroendokrin ve Hormonal Düzenleme

Enerji homeostazı, merkezi sinir sistemi, adipoz doku, gastrointestinal sistem ve endokrin organlar arasında kurulan karmaşık bir nöroendokrin ağ tarafından sağlanmaktadır. Bu ağın merkezi düğümü konumundaki hipotalamus, periferik dokulardan gelen hormonal ve besin ile ilişkili sinyalleri entegre ederek iştah, tokluk hissi ve enerji harcamasını koordineli biçimde düzenlemektedir. Hipotalamusun arkuat çekirdeğinde (ARC) yer alan nöropeptid Y (NPY) ve aguti-ilişkili peptid (AgRP) eksprese eden nöronlar iştahı artırıcı yönde etki gösterirken; proopiomelanokortin (POMC) ve kokain-amfetamin ilişkili transkript (CART) eksprese eden nöronlar iştahı baskılayarak enerji dengesinin korunmasına katkıda bulunmaktadır(şekil 10)(31).

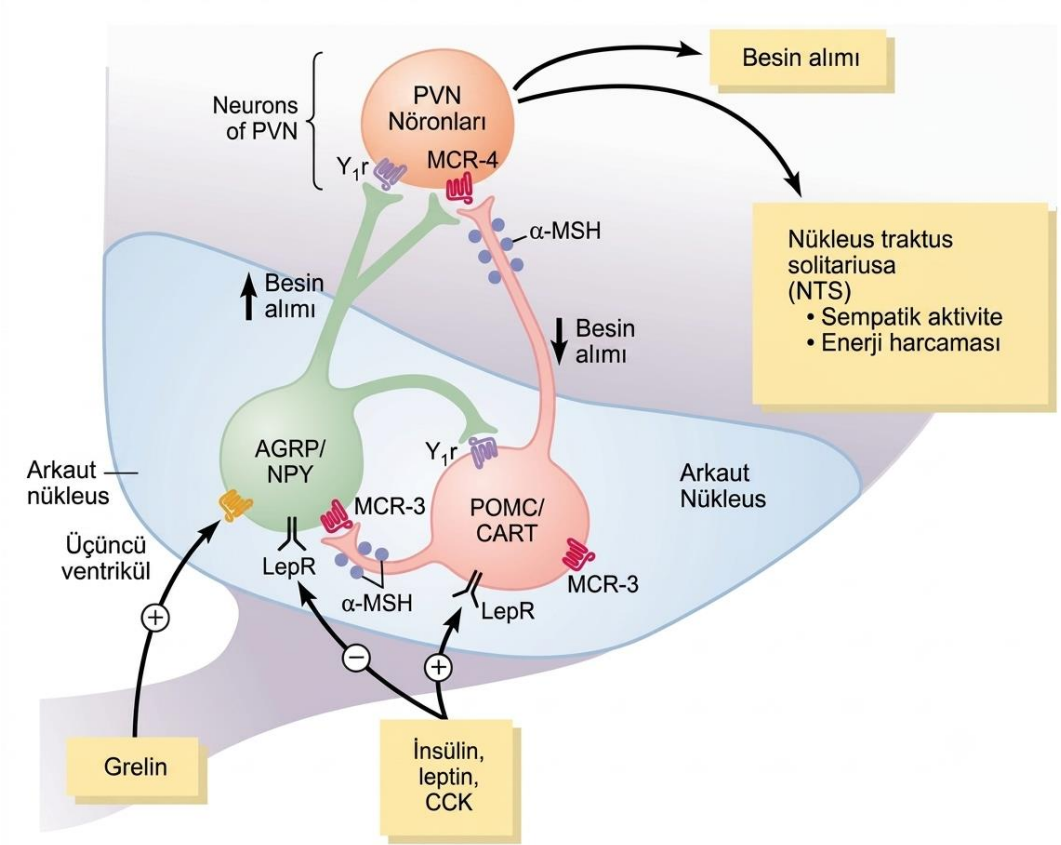
2.3.3.5. Adipokinler ve Endokrin Etkiler

Adipoz dokudan salgılanan adipokinler enerji metabolizması, inflamasyon ve insülin duyarlılığının düzenlenmesinde belirleyici rol oynamaktadır. Obezitede bu hormonların sekresyon düzeylerinde belirgin değişimler meydana gelmektedir. İştah baskılayıcı ve enerji harcamasını artırıcı etkisiyle bilinen leptin, obez bireylerde

paradoks biçimde artmış olmakla birlikte leptin direncinin gelişmesi nedeniyle bu etkisini gösterememektedir. Antiinflamatuvar ve insülin duyarlılaştırıcı özellikleriyle öne çıkan adiponektin ise obezitede azalmaktadır. Rezistin ve chemerin gibi proinflamatuvar adipokinlerin artışı; omentin gibi insülin duyarlılaştırıcı adipokinlerin azalması, inflamatuvar-metabolik eksenin bozulmasına ve insülin direncinin derinleşmesine katkıda bulunmaktadır(32).

2.3.3.6. Gastrointestinal Hormonlar

Açlık döneminde artan ve yemek sonrası fizyolojik koşullarda baskılanan ghrelin, obezitede bu postprandiyal baskılanmanın zayıflaması nedeniyle iştah üzerindeki olumsuz etkisini sürdürür. İnce barsaktan salgılanan Glukagon benzeri peptid-1(GLP-1), insülin sekresyonunu artırmasının yanı sıra santral mekanizmalar aracılığıyla iştahı azaltmaktadır. Peptid YY (PYY) ve kolesistokinin (CCK) ise besin alımına yanıt olarak artarak merkezi sinir sistemi düzeyinde doygunluk sinyali oluşturmaktadır(33).



Şekil 11: Hipotalamik iştah regülasyon mekanizmaları

2.3.4. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar

Obezite, pek çok kronik hastalığın hem nedeni hem de sonucu olan sistemik bir tablodur. Obeziteye sıklıkla eşlik eden komorbiditeler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 1: Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar

OBEZİTEYE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR
Metabolik Sendrom ve Prediyabet
Tip 2 Diabetes Mellitus
Dislipidemi
Hipertansiyon
Kardiyovasküler Hastalık ve Mortalite
Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı
Polikistik Over Sendromu
Kadın İnfertilitesi
Erkek Hipogonadizm
Uyku Bozuklukları
Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
Astım ve Reaktif Hava Yolu Hastalıkları
Gastrointestinal Hastalıklar
Üriner Sistem İnkontinansı

2.3.5. Obezitenin Metabolik Etkileri

Obezite, enerji metabolizması, glukoz ve lipid homeostazı ile hormonal denge üzerinde kapsamlı ve sistemik etkiler oluşturmaktadır(34).

Enerji metabolizması: Obez bireylerde bazal metabolik hızın artmasına karşın artan yağ kütlesiyle birlikte periferik insülin duyarlılığı azalır ve oksidatif kapasitedeki görece yetersizlik enerji dengesini olumsuz etkiler.

Glukoz metabolizması: İnsülin direncine bağlı olarak hepatik glukoz üretimi artar, periferik glukoz kullanımı azalır ve pankreas beta hücrelerinde geçici hiperinsulinemi gelişir. Zamanla beta hücre rezervinin tükenmesiyle tip 2 diyabet tablosu ortaya çıkar.

Lipid metabolizması: Obezitede artan lipoliz serbest yağ asidi akışını artırarak hepatik VLDL üretimini uyarır, trigliserit düzeylerini yükseltir ve HDL kolesterolü düşürür. Bu aterojenik dislipidemi profili kardiyovasküler riski belirgin biçimde artırabilir(35).

Protein metabolizması: Obezitede insülin direnci ve kronik inflamasyon protein metabolizmasını olumsuz etkiler. İnsülinin protein sentezini artırıcı etkisinin azalması ve proteolizin artması sonucunda kas kütlesinde azalma görülebilir. Bu durum özellikle uzun dönemde sarkopenik obezite gelişimine katkıda bulunarak metabolik bozukluklar ve fonksiyonel kayıplara yol açabilir(36).

2.3.6. Obezitenin Endokrin Sonuçları

Son yıllarda obezitenin yalnızca enerji depolanmasıyla ilişkili bir durum olmadığı; endokrin, metabolik ve immün sistemler üzerinde geniş kapsamlı etkiler oluşturan sistemik bir hastalık olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle günümüzde obezite, yalnızca fazla kilo durumu olarak değil, çok sayıda hormonal ve metabolik mekanizmayı etkileyen kronik, multifaktöriyel bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Özellikle adipoz dokunun aktif bir endokrin organ olduğunun ortaya konulması, obezitenin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamıştır. Adipoz doku tarafından salgılanan çeşitli hormonlar, sitokinler ve büyüme faktörleri enerji homeostazı, glukoz metabolizması, inflamasyon ve üreme fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu nedenle obezite, endokrin sistem üzerinde çok yönlü etkiler oluşturarak çeşitli metabolik ve hormonal bozuklukların gelişimine zemin hazırlamaktadır(37).

Adipoz doku, leptin, adiponektin, rezistin ve visfatin gibi biyolojik olarak aktif moleküllerin sentezlendiği önemli bir endokrin organdır. Obezitede yağ dokusunun miktarındaki artış, adipokin sekresyonunda belirgin değişikliklere neden olmakta ve kronik düşük dereceli inflamatuvar bir durum ortaya çıkarmaktadır. Özellikle proinflamatuvar sitokinlerden tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) ve interlökin-6 (IL-6) düzeylerindeki artış, insülin sinyal iletim yollarını olumsuz etkileyerek metabolik bozuklukların gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Buna karşılık, antiinflamatuvar özelliklere sahip adiponektin düzeylerinin azalması insülin duyarlılığını azaltmakta ve kardiyometabolik riskin artmasına katkıda bulunmaktadır (37).

Obezitenin endokrin sistem üzerindeki en önemli etkilerinden biri insülin direncinin gelişmesidir. Özellikle viseral yağ dokusunun artışı, dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeylerini yükselterek karaciğer, iskelet kası ve pankreas dokusunda insülin

sinyalizasyonunu bozmaktadır. Başlangıçta pankreatik β-hücreleri artmış insülin ihtiyacını karşılamak amacıyla hiperinsülinemi geliştirirken, zaman içerisinde β-hücre rezervinin azalmasıyla glukoz homeostazı bozulmakta ve Tip 2 Diabetes Mellitus gelişebilmektedir. Bu süreçte inflamasyon, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon gibi mekanizmalar da insülin direncinin ilerlemesine katkı sağlamaktadır(35).

Leptin, enerji dengesinin düzenlenmesinde görev alan ve adipoz dokudan salgılanan temel hormonlardan biridir. Normal koşullarda leptin, hipotalamus üzerinde etkili olarak iştahı baskılamakta ve enerji harcamasını artırmaktadır. Ancak obez bireylerde yağ kütlesinin artmasına paralel olarak serum leptin düzeyleri yükselmesine rağmen hedef dokularda leptine karşı duyarlılık azalmaktadır. Leptin direnci olarak adlandırılan bu durum, hipotalamik inflamasyon, leptin reseptör sinyal iletimindeki bozukluklar ve kan-beyin bariyerinden leptin geçişindeki azalma ile ilişkilendirilmektedir(38). Sonuç olarak iştah kontrolü bozulmakta ve obezitenin sürdürülmesine katkı sağlanmaktadır.

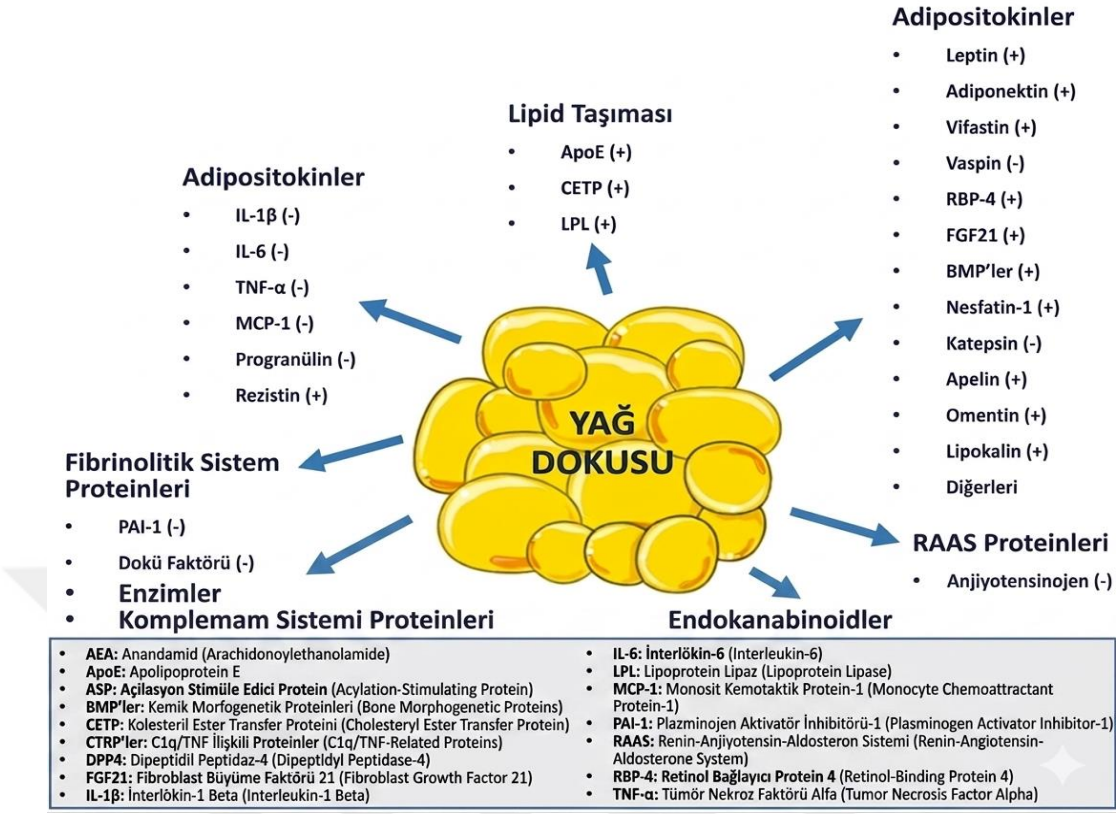
Obezite, hipotalamo-hipofizer-gonadal aks üzerinde de önemli etkiler oluşturmaktadır. Erkeklerde artmış yağ dokusunda aromataz enziminin aktivitesinin yükselmesi testosteronun östrojene dönüşümünü artırmakta, bunun sonucunda serum testosteron düzeyleri azalmakta ve sekonder hipogonadizm gelişebilmektedir. Düşük testosteron düzeyleri sperm üretimini ve fertiliteyi olumsuz etkileyebilmektedir. Kadınlarda ise obezite, hiperandrojenizm, menstrual düzensizlikler ve ovulasyon bozuklukları ile ilişkilidir. Özellikle polikistik over sendromu ile obezite arasında güçlü bir ilişki bulunmakta olup, insülin direnci overlerde androjen sentezini artırarak hastalığın patogenezine katkıda bulunmaktadır(39).

Hipotalamo-hipofizer-adrenal aks da obeziteden etkilenen önemli hormonal sistemlerden biridir. Obez bireylerde kortizol metabolizmasında meydana gelen değişiklikler, özellikle viseral yağ dokusunda 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 enziminin aktivitesindeki artış ile ilişkilendirilmektedir. Bu enzim kortizonun aktif kortizole dönüşümünü artırarak lokal glukokortikoid etkilerini güçlendirmekte ve abdominal yağ birikimini desteklemektedir. Böylece obezite ve glukokortikoid aktivitesi arasında karşılıklı olarak birbirini besleyen bir döngü oluşmaktadır(40).

Tiroid fonksiyonları ile obezite arasındaki ilişki karmaşık bir yapıya sahiptir. Obez bireylerde sıklıkla serum TSH düzeylerinde hafif artış saptanırken, serbest T3 düzeylerinde yükselme gözlenebilmektedir. Bu değişikliklerin, artmış enerji harcamasını sağlamaya yönelik adaptif mekanizmalar olduğu düşünülmektedir. Ayrıca leptinin hipotalamik tirotropin salgılatıcı hormon sentezini etkileyerek hipotalamo-hipofizer-tiroid aksını düzenlediği bilinmektedir(41). Bu kısımdan obezite ve tiroid ilişkisi başlığı altında daha detaylı bahsedilecektir.

Obezitenin büyüme hormonu-insülin benzeri büyüme faktörü-1 (GH–IGF-1) aksı üzerinde de baskılayıcı etkileri bulunmaktadır. Obez bireylerde büyüme hormonu sekresyonunun azalması, artmış serbest yağ asidi düzeyleri ve hiperinsülinemi ile ilişkilendirilmektedir. Büyüme hormonunun lipolitik etkilerinin azalması, yağ kütlesinin artışını kolaylaştırırken kas kütlesinin azalmasına ve metabolik bozuklukların derinleşmesine neden olabilmektedir(42).

Sonuç olarak obezite, yalnızca enerji metabolizmasının bozulduğu bir durum olmayıp çok sayıda hormonal sistemi etkileyen kompleks bir endokrin hastalıktır. Adipoz dokunun endokrin fonksiyonlarındaki değişiklikler, inflamatuvar süreçlerin aktivasyonu ve hormonal akslardaki düzensizlikler obezitenin sistemik etkilerinin temelini oluşturmaktadır. Bu nedenle obezitenin değerlendirilmesinde yalnızca vücut ağırlığı değil, aynı zamanda hormonal ve metabolik değişikliklerin de bütüncül bir yaklaşımla ele alınması gerekmektedir.



Şekil 12: Adipoz dokunun endokrin etkileri

2.3.7. Obezite ve Tiroid ilişkisi

Obezite ile tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki karmaşık ve çift yönlüdür. Tiroid disfonksiyonu kilo alımına yatkınlık oluştururken, obezite de tiroid aksı üzerinde önemli adaptif değişikliklere neden olmaktadır.

Bu karmaşık ilişkide, artan yağ dokusundan salgılanan leptin ve proinflamatuar sitokinler, hipotalamo-hipofizer aksı uyararak serum TSH düzeylerinde hafif bir yükselmeye yol açar. Özellikle leptin, hipotalamik paraventrüküler çekirdekte JAK/STAT sinyal yolağı aracılığıyla TRH gen ekspresyonunu artırmakta ve dolayısıyla TSH sekresyonunu doğrudan etkilemektedir. Bu süreçte gelişen negatif feedback mekanizmalarına ve adipoz dokuda TSH reseptörlerinin azalmış ekspresyonuna bağlı olarak, periferik sT4 seviyeleri genellikle normal veya hafif düşük seyretme eğilimi gösterir(43).

Buna karşın, ötiroid obez bireyler obez olmayanlara kıyasla daha yüksek sT3 seviyeleri ve dolayısıyla artmış bir sT3/sT4 oranı sergilemektedir. Obezitede sT3

düzeylerinde gözlenen bu görece artış, leptinin ve aşırı enerji yükünün periferik deiyodinaz aktivitesini yukarı doğru regüle etmesiyle açıklanır. Deiyodinaz aktivitesindeki bu artış, prohormon olan sT4'ün aktif form olan sT3'e dönüşümünü (periferik konversiyonu) belirgin biçimde hızlandırmaktadır. Bu tablo, aşırı enerji yükü altındaki organizmanın metabolik hızı artırma yönünde geliştirdiği adaptif bir savunma mekanizması olarak yorumlanmaktadır(44).

2.3.8. Obezite Tedavisi

Obezite tedavisinde hedef sadece bireyin kilo vermesini sağlamak değil, aynı zamanda bu hastalıkla birlikte ortaya çıkan kardiyovasküler, metabolik, fiziksel ve ruhsal olumsuzlukları en aza indirmektir(45). Obezite; yüksek tansiyon, tip 2 diyabet, kolesterol bozuklukları, kalp-damar hastalıkları, uyku apnesi ve belirli kanser türleri gibi ciddi sağlık sorunlarıyla doğrudan bağlantılıdır. Bu nedenle bir tedavinin başarısı, sadece tartıdaki düşüşle değil, söz konusu eşlik eden hastalıkların ve risk faktörlerinin ne derece kontrol altına alınabildiğiyle ölçülür. Günümüzde kabul gören yerel ve küresel kılavuzlar, obezite sürecinin aşamalı ve farklı uzmanlık alanlarının bir arada çalıştığı bütüncül bir planlamayla yönetilmesini gerekli görmektedir. Bu kapsamlı süreç; kişiye özel diyet programlarını, düzenli egzersizi, alışkanlıkları değiştirmeye yönelik psikolojik destekleri, ilaç tedavisini ve gerekli görülen durumlarda ise cerrahi müdahaleleri tek bir çatı altında toplar(46).

Tablo 2: Obezite Tedavisi basamaklı yaklaşım

Obezite Tedavisi — Basamaklı Yaklaşım
ASMBS/IFSO 2022 · TEMD 2024 · WHO 2025

Basamak	Yöntemler	Endikasyon (ASMBS/IFSO 2022)	Beklenen Etki	Kanıt
Basamak 1 Yaşam Tarzı Değişikliği	• Tıbbi beslenme tedavisi • Fiziksel aktivite artışı • Davranışsal terapi (BDT) • Uyku & stres yönetimi	Tüm BKİ ≥ 25 kg/m² Tüm hastalara ilk seçenek tedavi	%5–10 kilo kaybı Metabolik düzelme Kan basıncı ↓	**Yüksek** Sınıf I-A
Basamak 2 Farmakoterapi	• GLP-1 RA (semaglutid, liraglutid) • GIP/GLP-1 (tirzepatid) • Orlistat • Bupropion/naltrexon	BKİ ≥ 30 kg/m² veya BKİ ≥ 27 + komorbidite (Yaşam tarzına ek)	%5–16 kilo kaybı HbA1c ↓ KV risk azalması İnsülin direnci ↓	**Yüksek** Sınıf I-A WHO 2025 ile desteklendi
Basamak 3 Bariyatrik Cerrahi	• Sleeve gastrektomi (1. sıra) • Roux-en-Y gastrik bypass • Mini gastrik bypass • Biliyopankreatik diversiyon • Ayarlanabilir gastrik bant	**★ BKİ ≥ 35 kg/m²** KOMORBİDİTE ŞARTSIZ (ASMBS/IFSO 2022) • BKİ 30–34.9 + metabolik hst. • BKİ ≥ 40 kg/m² → kesin	%25–35 kilo kaybı DM remisyonu (%60–80) Uzun dönem mort. ↓ Tiroid aksı yeniden kalibrasyonu	**Yüksek** Sınıf I-A En etkin tedavi
Yeni Endikasyon BKİ 30–34.9 kg/m²	• Tüm bariyatrik prosedürler • Multidisipliner değerlendirme sonrası cerrahi ekip kararı	BKİ 30–34.9 kg/m² + metabolik hastalık veya diğer tedavilere yanıtsızlık	Anlamlı kilo kaybı Metabolik iyileşme DM remisyonu	**Orta-Yüksek** Sınıf IIa ASMBS/IFSO 2022 eklendi
Tüm Basamaklar Multidisipliner İzlem	• Endokrinoloji & Diyetisyen • Psikiyatri / psikolog • Kardiyoloji, İç hastalıkları • Bariyatrik cerrahi ekibi	Yaşam boyu kronik hastalık yönetimi modeli olarak	Sürdürülebilir kilo kontrolü Komplikasyon ↓	**Konsensüs** TEMD 2024 WHO 2025

★ ASMBS/IFSO 2022 Güncellemesi:
BKİ ≥ 35 kg/m² olan tüm bireyler komorbidite şartı aranmaksızın bariyatrik cerrahi için uygundur. (1991 NIH kriterlerinin yerini almıştır.)

Kaynaklar: Eisenberg D et al. Surg Obes Relat Dis 2022 · TEMD Obezite Kılavuzu 2024 · WHO GLP-1 Guideline 2025

Bariyatrik cerrahi endikasyonları: Güncel IFSO/ASMBS kılavuzu, cerrahiye erişim eşiklerini aşağı çekerek metabolik sağlığı ön plana almıştır:

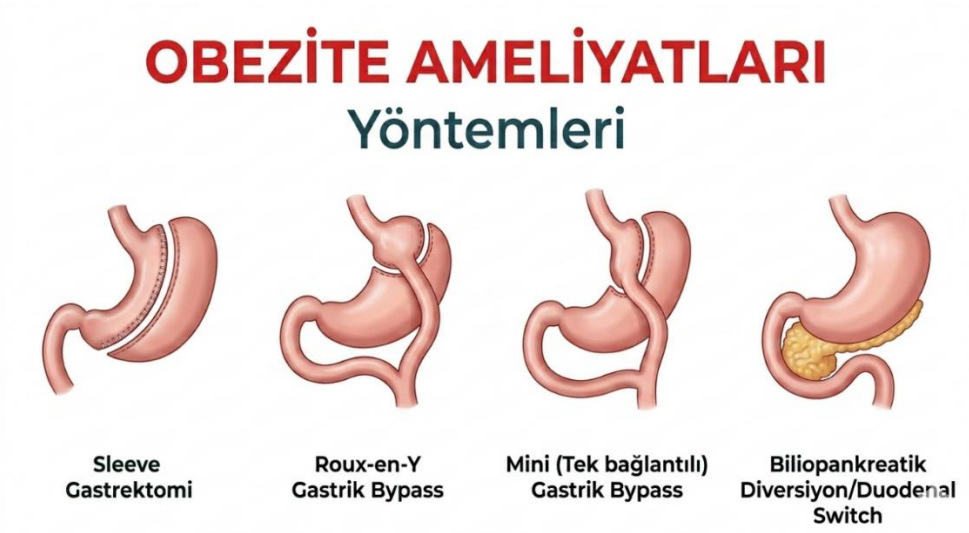
VKİ 35 kg/m² ve üzeri olan Vakalar: Eşlik eden herhangi bir komorbidite (yandaş hastalık) olup olmadığına bakılmaksızın, doğrudan bariatrik cerrahi endikasyonu mevcuttur ve güçlü şekilde önerilir.

VKİ 30-34,9 kg/m²Olan Vakalar (Klas I Obezite): Cerrahi dışı yöntemlerle (medikal tedavi, diyet, yaşam tarzı değişikliği) kalıcı kilo kaybı veya metabolik kontrol sağlanamamış ve aşağıdakilerden en az biri bulunan hastalarda cerrahi düşünülmelidir:

- ✓ Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)
- ✓ Hipertansiyon
- ✓ Dislipidemi
- ✓ Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OSAS)
- ✓ Kardiyovasküler hastalıklar
- ✓ Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD / NASH)
- ✓ Eklem hastalıkları (Osteoartrit vb.)(27)

2.3.8.1. Bariyatrik Cerrahi Yöntemleri

Aşağıda günümüzde en çok kullanılan bariyatrik cerrahi yöntemleri gösterilmiştir (şekil 13).



Şekil 13: Bariyatrik cerrahi yöntemleri

1. Sleeve gastrektomi: Sleeve gastrektomi, laparoskopik yöntemle midenin büyük kurvaturunun yaklaşık %75–80'inin çıkarılarak uzun ve dar bir tüp biçimine getirildiği, günümüzde dünya genelinde en sık uygulanan bariyatrik prosedürdür. Etkinliği yalnızca mekanik kısıtlamayla açıklanamaz; iştah uyarıcı hormon olan ghrelin düzeylerinin belirgin biçimde düşmesi, tokluk hormonları olan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve peptid YY'nin (PYY) postprandiyal artışı ile bağırsak mikrobiyotasındaki olumlu değişimler birlikte kilo kaybına ve metabolik iyileşmeye katkıda bulunmaktadır. Pilorun korunması ve intestinal bypass yapılmaması bu prosedürü anatomik açıdan daha basit ve revizyona açık kılmakta; düşük komplikasyon profili nedeniyle özellikle yüksek riskli hastalarda ilk tercih olarak öne çıkmaktadır(47).

2. Roux-en-Y Gastrik Bypass: Roux-en-Y gastrik bypass, proksimal midede küçük bir mide kesesi (pouch) oluşturulması ve ince bağırsağın Roux kolu aracılığıyla bu keseye bağlanmasıyla hem kısıtlayıcı hem de malabsorptif mekanizmaları bir araya getiren bir prosedürdür. Postprandiyal GLP-1 ve PYY gibi doygunluk hormonlarının salgılanmasında artış, bağırsak-beyin sinyal yolaklarının yeniden düzenlenmesi ve insülin direncindeki hızlı düzelme bu cerrahinin metabolik etkilerinin temelini oluşturmaktadır. Sleeve gastrektomiye kıyasla daha yüksek tip 2 diyabet remisyon oranları ve daha belirgin uzun dönem kilo kaybı sağlaması nedeniyle özellikle gastroözofageal reflü hastalığı eşlik eden olgularda ve ağır metabolik komorbiditelerde tercih edilmektedir; ancak demir, B12 vitamini ve kalsiyum eksiklikleri açısından ömür boyu nutrisyonel takip gerektirmektedir(48).

3. Mini (Tek Bağlantılı) Gastrik Bypass: Mini gastrik bypass, uluslararası literatürde tek anastomozlu gastrik bypass (One Anastomosis Gastric Bypass, OAGB) olarak da adlandırılan ve uzun bir mide tüpü oluşturulduktan sonra yalnızca tek bir gastrojejunal anastomozla tamamlanan bir prosedürdür. Roux-en-Y gastrik bypass ile karşılaştırıldığında daha kısa operasyon süresi, daha düşük komplikasyon oranı ve daha kısa hastanede kalış süresi sunmakta; uzun dönem kilo kaybı ve tip 2 diyabet remisyon sonuçları ise eşdeğer ya da üstün bulunmaktadır. Malabsorptif bileşeni nedeniyle diyabet remisyon oranları yüksek olan bu prosedür, Amerikan Metabolik ve Bariyatrik Cerrahi Derneği (ASMBS) tarafından 2022 itibarıyla resmi olarak

desteklenmekte; safra reflüsü riski ve nutrisyonel eksiklikler açısından uzun dönem takip gerektirmektedir(49).

4. Biliyopankreatik Diversiyon/Duodenal Switch (BPD/DS): Biliyopankreatik diversiyon ile duodenal switch, sleeve gastrektomiye ek olarak duodenal switch ve uzun bir biliyopankreatik kanalın oluşturulmasını içeren hem kısıtlayıcı hem de güçlü malabsorptif mekanizmaları bir arada barındıran en kompleks bariyatrik prosedürdür. Tüm standart bariyatrik prosedürler arasında en yüksek kilo kaybı ve en yüksek uzun dönem tip 2 diyabet remisyon oranlarını sağlamakta; özellikle vücut VKİ ≥ 50 kg/m² olan hastalarda ve diğer prosedürlere yanıtsız kalınan olgularda tercih edilmektedir. Ancak yağda çözünen vitaminler (A, D, E, K), protein ve demir başta olmak üzere ağır nutrisyonel eksiklikler açısından ömür boyu yakın takip zorunludur(50).

2.4. BARİYATRİK CERRAHİNİN TİROİDE OLAN ETKİSİ

2.4.1. Bariyatrik Cerrahinin Tiroid Fonksiyonları Üzerine Etkisi (TSH, sT4 ve sT3 Değişiklikleri)

Bariyatrik cerrahi sonrası sağlanan belirgin kilo kaybının hipotalamo-hipofizer-tiroid (HPT) aksı üzerinde çeşitli etkiler oluşturduğu kapsamlı araştırmalarla ortaya konmuştur. Bu değişiklikler hem klasik tiroid fonksiyon testlerine hem de matematiksel modelleme parametrelerine yansımaktadır.

TSH: Bariyatrik cerrahi sonrasında TSH düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmesi, mevcut literatürün en tutarlı bulgularından biridir. Ötiroid obez hastalarda bariyatrik cerrahinin TSH ve tiroid hormonları üzerindeki etkisini ve postoperatif kilo kaybıyla ilişkisini değerlendiren çalışmalarda cerrahinin tiroid fonksiyonları üzerinde anlamlı değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. 57 çalışma ve 8.030 katılımcıyı kapsayan güncel bir meta-analizde bariyatrik cerrahi sonrası 6. ayda TSH düzeylerinde anlamlı azalma saptanmış (SMD: −1,43); bu azalmanın yalnızca kilo kaybıyla değil, leptin gerilemesi ve adipoz doku ile HPT aksı arasındaki mekanizmalarla da ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca TSH değişimi ile kilo kaybı miktarı arasındaki pozitif korelasyon, kilo kaybının TSH değişimini doğrudan etkileyen bağımsız bir belirleyici olduğunu desteklemektedir(51).

TSH düşüşünün patofizyolojik mekanizması çok boyutludur. Cerrahi sonrası leptin düzeylerindeki hızlı gerileme, hipotalamik TRH uyarısını azaltarak TSH sekresyonunu düşürmektedir. Buna ek olarak ghrelin baskılanması, insülin direncinin düzelmesi ve kronik inflamasyonun gerilemesi de HPT aksının yeniden adaptasyonuna katkıda bulunan mekanizmalar arasında yer almaktadır.

sT3: Bariyatrik cerrahi sonrasında sT3 düzeylerinde de anlamlı düşüş gözlemlenmektedir. Bu bulgu, periferik T4→T3 dönüşümünün yani deiyodinaz aktivitesinin azalmasını yansıtmaktadır. Obezitede artmış metabolik talep nedeniyle yükselen periferik dönüşüm, cerrahi sonrası azalan enerji yüküyle birlikte normalize olmaktadır. Bu değişim SPINA-GD parametresiyle matematiksel olarak de gösterilebilmektedir(52).

sT4: Bariyatrik cerrahi sonrasında sT4 düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemesi, mevcut meta-analizlerin ortak bulgusudur(51). Bu durumun tiroid bezinin T4 üretim kapasitesinin korunduğuna işaret ettiği düşünülmekle birlikte; TSH düşmesine karşın sT4'ün sabit kalması ve SPINA-GT'nin artması, tiroid bezinin daha düşük TSH uyarısı altında benzer düzeyde T4 ürettiğini, yani gerçek fonksiyonel kapasitenin artığını ortaya koymaktadır.

2.4.2. Bariyatrik Cerrahinin Tiroid Sekretuar Kapasitesi Üzerine Etkisi

Bariyatrik cerrahinin tiroid aksı üzerindeki etkilerini yalnızca klasik tiroid fonksiyon testleriyle değerlendirmek, bu etkileşimin tüm boyutlarını ortaya koymak için yetersiz kalmaktadır. SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel indeksi gibi matematiksel modelleme parametreleri, tiroid bezinin gerçek fonksiyonel kapasitesini ve periferik dönüşüm verimliliğini klasik testlerden bağımsız biçimde yansıtabilmekte; bariyatrik cerrahi sonrası tiroid aksında meydana gelen düzenlenmeyi daha ayrıntılı analiz etmeye olanak tanımaktadır(10).

SPINA-GT ve tiroid sekretuar kapasitesi: Obezitede tiroid bezi kronik TSH hiperstimülasyonuna maruz kalmaktadır. Bu uzun süreli uyarı yükünün tiroid bezinin sekretuar kapasitesi üzerinde işlevsel baskılanmaya neden olabileceği düşünülmektedir. Bariyatrik cerrahi ile sağlanan kilo kaybı ve buna eşlik eden TSH düşüşü, tiroid bezi üzerindeki bu kronik yükü hafifleterek SPINA-GT ile ölçülen

sekretuar kapasitenin açığa çıkmasını sağlayabilmektedir. Bu bulgu, Cordido ve arkadaşlarının obezitede edinilmiş tiroid hormonu direncinin bariyatrik cerrahi sonrası geri dönüşümlü olduğunu gösterdiği kavramla uyum içindedir(52).

SPINA-GD ve periferik deiyodinaz aktivitesi: Bariyatrik cerrahi sonrasında gözlenen sT3 düşüşüyle paralel seyreden SPINA-GD azalması, periferik T4→T3 dönüşüm verimliliğindeki normalizasyonu yansıtmaktadır. sT4 değişmezken sT3 ve SPINA-GD'nin düşmesi, bu periferik adaptasyonun klasik tiroid fonksiyon testleriyle değil yalnızca matematiksel modelleme parametreleriyle saptanabildiğini ortaya koymakta; standart testlerin bu konudaki sınırlılığını gözler önüne sermektedir.

Jostel Tirotropin İndeksi: Bariyatrik cerrahi sonrasında SPINA-GT ve SPINA-GD'deki değişimlere eşlik eden Jostel Tirotropin İndeksi düşüşü, tiroid aksındaki düzenlenmenin yalnızca tiroid bezi ve periferik dönüşüm düzeyinde değil, hipofizer tirotropik fonksiyon düzeyinde de gerçekleştiğine işaret etmektedir. Jostel indeksi, hipofiz ön lobunun mevcut sT4 düzeyine karşılık olarak beklenen tirotropik yanıtı matematiksel olarak ilişkilendirir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE ETİK KURUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (22/10/2025 tarihli Karar No 277) onaylandıktan sonra tek merkezli, retrospektif bir klinik araştırma olarak planlanmıştır. Bu araştırma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür.

3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ, TARİHİ VE POPÜLASYONU

Bu çalışmada, Ocak 2018 – Ekim 2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Erişkin Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvurmuş obezite nedeniyle laparaskopik sleeve gastrektomi operasyonu uygulanmış ve operasyon öncesi tiroid fonksiyon testleri normal olan erişkin bireylerin verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma içim toplam 673 hasta değerlendirildi. 86 hasta farklı bariyatrik cerrahi prosedürü yapıldığı için, 58 hasta tip-2 DM saptandığı için, 34 hasta BIA ölçümü olmadığı için, 126 hasta hipotiroidisi olduğu için, 74 hasta 6. Ay sT4 değeri olmadığı için, 181 hasta ise 6. ay takibine gelmediği için çalışmadan çıkarıldı.

3.3. DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Dahil Edilme Kriterleri:

- 18–65 yaş aralığında olması
- Operasyon öncesinde ötiroid olması
- Operasyon öncesi ve postoperatif 6. ay tiroid fonksiyon testlerine ulaşılabiliyor olmak
- Elektronik hasta dosyasında yeterli klinik ve laboratuvar verisinin bulunması
-

Dışlanma Kriterleri:

- Bilinen tiroid hastalığı veya tiroid cerrahisi öyküsü bulunması,
- Aktif olarak levotiroksin veya antitiroid ilaç kullanımının olması,
- Tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullanımı (amiodaron, metformin, glukokortiokoid vb. kullanımı) olması,
- Tip 1 veya Tip 2 diabetes mellitus varlığı
- Obezite nedeniyle sleeve gastrektomi dışında bir prosedürle bariyatrik cerrahi geçirmiş olması
- Ciddi kronik hastalık varlığı (ileri evere kalp yetmezliği, karaciğer sirozu, son dönem böbrek yetmezliği vb. varlığı) olması,
- Aktif malignite öyküsünün olması
- Madde veya alkol bağımlılığının olması
- Gebelik veya emzirme döneminde olması
- Dosya verilerinde eksiklik bulunması

3.4. HASTA VERİLERİ VE ANTOPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri not edildi. Biyoimpedans analizi için İnbody 270 (Güney Kore gangnam-gu) Oppaa model cihazı kullanılarak elde edilen boy(cm), vücut ağırlığı(kg), beden kitle indeksi (BKİ), vücut yağ yüzdesi (%), yağsız beden kitle indeksi (FFMI), iskelet kası indeksi (SMI), yağ kitle indeksi (FMI) kaydedildi.

3.5. LABORATUVAR PARAMETRELERİ

Çalışmada hastaların operasyon öncesi ve postop 6. Ay dönemlerine ait TSH (mIU/Ml), sT3(pmol/L), sT4(ng/dL), ALT(U/L), AST(U/L), Açlık plazma glukozu(mg/dl) labaratuvar bulguları kaydedildi.

3.6. TİROİD FONKSİYONLARININ VE SPINA PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların preop ve 6. aydaki serum TSH, serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4) düzeyleri incelenmiştir. Sekretuar güç ve enzim kinetiği düzeyinde matematiksel olarak modellemek adına SPINA-Thyr 4.2.1 yazılımı kullanılarak şu parametreler hesaplanmıştır.

3.6.1. SPINA-GT

SPINA-GT, tiroid bezinin uyarılmış maksimum koşullar altında bir saniyede üretebileceği maksimum levotiroksin (T4) miktarını hesaplayan matematiğe dayalı sibernetik bir modeldir.

SPINA-GT FORMÜLÜ

(Tiroid Sekretuar Kapasitesi / Maksimum T_4 Üretim Hızı)

$$\mathbf{SPINA-GT} = \frac{\beta_T \cdot (D_T + [TSH]) \cdot (1 + K_{41} \cdot [TBG] + K_{42} \cdot [TBPA]) \cdot [sT_4]}{\alpha_T \cdot [TSH]}$$

[TSH] : Ölçülen TSH Konsantrasyonu

[sT_4] : Ölçülen Serbest T4 Konsantrasyonu

[TBG] : Tiroksin Bağlayan Globulin

[TBPA] : Transtiretin (Prealbümin)

α_T : Seyrelme Faktörü ($0.1\ L^{-1}$)

β_T : Temizlenme Sabiti ($1.1 \times 10^{-6}\ s^{-1}$)

D_T : EC_{50} Sabiti ($2.75\ mIU/L$)

K_{41}, K_{42} : Protein Bağlanma Sabitleri

3.6.2. SPINA-GD

SPINA-GD, tiroid metabolizmasında periferik dokulardaki (karaciğer, böbrek, kas vb.) toplam deiyodinaz enzim aktivitesini nicel olarak ölçen matematiksel ve sibernetik bir modeldir.

En temel tanımıyla; vücudun pasif ve depo halindeki tiroid hormonu olan Tiroksini(T4) biyolojik olarak aktif ve hücrelerin doğrudan kullandığı hormon olan Triiyototironine(T3) dönüştürme hızını gösterir.

SPINA-GD FORMÜLÜ

(Periferik Deiyodinaz Aktivitesi / Toplam $T_4 \rightarrow T_3$ Dönüşüm Hızı)

$$\mathbf{SPINA-GD} = \frac{\beta_{35} \cdot (1 + K_{31} \cdot [TBG]) \cdot [sT_3]}{\alpha_{35} \cdot [sT_4]}$$

$[sT_4]$: Ölçülen Serbest T4 Konsantrasyonu

$[sT_3]$: Ölçülen Serbest T3 Konsantrasyonu

[TBG] : Tiroksin Bağlayan Globulin

α_{35} : Seyrelme Faktörü ($0.1\ L^{-1}$)

β_{35} : T3 için Temizlenme Sabiti ($3.8 \times 10^{-6}\ s^{-1}$)

K_{31} : TBG Afinite Sabiti ($2 \times 10^{9}\ L/mol$)

3.6.3. JOSTEL'İN Tirotropin İndeksi

Jostel'in Tirotropin İndeksi (TSHI veya JTI), hipofiz bezinin tiroidi uyaran hücrelerinin fonksiyonunu ve bu hücrelerin tiroid hormonlarına karşı olan duyarlılığını sayısal olarak tahmin eden matematiksel bir modeldir.

JOSTEL'İN TİROTROPİN İNDEKSİ (TSHI)

(Hipofiz Bezi Fonksiyonu ve Santral Tiroid Hassasiyeti Ölçümü)

$$\mathbf{TSHI} = \ln([TSH]) + 0.1345 \cdot [sT_4]$$

[TSH] : Ölçülen TSH Konsantrasyonu (*mIU/L*)

[sT_4] : Ölçülen Serbest T4 Konsantrasyonu (*pmol/L*)

ln : Doğal Logaritma Fonksiyonu

0.1345 : Logaritmik Standart Model Katsayısı (β)
(Her 1 *pmol/L* sT_4 artışına karşılık
fizyolojik TSH baskılanma oranını temsil eder)

3.7. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler R software Version 4.6.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri Shapiro–Wilk testi, çarpıklık, basıklık, histogram incelemesi ve Q-Q grafikleri birlikte değerlendirilerek incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ± standart sapma (minimum–maksimum), normal dağılım göstermeyen değişkenler ise medyan (birinci ve üçüncü çeyrekler arası değerler; Q1–Q3) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde [n (%)] olarak ifade edildi. Operasyon öncesi ve 6. ay ölçümleri arasındaki değişimler, eşleştirilmiş fark değişkeninin dağılımına göre paired t-testi veya Wilcoxon signed-rank testi kullanılarak değerlendirildi. Parametrik analizlerde etki büyüklüğü Cohen'in d katsayısı, parametrik olmayan analizlerde ise r etki büyüklüğü ile raporlandı. Tiroid fonksiyon parametrelerinin 0. ve 6. ay ölçümleri arasındaki zamansal değişimler tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (repeated measures ANOVA) ve Friedman testi ile değerlendirildi. Anlamlı bulunan sonuçlar için Bonferroni düzeltmeli ikili post-hoc karşılaştırmalar gerçekleştirildi. Friedman testi için etki büyüklüğü Kendall'ın W katsayısı ile raporlandı. Antropometrik değişimler, tiroid fonksiyon parametreleri ve SPINA türevi indekslerdeki değişimler arasındaki ilişkiler Pearson veya Spearman

korelasyon analizleri kullanılarak incelendi. Korelasyon analizlerinde çoklu karşılaştırmalardan kaynaklanan Tip-I hata olasılığını kontrol etmek amacıyla Benjamini–Hochberg yanlış keşif oranı (False Discovery Rate, FDR) düzeltmesi uygulandı ve düzeltilmiş q değerleri raporlandı. Tiroid fonksiyon parametreleri (TSH, sT3 ve sT4) ile SPINA türevi indekslerin (SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel tirotropin indeksi) zamansal değişimleri lineer karma etkili modeller (linear mixed-effects models) kullanılarak değerlendirildi. Modellerde birey düzeyinde random intercept tanımlandı; yaş, cinsiyet ve başlangıç beden kitle indeksi sabit etkiler olarak modele dâhil edildi. Regresyon katsayıları restricted maximum likelihood (REML) yöntemi ile tahmin edildi. Tam model ile yalnızca sabit kesim içeren boş model arasındaki karşılaştırmalar maksimum olabilirlik (maximum likelihood, ML) yaklaşımına dayalı olabilirlik oranı testi (likelihood ratio test) ile gerçekleştirildi. Model uyumu Akaike bilgi kriteri (AIC) ve Bayes bilgi kriteri (BIC) kullanılarak değerlendirildi. Tüm analizlerde iki yönlü $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması 38,82±10,68 yıl (18,0–62,0) olup, olguların %84,2'si kadındır (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışma popülasyonunun yaş ve cinsiyet özellikleri

Değişken	**n = 114**
Yaş, yıl	38,82 ± 10,68 (18,0–62,0)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	96 (84,2)
Erkek	18 (15,8)

Sürekli değişken ortalama ± standart sapma (min–maks) olarak; kategorik değişkenler n (%) olarak sunulmuştur.

4.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN ANTROPOMETRİK VE VÜCUT KOMPOZİSYONU BULGULARI

Başlangıç değerlendirmesinde boy ortalaması 162,86±8,02 cm, kilo ortalaması 113,65±16,50 kg ve beden kitle indeksi ortalaması 42,75±4,97 kg/m² olarak saptandı. İskelet kas kütlesi ortalaması 34,15±5,51 kg ve vücut yağ oranı medyanı %49,20 (Q1–Q3: 46,00–51,30) ve vücut yağsız kütle ortalaması 60,41±9,88 kg olarak bulundu. Bel-kalça oranı ortalaması 1,00±0,09, FFMI ortalaması 20,70±3,08 kg/m², FMI ortalaması 20,74±3,77 kg/m² ve SMI ortalaması 10,70±2,20 olarak hesaplandı (Tablo 4).

Tablo 4: Başlangıç antropometrik ve vücut kompozisyonu özellikleri

Değişken	**Değer**
Boy, (cm)	162,86 ± 8,02
Kilo, (kg)	113,65 ± 16,50
Beden kitle indeksi, (kg/m²)	42,75 ± 4,97
Vücut yağ oranı, (%)	49,20 (46,00–51,30)
Bel-kalça oranı	1,00 ± 0,09
FFMI	20,70 ± 3,08
FMI	20,74 ± 3,77
SMI	10,70 ± 2,20

Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ± standart sapma (min–max), normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (Q1–Q3) olarak sunulmuştur. BKİ = beden kitle indeksi; FFMI = yağsız beden kitle indeksi; FMI = yağ kitle indeksi; SMI = iskelet kas kitle indeksi.

4.3. ÇALIŞMA POPÜLASYONUNUN BİYOKİMYASAL BULGULARI VE SPINA PARAMETRELERİ BULGULARI

Başlangıç değerlendirmesinde ALT düzeyi medyan 23,00 U/L (Q1–Q3: 17,00–33,00), AST düzeyi medyan 20,00 U/L (Q1–Q3: 16,00–28,00), glukoz düzeyi ortalama 94,89±13,36 mg/dL, TSH düzeyi ortalama 2,22±0,93 mIU/L, sT3 düzeyi ortalama 3,31±0,49 pg/mL ve sT4 düzeyi ortalama 1,22±0,16 ng/dL olarak saptandı. SPINA-GT değeri medyan 2,75 (Q1–Q3: 2,31–3,63), SPINA-GD değeri ortalama 29,48±5,61 ve Jostel tirotropin indeksi ortalama 2,79±0,52 olarak bulundu (Tablo 5).

Tablo 5: Başlangıç biyokimyasal ve tiroid fonksiyon özellikleri

Değişken	**n=114**
ALT, (U/L)	23,00 (17,00–33,00)
AST, (U/L)	20,00 (16,00–28,00)
Glukoz, (mg/dL)	94,89 ± 13,36
TSH, (mIU/L)	2,22 ± 0,93
sT3, (pg/mL)	3,31 ± 0,49
sT4, (ng/dL)	1,22 ± 0,16
SPINA-GT)	2,75 (2,31–3,63)
SPINA-GD	29,48 ± 5,61
Jostel tirotropin indeksi	2,79 ± 0,52

Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ± standart sapma (min–max), normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (Q1–Q3) olarak sunulmuştur. ALT = alanin aminotransferaz; AST = aspartat aminotransferaz; TSH = tiroid stimülan hormon; sT3 = serbest triyodotironin; sT4 = serbest tiroksin; SPINA-GT = tiroid bezinin maksimum sekretuar kapasitesi; SPINA-GD = global dejodinaz aktivitesi.

Kilo ($p<0,001$), BKİ ($p<0,001$), bel-kalça oranı ($p<0,001$), iskelet kas kütlesi ($p<0,001$), vücut yağ ağırlığı ($p<0,001$), vücut yağ oranı ($p<0,001$), vücut yağsız kütle ($p<0,001$), FFMI ($p=0,003$), FMI ($p<0,001$) ve SMI ($p<0,001$) değerlerinin 6. ayda opersayon öncesi döneme göre anlamlı olarak azaldığı saptandı.

Etki büyüklükleri incelendiğinde kilo ($d=3,713$), BKİ ($d=3,832$), bel-kalça oranı ($d=1,015$), iskelet kas kütlesi ($r=0,733$), vücut yağ ağırlığı ($d=3,722$), vücut yağ oranı ($d=2,458$), vücut yağsız kütle ($r=0,736$), FMI ($d=3,896$) ve SMI ($d=1,488$) için büyük; FFMI için ise küçük-orta düzeyde etki büyüklüğü saptandı ($r=0,281$) (Tablo 6).

Tablo 6: Operasyon öncesi ve 6. ay antropometrik ve vücut kompozisyonu değişimi

Değişken	Operasyon Öncesi	6. ay	p	Etki büyüklüğü‡
Kilo, (kg)	113,65 ± 16,50	85,88 ± 13,99	<0,001[a]	d=3,713
BKİ, (kg/m²)	42,75 ± 4,97	32,26 ± 4,30	<0,001[a]	d=3,832
Bel-kalça oranı	1,00 ± 0,09	0,92 ± 0,07	<0,001[a]	d=1,015
Vücut yağ oranı, (%)	48,36 ± 4,34	37,34 ± 7,03	<0,001[a]	d=2,458
FFMI	20,80 (18,46–22,51)	19,61 (18,50–21,60)	0,003[b]	r=0,281
FMI	20,74 ± 3,77	12,18 ± 3,53	<0,001[a]	d=3,896
SMI	10,70 ± 2,20	9,71 ± 2,37	<0,001[a]	d=1,488

Değerler eşleştirilmiş fark değişkeninin dağılımına göre ortalama ± standart sapma (min–max) veya medyan (Q1–Q3) olarak sunulmuştur. [a] Paired t-test; [b] Wilcoxon signed-rank testi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde Cohen's d, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde r etki büyüklüğü raporlanmıştır. Cohen's d mutlak değer olarak verilmiştir. BKİ = beden kitle indeksi; FFMI = yağsız beden kitle indeksi; FMI = yağ kitle indeksi; SMI = iskelet kas kitle indeksi.

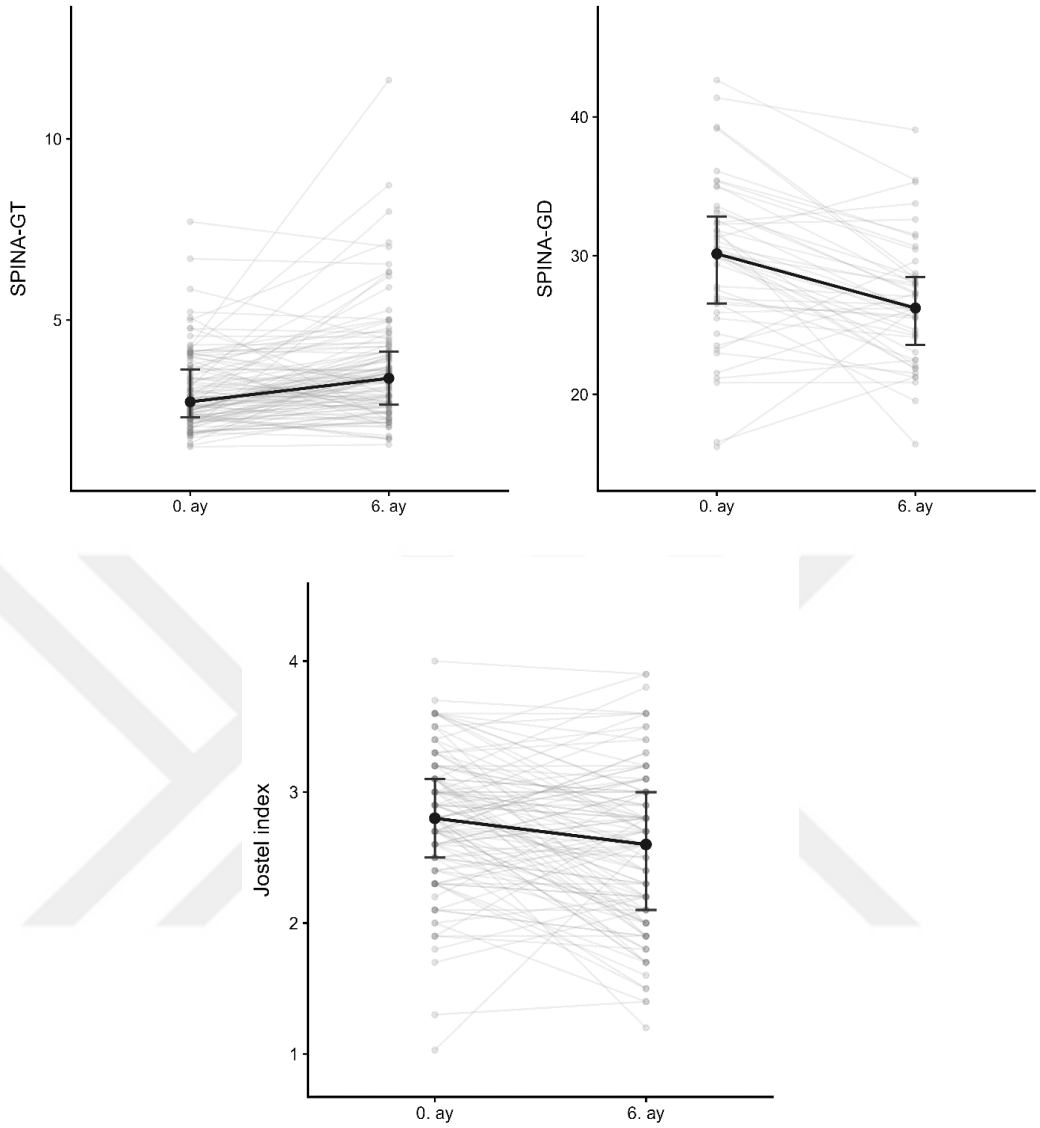
ALT (p<0,001), AST (p<0,001), glukoz (p<0,001), SPINA-GD (p<0,001) ve Jostel tirotropin indeksi (p<0,001) düzeylerinin 6. ayda opersayon öncesi döneme göre anlamlı olarak azaldığı, buna karşın SPINA-GT düzeylerinin anlamlı olarak arttığı saptandı (p<0,001).

Etki büyüklükleri incelendiğinde ALT(U/L) (r=0,750), AST(U/L) (r=0,730), ve SPINA-GD (d=0,664) için büyük; glukoz (d=0,625), SPINA-GT (r=0,459) ve Jostel tirotropin indeksi (d=0,393) için orta düzeyde etki büyüklüğü saptandığı görüldü (Tablo 7).

Tablo 7: Operasyon öncesi ve 6. ay biyokimyasal ve tiroid fonksiyon değişimi

Değişken	Operasyon Öncesi	6. ay	p	Etki büyüklüğü‡
ALT, (U/L)	22,50 (17,00–33,00)	11,00 (9,00–16,00)	p<0,001[b]	r=0,750
AST, (U/L)	20,00 (15,00–27,00)	14,00 (12,00–16,00)	p<0,001[b]	r=0,730
Glukoz, (mg/dL)	94,75 ± 13,45	85,78 ± 8,43	p<0,001[a]	d=0,625
SPINA-GT	2,74 (2,31–3,63)	3,39 (2,66–4,13)	p<0,001[b]	r=0,459
SPINA-GD	29,71 ± 5,72 (16,22–42,66)	26,55 ± 4,41	p<0,001[a]	d=0,664
Jostel tirotropin indeksi	2,79 ± 0,52 (1,03–4,00)	2,57 ± 0,60	p<0,001[a]	d=0,393

Değerler eşleştirilmiş fark değişkeninin dağılımına göre ortalama ± standart sapma (min–max) veya medyan (Q1–Q3) olarak sunulmuştur. [a] Paired t-test; [b] Wilcoxon signed-rank testi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde Cohen's d, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde r etki büyüklüğü raporlanmıştır. Cohen's d mutlak değer olarak verilmiştir. ALT = alanin aminotransferaz; AST = aspartat aminotransferaz; TSH = tiroid stimülan hormon; sT3 = serbest triyodotironin; sT4 = serbest tiroksin; SPINA-GT = tiroid bezinin maksimum sekretuar kapasitesi; SPINA-GD = global dejodinaz aktivitesi.



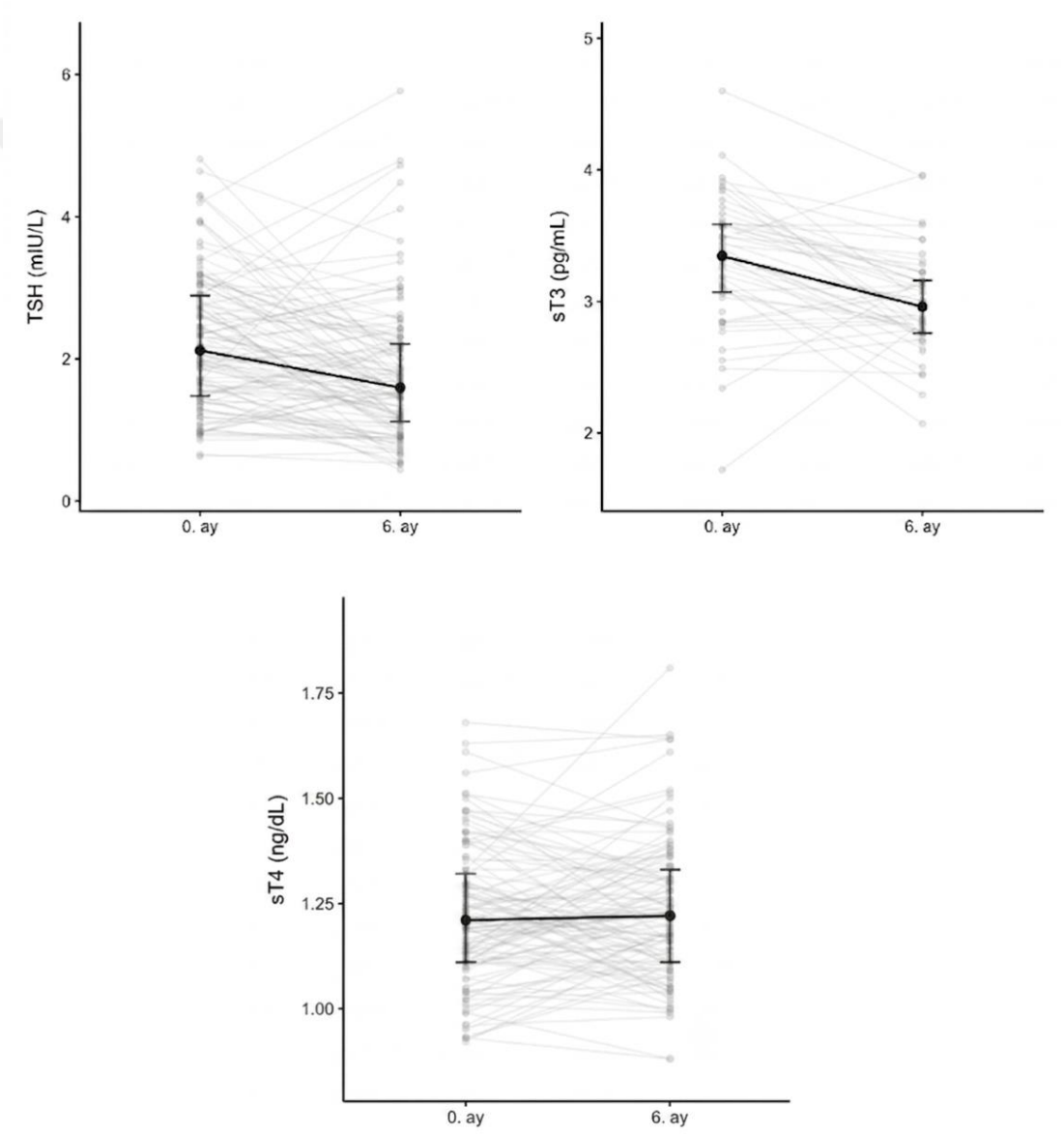
Şekil 14: Bariyatrik cerrahi sonrası SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel indekslerinin operasyon öncesi dönem ile 6. ay arasındaki ham zamansal değişimi

TSH ($p<0,001$) ve sT3 ($p<0,001$) düzeylerinin 6. ayda başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak azaldığı saptanırken, sT4 düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi ($p=0,692$). Etki büyüklükleri incelendiğinde sT3 için büyük düzeyde etki büyüklüğü saptandı ($d=0,681$). TSH için orta düzeyde etki büyüklüğü gözlenirken ($d=0,447$), sT4 için etki büyüklüğünün ihmal edilebilir düzeyde olduğu görüldü ($d=0,037$) (Tablo 8).

Tablo 8: Tiroid fonksiyon parametrelerinin 0. ay ve 6. ay değişimi

Değişken	Operasyon öncesi	6. ay	p	Etki büyüklüğü‡
TSH, mIU/L	2,22 ± 0,93	1,78 ± 0,96	p<0,001[a]	d=0,447
sT3, pg/mL	3,32 ± 0,50	3,00 ± 0,38	p<0,001[a]	d=0,681
sT4, ng/dL	1,22 ± 0,16	1,23 ± 0,17	p=0,692[a]	d=0,037

Değerler eşleştirilmiş fark değişkeninin dağılımına göre ortalama ± standart sapma (min–max) veya medyan (Q1–Q3) olarak sunulmuştur. [a] Paired t-test. ‡ Cohen's d etki büyüklüğü raporlanmıştır. Cohen's d mutlak değer olarak verilmiştir. TSH = tiroid stimülan hormon; sT3 = serbest triyodotironin; sT4 = serbest tiroksin



Şekil 15: Bariyatrik cerrahi sonrası tiroid fonksiyon parametrelerinin (TSH, sT3 ve sT4) zamansal değişimi

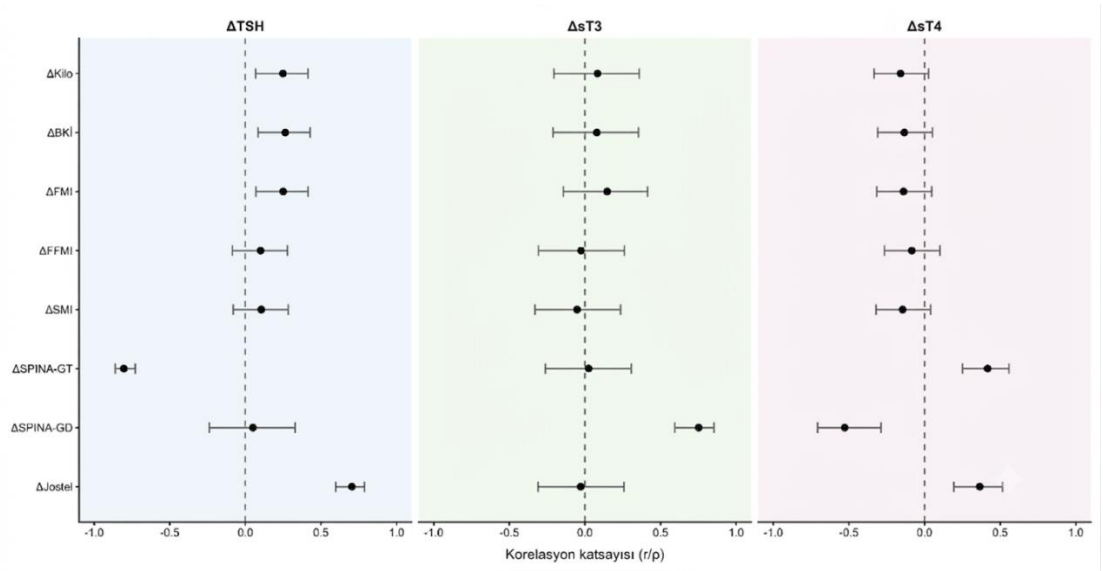
4.4. ÇALIŞMA POPULASYONUNDA ANTROPOMETRİK DEĞİŞİMLER İLE TIROİD PARAMETRELERİ ARASINDAKI İLİŞKİ

ΔTSH değişimi ile ΔKilo (r=0,249; p=0,008), ΔBKİ (r=0,264; p=0,005) ve ΔFMI (r=0,250; p=0,007) değişimleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Benjamini-Hochberg yöntemi ile yapılan çoklu karşılaştırma düzeltmesi sonrasında da bu ilişkiler anlamlılığını korudu (Tablo 9).

Tablo 9: Tiroid fonksiyon parametrelerindeki değişim ile antropometrik değişimler arasındaki korelasyonlar

Değişken	ΔKilo	ΔBKİ	ΔFMI	ΔFFMI	ΔSMI
ΔTSH	0,249† (0,008; 0,038)	0,264† (0,005; 0,038)	0,250† (0,007; 0,038)	0,101‡ (0,287; 0,491)	0,106† (0,260; 0,491)
ΔsT3	0,083† (0,573; 0,639)	0,078† (0,596; 0,639)	0,147† (0,319; 0,491)	0,088† (0,552; 0,639)	-0,052‡ (0,727; 0,727)
ΔsT4	-0,159† (0,093; 0,347)	-0,134† (0,158; 0,396)	-0,139† (0,142; 0,396)	-0,084‡ (0,376; 0,513)	-0,093† (0,328; 0,491)

Değişim değerleri 6. ay değeri eksi operasyon öncesi değer olarak hesaplanmıştır. Hücrelerde korelasyon katsayısı (ham p değeri; Benjamini-Hochberg yöntemi ile hesaplanan FDR düzeltilmiş q değeri) formatında sunulmuştur. † Pearson korelasyon katsayısı (r); ‡ Spearman sıra korelasyon katsayısı (ρ). q<0,05 çoklu karşılaştırma sonrası istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir. BKİ = beden kitle indeksi; FMI = yağ kitle indeksi; FFMI = yağsız beden kitle indeksi; SMI = iskelet kas kitle indeksi; TSH = tiroid stimülan hormon; sT3 = serbest triyodotironin; sT4 = serbest tiroksin.



Şekil 16: Operasyon öncesi dönem ile 6. ay arasındaki tiroid fonksiyon parametreleri değişimlerinin antropometrik ve SPINA indeks değişimleri ile korelasyonu

4.5. ÇALIŞMA POPULASYONUNDA ANTROPOMETRİK DEĞİŞİMLER İLE SPİNA PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

ΔSPINA-GT değişimi ile ΔKilo (ρ=-0,190; p=0,044) ve ΔSMI (ρ=-0,208; p=0,027) değişimleri arasında negatif korelasyon saptandı. Bununla birlikte ΔSPINA-GT ile ΔBKİ (ρ=-0,146; p=0,122), ΔFMI (ρ=-0,144; p=0,129) ve ΔFFMI (ρ=-0,161; p=0,089) arasında anlamlı ilişki gözlenmedi. ΔSPINA-GD değişimi ile ΔKilo (r=0,197; p=0,180), ΔBKİ (r=0,106; p=0,472), ΔFMI (r=0,205; p=0,161), ΔFFMI (r=0,022; p=0,884) ve ΔSMI (ρ=0,006; p=0,969) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Benzer şekilde, ΔJostel değişimi ile ΔKilo (r=0,049; p=0,605), ΔBKİ (r=0,040; p=0,671), ΔFMI (r=0,021; p=0,821), ΔFFMI (ρ=0,032; p=0,733) ve ΔSMI (r=0,033; p=0,730) arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Benjamini-Hochberg yöntemi ile yapılan FDR düzeltmesi sonrasında ise ΔSPINA-GT ile ΔKilo ve ΔSMI arasındaki ilişkiler de istatistiksel anlamlılığını korumadı (her ikisi için q=0,327) (Tablo 10).

Tablo 10: SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel indekslerindeki değişim ile antropometrik değişimler arasındaki korelasyonlar

Değişken	ΔKilo	ΔBKİ	ΔFMI	ΔFFMI	ΔSMI
ΔSPINA-GT	-0,190‡ (0,044; 0,327)	-0,146‡ (0,122; 0,386)	-0,144‡ (0,129; 0,386)	-0,161‡ (0,089; 0,386)	-0,208‡ (0,027; 0,327)
ΔSPINA-GD	0,197† (0,180; 0,386)	0,106† (0,472; 0,885)	0,205† (0,161; 0,386)	0,022† (0,884; 0,947)	0,006‡ (0,969; 0,969)
ΔJostel	0,049† (0,605; 0,917)	0,040† (0,671; 0,917)	0,021† (0,821; 0,947)	0,032‡ (0,733; 0,917)	0,033† (0,730; 0,917)

Değişim değerleri 6. ay değeri eksi operasyon öncesi değer olarak hesaplanmıştır. Hücrelerde korelasyon katsayısı (ham p değeri; Benjamini-Hochberg yöntemi ile hesaplanan FDR düzeltilmiş q değeri) formatında sunulmuştur. † Pearson korelasyon katsayısı (r); ‡ Spearman sıra korelasyon katsayısı (ρ). q<0,05 çoklu karşılaştırma sonrası istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir. BKİ = beden kitle indeksi; FMI = yağ kitle indeksi; FFMI = yağsız beden kitle indeksi; SMI = iskelet kas kitle indeksi; SPINA-GT = tiroid bezinin maksimum sekretuar kapasitesi; SPINA-GD = global dejodinaz aktivitesi.

4.6. ÇALIŞMA POPULASYONUNDA TIROID FONKSİYON TESTLERİ İLE SPİNA PARAMETRELERİ ARASINDAKI İLİŞKİ

ΔTSH değişimi, ΔSPINA-GT değişimi ile anlamlı düzeyde negatif korelasyon (ρ=-0,804; q<0,001) ve ΔJostel değişimi ile anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdi (r=0,705; q<0,001). ΔsT3 değişimi, ΔSPINA-GD değişimi ile anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdi (r=0,752; q<0,001).

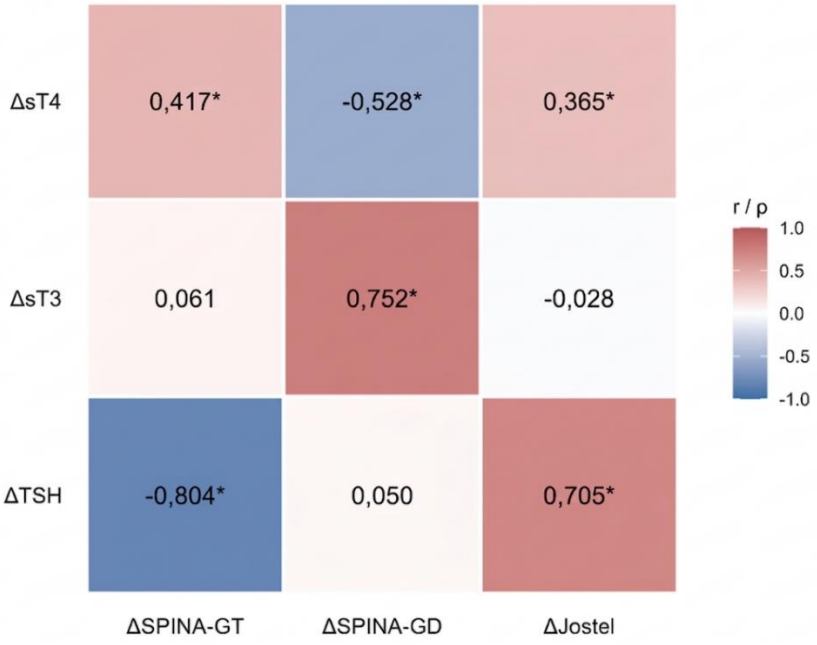
ΔsT4 değişimi, ΔSPINA-GT değişimi ile anlamlı düzeyde pozitif korelasyon (ρ=0,417; q<0,001), ΔSPINA-GD değişimi ile anlamlı düzeyde negatif korelasyon (r=-0,528; q<0,001) ve ΔJostel değişimi ile anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdi (r=0,365; q<0,001) (Tablo 11).

Tablo 11: Tiroid fonksiyon parametrelerindeki değişim ile SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel indekslerindeki değişim arasındaki korelasyonlar

Değişken	ΔSPINA-GT	ΔSPINA-GD	ΔJostel
ΔTSH	-0,804‡ (<0,001; <0,001)	0,050† (0,737; 0,829)	0,705† (<0,001; <0,001)
ΔsT3	0,061† (0,680; 0,829)	0,752† (<0,001; <0,001)	-0,028† (0,849; 0,849)
ΔsT4	0,417‡ (<0,001; <0,001)	-0,528† (<0,001; <0,001)	0,365† (<0,001; <0,001)

Değişim değerleri 6. ay değeri eksi operasyon öncesi değer olarak hesaplanmıştır. Hücrelerde korelasyon katsayısı (ham p değeri; Benjamini-Hochberg yöntemi ile hesaplanan FDR düzeltilmiş q değeri) formatında sunulmuştur. † Pearson korelasyon katsayısı (r); ‡ Spearman sıra korelasyon katsayısı (ρ). q<0,05 çoklu karşılaştırma sonrası istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir. TSH = tiroid stimülan hormon; sT3 = serbest triyodotironin; sT4 = serbest tiroksin; SPINA-GT = tiroid bezinin maksimum sekretuar kapasitesi; SPINA-GD = global dejodinaz aktivitesi.

4.7. ÇOK DEĞİŞKENLİ LİNEER KARMA MODEL SONUÇLARI



Şekil 17: Operasyon öncesi dönem ile 6. ay arasındaki tiroid fonksiyon parametreleri değişimlerinin SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel indeks değişimleri ile korelasyonları

4.7.1. Klasik Tiroid Fonksiyon Testleri Bulguları

TSH modeli istatistiksel olarak anlamlı bulundu (LR χ^2=21,060, p<0,001). Yaş, cinsiyet ve başlangıç BKİ için düzeltme yapıldıktan sonra, TSH düzeylerinin 6. ayda 0. aya kıyasla anlamlı düzeyde azaldığı saptandı (B=-0,438; %95 GA: -0,618 – -0,258; p<0,001). Yaşın (p=0,931), cinsiyetin (p=0,902) ve başlangıç BKİ'nin (p=0,762) TSH düzeyleri üzerinde bağımsız anlamlı etkisi izlenmedi.

sT3 modeli istatistiksel olarak anlamlı bulundu (LR χ^2=33,532, p<0,001). Yaş, cinsiyet ve başlangıç BKİ için düzeltme sonrasında, sT3 düzeylerinin 6. ayda 0. aya göre anlamlı düzeyde azaldığı belirlendi (B=-0,334; %95 GA: -0,464 – -0,203; p<0,001). Ayrıca kadın cinsiyetin daha düşük FT3 düzeyleri ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptandı (B=-0,425; %95 GA: -0,665 – -0,184; p=0,001). Yaş (p=0,294) ve başlangıç BKİ (p=0,217) ile sT3 düzeyleri arasında anlamlı ilişki gözlenmedi.

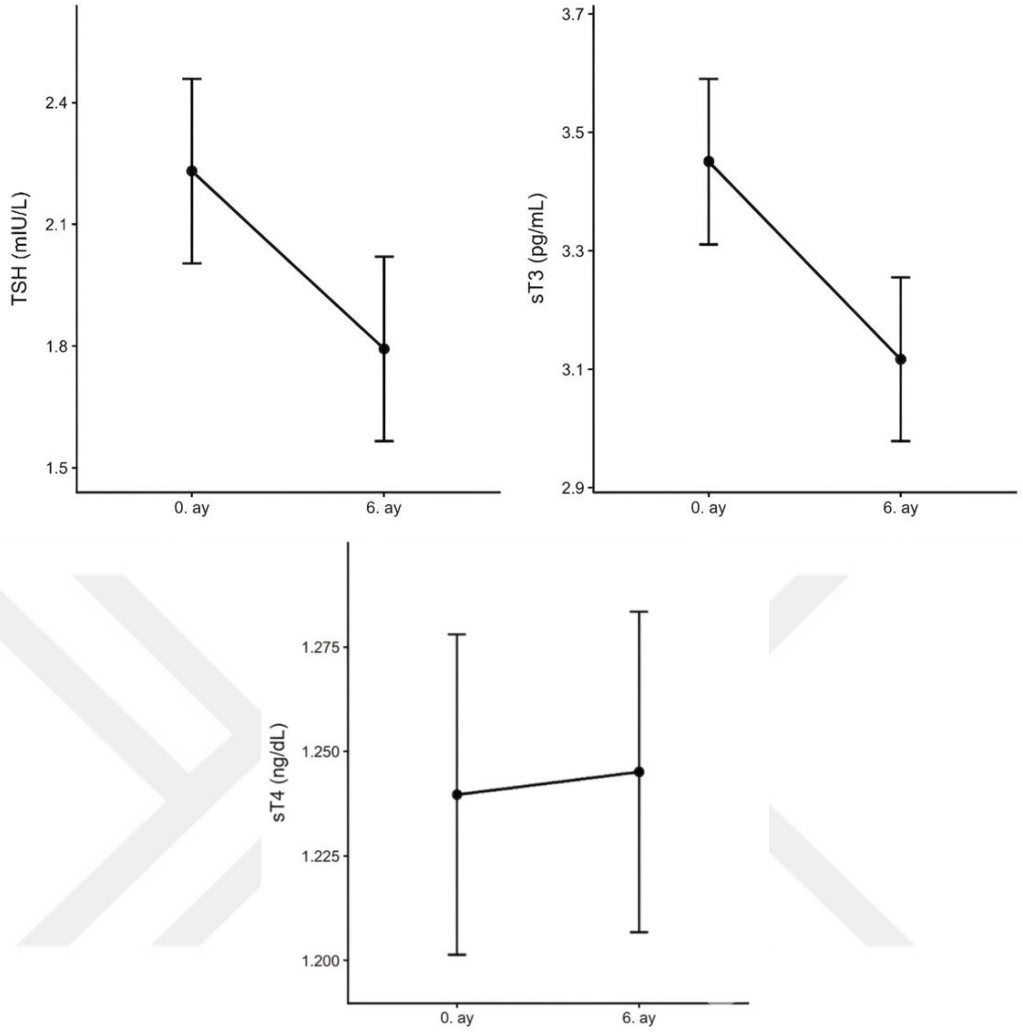
sT4 modeli istatistiksel olarak anlamlı bulundu (LR χ^2=10,819, p=0,029). Zaman değişkeninin sT4 düzeyleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmadı ve sT4 düzeyleri 6. ayda 0. aya göre anlamlı değişim göstermedi (B=0,005; %95 GA: -0,024

– 0,035; p=0,720). Buna karşın yaşın (B=0,003; %95 GA: 0,000 – 0,005; p=0,025) ve başlangıç BKİ'nin (B=0,006; %95 GA: 0,001 – 0,011; p=0,022) daha yüksek sT4 düzeyleri ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulundu. Cinsiyetin sT4 düzeyleri üzerinde bağımsız anlamlı etkisi saptanmadı (p=0,190) (Tablo 12).

Tablo 12: Yaş, Cinsiyet ve başlangıç BKİ için düzeltilmiş lineer karma model analizleri ile tiroid fonksiyon parametrelerinin zamansal değişimi

Model	Değişken	B	SE	df	t	p	%95 GA
TSH	Sabit	2,472	0,763	110,80	3,239	p=0,002	0,976 – 3,968
	6. ay vs 0. ay	-0,438	0,092	113,00	-4,773	p<0,001	-0,618 – -0,258
	Yaş	-0,001	0,007	110,00	-0,086	p=0,931	-0,015 – 0,014
	Cinsiyet (Kadın)	-0,026	0,212	110,00	-0,123	p=0,902	-0,441 – 0,389
	Başlangıç BKİ	-0,005	0,016	110,00	-0,304	p=0,762	-0,035 – 0,026
	Model özeti	LR χ^2=21,060	LR df=4,00	Model p≤0,001	AIC= 628,414	BIC= 652,419	n=228; hasta n=114
sT3	Sabit	4,359	0,455	55,27	9,589	p<0,001	3,468 – 5,250
	6. ay vs 0. ay	-0,334	0,067	51,46	-5,007	p<0,001	-0,464 – -0,203
	Yaş	-0,005	0,005	48,71	-1,061	p=0,294	-0,015 – 0,005
	Cinsiyet (Kadın)	-0,425	0,123	50,72	-3,453	p=0,001	-0,665 – -0,184
	Başlangıç BKİ	-0,011	0,009	55,75	-1,248	p=0,217	-0,029 – 0,006
	Model özeti	LR χ^2=33,532	LR df=4,00	Model p≤0,001	AIC= 134,697	BIC= 153,072	n=102; hasta n=54
sT4	Sabit	0,892	0,129	110,70	6,910	p<0,001	0,639 – 1,145
	6. ay vs 0. ay	0,005	0,015	112,55	0,359	p=0,720	-0,024 – 0,035
	Yaş	0,003	0,001	110,82	2,271	p=0,025	0,000 – 0,005
	Cinsiyet (Kadın)	-0,047	0,036	109,82	-1,319	p=0,190	-0,117 – 0,023
	Başlangıç BKİ	0,006	0,003	109,74	2,320	p=0,022	0,001 – 0,011
	Model özeti	LR χ^2=10,819	LR df=4,00	Model p≤0,029	AIC=-169,554	BIC= -145,580	n=227; hasta n=114

Lineer karma modellerde bağımlı değişken sırasıyla TSH, sT3 ve sT4 olarak ele alınmıştır. Her modelde sabit etkiler zaman, yaş, cinsiyet ve başlangıç BKİ; rastgele etki ise hasta düzeyinde random intercept olarak tanımlanmıştır. B = regresyon katsayısı; SE = standart hata; GA = güven aralığı. Katsayılar REML yöntemi ile tahmin edilmiştir. Model özeti satırında verilen LR χ^2 ve model p değerleri, sabit kesimli boş model ile tam modelin ML yöntemiyle likelihood ratio test karşılaştırmasından elde edilmiştir. Varyans bileşenleri: TSH: random intercept varyansı=0,434, artık varyans=0,480; sT3: random intercept varyansı=0,052, artık varyans=0,111; sT4: random intercept varyansı=0,013, artık varyans=0,013.



Şekil 18: Yaş, cinsiyet ve başlangıç BKİ için düzeltilmiş TSH, sT3 ve sT4 tahmini ortalama değerlerinin zamansal değişimi

4.7.2. SPINA Parametreleri Bulguları

SPINA-GT modeli istatistiksel olarak anlamlı bulundu (LR χ^2=23,727, p<0,001). Yaş, Cinsiyet ve başlangıç BKİ için düzeltme yapıldıktan sonra, 6. ayda SPINA-GT düzeylerinin 0. aya göre anlamlı düzeyde arttığı saptandı (B=0,613; %95 GA: 0,363–0,862; p<0,001). Diğer kovaryatların SPINA-GT üzerinde anlamlı etkisi izlenmedi (p>0,05).

SPINA-GD modeli istatistiksel olarak anlamlı bulundu (LR χ^2=31,364, p<0,001). Yaş, Cinsiyet ve başlangıç BKİ için düzeltme sonrasında, 6. ayda SPINA-GD düzeylerinin 0. aya göre anlamlı düzeyde azaldığı belirlendi (B=-3,156; %95 GA: -4,473 – -1,839; p<0,001). Ayrıca kadın Cinsiyetin daha düşük SPINA-GD düzeyleri ile ilişkili olduğu (B=-3,803; %95 GA: -6,710 – -0,896; p=0,013) ve başlangıç BKİ

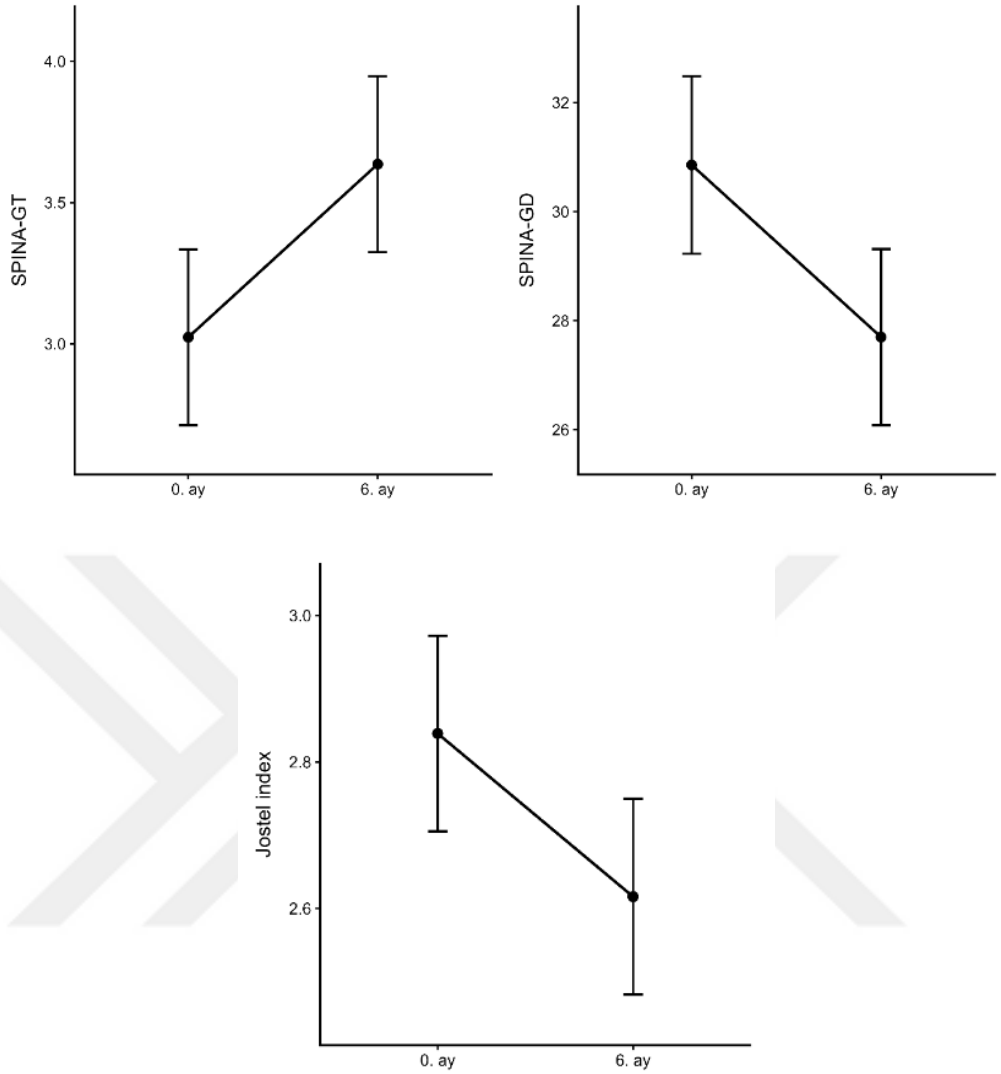
arttıkça SPINA-GD düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı saptandı (B=-0,236; %95 GA: -0,449 – -0,023; p=0,034).

Jostel indeksi modeli istatistiksel olarak anlamlı bulundu (LR χ^2=18,101, p=0,001). Yaş, Cinsiyet ve başlangıç BKİ için düzeltme yapıldıktan sonra, 6. ayda Jostel indeksinin 0. aya göre anlamlı düzeyde azaldığı gösterildi (B=-0,223; %95 GA: -0,327 – -0,119; p<0,001). Yaş, Cinsiyet ve başlangıç BKİ'nin Jostel indeksi üzerinde bağımsız anlamlı etkisi saptanmadı (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 13: Yaş, Cinsiyet ve başlangıç BKİ için düzeltilmiş lineer karma model analizleri ile SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel indekslerinin zamansal değişimi

Model	Değişken	B	SE	df	t	p	%95 GA
SPINA-GT	Sabit	1,655	1,042	111,02	1,589	0,115	-0,386 – 3,697
	6. ay vs 0. ay	0,613	0,127	112,84	4,805	<0,001	0,363 – 0,862
	Yaş	0,013	0,010	111,11	1,281	0,203	-0,007 – 0,032
	Cinsiyet (Kadın)	-0,030	0,289	110,07	-0,104	0,917	-0,596 – 0,536
	Başlangıç BKİ	0,021	0,021	109,98	0,973	0,333	-0,021 – 0,062
	Model özeti	LR χ^2=23,727	LR df=4,00	Model p<0,001	AIC= 766,993	BIC= 790,968	n=227; hasta n=114
SPINA-GD	Sabit	47,300	5,445	54,42	8,687	<0,001	36,629 – 57,972
	6. ay vs 0. ay	-3,156	0,672	50,59	-4,697	<0,001	-4,473 – -1,839
	Yaş	-0,113	0,061	49,07	-1,846	0,071	-0,234 – 0,007
	Cinsiyet (Kadın)	-3,803	1,483	50,80	-2,564	0,013	-6,710 – -0,896
	Başlangıç BKİ	-0,236	0,109	54,87	-2,171	0,034	-0,449 – -0,023
	Model özeti	LR χ^2=31,364	LR df=4,00	Model p<0,001	AIC= 600,350	BIC= 618,725	n=102; hasta n=54
Jostel	Sabit	2,653	0,449	110,86	5,903	<0,001	1,772 – 3,534
	6. ay vs 0. ay	-0,223	0,053	112,71	-4,208	<0,001	-0,327 – -0,119
	Yaş	0,003	0,004	110,98	0,711	0,478	-0,005 – 0,011
	Cinsiyet (Kadın)	-0,127	0,125	109,97	-1,021	0,309	-0,372 – 0,117
	Başlangıç BKİ	0,003	0,009	109,89	0,331	0,741	-0,015 – 0,021
	Model özeti	LR χ^2=18,101	LR df=4,00	Model p=0,001	AIC= 385,221	BIC= 409,196	n=227; hasta n=114

Lineer karma modellerde bağımlı değişken sırasıyla SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel indeksi olarak ele alınmıştır. Analizler 0. ay ve 6. ay ölçümleri üzerinden yapılmıştır. Her modelde sabit etkiler zaman, yaş, Cinsiyet ve başlangıç BKİ; rastgele etki ise hasta düzeyinde random intercept olarak tanımlanmıştır. B = regresyon katsayısı; SE = standart hata; GA = güven aralığı; BKİ = beden kitle indeksi. Katsayılar REML yöntemi ile tahmin edilmiştir. Model özeti satırında verilen LR χ^2 ve model p değerleri, sabit kesimli boş model ile tam modelin ML yöntemiyle likelihood ratio test karşılaştırmasından elde edilmiştir. SPINA-GT = tiroid bezinin maksimum sekretuar kapasitesi; SPINA-GD = global dejodinaz aktivitesi. Varyans bileşenleri: SPINA-GT: random intercept varyansı=0,792, artık varyans=0,920; SPINA-GD: random intercept varyansı=10,196, artık varyans=11,159; Jostel: random intercept varyansı=0,154, artık varyans=0,159.



Şekil 19: Yaş, cinsiyet ve başlangıç BKİ için düzeltilmiş tahmini marjinal ortalamalara göre SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel indekslerinin zamansal değişimi

5. TARTIŞMA

Tiroid hormonları, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli fizyolojik işlevlere sahiptir. Son yıllarda obezite ile tiroid fonksiyonları arasındaki etkileşim, altta yatan hormonal ve metabolik mekanizmalar nedeniyle dikkat çeken araştırma alanlarından biri haline gelmiştir. Mevcut veriler, tiroid fonksiyonlarındaki değişikliklerin vücut ağırlığını etkileyebildiğini, buna karşılık obeziteye eşlik eden metabolik değişimlerin de hipotalamo-hipofizer-tiroid aksında çeşitli adaptif yanıtlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle bariyatrik cerrahinin tiroid aksı üzerindeki etkileri giderek daha fazla ilgi görmekte ve bu konuya yönelik araştırmaların sayısı artmaktadır. Literatür incelendiğinde, bariyatrik cerrahi sonrası kilo kaybı ile tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların önemli bir kısmının hipotiroidi tanılı bireylerde yürütüldüğü görülmektedir(53,54). Buna karşın, ötiroid obez bireylerde cerrahi sonrası tiroid fonksiyon testlerindeki değişimlerin değerlendirildiği çalışmaların sınırlı sayıda olduğu dikkat çekmektedir. Özellikle bariyatrik cerrahinin, tiroid homeostazını gösteren matematiksel modelleme yöntemlerini (SPINA parametreleri gibi) ele alan çalışmaların daha da az sayıda olduğu görülmektedir. Bu nedenle bu çalışmada ötiroid obez bireylerde bariyatrik cerrahi sonrası 6. aydaki tiroid fonksiyon testlerindeki değişim ve bu değişimin matematiksel modellere olan yansıması değerlendirildi. Çalışmamızda TSH ve sT3'ün düştüğü, sT4'ün ise sabit kaldığı gözlemlenmiştir. Matematiksel modelleme sonuçları incelendiğinde, tiroid sekretuvar kapasitesini gösteren SPINA-GT değerlerinde artış, periferik deiyodinaz aktivitesini yansıtan SPINA-GD ile hipofizin tirotropik fonksiyonunu gösteren Jostel tirotropin indeksinde ise azalma saptanmıştır.

Bariyatrik cerrahinin özellikle genç erişkin ve kadınlarda daha sık uygulandığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Neves ve ark. tarafından ötiroid morbid obez bireylerde gerçekleştirilen çalışmada yaş ortalaması 42,0±10,3 yıl olarak bildirilmiştir. Laparoskopik sleeve gastrektomi yapılan 2014 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise yaş ortalaması 38±11,4 yıl olarak bildirilmiştir(55). Bizim çalışmamıza dahil edilen popülasyonun yaş ortalaması ise 38,82±10,68 yıl olarak saptanmıştır. Bariyatrik cerrahinin nispeten daha genç yaş gruplarında uygulanması; ilerleyen yaşlarda ortaya çıkabilecek kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonların

önlenmesine olanak sağlaması, obeziteye bağlı komorbiditelerin geri döndürülebilirliğinin daha yüksek olması ve cerrahi risklerin daha düşük seyretmesi ile ilişkili olabilir. Yaklaşık 30.000 hastayı içeren 16 sleeve gastrektomi çalışmasının değerlendirildiği bir meta-analizde, bariyatrik cerrahi uygulanan popülasyonda kadın cinsiyetin belirgin olarak baskın olduğu bildirilmiştir(56). 949 ötiroid morbid obez hastada gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise katılımcıların %86,1'ini kadınların oluşturduğu gözlenmiştir(57). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da kadınlar katılımcıların %84,2'sini oluşturmakta idi. Bu da kadınların obezite ile ilgili estetiksel kaygıları daha fazla taşıyor olabileceğini ve sağlık kuruluşlarına daha sık başvurmuş olabileceğini düşündürtmektedir.

Bariyatrik cerrahi hızlı ve etkin kilo kaybı sağlaması açısından obezitede etkin tedavi seçeneklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bariyatrik cerrahi vücut ağırlığında azalma sağlamanın yanı sıra vücut kompozisyonunda da metabolik açıdan olumlu değişiklikler oluşturmayı hedeflemektedir. Yapılan çalışmalarda çoğunlukla BKİ değerlendirilirken, Yağ Kütlesi İndeksi(FMI), Yağsız Kütle İndeksi(FFMI) ve İskelet Kas Kütlesi İndeksi(SMI) gibi parametreler de bariyatrik cerrahi sonrası metabolik yanıtın değerlendirilmesinde önemli göstergeler olarak kabul edilmektedir(58,59).

Çalışmamızda bariyatrik cerrahi sonrası 6. ay değerlendirmesinde kilo ortalamasının 113,65±16,50 kg'dan 85,88±13,99 kg'a, BKİ ortalamasının ise 42,75±4,97 kg/m²'den 32,26±4,30 kg/m²'ye gerilediği saptandı. Ancak bariyatrik cerrahi sonrasında oluşan kilo kaybının değerlendirilmesinde yalnızca vücut ağırlığı ve BKİ değişimlerinin incelenmesi yeterli değildir. FMI, FFMI ve SMI, vücut kompozisyonundaki değişimleri boy uzunluğuna göre standardize ederek kaybedilen ağırlığın niteliğinin daha doğru değerlendirilmesini sağlar. Özellikle FFMI ve SMI'nin izlenmesi, cerrahi sonrası gelişebilecek yağsız kütle ve kas kaybının erken dönemde saptanması açısından klinik önem taşımaktadır. Bu nedenle FMI, FFMI ve SMI'nin birlikte değerlendirilmesi, bariatrik cerrahi sonrası vücut kompozisyonu değişimlerinin ve uzun dönem klinik sonuçların daha kapsamlı yorumlanmasına katkı sağlamaktadır. Çalışmamızda FMI, FFMI ve SMI değerlerinin tamamında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. FMI'de gözlenen düşüşün etki büyüklüğü oldukça

yüksekken, FFMI'deki azalma daha sınırlı düzeyde kaldı. Buna karşın SMI değerlerinde de anlamlı düzeyde azalma izlendi. Uno ve arkadaşları tarafından yapılan laparoskopik sleeve gastrektomi yapılan 29 hastanın incelendiği bir çalışmada da SMI'nın azaldığı bildirilmiş, FFMI ve FMI'nın ise değerlendirilmeye alınmadığı görülmüştür(60). Ayrıca vücut yağ oranı ve yağsız vücut kütlesi değerlerinde de anlamlı azalma izlenmiştir. Bu bulgular bariyatrik cerrahinin erken dönemde yalnızca yağ kütlesinde değil, yağsız vücut kompartmanlarında da değişikliklere yol açtığını göstermektedir. Ayrıca cerrahi sonrasında erken dönemde yeterli protein alımı ve egzersizin iskelet kas kaybını sınırlamasındaki kritik önemine dikkat çekmektedir.

Tiroid stimülan hormon hipotalamo-hipofizer-tiroid aksının temel düzenleyici hormonudur. Obezite ile tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki çift yönlü olup, tiroid hormonlarındaki değişiklikler vücut ağırlığını etkileyebildiği gibi obezite de tiroid fonksiyonlarında çeşitli değişikliklere yol açabilmektedir. Obez bireylerde TSH düzeylerinin normal kilolu bireylere kıyasla daha yüksek olduğu ve kilo kaybı sonrasında azalma eğiliminde olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(57,61–64).

Çalışmamızda bariyatrik cerrahi sonrası 6. ay değerlendirmesinde TSH düzeylerinin 2,22±0,93 mIU/L'den 1,78±0,96 mIU/L'ye anlamlı olarak azaldığı saptandı. Yaş, cinsiyet ve başlangıç BKİ için düzeltme yapılan lineer karma model analizlerinde de TSH düzeylerindeki bu azalmanın bağımsız olarak devam ettiği gözlendi. Buna ek olarak, bariyatrik cerrahi sonrası TSH değişimi ile vücut ağırlığı, BKİ ve FMI arasında pozitif korelasyon bulundu.

Çalışmamızda gözlenen TSH azalması literatürde yer alan çalışmalın büyük çoğunluğu ile uyumludur. Örneğin MacCuish ve ark. tarafından bariyatrik cerrahi uygulanan ötiroidik hastalarda gerçekleştirilen çalışmada anlamlı kilo kaybı elde edilmesine rağmen TSH düzeylerinde istatiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır(65). Juiz-Valiña ve ark., tarafından bariyatrik cerrahi uygulanan 129 morbid obez hastada gerçekleştirilen başka bir çalışmada TSH düzeylerinin 3,3 mIU/L'den 2,1 mIU/L'ye gerilediği bildirilmiş ve TSH azalmasının BKİ'deki değişim ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(8). Bariyatrik cerrahi uygulanan ötiroid obez bireylerde yapılan başka bir çalışmada da TSH düzeylerinde anlamlı azalma saptanmış ve bu azalmanın kilo kaybı ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu

çalışma sonucunda kilo kaybının TSH düzeylerindeki azalmanın temel belirleyicilerinden biri olduğu düşünülmüştür. Kitahara ve ark. tarafından ötiroid 3.114 (1623 erkek, 1491 kadın) erişkinde gerçekleştirilen toplum temelli çalışmada, BKİ ve bel çevresindeki artışın serum TSH düzeyleri ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir(62). Çalışmamızın bulguları göz önüne alındığında, sağlanan kilo kaybı miktarı arttıkça TSH düzeylerindeki azalmanın da daha belirgin hâle geldiği söylenebilir. Bu bulgu, bariyatrik cerrahi literatüründe TSH değişiminin en önemli belirleyicilerinden birinin postoperatif kilo kaybı olduğu yönündeki görüşlerle uyumlu görünmektedir.

Obezitede artış gösteren TSH düzeyi ve bariyatrik cerrahi sonrası gözlenen TSH azalmasının mekanizmaları hala net olarak anlaşılamamıştır. Altta yatan olası mekanizmaların başında, adipoz dokudan salınan bir adipokin olan leptin seviyesindeki azalma gelmektedir. Leptin, hipotalamik paraventriküler çekirdekte TRH gen ekspresyonunu arttırarak TSH seviyesinde yükselmeye neden olmaktadır. Bariyatrik cerrahi sonrası adipoz dokudaki azalmaya eşlik eden leptin düşüşünün santral tirotropik uyarıda azalmaya katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmektedir(66,67). Bir diğer olası mekanizma ise obez bireylerde hedef dokularda TSH reseptörlerine karşı gelişen direnç sonucunda serum TSH düzeylerinde kompansatuvar bir artış meydana gelmesidir. Bu durum bazı araştırmacılar tarafından insülin direncine benzetilmektedir(58,68). Kilo kaybı ile birlikte TSH duyarlılığındaki artmaya bağlı olarak TSH düzeyi düşebilmektedir. Buna ek olarak obez bireylerde subkutan ve visseral adipoz dokuda tiroid hormon genlerinin(özellikle TSH reseptörü) ekspresyonunun azaldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(58). Son olarak, obezitenin kronik düşük düzeyli bir inflamatuvar durumla karakterize olduğu ve bu inflamasyonun tiroid hormon direnci ile korele olduğu bilinmektedir(58). Bu nedenle bariyatrik cerrahi sonrası kilo kaybına eşlik eden inflamasyonun azalması da TSH düşüşüne katkıda bulunan tamamlayıcı bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Bariyatrik cerrahi sonrasında gözlenen TSH düşüşünün, cerrahi prosedürün kendisinden ziyade esas olarak kilo kaybına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu görüş, hem yaşam tarzı değişikliğiyle sağlanan kilo kaybında hem de farklı bariyatrik cerrahi tekniklerinde benzer TSH düşüşlerinin gözlenmesiyle desteklenmektedir.

Çalışmamızın bulguları göz önüne alındığında sağlanan kilo kaybı düzeyi arttıkça TSH düzeyindeki azalmanın da belirgin hale geldiği görülmektedir.

Serbest triiodotironin, tiroid hormonlarının biyolojik olarak aktif formu olup bazal metabolizma hızının, termogenezin ve enerji harcamasının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Obez bireylerde çoğunlukla sT3 düzeylerinin normal kilolu bireylere göre daha yüksek olduğu ve kilo kaybı ile birlikte sT3 düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir(61,69). Sleeve gastrektomi ve Roux-en-Y gastrik bypass uygulanan 256 ötiroid obez hastada gerçekleştirilen bir çalışmada bariyatrik cerrahi sonrası TSH ile birlikte sT3 düzeylerinde de anlamlı azalma saptanmıştır(67). Benzer şekilde Dall'Asta ve ark. tarafından gastrik bant uygulanan 32 morbid obez hastada gerçekleştirilen başka bir çalışmada kilo kaybına paralel olarak sT3 düzeylerinde ve sT3/sT4 oranında anlamlı azalma gözlenmiştir(69). Bariyatrik cerrahi uygulanmaksızın sadece enerji kısıtlaması yapılan 49 obez bireyde gerçekleştirilen başka bir çalışmada da BIA ile değerlendirilen yağ kütlesi azalmasındaki ile birlikte sT3 düzeylerinde anlamlı düşme saptanmıştır(66).

Çalışmamızda bariyatrik cerrahi sonrası 6. ay değerlendirmesinde sT3 düzeylerinin 3,32±0,50 pg/mL'den 3,00±0,38 pg/mL'ye anlamlı olarak azaldığı saptandı. Yaş, cinsiyet ve başlangıç BKİ için düzeltme yapılan lineer karma model analizlerinde de bu azalmanın bağımsız olarak devam ettiği gösterildi. sT3 seviyesindeki azalmanın, hızlı kilo kaybının gerçekleştiği erken postoperatif dönemde azalmış enerji gereksinimine karşı gelişen adaptif bir yanıtı yansıtabileceği düşünülmektedir.

Serbest tiroksin, tiroid bezinden salgılanan başlıca hormon olup periferik dokularda sT3'e dönüşerek metabolik etkilerini göstermektedir. Obezite ve kilo kaybı neticesinde TSH ve sT3 düzeylerinde belirgin azalma bildirilmesine rağmen, sT4 düzeylerinin incelendiği çalışmalardaki veriler çelişkilidir. Gastrik bypass uygulanan ötiroid obez 55 hastada gerçekleştirilen bir çalışmada TSH ve sT4 düzeyleri değerlendirilmiştir. 24 aylık takip sonunda sT4'de anlamlı artma saptanırken bu çalışmada bariyatrik cerrahi sonrasında gözlenen sT4 artışı, kilo kaybı ile birlikte leptin düzeylerinde meydana gelen azalma ile açıklanmıştır(65). Araştırmacılar, leptin düzeylerindeki düşüşün periferal deiyodinaz aktivitesini azaltarak T4'ün T3'e periferik

dönüşümünü sınırlandırdığını ve bunun sonucunda serum sT4 düzeylerinin arttığını ileri sürmüşlerdir. Ötiroid obez 256 hastada gerçekleştirilen retrospektif bir başka çalışmada ise bariyatrik cerrahi sonrası sT4 düzeylerinde anlamlı azalma gözlenmiştir(67). Yan ve ark. tarafından bariyatrik cerrahi uygulanan 125 hastanın değerlendirildiği çalışmada, cerrahi sonrası belirgin kilo kaybı ve BIA ile değerlendirilen vücut kompozisyonunda anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Buna karşın sT4 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bildirilmemiştir(58). Literatürde sT4 düzeyleri açısından farklı sonuçlar bildirilmiş olmakla birlikte, çalışmamızda bariyatrik cerrahi sonrası 6. ay değerlendirmesinde sT4 düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı (1,22±0,16 ng/dL'ye karşı 1,23±0,17 ng/dL). Çalışmalar arasındaki farklılıklar; hasta popülasyonlarının özellikleri, başlangıç tiroid fonksiyonları, uygulanan cerrahi yöntemler, takip süreleri ve kilo kaybına eşlik eden metabolik adaptasyon süreçlerindeki değişkenliklerden kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda da BKİ ile TSH düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, BKİ ile sT3 ve sT4 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememesi, obezite ile ilişkili metabolik değişimlerin öncelikle hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı üzerinden TSH düzeylerini etkilediğini, buna karşın periferik tiroid hormon düzeylerinin ötiroid bireylerde daha dar fizyolojik sınırlar içinde korunuyor olabileceğini düşündürmektedir.

SPINA parametreleri, klasik tiroid fonksiyon testleri konseptinin matematiksel bir uzantısı olarak geliştirilmiş olup, hipotalamo-hipofizer-tiroid aksının yalnızca kalitatif değil aynı zamanda kantitatif olarak değerlendirilmesine de olanak sağlar. SPINA-GT, tiroid bezinin maksimum sekretuar kapasitesini yansıtan matematiksel bir parametre olup tiroid bezinin fonksiyonel rezervinin değerlendirilmesinde kullanılır. Bu nedenle obezite ve kilo kaybının tiroid homeostazı üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Literatür taranabildiği kadarıyla bariyatrik cerrahi uygulanmış ötiroid hastalarda SPINA parametrelerinin incelendiği çalışmaya rastlanılamamıştır. Yang ve ark. tarafından 201 ötiroid erişkinde gerçekleştirilen çalışmada hastalar TSH seviyelerine göre düşük-normal (TSH: 0.35-2.5 mU/L, n=147) ve yüksek-normal (TSH:2.5-5.5 mU/L, n=54) düzeylerine sahip olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Yüksek-normal TSH düzeyine sahip bireylerde SPINA-GT değerlerinin anlamlı olarak diğer gruba kıyasla daha düşük olduğu

bildirilmiş ve bu durum tiroid bezinin sekretuar kapasitesindeki azalma ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada SPINA-GT ile BKİ arasında negatif korelasyon saptanmıştır(70). Çalışmamızda bariyatrik cerrahi sonrası 6. ay değerlendirmesinde SPINA-GT değerlerinin 2,74±0,89 pmol/sn'den 3,39±1,16 pmol/sn'ye anlamlı olarak yükseldiği saptandı. Bu bulgu obezite ile ilişkili sekresyon kapasitesindeki azalmanın kilo kaybı ile geri dönebileceğini düşündürmektedir.

SPINA-GD, periferik dokulardaki deiyonidaz enzimlerinin toplam aktivitesini yansıtan matematiksel bir parametre olup sT4'ün biyolojik olarak aktif form olan sT3'e dönüşüm kapasitesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Klasik tiroid fonksiyon testlerinin ötesinde periferik tiroid hormon metabolizması hakkında bilgi vermesi nedeniyle tiroid homeostazının değerlendirilmesinde kullanılan bir modellemedir(68). Çalışmamızda bariyatrik cerrahi sonrası 6. ay değerlendirmesinde SPINA-GD değerlerinin 29,71±5,72 nmol/sn'den 26,55±4,41 nmol/sn'ye anlamlı olarak azaldığı saptandı. Daha önce bahsi geçen Yang ve ark., tarafından yapılan çalışmada, yüksek-normal TSH düzeyine sahip bireylerde SPINA-GD değerlerinin diğer gruba kıyasla anlamlı oranda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak; SPINA-GD ile BKİ arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Bu bulgunun obez bireylerde enerji gereksinimindeki artışa yanıt olarak periferik sT4-sT3 dönüşümünün artmasından kaynaklı olabileceği düşünülmüştür(70). Tiroid fonksiyon testleri normal olan obez hastalarda gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise kilo kaybı sonrasında sT3 düzeylerinde ve sT3/sT4 oranında anlamlı azalma saptanmıştır. Her ne kadar SPINA-GD doğrudan hesaplanmamış olsa da sT3/sT4 oranındaki düşüş periferik sT4-sT3 dönüşümünde azalma olduğunu düşündürmekte ve çalışmamızdaki SPINA-GD azalmasını dolaylı olarak desteklemektedir(69).

Çalışmamızda gözlenen SPINA-GD azalması, bariyatrik cerrahi sonrası meydana gelen belirgin kilo kaybı ve azalan enerji gereksiniminin bir sonucu olarak değerlendirilebilir. Obezitede artmış enerji harcamasını desteklemek amacıyla yükselmiş olabilecek periferik deiyodinaz aktivitesi, kilo kaybı sonrasında daha düşük metabolik gereksinimlere uyum sağlamak üzere azalıyor olabilir. Periferik tiroid hormon dönüşümündeki bu değişiklikler, bariyatrik cerrahi sonrası gözlenen sT3 azalmasının olası mekanizmalarından biri olarak değerlendirilebilir.

Jostel TSH indeksi, hipofiz bezinin tiroid hormonlarına verdiği santral yanıtı değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş matematiksel bir parametre olup, hipotalamo-hipofizer-tiroid aksının fonksiyonel durumunu yansıtmaktadır(68). Obezite ve kilo kaybının santral tiroid hormon regülasyonu üzerindeki etkilerinin araştırılmasında kullanılabileceği düşünülmektedir. Literatürde Jostel indeksi ile obezite arasındaki ilişkinin değerlendirildiği veriler çelişkili olmakla birlikte obezite ile Jostel indeksinin artığı yorumu hakimdir. Obez 106 hastanın dahil edildiği ve obez olmayan popülasyon ile kıyaslandığı bir çalışmada Jostel indeksi değerleri daha yüksek saptanmıştır(71). Obezitenin yalnızca periferik tiroid hormon mekanizmasını değil santral tiroid hormon duyarlılığını da etkileyebileceği sonucuna varılmıştır. Obezitede artan leptin düzeylerinin, hipotalamusta paraventriküler çekirdekte TRH gen ekspresyonunu uyararak santral tirotropik aktiviteyi artırdığı düşünülmektedir(66). Buna karşın bariyatrik cerrahi sonrası ortaya çıkan kilo kaybı santral tiroid hormon regülasyonu üzerinde tam tersi etkiye sebep olur. Literatür incelenebildiği kadarı ile ötiroidik bariyatrik cerrahi yapılmış hastalarda SPINA parametrelerini değerlendiren çalışmaya rastlanmamakla birlikte Jostel indeksinin incelendiği tek çalışmaya rastlanılmıştır(58). Bu çalışmada 125 bariyatrik cerrahi uygulanmış hastanın operasyon öncesi Jostel indeksi 3,14'ten 2,86'ya gerilediği ve bu gerilemenin anlamlı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada TSH ve Jostel İndeksinin, visseral yağ alanı ve vücut yağ yüzdesi ile pozitif; iskelet kası yüzdesi ile ise negatif korele olduğu saptanmıştır(58). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde bariyatrik cerrahi sonrası 6. ay değerlendirmesinde Jostel indeksinin 2,79±0,81'den 2,57±0,85'e anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Ancak bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda vücut kompozisyon parametreleri ile herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda kullandığımız matematiksel modellemeler ile BIA ile ölçülen veriler (BKİ, FFI, FMI gibi) arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Bu parametrelerdeki değişim kilo kaybı ile paralel seyretse de istatiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı gözlendi. Buna ek olarak bu konudaki çalışmalar incelendiğinde bulunan korelasyonun genellikle düşük düzeyde olduğu görüldü(58,70). Sınırlı sayıdaki mevcut çalışmalar değerlendirildiğinde bu üç matematiksel modellemedeki farklı sonuçların yalnızca kilo kaybı ile değil, aynı zamanda insülin duyarlılığı, inflamasyon

ve metabolik durumdaki değişikliklerle de ilişkili olabileceği düşünülebilir. Bu da bize hala açıklanmaya muhtaç mekanizmaların olabileceğini düşündürtmektedir.

Çalışmamızdan elde edilen veriler yorumlanırken, araştırmanın tasarımı ve kapsamı ile ilişkili bazı sınırlılıkların göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Çalışmamızın kısıtlılıklarından ilki, tek merkezli ve retrospektif tasarıma sahip olmasıdır. Bu durum, değişkenler arasında doğrudan nedensellik ilişkisinin kurulmasını kısıtlamış olabilmektedir.

Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı, takip süresinin altı ay ile sınırlı olmasıdır. Bariyatrik cerrahi sonrası kilo kaybı ve metabolik adaptasyon süreçlerinin daha uzun bir zaman dilimine yayılabileceği dikkate alındığında, tiroid aksındaki değişimlerin ve sekretuar kapasitedeki farklılıkların uzun dönemli seyrinin mevcut verilerle tam olarak değerlendirilememiş olabileceği düşünülmektedir.

Buna ek olarak çalışamızın güçlü yönlerinden birisi bariyatrik cerrahi sonrası tiroid fonksiyon testlerini inceleyen çalışmaların çoğunlukla hipotiroidili hastalarda yapılmış olmasıdır. Bu hastalarda bariyatrik cerrahi sonrası kilo kaybının kullanılan levotiroksin replasman dozundaki etkileri incelenmiştir. Bizim çalışmamızda ise ötiroid hastalarda bariyatrik cerrahi sonrası tiroid fonksiyon testlerindeki değişiklikler ve bunun matematiksel modelleme yöntemlerindeki yansıması değerlendirilmiştir.

Ayrıca tiroid fonksiyon testlerinin yanı sıra matematiksel modelleme yöntemleri (SPINA GT, GD, Jostel indeksi), BİA analizi ile elde edilen vücut kompozisyon ölçümleri ile karşılaştırılmıştır. Literatür taranabildiği kadarıyla ötiroid obez hastalarda bariyatrik cerrahi sonrası bu üç matematiksel modelleme parametresinin birlikte değerlendirildiği çalışmaya rastlanılmamıştır.

6. SONUÇ

Tiroid bezi, obeziteye eşlik eden hormonal ve metabolik değişimlere karşı sessizce uyum sağlayan ancak bu uyumun sınırları henüz tam olarak aydınlatılamamış bir organdır. Obezitede saptanan hafif TSH yüksekliği klinisyenler için sık karşılaşılan ancak yanıtlanması güç bir soruyu beraberinde getirir: Bu yükselme primer bir tiroid hastalığını mı yoksa obeziteye bağlı adaptif bir mekanizmayı mı yansıtmaktadır? Bu sorunun yanıtı, yalnızca tanısal değil terapötik açıdan da büyük önem taşımaktadır.

Bariyatrik cerrahi sonrası sağlanan kilo kaybı, tiroid aksında geri dönüşümle bir yeniden kalibrasyona yol açmaktadır. Ötiroid obez bireylerde bariyatrik cerrahi sonrası TSH ve sT3 düzeylerinin gerilemesi ve bu değişimin vücut kitle indeksi ile yağ kütlesiyle olan ilişkisi, tiroid aksındaki yeniden kalibrasyonun ağırlıklı olarak yağ dokusu kaybıyla yönlendirildiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte matematiksel modelleme parametrelerindeki değişimlerin vücut kompozisyonu ile ilişkilendirilememesi, tiroid homeostazının yeniden düzenlenmesinde yalnızca kilo kaybının değil, henüz tam olarak aydınlatılamamış başka mekanizmaların da rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Bu nedenle obezitede saptanan hafif TSH yüksekliğinin her zaman primer bir tiroid hastalığını yansıtmayabileceği ve kilo kaybı sonrasında yeniden değerlendirilmesi gerekebileceği göz ardı edilmemelidir.

Ancak bu tablonun klasik tiroid fonksiyon testleriyle tam olarak kavranması mümkün değildir. SPINA-GT, SPINA-GD ve Jostel TSH İndeksi gibi matematiksel modelleme parametreleri, tiroid bezinin sekretuar kapasitesi, periferik hormon dönüşüm verimliliği ve hipofizer tirotropik yanıt hakkında klasik testlerin ötesinde bilgi sunmaktadır. Bu parametrelerin klinik pratikteki yerinin belirlenmesi için mevcut veriler henüz yeterli olmamakla birlikte, obezite ve bariyatrik cerrahi gibi tiroid homeostazının fizyolojik düzeyde değiştiği durumlarda tiroid aksının daha bütüncül anlaşılmasına katkı sağlayabilecekleri düşünülmektedir.

Sonuç olarak bariyatrik cerrahi sonrası tiroid homeostazının değerlendirilmesinde matematiksel modelleme parametrelerinin klasik testlerin ötesinde bir bakış açısı sunduğu görülmektedir. Bu parametrelerin obezite

araştırmalarına entegrasyonu, hem tiroid aksının daha iyi anlaşılmasına hem de klinik karar alma süreçlerine katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, editörler. Williams textbook of endocrinology. 14th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. 1777 s.

2. Phelps NH, Singleton RK, Zhou B, Heap RA, Mishra A, Bennett JE, vd. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. The Lancet. Mart 2024;403(10431):1027-50. doi:10.1016/S0140-6736(23)02750-2

3. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, vd. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. Diabetes Care. 01 Eylül 2002;25(9):1551-6. doi:10.2337/diacare.25.9.1551

4. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, vd. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. Şubat 2013;28(2):169-80. doi:10.1007/s10654-013-9771-5

5. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. Ann Transl Med. Nisan 2017;5(7):161. doi:10.21037/atm.2017.03.107 PubMed PMID: 28480197; PubMed Central PMCID: PMC5401682.

6. Müller MJ, Enderle J, Bosy-Westphal A. Changes in Energy Expenditure with Weight Gain and Weight Loss in Humans. Curr Obes Rep. Aralık 2016;5(4):413-23. doi:10.1007/s13679-016-0237-4

7. Cordido M, Juiz-Valiña P, Urones P, Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. Thyroid Function Alteration in Obesity and the Effect of Bariatric Surgery. J Clin Med. 28 Şubat 2022;11(5):1340. doi:10.3390/jcm11051340 PubMed PMID: 35268429; PubMed Central PMCID: PMC8911439.

8. Juiz-Valiña P, Outeiriño-Blanco E, Pértega S, Varela-Rodriguez BM, García-Brao M, Mena E, vd. Effect of Weight Loss after Bariatric Surgery on Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Euthyroid Patients with Morbid Obesity. Nutrients. 20 Mayıs 2019;11(5):1121. doi:10.3390/nu11051121

9. Gokosmanoglu F, Aksoy E, Onmez A, Ergenç H, Topkaya S. Thyroid Homeostasis After Bariatric Surgery in Obese Cases. OBES SURG. Ocak 2020;30(1):274-8. doi:10.1007/s11695-019-04151-5

10. Dietrich JW, Landgrafe-Mende G, Wiora E, Chatzitomaris A, Klein HH, Midgley JEM, vd. Calculated Parameters of Thyroid Homeostasis: Emerging Tools for Differential Diagnosis and Clinical Research. Front Endocrinol. 09 Haziran 2016;7. doi:10.3389/fendo.2016.00057

11. Jostel A, Ryder WDJ, Shalet SM. The use of thyroid function tests in the diagnosis of hypopituitarism: definition and evaluation of the TSH Index. Clinical Endocrinology. Ekim 2009;71(4):529-34. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03534.x

12. Blum M. Ultrasonography of the Thyroid. Içinde: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Chrousos G, vd., editörler. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [a.yer 28 Haziran 2026]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285555/ PubMed PMID: 25905410.

13. Luongo C, Trivisano L, Alfano F, Salvatore D. Type 3 Deiodinase and Consumptive Hypothyroidism: A Common Mechanism for a Rare Disease. Front Endocrinol. 2013;4. doi:10.3389/fendo.2013.00115

14. Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. Içinde: Terjung R, editör. Comprehensive Physiology [Internet]. 1. bs. Wiley; 2016 [a.yer 28 Haziran 2026]. s. 1387-428. Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c150027 doi:10.1002/cphy.c150027

15. Jiang M, Fu Y, Wang P, Yan Y, Zhao J, Wang Y, vd. Looking Beyond Th17 Cells: A Role for Th17.1 Cells in Thyroid-associated Ophthalmopathy? Endocrinology. 09 Ocak 2023;164(3):bqad004. doi:10.1210/endocr/bqad004

16. Bizhanova A, Kopp P. The Sodium-Iodide Symporter NIS and Pendrin in Iodide Homeostasis of the Thyroid. Endocrinology. 01 Mart 2009;150(3):1084-90. doi:10.1210/en.2008-1437

17. Bartalena L, Robbins J. Thyroid hormone transport proteins. Clin Lab Med. Eylül 1993;13(3):583-98. PubMed PMID: 8222576.

18. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, vd. Cellular and Molecular Basis of Deiodinase-Regulated Thyroid Hormone Signaling1. Endocrine Reviews. 01 Aralık 2008;29(7):898-938. doi:10.1210/er.2008-0019

19. Luiza Maia A. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. Journal of Clinical Investigation. 25 Ağustos 2005;115(9):2524-33. doi:10.1172/JCI25083

20. Bianco AC, Dumitrescu A, Gereben B, Ribeiro MO, Fonseca TL, Fernandes GW, vd. Paradigms of Dynamic Control of Thyroid Hormone Signaling. Endocrine Reviews. 01 Ağustos 2019;40(4):1000-47. doi:10.1210/er.2018-00275

21. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. Physiological Reviews. Nisan 2014;94(2):355-82. doi:10.1152/physrev.00030.2013

22. Duntas LH, Brenta G. A Renewed Focus on the Association Between Thyroid Hormones and Lipid Metabolism. Front Endocrinol. 03 Eylül 2018;9:511. doi:10.3389/fendo.2018.00511

23. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. Int J Obes. Haziran 2000;24(S2):S109-12. doi:10.1038/sj.ijo.0801292

24. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow Individual Variations in Serum T_4 and T_3 in Normal Subjects: A Clue to the Understanding of Subclinical Thyroid Disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Mart 2002;87(3):1068-72. doi:10.1210/jcem.87.3.8165

25. Dietrich JW, Landgrafe G, Fotiadou EH. TSH and Thyrotropic Agonists: Key Actors in Thyroid Homeostasis. Journal of Thyroid Research. 2012;2012:1-29. doi:10.1155/2012/351864

26. Obesity and overweight [Internet]. [a.yer 28 Haziran 2026]. Erişim adresi: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

27. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, vd. 2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. OBES SURG. Ocak 2023;33(1):3-14. doi:10.1007/s11695-022-06332-1

28. Herrera BM, Keildson S, Lindgren CM. Genetics and epigenetics of obesity. Maturitas. Mayıs 2011;69(1):41-9. doi:10.1016/j.maturitas.2011.02.018 PubMed PMID: 21466928; PubMed Central PMCID: PMC3213306.

29. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. Journal of Clinical Investigation. 03 Ocak 2017;127(1):1-4. doi:10.1172/JCI92035

30. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. Genome Med. Aralık 2016;8(1):42. doi:10.1186/s13073-016-0303-2

31. Vohra MS, Benchoula K, Serpell CJ, Hwa WE. AgRP/NPY and POMC neurons in the arcuate nucleus and their potential role in treatment of obesity. European Journal of Pharmacology. Ocak 2022;915:174611. doi:10.1016/j.ejphar.2021.174611

32. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. Journal of Cardiology. Nisan 2014;63(4):250-9. doi:10.1016/j.jjcc.2013.11.006

33. Holliday A, Horner K, Johnson KO, Dagbasi A, Crabtree DR. Appetite-related Gut Hormone Responses to Feeding Across the Life Course. Journal of the Endocrine Society. 06 Ocak 2025;9(2):bvae223. doi:10.1210/jendso/bvae223

34. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. Endocrine Reviews. 01 Haziran 2020;41(3):bnaa004. doi:10.1210/endrev/bnaa004

35. Arner P, Rydén M. Fatty Acids, Obesity and Insulin Resistance. Obes Facts. 2015;8(2):147-55. doi:10.1159/000381224 PubMed PMID: 25895754; PubMed Central PMCID: PMC5644864.

36. Koliaki C, Liatis S, Dalamaga M, Kokkinos A. Sarcopenic Obesity: Epidemiologic Evidence, Pathophysiology, and Therapeutic Perspectives. Curr Obes Rep. Aralık 2019;8(4):458-71. doi:10.1007/s13679-019-00359-9

37. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. Trends in Pharmacological Sciences. Temmuz 2015;36(7):461-70. doi:10.1016/j.tips.2015.04.014

38. Crujeiras AB, Carreira MC, Cabia B, Andrade S, Amil M, Casanueva FF. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. Life Sciences. Kasım 2015;140:57-63. doi:10.1016/j.lfs.2015.05.003

39. Bajuk Studen K, Pfeifer M. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. Endocr Connect. Temmuz 2018;7(7):R238-51. doi:10.1530/EC-18-0129 PubMed PMID: 29844207; PubMed Central PMCID: PMC6026886.

40. Pereira CD, Azevedo I, Monteiro R, Martins MJ. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1: relevance of its modulation in the pathophysiology of obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obesity Metabolism. Ekim 2012;14(10):869-81. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01582.x

41. Rotondi M, Leporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonte R, vd. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? European Journal of Endocrinology. Mart 2009;160(3):403-8. doi:10.1530/EJE-08-0734

42. Savastano S, Di Somma C, Belfiore A, Guida B, Orio F, Rota F, vd. Growth hormone status in morbidly obese subjects and correlation with body composition. J Endocrinol Invest. Haziran 2006;29(6):536-43. doi:10.1007/BF03344144 PubMed PMID: 16840832.

43. Duntas LH, Biondi B. The Interconnections Between Obesity, Thyroid Function, and Autoimmunity: The Multifold Role of Leptin. Thyroid®. Haziran 2013;23(6):646-53. doi:10.1089/thy.2011.0499

44. Reinehr T. Obesity and thyroid function. Mol Cell Endocrinol. 25 Mart 2010;316(2):165-71. doi:10.1016/j.mce.2009.06.005 PubMed PMID: 19540303.

45. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. The Lancet. Mayıs 2016;387(10031):1947-56. doi:10.1016/S0140-6736(16)00271-3

46. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, vd. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation. 24 Haziran 2014;129(25_suppl_2). doi:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee

47. Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. Circulation Research. 27 Mayıs 2016;118(11):1844-55. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.307591

48. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, vd. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. N Engl J Med. 23 Ağustos 2007;357(8):741-52. doi:10.1056/NEJMoa066254

49. Ghiassi S, Nimeri A, Aleassa EM, Grover BT, Eisenberg D, Carter J. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery position statement on one-anastomosis gastric bypass. Surgery for Obesity and Related Diseases. Nisan 2024;20(4):319-35. doi:10.1016/j.soard.2023.11.003

50. Biertho L, Lebel S, Marceau S, Hould FS, Julien F, Biron S. Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch. Surgical Clinics of North America. Ağustos 2016;96(4):815-26. doi:10.1016/j.suc.2016.03.012

51. Alreshidi NF, A. Eid R, Harrabi R, Halabi WS, M. K. Albloshi A, S. Almutairi J, vd. Time Trends in Thyroid Hormone Changes Following Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. OBES SURG. Mart 2026;36(3):1354-68. doi:10.1007/s11695-026-08512-9

52. Juiz-Valiña P, Cordido M, Outeiriño-Blanco E, Pértega S, Varela-Rodríguez BM, García-Brao MJ, vd. Central Resistance to Thyroid Hormones in Morbidly Obese Subjects Is Reversed after Bariatric Surgery-Induced Weight Loss. JCM. 28 Ocak 2020;9(2):359. doi:10.3390/jcm9020359

53. Janssen IMC, Homan J, Schijns W, Betzel B, Aarts EO, Berends FJ, vd. Subclinical hypothyroidism and its relation to obesity in patients before and after Roux-en-Y gastric bypass. Surgery for Obesity and Related Diseases. Kasım 2015;11(6):1257-63. doi:10.1016/j.soard.2015.02.021

54. Moulin De Moraes CM, Mancini MC, De Melo ME, Figueiredo DA, Villares SMF, Rascovski A, vd. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in a Morbidly Obese Population and Improvement after Weight Loss Induced by Roux-en-Y Gastric Bypass. OBES SURG. Ekim 2005;15(9):1287-91. doi:10.1381/096089205774512537

55. Kankaya B, Buyukasik S, Altundal YE, Ozgul M, Etemad A, Rahmanbakhsh P, vd. Weight loss dynamics after laparoscopic sleeve gastrectomy: a retrospective single center analysis with age and preoperative weight stratification. Sci Rep. 13 Mart 2025;15(1):8771. doi:10.1038/s41598-025-93826-4

56. Chikunguwo S, Brethauer S, Nirujogi V, Pitt T, Udomsawaengsup S, Chand B, vd. Influence of obesity and surgical weight loss on thyroid hormone levels. Surgery for Obesity and Related Diseases. Kasım 2007;3(6):631-5. doi:10.1016/j.soard.2007.07.011

57. AMTCO Group, Neves JS, Castro Oliveira S, Souteiro P, Pedro J, Magalhães D, vd. Effect of Weight Loss after Bariatric Surgery on Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Patients with Morbid Obesity and Normal Thyroid Function. OBES SURG. Ocak 2018;28(1):97-103. doi:10.1007/s11695-017-2792-5

58. Yan Y. Alterations in Thyroid Hormones in Obese Patients Are Associated With Body Composition Changes After Bariatric Surgery.

59. Chen L, Zhang M, Xiang S, Jiang X, Gu H, Sha Q, vd. Association Between Thyroid Function and Body Composition in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Patients: Does Sex Have a Role? Med Sci Monit. 02 Ocak 2021;27. doi:10.12659/MSM.927440

60. Uno K, Masuda T, Watanabe A, Sato K, Fukushima N, Ishikawa Y, vd. Laparoscopic sleeve gastrectomy combined with Toupet fundoplication (T-sleeve): A short report of a Japanese obesity patient with gastroesophageal reflux disease. Asian J Endoscop Surgery. Nisan 2024;17(2):e13306. doi:10.1111/ases.13306

61. Michalaki MA, Vagenakis AG, Leonardou AS, Argentou MN, Habeos IG, Makri MG, vd. Thyroid Function in Humans with Morbid Obesity. Thyroid. Ocak 2006;16(1):73-8. doi:10.1089/thy.2006.16.73

62. Kitahara CM, Platz EA, Ladenson PW, Mondul AM, Menke A, De González AB. Body Fatness and Markers of Thyroid Function among U.S. Men and Women. Wang G, editör. PLoS ONE. 12 Nisan 2012;7(4):e34979. doi:10.1371/journal.pone.0034979

63. Nyrnes A, Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. Int J Obes. Ocak 2006;30(1):100-5. doi:10.1038/sj.ijo.0803112

64. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, vd. Small Differences in Thyroid Function May Be Important for Body Mass Index and the Occurrence of Obesity in the Population. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Temmuz 2005;90(7):4019-24. doi:10.1210/jc.2004-2225

65. MacCuish A, Razvi S, Syed AA. Effect of weight loss after gastric bypass surgery on thyroid function in euthyroid people with morbid obesity. Clinical Obesity. Şubat 2012;2(1-2):25-8. doi:10.1111/j.1758-8111.2012.00036.x

66. Kozlowska L, Rosolowska-Huszcz D. Leptin, Thyrotropin, and Thyroid Hormones in Obese/Overweight Women Before and After Two Levels of Energy Deficit. ENDO. 2004;24(2):147-54. doi:10.1385/ENDO:24:2:147

67. Tian Z, Nie Y, Li Z, Wang P, Zhang N, Hei X, vd. Total weight loss induces the alteration in thyroid function after bariatric surgery. Front Endocrinol. 30 Ocak 2024;15:1333033. doi:10.3389/fendo.2024.1333033

68. Le Moli R, Malandrino P, Russo M, Tumino D, Piticchio T, Naselli A, vd. Levothyroxine therapy, calculated deiodinases activity and basal metabolic rate in obese or nonobese patients after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer, results of a retrospective observational study. Endocrino Diabet & Metabol. Mart 2023;6(2):e406. doi:10.1002/edm2.406

69. Dall'Asta C, Paganelli M, Morabito A, Vedani P, Barbieri M, Paolisso G, vd. Weight Loss Through Gastric Banding: Effects on TSH and Thyroid Hormones in Obese Subjects With Normal Thyroid Function. Obesity. Nisan 2010;18(4):854-7. doi:10.1038/oby.2009.320

70. The association between thyroid homeostasis parameters and obesity in subjects with euthyroidism. Journal of Physiology and Pharmacology. 2023. doi:10.26402/jpp.2023.1.07

71. Juiz-Valiña P, Cordido M, Outeiriño-Blanco E, Pértega S, Varela-Rodríguez BM, García-Brao MJ, vd. Central Resistance to Thyroid Hormones in Morbidly Obese Subjects Is Reversed after Bariatric Surgery-Induced Weight Loss. JCM. 28 Ocak 2020;9(2):359. doi:10.3390/jcm9020359