



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİNİN GEBELERDEKİ LİPİD PROFİLİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. DOĞAN AÇAR

DANIŞMAN

DR. ÖĞR.ÜYESİ ÖZHAN UYGUN

ADYAMAN-2022



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇHASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİNİN GEBELERDEKİ LİPİD PROFİLİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. DOĞAN AÇAR

DANIŞMAN

DR. ÖĞR.ÜYESİ ÖZHAN UYGUN

ADYAMAN-2022

ONAY SAYFASI

Dr.Öğr.Üyesi ÖZHAN UYGUN'un danışmanlığında Arş.Gör.Dr.DoğanAÇAR tarafından yapılan “**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİNİN GEBELERDEKİ LİPİD PROFİLİ ÜZERİNE ETKİSİ**”başlıklı tez çalışması .../.../...tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN.....:Doç.Dr.Ramazan İlyas ÖNER
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
(İmza)

ÜYE.....:Dr.Öğr.Üyesi Özhan UYGUN
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
(İmza)

ÜYE.....:Doç.Dr.Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
(İmza)

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. .../.../...

Prof. Dr.Mehmet TURGUT
Adıyaman Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekan V.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesinden yararlandığım değerli hocalarıma;

Tez çalışmamın planlanması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında katkılardan dolayı tez danışmanım sayın Dr.Öğr.Üyesi Özhan Uygun'a,

Her zaman yanımda olan desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, emekleri hiç ödenemeyecek olan babama ve anneme,

Her zaman yanımda olan değerli eşime ve çocuklarıma

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Subklinik Hipotiroidinin Gebelerdeki Lipid Profili Üzerine Etkisi

Amaç: Her hangi bir kronik hastalığı olmayan subklinik hipotiroidili gebeler ile ötiroid gebeler arasında lipid profili açısından bir farklılık olup olmadığını tespit etmektir.

Materyal-Metod: Retrospektif, tek merkezli olan bu çalışma üçüncü basamak bir hastanede gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız; 1 Haziran 2021 ile 1 Ocak 2022 arası, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran gebe hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan 50 hasta ve 50 kontrol çalışmaya alındı.

Bulgular: Hasta grubunun Total Kolesterol ortalaması 197.82 (± 52.23) mg/dl, kontrol grubunun Total Kolesterol ortalaması 193.57 (± 45.15) mg/dl olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında Total Kolesterol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.662$). Hasta grubunun Trigliserid median değeri 151.5 (100.5-209.25) mg/dl, kontrol grubunun Trigliserid median değeri 152 (115-240) mg/dl olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında Trigliserid açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.379$). Hasta grubunun HDL ortalaması 65.04 (± 15.91) mg/dl, kontrol grubunun HDL Ortalaması 64.16 (± 13.36) mg/dl olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında HDL açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.763$). Hasta grubunun LDL median değeri 98.5 (69.25-133.25) mg/dl, kontrol grubunun LDL median değeri 98.5 (69.25-133.25) mg/dl olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında LDL açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.286$).

Sonuç; Subklinik hipotiroidili gebelerle ötiroid gebeler arasında lipid parametreleri açısından anlamlı bir ilişki bulunamamakla birlikte bu konuda daha fazla sayıda hasta ile birlikte prospektif çalışmaların faydalı olabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Gebelik, Subklinik Hipotiroidi, Total Kolesterol, LDL, Trigliserid, HDL

SUMMARY

The Effect of Subclinical Hypothyroidism on Lipid Profile in Pregnant Women

Aim: Determine whether there is a difference in lipid profile between pregnant women with subclinical hypothyroidism and euthyroid pregnant women without any chronic disease.

Material and method: This retrospective, single-center study was conducted in a tertiary hospital. It was carried out on pregnant patients who applied to the Internal Medicine out patient clinic of Adiyaman University Training and Research Hospital between June 1, 2021 and January 1, 2022. Fifty patients and 50 control who met the inclusion and exclusion criteria were included in the study.

Results: The mean Total Cholesterol in the patient group was 197.82 (± 52.23) mg/dl, and the mean Total Cholesterol in the control group was 193.57 (± 45.15) mg/dl. There was no statistically significant difference between the groups in terms of Total Cholesterol ($p=0.662$). The median Triglyceride value of the patient group was 151.5 (100.5-209.25) mg/dl, and the median Triglyceride value of the control group was 152 (115-240) mg/dl. There was no statistically significant difference between the groups in terms of triglycerides ($p=0.379$). The mean HDL of the patient group was 65.04 (± 15.91) mg/dl, and the mean HDL of the control group was 64.16 (± 13.36) mg/dl. There was no statistically significant difference between the groups in terms of HDL ($p=0.763$). The median LDL value of the patient group was 98.5 (69.25-133.25) mg/dl, and the LDL median value of the control group was 98.5 (69.25-133.25) mg/dl. There was no statistically significant difference between the groups in terms of LDL ($p=0.286$).

Conclusion: Although no significant relationship was found between pregnant women with subclinical hypothyroidism and euthyroid pregnant women in terms of lipid parameters, we think that prospective studies with more patients may be beneficial in this regard.

Keywords: Pregnancy, Subclinical Hypothyroidism, Total Cholesterol, LDL, Triglyceride, HDL,

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENELBİLGİLER	2
2.1 Anatomi.....	2
2.2 Embriyoloji.....	2
2.3 Histoloji.....	3
2.4 Tiroid Hormon biyosentezi.....	3
2.4.1 Tiroid HormoTransportu.....	4
2.4.2 Tiroglobulin Sentezi.....	4
2.4.3 Tiroid Hormon Metabolizması.....	4
2.4.4 Tiroid Homonlarının Fonksiyonları.....	5
2.4.5 Tiroid Hormon Üretimi Düzenlenmesi.....	5
2.5 Subklinik Hipotiroidi.....	6
2.5.1 Epidemiyoloji.....	6
2.5.2 Etiyoloji.....	7
2.5.3 Klinik Semtom Ve Bulgular.....	7
2.5.4 Tanı.....	8
2.5.5 Subklinik Hipotiroidizmde Ayırıcı Tanı.....	8
2.6 Gebelerde Tiroid.....	9
2.6.1 Gebelerde İyot İhtiyacı.....	9
2.6.2 Fetusta Tiroid Fonksiyonu.....	10
2.6.3 Subklinik Hipotiroidide Gelişebilecek Durumlar.....	10
2.6.4 Gebelikte Subklinik Hipotiroidi.....	11
2.7 Subklinik Hipotiroidinin Lipit Parametreleri Üzerine Etkileri.....	12
3.GERÇEÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1 Hastaların toplanması ve Veri Kayıtları	14
3.2 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	14
3.3 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	14

3.4 Araştırmanın Tipi.....	14
3.5 Çalışmanın Yöntemi.....	15
3.5 Verilerin Analizi.....	15
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA	18
6. KAYNAKLAR.....	23
7. EKLER.....	35



KISALTMALAR

APO B: Apolipoprotein B

CETP: Kolesterol ester transfer protein

FSH: Follikül uyarıcı hormon

FFA: Serbest yağ asitleri

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitüs

HP: Hepatik lipaz

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HMG-KoAR: Hidroksil metil glutaril koenzim A redüktaz

IDL: Ara yoğunluklu lipoprotein

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LH: Lüteinize edici hormon

PAI 1: Plazminojenaktivatör, inhibitör 1

SCH: Subklinik hipotiroidi

sT4: Serbest tiroksin

sT3: Serbest triiyodotironin

TG: Trigliserit

TGB: Tiroid bağlayıcı globülin

TK: Total kolesterol

TPO: Tiroidperoksidaz antikör

TRG: Tiroglobulin

TRH: Tirotropin uyarıcı hormon

TSH: Trioidstimulan hormon

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

WHO: Dünya sağlık örgütü



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Hasta ve Kontrol Gruplarının Verileri



1.GİRİŞ

Subklinik hipotiroidizm (SCH), normal serbest tiroksin (sT4) düzeyi ile yüksek serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyine dayanan biyokimyasal bir tanıdır (1).

Gebelerde SCHprevalansı %4 ile 17 arasında değişmektedir. Gebelikte TSH fizyolojik olarak gebe olmayan popülasyona göre daha düşüktür. Gebelikte TSH için trimestere özgü referans aralıklarının oluşturulması önerilmektedir (2).

Gebelik sırasında, fetal ihtiyaçlar, tiroid hormonlarının plasental deiyodinaz tip 3 tarafından artan yıkımı, artan renal iyodür klirensi ve artan serum tiroksin bağlayıcı globulin seviyeleri nedeniyle maternal tiroid hormon ihtiyacı artar (3)

Hamilelik sırasında aşikar hipotiroidi ile karşılaştırıldığında, SCH'nin gebelik üzerindeki etkisi belirsizdir. Birden fazla çalışma, gebelik kaybı, erken doğum, Gestasyonel Diyabetes Mellitus(GDM), gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, plasental abrupsiyon ve gestasyonel yaşa göre küçük olmak üzere artan olumsuz gebelik sonuçları riski ile SCH arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (4-6)

Normal gebelik plazma trigliserit (TG) ve total kolesterol (TK) konsantrasyonlarında artış ile karakterizedir (7).İkinci trimesterin sonlarında, hormona duyarlı lipazın insan plasental laktojeni tarafından kombine stimülasyonu ve artan insülin direnci ile dolaşıma artan miktarlarda serbest yağ asitleri (FFA) salınır (8).

Azalmış yağ dokusu lipoprotein lipaz aktivitesi ve azalmış hepatik lipaz aktivitesi, trigliseritten zengin lipoproteinlerin dolaşımdan uzaklaştırılmasını bozar. Böylece daha yüksek serum TG konsantrasyonlarına yol açar. LDL konsantrasyonları tüm trimesterlerde kademeli olarak yükselir ve üçüncü trimesterde zirve yapar (9).

Bu çalışmamızda; Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran gebe hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesi planlandı. SCH'li gebelerle sağlıklı gebeler arasında lipid parametrelerini açısından herhangi bir farklılık olup olmadığı araştırıldı.

2. GENELBİLGİLER

2.1. Anatomi

Yetişkin tiroid glandı kahverengi renkte, sert, yaklaşık 15-20 gr ağırlığındadır. Ortada isthmusla birleşen iki dış lobdan oluşur. Dış loblar trakeanın iki yanında, önde yer alır. Süperiorunda; tiroid kartilajı, lateralinde; karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda; strep kaslar (sternotiroid ve sternohiyoid) bulunur. Arka medialde; özefagus ve trakea ile sınırlanmıştır. İnsanların %80'inde istmustan yukarıya doğru uzanan piramidal lob bulunur.

Tiroid glandın stromasını oluşturan çift taraflı ve ortada septası olan konnektif doku kapsülü vardır. Bu, tiroidin gerçek kapsülüdür. Gerçek kapsülün haricinde, pretrakeal fasyadan uzanmış ve iyi gelişmiş bir fasya tabakası vardır (10-11)

İki çift arter (superior ve inferiortiroid arter) ve bazen tiroidea ima arteri tiroidi besler. Tiroidin venleri, bezin içinde ve yüzeyinde pleksus tarafından oluşturur. Pleksus üç çift ven ile drene olur. Superior tiroid ven aynı adlı artere yandaşlık eder. Vena tiroideamedia, tiroid bezinin yan yüzeyinden (2/3 anteroposterior) çıkar. İnferior tiroid ven en geniş olanıdır.

Tiroidin innervasyonu; otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Tiroid bezi ile rekürren laringeal sinir arasında güçlü bir ilişki vardır. Rekürren laringeal sinir, larinksin intrinsik kaslarının innervasyonunu sağlar ve eğer bir taraf hasar görürse aynı taraf vokal kord paralizisine neden olur

2.2. Embrioloji

Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi ilk ayda başlar. Dil kökünden tiroglossal kanaldan kaynaklanır. Piramidal lob tiroglossal kanalın bakiyesidir. Glandın kökeni "Foramen Cecum" olarak dil kökünde belirlidir. Buradan oluşan kanal aşağı doğru

ilerleyerek tiroid glandını oluşturur (12).

2.3.Histoloji

Histolojik olarak tiroid glandının etrafı tek sıra epitel ile çevrili lümeni hematoksilin-eozin ile boyanmada pembe görünen ve kolloid adı verilen protein yapısında madde ile dolu folliküllerden oluşmaktadır. Follikül çapı ortalama 200 mikrometredir. Epitel hücrelerinin şekli, bez aktif halde olduğunda kolumnar iken, bez inaktif olduğunda ise düzdür. Follikül hücreleri Tiroglobulin (Tg)sentezlerler. Tg follikül hücresi yüzeyindeki mikrovillüsler aracılığıyla follikül boşluğuna verilir ve kolloid içinde depolanır.

Tiroid bezinde folliküler hücrelerden den başka parafolliküler hücreler (C hücreleri) bulunur. C hücreleri kalsitonin salgılayarak vücut kalsiyum dengesinde rol almaktadır. (12)

2.4.Tiroid Hormon Biyosentezi

Aktif iki tiroid hormonu vardır: Tiroksin (T4) ve 3,5,3'-triiodotironin (T3). Her tirozin molekülüne bir eter bağlantısı vardır. İkisinin de tirozin halkasında 2 iyot atomu var. T4 sadece tiroid bezinin ürünü iken T3 ise hem T4 deiyodinasyonu ile üretilir. Hem de çoğu dokunun ürünüdür. Tiroid bezi, hem tiroid hormonların üretildiği hem de depolandığı yerdir ve çoğu miktarda T4 ve T3 içerir.

Tiroidin fonksiyonlarının yeterince çalışması için iyot gereklidir. Diyetteki iyot, iyodür olarak alınır. Daha sonra iyodotironinlerin ekstratiroidal deiyodinasyonuyla hızlı bir şekilde dağılır. Sonra iyodür tiroide taşınır. Sonra idrarla atılımı gerçekleşir.

Yetişkin ve gebelerde önerilen günlük olarak iyot ihtiyacı (Gıda ve Beslenme Konseyi, Ulusal Tıp Akademisi) yetişkinlerde, 150 mcg; hamile kadınlarda, 220 mcg; emziren kadınlarda ise 290 mcg'dır.

Fetüslerde ve çocuklarda ciddi iyot eksikliği; büyüme gelişme geriliği, öğrenme güçlüğü ve tiroid bezinde büyüme ile ilişkilidir. (13).

2.4.1.Tiroid Hormon Transportu

İyodür birçok elektiriksel ve kimyasal tepkimelere karşı folikül hücrelerine taşınır. İyodürün tiroid hücreleri içine alınmasında sodyum-iyot simportörü görevlidir ve bu simportör, folikül hücrelerinin bazolateral membranında bulunan bir transmembran proteinidir. Enerjiye ihtiyaç duyar ve oksidatif metabolizma gereksinimi vardır. Perklorat ile perteknetat iyonları, oubain bağımlı Na-K-ATPaz'ınhibe ettikleri için iyodür taşınmasının inhibitörleridirler (14)

2.4.2.Tiroglobulin Sentezi

Tiroglobulin bir glikoproteindir. Genellikle tiroid foliküllerinde bulunur. Endoplazmik retikulumda sentezlenir ve glikolize edildikten sonra hücre zarı ile birleşerek ekzositotik veziküllere gelir. Daha sonra da tirozin parçacıkları ile iyotlanır ve T4 ve T3 ü oluşturmak amacıyla birleşir (15).

2.4.3.Tiroid Hormon Metabolizması

T4 veT3 salınımı ve metabolizmasında birçok farklılık vardır.T4'ün salınım hızı günde 80 ila 100 mcg'dir. Bütün üretim tiroidde oluşur. T3'ün yaklaşık olarak yüzde 80'ni T4'ün tiroid dışı deiyodinasyonu ile üretilir, diğer kısmı ise tiroid bezi kaynaklıdır. T3, genel olarak deiyodinasyon yolu ile, T4'ten çok daha hızlı bir şekilde yıkılır.

Ters Triiyodotironin (rT3): Salınım hızı da günde 30-40 mcg'dir. Hemen hemen tümüyle T4'ün deiyodinasyonu ile oluşmaktadır. rT3 ise T3 ten çok daha hızlı yıkılır (16).

Serumdaki T4'ün ve T3'ün yaklaşık olarak yüzde 99'u birçok serum proteinlerine (tiroksin bağlayıcı globülin, transterin, prealbumin ve albümine) bağlanır. T4'ün yüzde 75'i tiroid bağlayıcı globüline, yüzde 10'u transterine, yüzde 12'si albümine, geriye kalan yüzde 3'lük kısım ise genellikle lipoproteinlere bağlanır. T3'ün ise yaklaşık olarak yüze 80'i tiroid bağlayıcı globüline, yüzde 5'lik kısmı transterine,

geriye kalan yüzde 15'lik kısım ise albümin ve lipoproteinlere bağlanırlar (17,18).

2.4.4. Tiroid Hormonlarının Fonksiyonları

Hormonların aktivitesini belirleyen serumda olmayan T4 ve T3' ün konsatrasyonlarıdır. Serum bağlayıcı proteinler sT4 ve sT3 için çalışırlar. Aynı zamanda serum bağlayıcı proteinler T4 ve T3 ün hedef dokulara her zaman ulaşmasını sağlarlar.

Bu proteinler hem depo görevi görürler hem de tampon görevini yürütürler. Depolama işlemi hem dokularda hem de özellikle organlarda, T4 ve T3'ün düzgün bir şekilde dağılımını kolaylaştırmaktadır (19).

Tiroksin Bağlayıcı Globulin: Karaciğerden salınan bir glikoproteindir. Tiroid bağlayıcı globülinin T4'e bağlanma oranı T3'e göre daha yüksektir

Transtiretin: Karaciğerden salınan bir tetramerik bir proteindir. Bağlanma oranı tiroid bağlayıcı globüline göre daha düşüktür.

Albumin: T4'ün yaklaşık %12'si albumine bağlıdır (17).

Lipoproteinler: Özellikle HDL' nin apoprotein A1 componenti az miktarda T4 ve T3'e bağlanmaktadır (17).

2.4.5. Tiroid Hormon Üretiminin Düzenlenmesi

Tiroid hormon üretimi iki mekanizma ile düzenlenir.

1- Tiroidal biyosentez ve T4, T3 sekresyonu Tiroid Stimulan Hormon (TSH) tarafından düzenlenir. TSH üretimini T4 ile T3 tarafından inhibe edilir. Tirotropin Uyarıcı Hormon (TRH) tarafından uyarılır.

2- Hastalık, beslenme ve hormonal gibi etkenlerle T4'ün T3'e ekstratiroidal olarak dönüşümü ile olur.

TSH; ön hipofiz tarafından salgılanan bir glikoproteindir. Alfa ve Beta subunitleri vardır. Alfa tipi Lütinize edici hormon (LH), Folikül uyarıcı hormon (FSH), ve koryonik gonodotropinlerle aynı benzerlik gösterirken, Beta alt birimi ise tektir. Bu sebepten dolayı da özgüllüğü belirliyen de beta alt birimidir (20).

TSH'ın üretimi T4 ve T3 yoğunluklarındaki ufak bir değişiklikle bile etkilenir. TSH üretiminin bu özelliğinden dolayı hormon üretimi sınırlı alanda tutulur.

T4 ile T3, TSH ve TRH'nin sentezini ve salınımını inhibe eder (21).

TRH; Hipotalamusta sentezlenir fakat içerik olarak paraventricüler çekirdek ve median eminensde en yüksek yoğunluğa sahiptir. TRH ayrıca merkezi sinir sisteminin farklı bölgelerinde, gastrointestinal sistemde, üreme sisteminde ve hipofiz bezinde bulunur.

Ancak TRH'nin bu sistemlerde tam olarak hangi fonksiyonel görevi olduğuna yönelik yeterli kanıt yoktur.

TRH üretimi pulsatildir ve TSH sekresyonundan sorumludur. TRH eksikliğinde hipotiroidizm meydana gelir (22).

Somatostatin, dopamin ve glukokortikoidler TSH salınımını etkiler (23).

2.5. Subklinik Hipotiroidi

Biyokimyasal olarak tanımlanan SCH; yüksek TSH, normal serbest T4 yoğunluğu olarak tanımlanır.

SCH'si olan birçok hastada hipotiroidiyi düşündüren bulgu ve semptom olmayabilir. Bu sebeple klinik olarak tanı koymak zordur (24,25).

2.5.1 Epidemiyoloji

SCH sıklığı yüzde 4 ile 15 arasında değişmektedir (24,26,27).

SCH yaşla doğru orantılıdır. Yaşla sıklığı artar. Ayrıca erkeklere göre kadınlarda görülme sıklığı daha fazladır. Siyah ırkta beyaz ırka göre görülme sıklığı daha fazladır (28,29).

İyot alımının bölgesel farklılık gösterdiği Avrupa’da iyot alımının yeterli olduğu bölgelerde SCH görülme oranı nispeten daha sıktır.

SCH sıklığı, iyot eksikliğinin yaşandığı bölgelerde yüzde 4,2 den, iyotun yeterli olduğu bölgelerde yüzde 23,9’ a kadar bir değişim göstermektedir (30).

2.5.2. Etiyoloji

Etiyolojik faktörler açısından SCH ile hipotiroidi çok benzer özelliktedirler.

1-Kronik tiroidit (HaşimotoTiroiditi)

2-Cerrahi ve Radyoterapi

3-Postpartum, sessiz ve subakut tiroidit

4-İlaçlar (Radyokontrast maddeler, lityum, amiodaron, interferon alfa, sülfonilüreler gibi)

5-Toksik ajanlar

6-Santral hipotiroidi

7-İnfiltratif haslalıklar (Sarkaidoz, amiloidoz gibi)

Fakat en önemli neden birçok hastada Anti-tiroidperoksidaz (Anti-Tpo) antikorlarının pozitif olduğu kronik otoimmün tiroidit olan Haşimoto tiroiditidir (31).

2.5.3. Klinik Semptom ve Bulgular

Genellikle birçok hastada TSH değeri<10 mU/L'dır. Hastaların çoğunda da herhangi bir semptom ya da bulguya rastlanmaz.

Çoğu yaşlı hasta ötiroid tablosunda olmasına rağmen durgunluk, defakasyonun sık olmaması, kuru cilt gibi hipotiroidiyi düşündürcek bulgular görülmektedir (32,33).

Ancak yorgunluk ve defakasyon sıklığında azalma gibi hipotiroidiyi düşündüren

spesifik olmayan semptom ve bulgular SCH’de de görülebilir (31,32).



2.5.4.Tanı

SCH teşhisi klinik olarak koymak zordur. Sadece labaratuvar parametrelerine bakılarak tanı konulur.

Artmış TSH yoğunluğu ile beraber normal düzeyde T4 düzeyleri görülür.

Tiroid hastalığının teşhisinde için en sık kullanılan labaratuvar parametresi TSH'tır. Tanı koyabilmek için TSH ile beraber T4'ü beraber değerlendirmek gerekir. Serum TSH oranı çoğu zaman çeşitli faktörlerden dolayı normalin hafif üstüne çıkabileceğinden dolayı 3 ay sonra TSH ölçümünü tekrarlamakta fayda vardır.

Gebe ve infertilite tedavisi gören kadınlarda TSH ve T4 hemen tekrarlanmalı ve gerekirse levotiroksin tedavisi başlanmalıdır (31). TSH'ın normal üst sınırı tartışmalı bir durumdur. Subklinik hipotiroidide TSH referans aralığı birçok labaratuvar da 4.5 ile 5 in biraz üzerinde olarak tanımlanır.

Bazı otörler normal sağlıklı insanlarda TSH üst değerinin 2.5 ila 3 arasında olduğunu savunmaktadırlar.

TSH yoğunluğunun üst sınırının yaşla doğru orantılı şekilde arttığını öne sürülmüştür (34-35).

2.5.5. Subklinik Hipotiroidizmde Ayırıcı Tanı

-Tiroid dışı hastalıkların iyileşme dönemlerinde baskılanmış TSH'ın geçici olarak yükselme durumu.

-Hafif SCH tablosunun görüldüğü postpartum tiroidit, sessiz tiroidit ve subakut tiroidit durumları.

-Heterofil antikorların varlığında TSH oranında yükseklik gösterebilir. Romatolojik hastalıklar da TSH düzeyinde yüksekliklere sebep olabilir (36). Anti-TSH immünoglobulin G (IgG) kompleksleri TSH düzeyinde yüksekliğe sebep olabilir (37,38).

SCH'li hastaların büyük bir kısmı herhangi bir semptom ya da bulgu gelişmemesine karşın, daha önceden alınan hipertiroidizm tedavisi, hipotiroidizm

düşündürecek semptomların varlığı, hipotiroidizm öyküsü ve tiroid hormon metabolizma ve fonksiyon bozukluğu yapacak ilaçların kullanımı hakkında ve tiroid bezi büyümesi açısından değerlendirilmelidir (39).

2.6. Gebelikte Tiroid

Gebelerde artan metabozlizma ihtiyacını karşılamak için tiroidde ve tiroid fonksiyon testlerinde bazı değişiklikler olur. Bunlar tiroid bağlayıcı globülin (TGB) düzeyinde artış ve insan koryonikgonodotropin (hCG) tarafından TSH reseptörlerinin uyarılmasıdır (40).

Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği gebelerde trimester spesifik referansların kullanılması önermektedir. Eğer bu olanak yok ise; ilk trimester için 0.1-2.5 mU/L; ikinci trimester için 0.2-3.0 mU/L; üçüncü trimester için 0.3-3.0 mU/L değerleri kullanılabilir.

Gebelik döneminde serum bağlayıcı proteinler nedeniyle bakılan serbest T4 değerleri çoğu hastada doğru sonuç vermeyebilir.

En uygun yöntem sıvı kromatografi/tandem kütle spektrometrisi kullanılarak yapılan serbest T4 ölçümü daha doğru sonuç verebilir.

Gebeliğin ilerleyen dönemleriyle birlikte serbest T4 değerleri birinci ve ikinci trimesterinde düşüşün yaşandığı görülmektedir (41,42).

2.6.1. Gebelerde İyot İhtiyacı

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), hamilelik ve emzirme döneminde günde 250 mcg iyot alınması gerektiğini önermektedir. Global Tıp enstitüsü, gebelik sırasında 220 mcg ve emzirme döneminde ise 290 mcg günlük iyot alım ihtiyacının olduğunu önermektedir. Amerikan Tıp Derneği ise; gebe ve emziren kadınların için günlük iyot ihtiyacının 150 mcg olduğunu önermektedir (43).

2.6.2. FetustaTiroid Fonksiyonu

Fetal TSH hamilelik döneminde 10-12 hafta dönemlerinde görülür. Bu dönemlerde iyot konsantrasyonu ve iyodotironinleri sentezleme yeteneğine sahiptir.

18 ila 20. Haftalara kadar hafif düzeyde sentez devam eder. İlerleyen dönemlerde ise gittikçe artış sağlanır (44). Miad döneminde ise TSH, T4 ve T3 yoğunluğu daha farklıdır. TSH kısmen düşük, T3 ise; annenin yarısı kadardır. Doğumdan sonra TSH 50 ila 80 mU/L'ye yükselir. Ardından 2 gün içerisinde 10 ila 15 mU/L'ye kadar azalır. Yetişkin insanlara göre T3 ve T4 değerleri hızlı bir şekilde artış gösterir.

Tiroid hormonlarının gebelik döneminde plasentaya ne kadar ölçüde geçtiği konusu tartışmalı bir konudur. Gebelik döneminde özellikle ilk trimestır da tiroid hormonları fetüs gelişimi için büyük önem arz etmektedir (45).

TSH reseptör antikorları plasentaya geçip hem hipotiroidi hem de hipertiroidi tablosuna sebep olabilir (4,46).

2.6.3. Subklinik Hipotiroidide Gelişebilecek Durumlar

SCH olan hastaların çoğunda sonunda ilerleyen dönemlerde aşikar hipotiroidizm ortaya çıkabilir.

Yaklaşık 10 ila 20 yıllık prospektif araştırmalarda, aşikar hipotiroidizmin oranı yüzde 33 ila 55 arasında değişim göstermektedir. Yıllık orana bakıldığında ise yüzde 2 ila 4 arasında değişmektedir (47,48).

Subkilinik hipotiroidizmin, hiptotiroidiye ilerleme sıklığı TSH yoğunluğunun özellikle 10'nun üzerinde seyrettiği durumlarda ve anti-TPO antikorlarının varlığı ile ilişkilidir (47,49,50).

Yapılan birden fazla prospektif kohort araştırmasında ve 25,000 yakın SCH hastasında yapılan metanalizlerde özellikle TSH düzeyinin 10'un üzerinde seyrettiği durumlarda kardiovasküler hastalık insidansının önemli ölçüde arttığı görülmüştür (51).

Yapılan bir kohort çalışmasında (25 bin kişinin katıldığı, bunların 2068 kişinin SCH'li hasta olduğu) kalp yetmezliğinin yüksek TSH ile doğru korelasyon gösterdiği görülmüştür (52).

Yapılan başka bir araştırmada (yaklaşık 44,000 kişi ile bunların 3451 kişinin SCH'li olan) serebrovasküler olay insidansının arttığı görülmektedir (53).

2.6.4. Gebelikte Subklinik Hipotiroidi

Gebelerde SCH fetüsü olumsuz yönde etkilediğine dair araştırmalar bulunmaktadır (54).

SCH'nin gebelik üzerindeki tüm bu olumsuz faktörleri önlemek için TSH'ın normal değerlerde tutulması için levotiroksin tedavisinin başlanması gerektiği önerilmektedir (44).

Mümkün olduğunca TSH düzeylerinin alt değerlere yakın tutmak, serbest T4 değerlerinin ise mümkün olduğunca üst değerlere yakın tutmak gerektiği önerilmektedir (55).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada gebelik döneminde SCH'nin görülme oranı yüzde 2 ile 2.5 arasında olduğu gösterilmiştir (56).

Yapılan birçok araştırmada SCH'nin, gebelik üzerine birden çok olumsuz etkisinin olduğu öne sürülmektedir. Bunlar; GDM, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, plasental abrupsiyon, erken membran rüptürü, intrauterin büyüme geriliği ve düşük doğum ağırlığıdır (57,58). Yapılan bir çalışmada TSH ile çocuklardaki nörobilişsel bozukluğun ilişkili olduğu gösterilmiştir (59). Fakat yapılan bazı araştırmalarda da SCH ile herhangi bir olumsuz sonuç bulunamamıştır (60,61).

Bazı çalışmalarda SCH'li gebe kadınlarda levotiroksin tedavisinin klinik üzerine olumlu etkilerinin olduğuna dair yeterli kanıtların olmadığı ileri sürmüşlerdir (62).

2.7.Subklinik Hipotiroidinin Lipid Parametreleri Üzerine Etkileri

Tiroid disfonksiyonu ile lipitler arasındaki bağlantı senelerdir bilinmektedir. Tiroid hormonları lipoprotein transportunda kilit rol oynayan enzimlerin fonksiyonunu sağlamaktadır.

Serbest kolesterol hız kısıtlayıcı enzim olan hidroksimetil glutaril koenzim A redüktaz (HMG-KoA Redüktaz) enzimini inhibe ederek, endojen kolesterol sentezini kontrol altında tutar (63). Tiroid hormonları, HMG-KoA Redüktazı aktifleştirerek kolesterol sentezinin artmasını sağlar. Hipertiroidide ve hipotiroidide lipit profili üzerine ters ilişki vardır. Hipertiroidide kolesterol sentezi artarken, hipotiroidide ise kolesterol sentezinde düşme eğilimi olur. Aynı durum LDL kolesterol düzeylerinde de söz konusudur. Hipertiroidide LDL kolesterol düzeyleri azalma eğilimindeyken, hipotiroidide ise LDL kolesterol düzeylerinde artış yönünde bir eğilim vardır.

Lipoproteinlere tiroksin hormonunun küçük bir kısmı yaklaşık olarak yüzde 3 civarında bağlanabilmektedir. Ancak tiroksin hormonunun yaklaşık % 6,7'lik kısmı LDL'ye bağlanırken, yaklaşık % 92'lik kısmı ise HDL'ye bağlanmaktadır (64).

Tiroid hormonları Apolipoprotein B (ApoB) metabolizma hızını LDL reseptörlerini aktif hale getirerek bunu sağlar (65).

HDL yoğunluğu hipotiroidide artış eğilimindeyken, aksine hipertiroidide genellikle düşme yada normal sınırlarda bulunabilir. Bu ters döngünün sebebi ise kolesterol-estertransfer protein (CETP) ve hepatik lipazın (HL) tiroid hormonu regülasyonu ile ilişkili olmasıdır (66,67). Kolesterol esterlerini HDL2' den VLDL ve IDL ye, Trigliseridleri ise; HDL2' ye taşıyan protein CETP'dir (68). HDL 2'yi, HDL 3'e dönüştüren HL dir. IDL nin LDL ye, HDL 2'nin HDL 3' e dönmesini sağlayan enzim de HL'dir. CETP ve HL enzimleri tiroid metabolizmasıyla ilişkili olup; tiroid eksikliğinde aktifliği düşüş eğiliminde olurken, hipertiroidi durumunda ise aktifliği yükselme eğiliminde olur. Tiroide bağlı hormonların etkilerinin lipoprotein A üstünde ne derecede etki ettiği konusu henüz netleşen bir konu değildir (67,68).

Yapılan bir araştırmada 33 ötiroid hasta ile 49 SCH'li hastanın lipit panelleri kıyaslanmıştır. Bu araştırma sırasında TG, LDL, Apo A, Apo B, TK ve HDL düzeyleri yaklaşık 24 saat açlıktan sonra bakılmıştır. SCH'li hastalarda bazal TSH düzeyleri ile

doğru orantılı bir şekilde Apo B,LDL, TK düzeylerinin ötiroid olanlara kıyasla yükselme eğiliminde olduğu görülmüştür.

Yapılan bir çalışmada SCH ile Apo A artışı arasında önemli ölçüde bağlantı bulunulmuştur. Hastalar levotiroksin tedavisi alan ve plasebo alan gruplara randomize edilerek tiroid fonksiyon testleri normale geldikten yaklaşık 6 ay sonra yeniden değerlendirmeye alınmışlar. LDL ile TK düzeylerinde, levotiroksin tedavisine bağlı olarak düşme olduğu görülmüştür. Ancak lipoprotein A değerlerinde değişiklik gözlenmemiştir. Kontrol gurubundaki hastalarda da kayda değer herhangi bir değişikliğin olmadığı görülmüştür (69).

Yapılan başka bir çalışmada kolesterol değerleri artmış olan insanlarda SCH'nin yaklaşık üç kata kadar daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Normalde TK düzeyleri SCH'li hastalarda normalin biraz üzerindedir. Ancak levotiroksin tedavisinden sonra TSH'ın normal değerlere yakın seyretmesiyle plazma TK değerlerinde düşüş yaşandığı belirtilmiştir (70).

Yapılan bir araştırmada tiroid fonksiyon testleri normal olan ile SCH'si olan premenapozal dönemdeki hastalar kıyaslanmış ve çalışma neticesinde SCH gurubunda HDL düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (71).

Yapılan bir araştırmada SCH'li 1055 hasta ile 4856 ötiroid hasta kıyaslandığında lipid düzeyleri arasında herhangi bir değişikliğe rastlanmadığı bildirilmiştir (72).

Yapılan bir çalışmada levotiroksin tedavisi verilen 247 hastanın lipid düzeyleri değerlendirilmiş. LDL ve TK düzeylerinde azalma, TG ve HDL düzeylerinde herhangi bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir(73).

Yapılan bir çalışmada SCH'si olan levotiroksin tedavisi alan 66 kadın hasta kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Yaklaşık olarak 12 aylık sürede takip edilerek levotiroksin alan hastalarda hem LDL hem de TK düzeylerinde anlamlı bir düşüş yaşandığı belirtilmiştir. Lipoprotein A, TG ve HDL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmediği bildirilmiştir (74).

3.GEREÇ veYÖNTEM

3.1 Hastaların Toplanması ve Veri Kayıtları

Çalışmamız; 1 Haziran 2021 ile 1 Ocak 2022 arası, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran gebe hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan 50 hasta ve 50 kontrol grubu çalışmaya alındı. Çalışma için Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu tarafından 22.09.2020 tarih ve 2020/8-13 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisine uyumlu bir şekilde gerçekleştirildi.

3.2.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

1-01.06.2021 ile 01.01.2022 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran herhangi bir ek hastalığı olmayan SCH’li gebeler ve sağlıklı gebeler

2-18 yaşından büyük hastalar.

3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri;

1-18 Yaşından küçük hastalar.

2-Kronik Hastalığı Olan Gebeler.

3-Ailesel hiperlipidemisi olan gebeler

3.4. Araştırmanın Tipi

Araştırma retrospektif, tanımlayıcı tipte epidemiyolojik bir çalışmadır.

3.5.Çalışma Yöntemi

Çalışmamızda; 1 Haziran 2021 ile 1 Ocak 2022 tarihleri arasında, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalar geriye yönelik incelendi. Tüm hastaların yaş ve trimester haftaları kaydedildi. Dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan 50 hasta ve 50 kontrol grubu çalışmaya alındı. Tüm parametreler hastanemizin KARMED veri tabanından alındı. Hasta ve kontrol grubuna alınan katılımcılar telefon ile aranarak herhangi bir kronik hastalığı olup olmadığı ve ailesel hiperlipidemi açısından sorgulandı. Medulla sisteminden de katılımcıların kronik ilaç kullanımının olup olmadığına bakıldı.

3.6. Verilerin Analizi

Hasta ve kontrol grubu verileri IBM SPSS Statisticsfor Windows, Version 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp) programına girilerek analiz edildi. Değişkenlerin dağılımı One-sampleKolmogorov-Simironov test ve histogram grafiği ile kontrol edildi. Hasta ve kontrol gruplarında tanımlayıcı istatistikte normal dağılan veriler için ortama ($\pm$ standart sapma), normal dağılmayan veriler için ortanca [çeyrekler arası aralık (IQR)], kategorik veriler için sayı ve yüzde kullanıldı. Sürekli değişkenlerde parametrik veriler için Student T Testi, parametrik olmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Katogorik veriler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. P değeri <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya hasta grubu olarak 50 SCH'li gebe ve kontrol grubu olarak da 50 adet herhangi bir kronik hastalığı olmayan gebe alındı.

Hasta grubunun yaş ortalaması $29,49 \pm 5,48$, kontrol grubunu yaş ortalaması $32,1 \pm 6,03$, olarak tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.026$).

Hasta grubunu Anti- tiroperoksidaz (Anti-TPO) median değeri 1.1 (0.4-86.25) IU/ml, kontrol grubunun Anti-TPO median değeri 0.9 (0.4-1.4) IU/ml olarak tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında Anti-TPO açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.101$).

Hastaların TSH median değeri 3.72 (3.29-4.68) IU/ml, kontrol grubunun TSH median değeri 1.11 (0.51-1.73) IU/ml olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında TSH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$).

Hasta grubunun sT3 ortalaması $2.98 (\pm 0.43)$ ng/dl, kontrol grubunun sT3 ortalaması $3.07 (\pm 0.4)$ ng/dl olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında sT3 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.247$).

Hasta grubunun sT4 median değeri 0.75 (0.67-0.83) ng/dl, kontrol grubunun sT4 median değeri 0.74 (0.64-0.88) ng/dl olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında sT4 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.992$).

Hasta grubunun TK ortalaması $197.82 (\pm 52.23)$ mg/dl, kontrol grubunun TK ortalaması $193.57 (\pm 45.15)$ mg/dl olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında TK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,662$).

Hasta grubunun TG median değeri 151.5 (100.5-209.25) mg/dl, kontrol grubunun TG median değeri 152 (115-240) mg/dl olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında TG açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,379$).

Hasta grubunun HDL ortalaması $65.04 (\pm 15.91)$ mg/dl, kontrol grubunun HDL Ortalaması $64.16 (\pm 13.36)$ mg/dl olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında HDL

açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.763$).

Hasta grubunun LDL median değeri 98.5 (69.25-133.25) mg/dl, kontrol grubunun LDL median değeri 98.5 (69.25-133.25) mg/dl olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında LDL açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.286$). (Tablo 1)

Tablo 1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Verileri

	Hasta Grubu	Kontrol	p değeri
Yaş	29.49 ($\pm$,48)	32.1 ($\pm$ 6.03)	0.026
Anti-TPO	1.1 (0.4-86.25)	0.9 (0.4-1.4)	0.101
TSH	3.72 (3.29-4.68)	1.11 (0.51-1.73)	<0.01
sT3	2.98 ($\pm$ 0.43)	3.07 ($\pm$ 0.4)	0.247
sT4	0.75 (0.67-0.83)	0.4 (0.64-0.88)	0.992
Total Kolesterol	197.82 ($\pm$ 52.23)	193.57 ($\pm$ 45.15)	0.662
Trigliserit	151.5 (100.5-209.25)	152 (115-240)	0.379
HDL	65.04 ($\pm$ 15.91)	64.16 ($\pm$ 13.36)	0.763
LDL	98.5 (69.5-133.25)	84 (68-119)	0.286

5.TARTIşMA

SCH, gebelikte yaygın bir komplikasyon haline gelmiştir. Son araştırmalar SCH'yi bozulmuş lipid profiline bağlamaktadır; Bununla birlikte, gebelik sırasında subklinik hipotiroidi durumunda lipid profilinin nasıl seyrettiği açık değildir. Bu nedenle, SCH'li gebeler ve sağlıklı gebelerin lipid değerlerini karşılaştırmayı hedefledik.

Hamileliğin kendisi, normal fizyolojiyi değiştirir. Plasental östrojen, progesteron, laktojen; insüline göre karşı düzenleyici hormonlar olarak işlev görür ve insülin direncine ve hızlandırılmış lipolize neden olur (75).

Plasenta tarafından üretilen yüksek östrojen seviyeleri, TG üretimini artırır ve yağ dokusunda insülin direnci nedeniyle artan maternal lipoliz ile FFA serbest bırakılır (76).

Lipidler, FFA ve açlık, anne ketonlarındaki artışın tümü; fetal kullanım için glikozu korurken anne metabolizmasını desteklemeye hizmet eder, ancak aynı zamanda fetal yağ birikimi için mevcut substratlardır (77).

Lipidler, canlılar için temel metabolitlerdir ve birçok kritik hücresel fonksiyona sahiptirler. Hücrelerin metabolik durumunu yansıtabilirler. Gebe kadınlarda lipid metabolizması, fetüsün büyüme ve gelişme ihtiyaçlarını karşılamak ve annenin sağlığını sağlamak için önemli ölçüde değişir. Düzensiz lipid metabolizması vasküler endotel hasarına, enerji arzının bozulmasına, bağışıklık ve tiroid fonksiyonlarının dengesizliğine neden olur (78).

Normal gebelikte, TG'de iki ile üç kat artış vardır (79).

SCH, normal serum T4seviyeleri ile yüksek TSH konsantrasyonu olarak tanımlanır. Birçok hastada pozitif tiroid otoantikorları ile karakterize kronik otoimmün tiroidit saptanmaktadır. SCH'de tedavi endikasyonu halen tartışmalı bir konu olup, hipotiroidiye gidişi engellemek ve eğer varsa hastanın semptomlarını baskılamak için tiroid hormon replasman tedavisi verilmesi gerektiği görüşü genellikle

benimsenmektedir. SCH'li hastalarda genellikle belirgin klinik semptomlar veya fiziksel belirtiler yoktur, bu nedenle SCH tanısı esas olarak laboratuvar incelemelerine bağlıdır. Gebelikte SCH prevalansı yıldan yıla artmaktadır. Gebelik sonuçları üzerindeki olumsuz etkileri belirgin hale gelmektedir (80).

MikroRNA'ların aracılık ettiği gen susturma, tiroid uyarıcı hormon reseptör geninin aktivasyonu ve bağırsak-tiroid eksenine ilişkin ilişkili olmasına rağmen SCH'nin patogenezi belirsizliğini korumaktadır (81-83).

Özetle, gebelik sırasında SCH yüksek bir insidansa sahiptir, kesin semptomlar ve fiziksel belirtilerden yoksundur ve belirgin olumsuz gebelik sonuçlarına neden olur. Bununla birlikte, patogenezi ile ilgili araştırmalar hala eksiktir. Önceki serum ve idrar çalışmaları, metabolik düzeyde SCH patogenezi hakkında bazı ipuçları verse de özellikle lipid metabolizması açısından gebelik sırasında SCH'nin patogenezi hala belirsizdir (84).

Gebelikte tiroid disfonksiyonu, maternal ve fetal sonuçlar üzerinde çok büyük etkisi olduğu gerçeğinden dolayı klinik endokrinolojide önemli bir araştırma alanı olmuştur (5,85). Daha da önemlisi, hipotiroidili annelerden doğan çocuklar, yaşamın sonraki bölümlerinde zayıf entelektüel işlevlere sahip olabilirler (86). Bu nedenle gelişmiş ülkelerin çoğunda ulusal yenidoğan tarama programı bulunmaktadır. Tüm hamile kadınların hipotiroidizm açısından tarama taramayacağı sorusu hala çözülmemiştir (87).

Sahu ve ark. yüksek riskli gebe kadınlarda ikinci trimesterde tiroid fonksiyonunu araştırmışlar ve özellikle aşikar ve SCH olmak üzere tiroid bozukluklarının prevalansının %6.47 olduğunu bildirmişlerdir (88).

Bazı çalışmalarda SCH ile gebelik kaybı, erken doğum, GDM, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, erken membran rüptürü, intrauterin büyüme geriliği, anormal nöropsikolojik ve entelektüel gelişim dahil olmak üzere gebelik üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bildirmiştir (5,85,89)

Tiroid hormonlarının lipid metabolizması üzerinde çok önemli etkileri vardır. Tiroid disfonksiyonu, lipidlerin sentezini ve yıkımını ve ayrıca lipid metabolizması yolundaki çeşitli enzimlerin işlevini değiştirebilir (90).

Tiroid hormonlarının glikoz ve lipid metabolizması ve kan basıncı kontrolü üzerinde önemli bir düzenleyici etkisi vardır. Hipotiroidizmde, TK ve LDL'de artış, sentez, metabolizma ve yağ mobilizasyonundaki çeşitli değişikliklere bağlı olabilir (91).

SCH'nin serum lipidleri üzerindeki etkileri belirsiz olsa da, klinik hipotiroidizmde meydana gelen değişikliklerin subklinik vakalarda da var olması muhtemeldir, ancak daha az şiddetli olabilir.

Literatür tarandığında tiroid hormonu ve lipid metabolizmasını ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Delitala ve ark. yaptıkları çalışmada; TSH düzeyleri yükseldikçe lipid düzeylerinin arttığını tespit etmişlerdir (92).

Liu ve ark. yaptıkları çalışmada serum LDL düzeylerinin SCH hastalarında daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (93).

Lai ve ark. SCH hastalarında serum TK seviyelerinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (94).

Hernandes ve ark. ise SCH hastalarında daha düşük serum TK seviyeleri tespit etmişlerdir (95)

Iqbal ve ark. yaptıkları çalışmada SCH'nin serum HDL ve TG düzeylerindeki değişikliklerle ilgili çelişkili sonuçlar tespit etmişlerdir (96).

Nakjima ve ark. yaptıkları çalışmada SCH'li hastalarda serum LDL ve TG düzeylerinin arttığını tespit etmişlerdir (97).

Parle ve ark. yaptıkları çalışmada SCH'li hastaları ile ötrioid kişiler arasında serum lipid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir (27).

Caron ve ark. yaptıkları çalışmada SCH'li hastalar ile ötrioid kişiler arasında TK ve LDL arasında anlamlı bir fark olmadığını, subklinik hipotiroidilerde HDL kolesterol düzeylerinin daha düşük olarak tespit etmişlerdir (98).

Staubve ark yaptıkları çalışmada premenapozal dönemdeki tiroidfonsion testleri normal olan ile SCH'si olan kişiler kıyaslanmış ve SCH'si olan grupta HDL düzeylerinin istatistiksel olarak daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (99).

Caraccio ve ark. yaptıkları çalışmada araştırmada 33 ötiroid kişi ile 49 SCH'li hastanın lipit panelleri kıyaslamışlar. SCH'li hastalarda bazal TSH düzeyleri ile doğru orantılı bir şekilde LDL ve TK düzeylerinin ötiroid olanlara kıyasla yükselme eğiliminde olduğunu tespit etmişlerdir (70).

Vierhapper ve ark. yaptıkları çalışmada subklinik hipotiroidili 1055 hasta ile 4856 ötiroid hastayı değerlendirmişler ve lipid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır (73).

Tunbridge ve ark., SCH ve hiperlipidemi arasında bir ilişki saptanmamıştır (100).

Hueston ve ark. çalışmasında, SCH'li hastalarda ötiroid kontrollerine göre LDL ve HDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını tespit etmişlerdir (101).

Hak ve ark. yaptıkları çalışmada, TK düzeyinin, SCH'li kadınlarda ötiroid kadınlara göre daha düşük olduğunu saptamışlardır (74). Aynı çalışmaya benzer sonuç Imaizumi ve ark. yaptıkları çalışmada da rapor edilmiştir (102).

Lindeman ve ark. yaptıkları çalışmada ise serum TSH değeri > 10 mIU/L olan SCH'li kadınlarda LDL ve HDL değerinin ötiroid kontrollerine göre daha yüksek olduğunu bildirilmişlerdir (103).

Wals ve ark. yaptıkları çalışmada, serum TK ve LDL düzeylerinin SCH'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (104).

Literatür incelendiğinde subklinik hipotiroidili ve sağlıklı gebeler arasında lipid profili açısından yapılan bir çalışma bulunmamaktadır.

Bizim yaptığımız çalışmada SCH'li ve sağlıklı gebeler lipid profili açısından karşılaştırıldığında TK, HDL ve LDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum bize gebelerdeki SCH'nin lipid parametrelerini etkilemediğini göstermektedir.

SCH'nin serum lipid seviyeleri üzerindeki genel etkileri belirsizliğini korusa da, hafif hipotiroidi hastalarında aşikar hipotiroidizmde meydana gelen aynı değişikliklerin daha incelikli belirtilerinin olması muhtemeldir.

SCH'deki hafif tiroksin düşüşlerinin neden olduğu LDL reseptör seviyelerindeki değişiklikler lipid seviyelerinde değişikliklere sebep olabilir (105).

Tiroksin kolesterol metabolizması ile ilgili enzimler üzerindeki zıt etkilerine katkıda bulunabilir. Bu nedenle yapılan kolesterol düzeylerindeki farklı sonuçlar ortaya çıkabilir. Gen polimorfizmleri de lipid metabolizmasını etkileyebilir (106).

Bizim çalışmamızda iki grup arasında lipidler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaması, hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların sayısının azlığı ile ilişkili olabilir, ayrıca araştırmamızın kesitsel olarak yapılması da bu sonuçları elde etmemize sebep olmuş olabilir. Bu sonuç bize boylamsal çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak; SCH, gebelerde sık görülebilen bir durumdur ve gebelik ve fetus üzerine birçok olumsuz etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Yaptığımız çalışmada SCH'li gebelerle sağlıklı gebeler arasında lipid değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte bu konuda daha fazla sayıda hasta ile birlikte prospektif çalışmaların faydalı olabileceği düşüncesindeyiz.

6.KAYNAKLAR

- 1-Alexander EK, Pearce EN, Brent AN, Brown RS, Chen H, Dosiou C ve ark. Guidelines of the american thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27:315–389.
- 2-Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *CritRevClinLabSci.* 2017;54(2):102-116.
- 3-Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *EndocrRev* 1997;18:404–433.
- 4- Maraka S, Ospina NM, O’Keeffe DT, Espinosa AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ ve ark. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2016;26:580–590.
- 5-Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *ObstetGynecol* 2005;105:239–245.
- 6-Nelson DB, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. Subsequent pregnancy outcomes in women previously diagnosed with subclinical hypothyroidism. *Am J Perinato l*2014;31:77–84.
- 7-Potter JM, Nestel PJ. The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. *Am J ObstetGynecol.* 1979;133(2):165-70.
- 8-Sattar N, Gaw A, Packard JC, Greer IA. Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in preclampsia. *Br J ObstetGyneacol* 1996;103:614-620.
- 9- Abbassi –Ghanavati M, Greer IA, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies; a reference table for clinicians. *ObstetGyneacol* 2009;114:1326-1331.
- 10-Sadler GP, Clark OH, vanHeerden JA, Farley DR. Thyroid and parathyroid.

InSchwartz SI (Ed). *Principles of Surgery*, 7th Ed. New York: McGrawHillCo; 1999:1687-1734.

11-Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. *Surgical anatomy and technical*. New York: Springer-Verlag, 2000:19-54.

12- Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. TheThyroidGland. Greenspan's Basic &Clinical Endocrinology. In: Gardner DG, Shoback D. (eds), *LangeMed. book*,8th ed. New York. McGrawHill Companies;2007,209-280.

13-Kopp P. Thyroid hormon esynthesis. In: In: Braverman LE, Utiger RD (Eds), *TheThyroid: Fundamental and ClinicalText*, 9th ed.Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia;2005,52.

14-Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroidiodine transport. *Thyroid* 2000;10:321.

15-Arvan P, DiJeso B. Thyroglobulin structure, function, and biosynthesis. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds), *TheThyroid: Fundamenta land ClinicalText*, 9th ed.Philadelphia: Lippincott Williams andWilkins; 2005,77.

16- Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *EndocrRev* 1984; 5:151.

17--Benvenga S. Thyroidhormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: Braverman LE, Utiger RD (Eds). *TheThyroid: Fundamental and ClinicalText*, 9th ed. Philadelphia:Lippincott Williams andWilkins; 2005,97.

18-Bartalena L. Recent achievements in studies on thyroidhormone-binding proteins. *EndocrRev* 1990;11(1):47-64.

19- Mendel CM, Weisiger RA, Jones AL, Cavalieri RR. Thyroidhormone-binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues: a perfused ratliver study. *Endocrinology*1987;120:1742.

20- Magner JA. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cellbiology, and bioactivity. *EndocrRev* 1990;11:354.

- 21- Shupnik MA, Ridgway EC, Chin WW. Molecularbiology of thyrotropin. *EndocrRev* 1989;10:459-475.
- 22- Jackson IM. Thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1982;306:145-155.
- 23- Williams TC, Kelijman M, Crelin WC, Frohman LA. Differential effects of somatostatin (SRIH) and a SRIH analog, SMS 201-995, on the secretion of growth hormone and thyroid-stimulating hormone in man. *J ClinEndocrinolMetab* 1988;66:39-45.
- 24-BembenDA,Hamm RM, Morgan L,Winn P, Davis A, BartonE.Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. *J FamPract* 1994; 38:583-588.
- 25-Bell RJ, Rivera-Woll L, Davison SL, Topliss DJ, Donath S, Davis SR.Well-being, health-related quality of life and cardiovascular disease risk profile in women with subclinica lthyroid disease- a community-based study. *ClinEndocrinol*2007;66:548-556.
- 26-Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, D Appleton, M Brewis, F Clarkve ark. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whick hamsurvey. *ClinEndocrinol* 1977;7:481-493.
- 27-Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard M. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in theelderly in the United Kingdom. *ClinEndocrinol* 1991;34:77-83.
- 28-Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer AC ve ark. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J ClinEndocrinolMetab* 2002;87:489-499.
- 29-Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Pérez-Stable EJ, Harris T, Baue DC.Association between thyroid dysfunctionand total cholesterol level in an older biracial population: the health, agin gand body composition study. *ArchInternMed* 2002;162:773-779.
- 30-Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J,Dohan O, Farkas I, Sajgó Mve ark. Comparative

screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol* 1997;47:87-92.

31- Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA* 2019;322:153-160.

32- Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292:2591.

33- Simonsick EM, Newman AB, Ferrucci L, Satterfield S, Harris TB, Rodondi V et al. Subclinical hypothyroidism and functional mobility in older adults. *Arch Intern Med* 2009;169:2011-2017.

34- Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4575-4582.

35- Cappola AR. The thyrotropin reference range should be changed in older patients. *JAMA* 2019;322:1961-1962.

36- Després N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin Chem* 1998; 44:440-454.

37- Rix M, Laurberg P, Porzig C, Kristensen SR. Elevated thyroid-stimulating hormone level in a euthyroid neonate caused by macrothyrotropin-IgG complex. *Acta Paediatr* 2011;100:135-137.

38- Sakai H, Fukuda G, Suzuki N, Watanabe C, Odawara M. Falsely elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) level due to macro-TSH. *Endocr J* 2009;56:435-440.

39- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012;22:1200-1235.

40- Glinner D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine

adaptation from physiology to pathology. *EndocrRev* 1997;18:404-433.

41-Kahric-Janicic N, Soldin SJ, Soldin OP, West T, Gu J, Jonklaas J. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid* 2007;17:303-311.

42-Yue B, Rockwood AL, Sandrock T, La'ulu SL, Kushnir MM, Meikle AW. Free thyroid hormones in serum by direct equilibrium dialysis and online solid-phase extraction-liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *ClinChem* 2008;54:642-651.

43- Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Iodine content of prenatal multivitamins in the United States. *N Engl J Med* 2009;360:939-940.

44-Sade CSM, Snodgrass GR, Hankins WR, Gary DV. Pharmacokinetics and pharmacotherapy of thionamides in pregnancy. *Therapeutic Drug Monitoring* 2006;28(4):477-483.

45- Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989;321:13-16.

46- Bajoria R, Fisk NM. Permeability of human placenta and fetal membranes to thyrotropin-stimulating hormone in vitro. *Pediatr Res* 1998;43:621-628.

47-Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3221-3226.

48-Kabadi UM. 'Subclinical hypothyroidism'. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *ArchInternMed* 1993;153:957-961.

49-Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly. Microsomal antibodies as discriminant for therapy. *JAMA* 1987;258:209-213.

50-Díez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55

years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J ClinEndocrinolMetab* 2004;89:4890-4897.

51-Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP ve ark. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365-1374.

52-Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR ve ark. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* 2012;126:1040-1049.

53- Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, Ikram MA, Blum MR, Collet TH ve ark. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Stroke Events and Fatal Stroke: An Individual Participant Data Analysis. *J ClinEndocrinol Metab* 2015;100:2181-2191.

54- Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Consensus statement: Subclinical thyroid dysfunction: joint statement on management from the american association of clinicendocrinologists, The american thyroid association, and the endocrine society. *J.Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):581-585

55-Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos R ve ark. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: Implications for population screening. *J MedScreen* 2000;7:127–130.

56-. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ ve ark. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *ObstetGynecol* 2005;105:239–245

57-. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 2005;15:351–357.

58-Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J ve ark. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New Engl J Med* 1999;341:549–555.

59-. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF ve ark. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome.

ObstetGynecol 2008; 112:85–92

60-Maˆnnistoˆ T, Vaˆaˆraˆsmaˆki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, ve ark. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J ClinEndocrinol Metab*2010;95:1084–1094.

61- Negro R, Stagnaro-Green A 2014 Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ*2014;349:4929.

62- Ness GC, Dugan RE, Lakshman MR. Stimulation of hepatic b-hydroxy-methylglutaryl Coenzyme A reductase activity in hypophysectomized rats by Ltriiodothyronine. *ProcNatlAcadSciUSA* 1973;70:3839-3841

63-Benvenga S, Gregg R, Robbins J. Binding of thyroxine hormone to human plasmalipoprotein. *J ClinEndocrinolMetab* 1989;71(2):263-268.

64- Statels B, van Tol A, Chan L. Alterations in thyroid status modulate apolipoprotein, hepatic triglyceride lipase and low density lipoprotein receptor in rats. *Endocrinology* 1990;127:1144-1152

65-Scottoloni AG, Bhagavan NV, Oshiro TH. Serum high density lipoprotein cholesterol concentrations in hyper- and hypothyroidism. *ClinChem* 1980;26:584-587

66- Tan KCB, Shiu SWM, Kung AWC. Plasma cholesteryl ester transfer protein(CETP) activity in hyper- and hypothyroidism.*J Clin Endocrino lMetab* 1998;83:149-153

67- Lagrost L. Regulation of cholesteryl ester tansfer protein(CETP) activity:Review of in vitroand in vivostudies. *BiochemBiophysActa* 1994;1215:209- 236

68- . Hajjar KA, Gavisch D, Breslow JL. Lipoprotein (a) modulation of end othelial surface fibrinolysisan ditspotentialuse in atherosclerosis. *Nature* 1989;339:303-305

69- Barnathan ES. Has lipoprotein ‘little’ (a) shrunk? *JAMA* 1993;270:2224-2225

70-Caraccio N, Ferrannini E,Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism:Response to levothyroxin ereplacement, a randomize placebo-

controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1533-1538

71-Bea C, Western drop RGJ, Smelt AHM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clinical Endocrinology* 1996;44:643-649

72-Staub JJ, Althaus BU, Engler H. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: Effect on thyropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992;92:631-642

73- Vierhapper H, Nardi A, Grösser P. Low density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:981-984

74-Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC: Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann Intern Med*. 2000;132:270-278.

75-Molitch E. Pregnancy and Endocrine Disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019;3:15-16.

76- Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5):1256–1561.

77- Barrett HL, Nitert MD, McIntyre HD, Callaway LK. Affiliations expand normalizing metabolism in diabetic pregnancy: is it time to target lipids? *Diabetes Care* 2014;37(5):1484–93.

78- Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J. Endocrinol* 2016;231(3), 77–99

79- Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(4):938–948

80- Lee SY, Pearce, EN. Testing, monitoring, and treatment of thyroid dysfunction in pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2020;106(3), 883–892.

- 81- Peixoto, TC, Gaspar de Moura E, Quitete FT, Simino LA, Torsoni AS, Torsoni MArk. Early life nicotine exposure alter smRNA and microRNA expressions related to thyroid function and lipid metabolism in liver and BAT of adult wistar rats. *Mol Cell Endocrinol* 2021;523,111141.
- 82-Moia, S, Godi M, Walker GE, Roccio M, Agretti P, Tonacchera M. The W520X mutation in the TSHR gene brings on subclinical hypothyroidism through an haploinsufficiency mechanism. *J. Endocrinol. Invest* 2013;36(9),716–721.
- 83- Su X, Zhao Y, Li, Y, Ma, S, Wang, Z. Gut dysbiosis is associated with primary hypothyroidism with interaction on gut-thyroid axis. *Clin. Sci. Lond* 2020;134(12),1521–1535.
- 84- Zhang X, Chen W, Shao S, Xu G, Song Y, Xu C et al. A high-fat diet rich in saturated and mono-unsaturated fatty acids induces disturbance of thyroid lipid profile and hypothyroxinemia in male rats. *Mol. Nutr. Food Res* 2018;62(6),1700599.
- 85- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:44-48.
- 86- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-555
- 87- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1699-1707.
- 88- Sahu MT, Das V, Mittal S, Agarwal A, Sahu M. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:215-220
- 89- Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a

prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3234–3241

90- Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med Clin North Am* 2012;96(2):269–281.

91-. Kutty KM, Bryant DG, Farid NR. Serum lipids in hypothyroidism-a re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;46(1):55-56.

92- Delitala AP, Fanciulli G, Maioli M, Delitala G: Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *Eur J Intern Med* 2017;38:17-24.

93-Xiao-Li Liu , Shan He , Shao-Fang Zhang , Jun Wang , Xiu-Fa Sun , Chun-Mei Gong et al. Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism: a meta-analysis . *Med Sci Monit* 2014;20:1432-1441.

94-Lai Y, Wang J, Jiang F, Wang B, Chen Y, Li M. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocr J* 2011;58:23–30

95- Hernández-Mijares A, Jover A, Bellod L, Bañuls C, Solá E, Veses S et al. Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol*, 2013;78(5):777–82

96- Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø study. *J Intern Med*. 2006;260:53-61.

97- Nakajima Y, Yamada M, Akuzawa M, Ishii S, Masamura Y, Satoh T et al. Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome in Japanese women: one-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(8):3280-3287

98- Caron P, Calazel C, Parra HJ, Hoff M, Louvet JP. Decreased HDL cholesterol in

subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. 1990;33(4):519-523

99- Staub JJ, Althaus BU, Engler H. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: Effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992;92:631-642

100- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, et al. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particular reference to thyroid failure. *Clin Endocrinol* 1977;7:495-508.

101- Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2004;2:351-355.

102- Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3365-3370.

103- Lindeman RD, Schade DS, LaRue A, Romero LJ, Liang HC, Baumgartner RN, et al. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:703-709.

104- Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:670-675.

105- Pearce EN. Update in Lipid Alterations in Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(2):326-33.

106- Pac-Kozuchowska E, Krawiec P. Cholesterol ester transfer protein (CETP) gene polymorphism and selected parameters of lipid metabolism in children from families with history of cardiovascular system diseases. *Med Sci Monit* 2013;19: 818-825