

KLİNİK GELİŞİM

İSTANBUL TABİP ODASI'NIN SÜRELİ BİLİMSEL YAYINIDIR CİLT 26 • SAYI 2 • 2013

KLİNİK GELİŞİM

Birinci Basamakta Tiroid Hastalıkları

CİLT 26 • SAYI 2 • 2013



Birinci Basamakta
Tiroid Hastalıkları



Klinik Gelişim

Birinci Basamakta Tiroid Hastalıkları

Sayı Editörü:

Prof. Dr. Pınar KADIOĞLU

İlk Söz

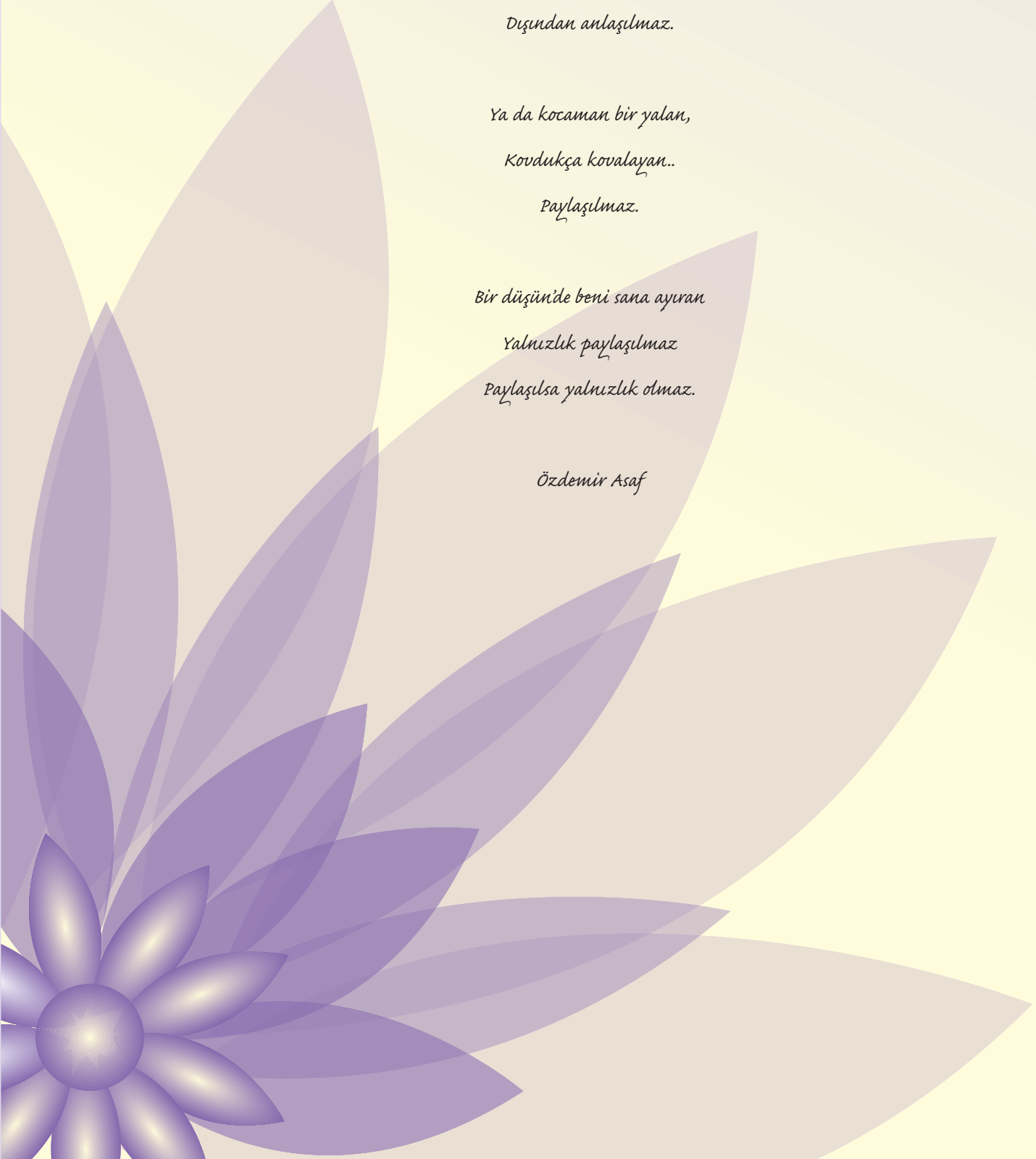
Yalnızlık Paylaşılmaz

Yalnızlık, yaşamda bir an,
Hep yeniden başlayan..
Dışından anlaşılmaz.

Ya da kocaman bir yalan,
Kovdukça kovalayan..
Paylaşılmaz.

Bir düşün'de beni sana ayıran
Yalnızlık paylaşılmaz
Paylaşılsa yalnızlık olmaz.

Özdemir Asaf



İçindekiler

- 1 Tiroid Hastalıklarında Hangi Laboratuar Testlerini İstemeliyim?
Uzm. Dr. Gonca ÖRÜK
- 5 Birinci Basamakta Hipotroidi Hastasının Tanı ve Takibi
Doç. Dr. M. Eda ERTÖRER
- 8 Tirotoksikoza Birinci Basamakta Yaklaşım
Doç. Dr. Serpil SALMAN
- 11 Tiroid Nodüllü Hastada Ne Yapmalıyım?
Prof. Dr. Betül UĞUR ALTUN
- 17 Subklinik Troid Hastalıkları-1
Subklinik Hipertiroidi
Dr. Hülya İLİKSU GÖZÜ, Dr. Serhat ÖZÇELİK
- 25 Subklinik Troid Hastalıkları-2
Subklinik Hipotiroidi
Dr. Hülya İLİKSU GÖZÜ, Dr. Serhat ÖZÇELİK

Klinik Gelişim

İstanbul Tabip Odası'nın Süreli Bilimsel Yayınıdır
Üç ayda bir yayımlanır • Cilt: 26 • Sayı: 1 • 2013

SAHİBİ

İstanbul Tabip Odası Yönetim Kurulu Adına

Prof. Dr. Taner GÖREN

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Dr. Halit TOGAY

EDITÖR

Prof. Dr. Tunçalp DEMİR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Ali Serdar FAK

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Kardiyoloji

Prof. Dr. Nahit ÇAKAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Prof. Dr. Raşit TÜKEL

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Prof. Dr. Süleyman ÖZYALÇIN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Dr. Ali ÖZYURT

Dr. Siyami Ersek Göğüs-Kalp-Damar Cerrahisi Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. A. Özdemir AKTAN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi

Prof. Dr. Ahmet ERÖZENCİ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji

Doç. Dr. Arda SAYGILI

Acıbadem Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Prof. Dr. Arzu DENİZBAŞI

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Hekimlik

Doç. Dr. Arzu UZUNER

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği

Doç. Dr. Baki ARPACI

Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh Sağlığı Hastalıkları E. A. H. Nöroloji

Prof. Dr. Berrak YEĞEN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji

Prof. Dr. Beyhan ÖMER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya

Doç. Dr. H. Cihangir YURDOĞLU

Bayındır İçerenköy Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji

Doç. Dr. Coşkun YORULMAZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Adli Tıp

Doç. Dr. Çetin VURAL

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları

Doç. Dr. Fügen AKER

Haydarpaşa Numune E. A. H. Patoloji

Doç. Dr. Gökhan AYGÜN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji

ve Klinik Mikrobiyoloji

Doç. Dr. Gökhan METİN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji

Prof. Dr. Gürsu KIYAN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi

Prof. Dr. Hüseyin Cem ALHAN

Acıbadem Fulya Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi

Prof. Dr. İsmail ÇEPNİ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum

Prof. Dr. Levent KABASAKAL

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp

Prof. Dr. Levent SALTIK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi

Doç. Dr. Muzaffer BAŞAK

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyodiagnostik

Prof. Dr. N. İlknur TUĞAL TUTKUN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları

Doç. Dr. Nadi BAKIRCI

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı

Prof. Dr. Nergis ERDOĞAN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji

Prof. Dr. Nurhayat YILDIRIM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz

Prof. Dr. M. Orhan ÇİZMECİ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi

Prof. Dr. M. Önder ERGÖNÜL

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Doç. Dr. Önder KILIÇOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji

Prof. Dr. R. Peykan GÖKALP

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri

Prof. Dr. Pınar SAİP

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji

Prof. Dr. Sabahattin SAİP

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji

Prof. Dr. Sedat Sadık KOCA

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi

Prof. Dr. Selma KARABEY

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı

Prof. Z. Serhan TUĞLULAR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Nefroloji

Prof. Dr. Şahika YÜKSEL

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Prof. Dr. Talat KIRIŞ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi

Prof. Dr. Tülay ERKAN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Prof. Dr. Nazire Yeşim AFŞAR FAK

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji

Prof. Dr. Pınar KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları

YAYIN KOORDİNATÖRÜ

Pervin ALTUNTAŞ

GRAFİK TASARIM

Emin PETEK

WEB TASARIM

Mithat HAMARAT

YAZIŞMA ADRESİ

Klinik Gelişim Dergisi

İstanbul Tabip Odası

Türkocağı Cad. No: 17 34440

Cağaloğlu/İST.

Tel: 0212 514 02 92 - 94

Faks: 0212 526 65 65

www.klinikgelisim.org.tr

www.istabip.org.tr/klinikgelisim

BASKI

Golden Print

100. Yıl Mahallesi Matbaacılar

Sitesi 1. Cadde No: 88

Bağcılar/İstanbul

Tel: (0212) 629 00 24/25

Bu dergi, ülkede tıp biliminin

yayılmasını amaçladığından,

KDV'den muaftr.

ISSN: 1300-0675

© Copyright

Türk Tabipleri Birliği - İstanbul

Tabip Odası

Baskı Tarihi: Eylül 2013

Editörden

Değerli Meslektaşlarım,

Tiroid hastalıklarına toplumda sık rastlanmaktadır. Şikayet ve bulgu açısından zengin olan tiroid hastalıklarında doğru tanı ve doğru yönlendirme hayati öneme sahiptir. Hazırladığımız özel sayının yararlı olması dileğiyle.

Prof. Dr. Pınar Kadioğlu

Tiroid Hastalıklarında Hangi Laboratuvar Testlerini İstemeliyim?

Uzm. Dr. Gonca ÖRÜK

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Tiroid bezinden tiroid hormonları T4 (tiroksin) ve T3 (triiodotironin) salgılanmaktadır. Tiroid hormonlarının sekresyonu hipofizden salgılanan tirotropin (TSH) kontrolü altındadır. Buna karşılık, TSH sekresyonu tiroid hormonları tarafından sağlanan negatif feed-back mekanizma ile düzenlenmektedir. Serum tiroid hormonları ile TSH arasında ters bir ilişki söz konusudur, serum tiroid hormonlarındaki çok küçük değişiklikler bile TSH'de büyük oynamalara yol açar. Bu sebeple sensitif immünoimetrik assay kullanılarak yapılan TSH ölçümü tiroid fonksiyonunu değerlendirmede ilk yapılacak tarama testi olarak kullanılmalıdır.

Tiroid fonksiyonları aşağıda belirtilen testlerden biri veya daha fazlasının kullanılması ile değerlendirilir.

1. Serum TSH konsantrasyonu
2. Serum serbest T4 (FT4) veya serbest T3 (FT3) konsantrasyonu
3. Serum total T4 (TT4) konsantrasyonu
4. Serum total T3 (TT3) konsantrasyonu

Serum TSH konsantrasyonu

Tiroid tarama testi olarak 3. veya 4. jenerasyon (ultra-sensitif) TSH ölçümü kullanılması önerilmektedir. Şu an yaygın bir şekilde kullanılmakta olan 3. jenerasyon TSH kemiluminometrik ölçüm yöntemi ile 0.01 mIU/L hassasiyet sınırında ölçümler yapılabilmekte ve hafif hipertiroidi durumu tesbit edilebilmektedir. Yaşa göre normal TSH değerleri farklılık göstermektedir.

Yaşlı hastalarda TSH düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.¹

Sistemik ciddi bir hastalık olmadıkça, normal bir TSH konsantrasyonu primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi dışlamada % 99 negatif prediktif değere sahiptir. Primer hipotiroidide FT4 düşük, TSH yüksek, sekonder hipotiroidide FT4 düşük, TSH normal veya düşüktür. Bu nedenle sekonder hipotiroidi takibinde FT4 ölçümlidir, replasman yapılırken TSH ölçümleri takipte yararlı değildir. Subklinik hipotiroidide ise serbest tiroid hormonları normal düzeyde olmasına rağmen, TSH düzeyleri normal sınırların üzerindedir.

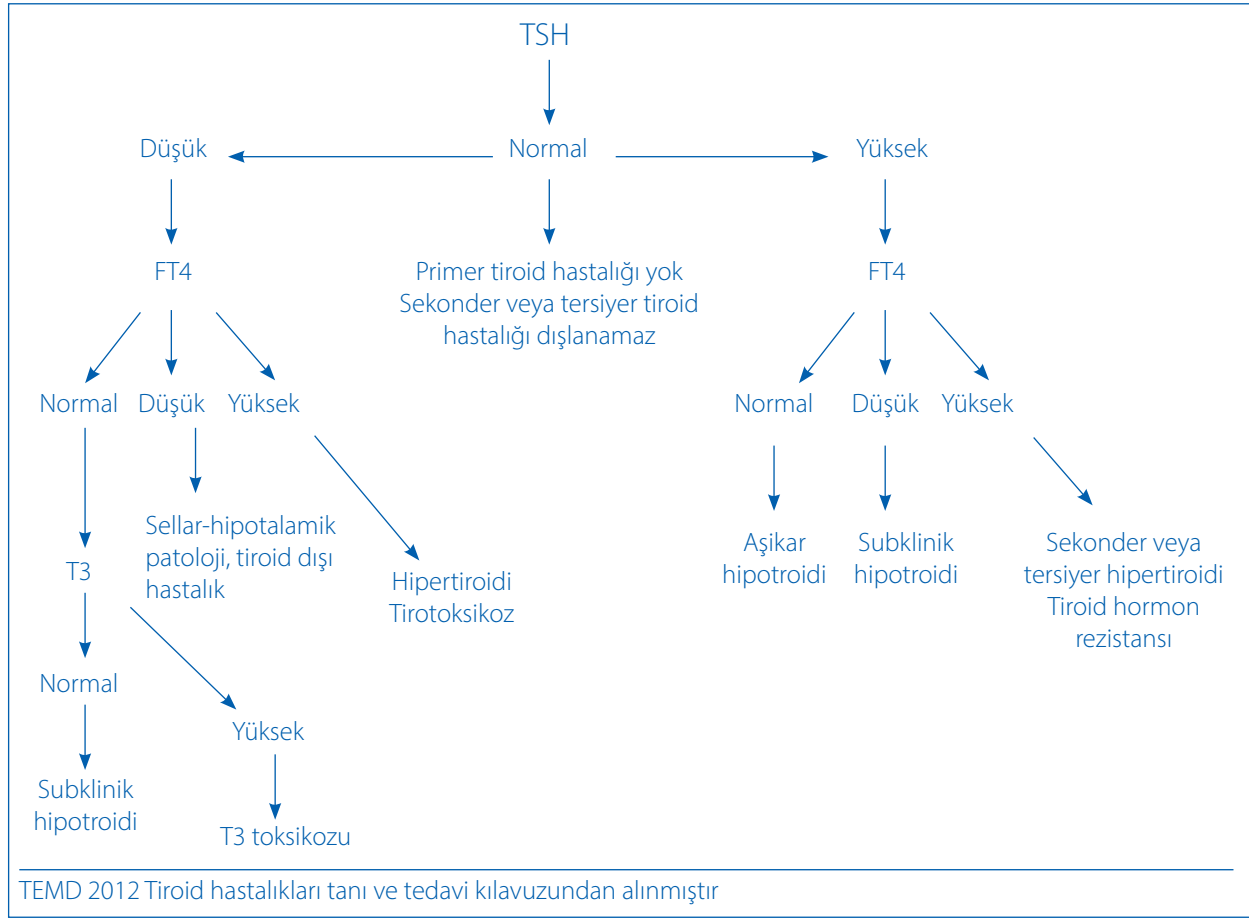
Hipertiroidi tanısında da en hassas yöntem TSH ölçümüdür. Çok nadir görülen TSH salgılayan adenomlarda yüksek tiroid hormonları ile birlikte uygunsuz normal TSH düzeyleri saptanabilir. Tiroid hormon rezistansı da aynı uygunsuzlukla kendini gösterir. TSH düşük olduğunda hipertiroidi dışında bazı durumlar söz konusu olabilir. Ötiroid hasta sendromu, akut psikiyatrik hastalıklar, açlık ve kilo kaybı, gebelik, glukokortikoidler, dopamin, hipotalamik ve hipofizer yetersizlikler gibi. Serum TSH konsantrasyonu 0.5 mIU/L'den daha düşük, FT3 ve FT4 normal sınırlarda ise subklinik hipertiroidi mevcuttur. TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı Şekil 1'de belirtilmiştir.¹

Serbest T4 ve T3 Ölçümü:

Çeşitli hastalıklar, gebelik, ilaçlar tiroid hormonlarını bağlayan proteinlerin düzeylerini değiştirebildikle-

TSH üst sınırı yaşa göre:

Sağlıklı genç popülasyonda	4 mIU/l
Gebelik planlayanlarda ve gebelerde	2.5 mIU/l
70-79 yaş arası	6 mIU/l
80 yaş üzeri	7.5 mIU/l



Şekil 1: TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı.

rinden veya T4 ve T3'ün proteinlere bağlanmalarını önleyebildiklerinden total T3 ve T4 düzeyleri bazı durumlarda yanıltıcı olabilir. FT4 ölçümünün altın standardı equilibrium dializi olmakla birlikte özel laboratuvarlar dışında yapılamamaktadır. Klinik pratikte serbest T4 immunometrik yöntem ile ölçülür.¹

Total T4 ve T3 ölçümü:

TT3 düzeyleri tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ilk istenecek tetkiklerden değildir. Ancak tiroid hiperfonksiyonu saptandıktan sonra takip amaçlı olarak veya Graves hastalığını (T3/T4 oranı yüksek) subakut tiroiditlerden (T3/T4 oranı düşük) ayırt etmek için veya TSH düşük olup FT4 normal olduğu T3 toksikozu durumlarında istenebilir. Amiodaron tirotoksikozunda T3 normal veya artmış olabilir. İyot yetersizliğinde TSH normal, T4 düşük, T3 yüksek olabilir. Hipotiroidi tanısında TT3 vey

Gebelikte serum proteinlerinde meydana gelen değişiklikler nedeni ile FT4 yöntemleri güvenilir değildir, direk immunoassay yöntemi ile normal referans değerlere göre daha düşük FT4 değerleri gözlenebilir. Bu nedenle gebelikte TT4 ölçümü tercih edilmelidir. TT4 ve TT3 'ün 1.5 kattan fazla artışı patolojik kabul edilmektedir. Heparin, furosemid gibi T4 bağlayıcı proteinler için yarışan maddeler kanda bulunduğu

zaman serbest hormonlar yüksek çıkacağı için total hormonlar ölçülmelidir.¹

Tiroid Otoantikolar

Anti-TPO ve Anti-Tg

Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde tiroid otoantikolarının rutin ölçümü önerilmemektedir. Eğer TSH düzeyleri yükselmiş ve bir kronik otoimmün tiroidit durumu düşünülüyor ise, serum anti TPO ve anti Tg düzeylerinin ölçülmesi tanının konulmasını sağlar. Anti TPO ve anti Tg Hashimoto tiroiditinde % 95-100, Basedow-Graves Hastalığında %60-90 oranında pozitiftir. Normal populasyonda ve otoimmün olmayan tiroid hastalıklarında da düşük titrede bulunabilirler. Otoimmün tiroid hastalığı olan ve anti TPO pozitifliği olan hemen tüm hastalarda anti Tg düzeyi yüksek olacağından bu antikor tanıya fazla katkı sağlamamaktadır. Tiroid kanserinin takibinde tiroglobulin takibi ile birlikte Anti Tg istenmesi önerilmektedir. Tekrarlayan düşükleri olan ve fertilitate beklentisi olan kadınlarda Anti-TPO bakılabilir.^{1,2}

TSH Reseptör Antikoru

TSH reseptör antikoları (TSHRAb) değişik biyolojik aktiviteye sahip immunoglobulinlerden meydana gelir. TSH'nin reseptörüne bağlanmasını inhibe eden

(TBİİ) antikorlar ilk olarak tiroid hücre membranları kullanılarak ölçülüyordu ve çok spesifik değildi. İkinci jenerasyon kemiluminesan ve radyoizotop işaretli olanlar daha spesifiktir. Genellikle 1,5 IU/l üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edilmektedir. TBİİ içinde hem uyarıcı, hem de bloke edici antikorlar bulunmaktadır. Üçüncü jenerasyon ölçüm yöntemlerinde insan monoklonal TSH reseptörü stimulan antikor (TSAb) kullanılmaktadır. Bu yüzden sensitivite %95-97, spesifite %100'e çıkmıştır. Bazen zor vakalarda Graves hastalığı tanısının konulmasında bu antikorlara başvurulabilirse de genellikle klinik bulgular tanının konulmasında yeterli olmaktadır.

TSHRAb Ölçülmesi Önerilen Durumlar:

1. Egzoftalmi ayırıcı tanısı (ötiroid Graves hastalığı, unilateral ekzoftalmi)
2. Pretibial miksodem ayırıcı tanısı
3. Nodüllü Graves ile nodüler toksik guatr ayırıcı tanısı (tedavi kararı)
4. Non-otoimmün tirotoksikoz ayırıcı tanısı
5. Gebelikte Graves hastalığı (neonatal tirotoksikoz riski bakımından)
6. Antitiroid tedavi sonrası Graves hastalığının remisyonu açısından karar vermede

Gebelikte Graves hastalığı ortaya çıktığında erken dönemde bakılan TSHRAb, gestasyonel tirotoksikozdan ayırt etmede yardımcıdır. Fetus 20. haftaya kadar TSAb'ye yanıtı değildir. Bu dönemden sonra bu antikor fetusa geçer. Yirmisekizinci haftadan itibaren TSHRAb kanda yüksek düzeylerde bulunuyorsa neonatal tirotoksikoz açısından uyarıcıdır. Eğer annede Graves hastalığı daha önce radyoaktif iyot ile veya cerrahi olarak tedavi edilmişse gebeliğin ilk trimestrinde ve 20-24. haftada TSHRAb ölçümü istenmelidir. TSHRAb titresi yüksek bulunan durumlarda neonatal Graves hastalığı riski yüksektir.^{1,3}

Tiroglobulin

Diferansiye tiroid kanserlerinde tiroidektomi ve radyoaktif iyot tedavisini yeterliliğini göstermede ve rekürren hastalığın saptanmasında kullanılmaktadır. Ancak diferansiye tiroid kanseri takibinde, yüksek Anti Tg titrelerinin varlığında tiroglobuline güvenilemez. Bu sebeple tiroglobulin ile birlikte mutlaka Anti Tg de bakılmalıdır. Tirotoksikozis faktisiannın (dışarıdan tiroid hormon alınmasına bağlı hipertiroidi) diğer tirotoksikozlardan (sessiz tiroidit) ayırt edilmesinde de tiroglobulin yardımcıdır. Tirotoksikozis faktisiada tiroglobulin düşük bulunacaktır.¹

Tiroid Fonksiyon Testlerinin Klinikte Kullanımı

1. Tiroid disfonksiyonu için tarama- Tiroid hastalığı olmayan ama olma riskine sahip olduğu düşünülen hastaların belirlenmesi amacı ile tiroid disfonksiyonu araştırılabilir.

Hipotiroidide populasyon taramaları için bir fikir birliği olmamakla birlikte Amerikan Tiroid Cemiyeti (ATA) > 35 yaş kadın ve erkeklerin her 5 yılda bir taramasını önerir iken, Amerikan Endokrinologlar Birliği (AAACE) daha yaşlı ve özellikle kadın bireylerin taramasını önermektedir. Ancak hipotiroidi geliştirme riski yüksek olan bazı durumlarda hipotiroidi için vakaların araştırılmasına dair yeterince kanıt mevcuttur. Bu durumlar aşağıda özetlenmiştir:²

- Tip 1 diyabetes mellitus gibi otoimmün hastalıklar
- Tip Pernisiyöz anemi
- Adrenal yetersizlik
- 1. Derece yakınlarında otoimmün hastalık öyküsü
- Boyuna malignite nedeni ile radyoterapi alma ya da radyoaktif iyot tedavisi alma öyküsü
- Anamnezde tiroid cerrahisi veya disfonksiyon öyküsü olması
- Tiroid muayenesinde patoloji saptanması
- Psikiyatrik hastalıklar
- Amiodaron ve lityum kullanımı
- Vitiligo, alopesi
- Dislipidemi, hipertansiyon
- Kardiyak aritmiler
- Konjestif kalp yetersizliği
- Konstipasyon

2. Levotiroksin tedavisinin monitorizasyonu- Hipotiroidi tedavisi sentetik levotiroksin preparatlarının kullanılması ile en iyi şekilde yapılmaktadır. Preparat sabah kahvaltısından 30-60 dak önce aç karnına alınmalıdır. Levotiroksin replasman tedavisi almakta olan primer hipotiroidili hastalar 4-8 haftada bir serum TSH düzeyi ile doz düzenlemesi yaparak takip edilebilir. TSH düzeyi yüksek iken levotiroksin dozunun artırılması gerekir iken, TSH düzeyi düşük iken dozun azaltılması gerekmektedir. TSH düzeyinin baskılı olması atrial fibrilasyon ve kemik hastalığı riskini artırmaktadır. Yeterli replasman dozuna ulaşıldıktan sonra 6-12 ay aralıklarla periyodik takibe devam edilebilir. Gebelikte tiroid hormon gereksiminin arttığı, doğum sonrasında bazal dozlara dönüdüğü unutulmamalıdır. Tiroid kanserli hastalarda ise levotiroksin tedavisi tümör rekürrensini engellemek ve tümöral dokunun büyümesini engellemek amacıyla supresyon amaçlı verilmekte, persistan ve metastatik hastalığı olanlarda TSH düzeyleri < 0.05 to 0.1 mU/L tutulmaya çalışılmaktadır.^{1,2}

3. Hipertiroidi tedavisinin monitorizasyonu- Hipertiroidi hastalarında T4 ve T3 düzeyleri TSH ile birlikte değerlendirilmelidir. Hipertiroidi tedavisinin erken fazında birkaç hafta ya da ay süre ile TSH düzeyleri baskılı olarak kalabilir. Bu nedenle ver-

ilen tedavilerin etkinliği serum FT3 ve FT4 düzeyleri ile takip edilmelidir.^{1,3}

Ne Zaman Hasta Endokrinolođa Yönlendirilmelidir?

- Çocuklar
- Ötiroidi durumunun oluşturulamadığı hastalar
- Gebelik
- Konsepsiyon planlayan hastalar
- Kardiyak hastalık
- Tiroid bezinde nodül, guatr, yapısal değişiklik
- Adrenal ya da hipofizer hastalıklar
- Olađan dışı tiroid test sonuçları

- Tiroid testlerini etkileyebilecek ilaçların kullanımı^{1,2,3}

Kaynaklar

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2012 Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu
2. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocrine Practice Vol 18, No. 6 2012.
3. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid Vol 21, No 6, 2011.

Birinci Basamakta Hipotiroidi Hastasının Tanı ve Takibi

Doç. Dr. M. Eda ERTÖRER

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Adana

Hipotiroidi; dokularda tiroid hormonu yetersizliği ile ortaya çıkan tablonun adıdır. Günümüzde, hipotiroidinin kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Yüksek kan basıncı, dolaşımda yüksek aterosklerotik faktörlerin bulunması; düşük dansiteli lipoprotein (LDL-kolesterol) ve C-reaktif protein (CRP) gibi ve endotel fonksiyon bozukluğu hipotiroidiye eşlik ettiği bilinen önemli durumlardır.

Hipotiroidi; hormonal yetmezliğin odağına göre birincil ya da santral; ortaya çıkış zamanına göre doğumsal ya da kazanılmış; klinik ve laboratuvar ağırlığına göre aşikar veya subklinik hipotiroidi olmak üzere sınıflandırılmaktadır.

Tiroid bezine ait sorunlar nedeni ile gelişen birincil hipotiroidi, tüm olguların yaklaşık %99'unu etkilerken, hastaların %1'den azını hipofiz veya hipotalamus bölgesini etkileyen operasyonlar sonrası ve/veya radyoterapi sonrası gelişen tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve/veya tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) eksikliğine bağlı santral hipotiroidi oluşturur. Hipotiroidinin prevalansı ile ilgili ülkemize ait veri bulunmamaktadır. Ancak, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada genel toplumda, aşikar ve subklinik hipotiroidi prevalansları sırası ile; %0.3 ve %4.3 olarak bildirilmiştir.

İyot kaynakları kısıtlı ülkelerde hipotiroidinin en sık nedeni çevresel iyot eksikliği iken, toplumsal iyot desteği çalışmalarının programlı olarak yürütüldüğü iyotu yeterli bölgelerde en sık hipotiroidi nedeni; otoimmün tiroid hastalığı ve ardından tiroidektomi sonrası gelişen hormon yetmezliği olarak karşımıza çıkmaktadır. Radyoaktif iyot tedavisi sonrasında, bazı ilaçlara bağlı olarak da; lityum, amiodaron, interferon, tirozin kinaz inhibitörleri gibi, hipotiroidi gelişebilir.

Otoimmün tiroid hastalığında dolaşımda Anti-tiroglobülin (TgAb-ATA), Anti-tiroperoksidaz antikor (an-

ti-mikrozomal, TPOAb, anti-TPO, AMA da denmektedir) veya TSH-reseptör antikor (TSHRAb) gibi antikorlar bulunabilir. Tiroid fonksiyon testleri normal olan sağlıklı toplumun yaklaşık %10'unda TgAb ya da anti-TPO pozitif olarak saptanabilir ve anılan antikorların görülme sıklığı kadınlarda ve ilerleyen yaşla artmaktadır. Hipotiroidi gelişimini öngörebilen en belirleyici antikor; anti-TPO'dur. Antikor pozitifliği ve subklinik hipotiroidisi olan bir kişinin aşikar hipotiroidi geliştirme riski her yıl başına %4'tür, anılan iki durumdan yalnızca birinin varlığında risk %2-3/yıldır. Otoimmün tiroid hastalığına tip 1 diyabetes mellitus, primer adrenal yetmezlik (Addison hastalığı), çölyak hastalığı, pernisiyöz anemi, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis gibi diğer otoimmün hastalıklar eşlik edebilir.

Hipotiroidi bulguları

Hipotiroidinin klinik bulguları; sorunun başlangıç yaşına, süresine ve şiddetine göre oldukça değişkenlik gösterir. Bulgular silik olabilir ve genel toplumda sık görülen yakınmalarla örtüşebilir. Tiroid fonksiyonları normal olanlar, subklinik hipotiroidi ve aşikar hipotiroidisi olan olguların sorgulandığı bir çalışmada, her gruptan benzer sayıda olguda en az dört veya daha fazla hipotiroidi semptomu tanımlanmıştır.

Halsizlik, soğuk intoleransı, kuru cilt, kabızlık, kas krampları, seste boğuklaşma en sık bildirilen semptomlarıdır. Karpal tünel sendromu, uyku apne sendromu, serum sodyum düzeylerinde ısrarlı düşüklük; ciddi aşikar hipotiroidinin bulguları olabilir.

Tanı

Serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve serbest tiroksin (sT4) düzeylerinin ölçümü, hipotiroidi tanısı ile birincil-santral hipotiroidinin ayırıcı tanısında kullanılması gereken testlerdir. Birincil hipotiroidi, yüksek TSH ve

Tablo 1: Hipotiroidi sınıflaması

Normal	TSH 0.5- 4.0-4.5 mIU/L (gebelik hariç)
Subklinik hipotiroidi	TSH >4.0-4.5 mIU/L, sT4 normal
Aşık hipotiroidi	TSH >10.0 mIU/L ve düşük sT4

düşük sT4 ile karakterizedir. Bu durumda, serumda antitiroid peroksidaz (anti-TPO) ve/veya antitiroglobulin (anti-Tg) antikör pozitifliğinin saptanması, hipotiroidi sebebinin otoimmün tiroidit olduğuna işaret eder. Santral hipotiroidi ise; düşük sT4 ve bu düşüklüğe uygun yükselme göstermeyen düşük ya da normal TSH düzeyleri ile karakterizedir.

Aşık hipotiroidi; yüksek serum TSH ve düşük sT4, subklinik hipotiroidi ise yüksek serum TSH ve normal laboratuvar sınırları içinde sT4 düzeyleri ile tanınır.

Hipotiroidide saptanabilecek diğer bazı laboratuvar bulguları; aspartat aminotransferaz (AST), laktik dehidrogenaz (LDH), total kolesterol (Tkol), düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-kolesterol), trigliserit (TG), C-reaktif protein (CRP), CK (kreatinin kinaz) yükseklikleri, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-kolesterol) düşüklüğü, hiponatremi, normositik normokrom anemidir.

Not: TSH ölçümü 3. veya 4. jenerasyon (ultrasensitif) metodoloji ile yapılmalıdır. Metodun normal referans aralığı kullanılmalıdır. Bu yöntemin üst sınır değeri genellikle 4.0 ve 4.5mIU/Ldir.

Tedavi

Tedaviye, serum TSH yüksekliği doğrulandıktan ve ölçüm yöntemi ile ilgili sorun olmadığından emin olduktan sonra başlanmalıdır. Hangi hastanın tedavi edilmesi gerektiğine; hastanın klinik durumu, eşlik eden ko-morbiditeleri/beklentileri ve serum TSH değeri birlikte yorumlanarak karar verilmelidir.

Tablo 2: Tedavi edilmesi gereken hipotiroidi hastaları

TSH>10.0 mIU/L	Tüm olgular tedavi edilmelidir
4.0-4.5>TSH>10.0mIU/L	<ul style="list-style-type: none"> • Gebe/gebelik planlayan ovulatuvar disfonk./infertilitesi olanlar • Tiroid otoantikörleri pozitif olanlar (Anti-TPO ya da Anti-tg) • -TSH değeri giderek artanlar

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'ndan alınmıştır (TEMĐ, 2012)

Serum TSH değeri 10.0 mIU/L üzerinde olan olgular, ciddi tıkaçıcı koroner arter hastalığı olmadıkça kesinlikle sağaltulmalıdır. Serum değeri 4.0-4.5 ile 10.0 mIU/L arasında olan olgular semptomların varlığına ve antikör pozitifliğine göre tedavi edilebilir. Serum TSH değeri 2.5mIU/L ile 4.0-4.5 mIU/L arası olguların tedavisi tartışmalıdır. Tedavi etmenin faydalı olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Bu gruptaki tek istisna gebelerdir. Gebeler, artan düşük ve fetal kayıp riski nedeni ile TSH değerleri 2.5mIU/L ile 4.0-4.5 mIU/L arasında olsa bile tedavi edilmelidir.

Hipotiroidi tedavisinde ilk seçenek oral Levotiroksin (L-Tiroksin) sodyumdur. Bu; yerine koyma tedavisidir ve ayarlanacak doz; hastanın ağırlığı, yaşı, koroner arter hastalığı veya aritmilerin varlığı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Yetişkin dozu yaklaşık 1.6-1.8µg/kg/gün iken, çocuklarda ve yeni doğanlarda doz daha yüksek (3.8µg/kg/gün), yaşlılarda daha düşüktür (0.5-1µg/kg/gün). Tiroidektomi sonrası; postoperatif hipotiroidide ilaç dozu kronik otoimmün tiroiditte gerekenden daha yüksektir (2.2µg/kg/gün). Subklinik hipotiroidide ise doz ihtiyacı genellikle düşüktür (0.5µg/kg/gün). Gebelikte gereken tiroksin miktarı gebe olmayana göre daha yüksektir (2 µg/kg/gün). Hipotiroidi hastası gebe kaldığında tiroksin dozunun %25-50 oranında artırılması gerekir.

Sağlıklı genç ve orta yaş yetişkinlerde yerine koyma tedavisine tam dozla başlanabilir. Yaşlılarda ve/veya kardiyak hastalığı olanlarda tedaviye 25-50µg ile başlanıp, her iki haftada 12.5-25µg doz artırılır. Anılan olgular, takiplerinde kardiyak semptomlar açısından sorgulanmalı ve gerekli görüldüğünde elektrokardiyografi (EKG) çekilmelidir.

Levotiroksinin emilimi gıdalar ve bazı ilaçlarla bozulabilir. Sabah kahvaltudan 30-60 dakika önce aç karnına ya da gece son yemekten en az dört saat sonra alınabilir. Özellikle mide asiditesini bozan mide ilaçları ve demir preparatları ile birlikte alınmaması, daha da iyisi levotiroksin içildikten sonra en az dört saat bir başka bir ilacın alınmaması önerilmektedir. İlacını almayı unutan hastalar ertesi gün; almayı ihmal ettikleri dozu da günlük dozla birlikte alabilirler.

Levotiroksin ısı, ışık ve nemle bozulabileceğinden hastalara ilacın saklama koşulları ile ilgili bilgi verilmelidir.

Birincil hipotiroidide takip, serum TSH ölçümü ile yapılır ve TSH normale gelene kadar serum TSH düzeylerinin her 4-6 haftada bir ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Hedef TSH değerleri hastanın yaşına ve risklerine göre belirlenmelidir (Tablo 4).

Doz aşımı semptom ve bulguları tirotoksikoz tablosuna benzerdir. Taşikardi, en yaygın kardiyak semptomudur, bunun yanı sıra özellikle yaşlı hastada doz aşımı ile atrial fibrilasyon gelişebilir. Doz azaltılması ile bulgular düzelir. Özellikle menopoz sonrası kadınlarda doz aşımı ile kemik kaybı hızlanır.

Tablo 3: Oral levotiroksin emilimini etkileyen faktörler

İlaçlar: Kolestiramin, Sükralfat, Kayeksalat, Bisfosfonatlar, PPI, Raloxifen, Vitaminler (Fe ve Ca içerenler), Fosfat bağlayıcılar, Kalsiyum tuzları, Orlistat, Ciprofloksasin, H2 reseptör blokerleri,

Diyet: Yemekle birlikte alım, greyfurt suyu, yüksek lifli diyet, soya

Malabsorbsiyon tabloları: Çölyak hastalığı, Jejenoileal bypas cerrahisi geçirenler, Siroz, aklorhidri

Tablo 4: Yaşa ve risklere göre hedeflenmesi gereken TSH değerleri

Eşlik eden risk faktörü olmayan genç hastada	0.5>TSH<2.5mIU/L
Kardiyovasküler hastalık varlığı İleri derecede osteoporoz varlığı Atrial fibrilasyon varlığı	1.0>TSH>4.0-4.5 mIU/L
Gebelik ilk trimesterde 2. ve 3. trimesterde	TSH<2.5mIU/L 0.5>TSH<3.0 mIU/L

Hedef serum TSH değerine ulaşana kadar 6-8 haftada bir kez TSH kontrolü yapılmalıdır. Hedefe ulaşıldıktan sonra 6-12 ayda bir kez TSH ölçümü yeterlidir. Cerrahi müdahale yapılması gereken durumlarda, gebelikte, araya giren diğer hastalıklarda, tiroid hormon metabolizmasını değiştiren ilaçların kullanımında ve hızlı vücut ağırlığı değişimlerinde ara TSH kontrolü yapılmalıdır.

Santral hipotiroidi şüphesi olan olgular, eşlik edebilecek diğer hormonal yetmezliklerin varlığı nedeni ile süratle ileri bir merkeze sevk edilmelidir.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'ndan alınmıştır (TEMD, 2012)

Hipotiroidi prevalansı yaş ilerledikçe artmaktadır. Bu nedenle 60 yaş üstü olguların rutin olarak taranması tavsiye edilmektedir. Normal serum TSH düzeyi üst sınırı 70-79 yaş için 6.0 mIU/L, 80 yaş ve üzeri için 7.5mIU/L olarak kabul edilmektedir. Bu yaş grupları için yalnızca yukarıda bildirilen sınırların üzerindeki olguların tedavi edilmesi önerilmektedir.

Taranması gereken diğer özel durumlar şu şekilde sıralanabilir:

- Otoimmün hastalık varlığı; Tip 1 DM gibi,
- Pernisiyöz anemi varlığı,
- Birinci derece yakınında otoimmün tiroid hastalığı olanlar,
- Baş-boyun bölgesine radyoterapi öyküsü varlığı,
- Tiroid cerrahisi veya fonksiyon bozukluğu öyküsü olanlar,
- Elle yapılan tiroid muayenesinde sorun saptananlar,
- Psikiyatrik hastalığı olanlar,
- Amiodoron veya lityum kullananlar

Çocuklar ve bebekler, ötiroidi sağlanmasında zorlanılan olgular, gebelik planlayanlar ve gebeler, tiroide yapısal bozukluk saptananlar; nodul gibi, kalp hastalığı olanlar, adrenal, hipofiz gibi endokrin organlara ait bozukluğu olanlar ve tiroid fonksiyon testleri ile etkileşime geçen ilaç kullananlar mutlaka bir endokrinolog tarafından izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky. Williams Textbook of Endocrinology, 11th edition, WB Saunders. Chapter 12, Hypothyroidism and Thyroiditis. 2012: 377-410.
2. David G. Gardner, Dolores Shoback. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Ninth Edition (LANGE Clinical Medicine). Chapter 7, Thyroid Gland. 2011:195-198.
3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği (TEMD), Tiroid Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2012.
4. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI ve ark. ATA/AACE Guidelines. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults. Endocr Practice 2012; 18 (no 6).
5. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA ve ark. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 489-499.
6. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F ve ark. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf).1995; 43: 55-68.
7. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. Thyroid. 2002; 12: 839-847.
8. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000; 160: 526-534.
9. Spencer CA. Clinical utility and cost-effectiveness of sensitive thyrotropin assays in ambulatory and hospitalized patients. Mayo Clin Proc. 1988; 63: 1214-22.

Tirotoksikoza Birinci Basamakta Yaklaşım

Doç. Dr. Serpil SALMAN

Liv Hospital Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Vücutta tiroid hormonunun fazla miktarda olmasına tirotoksikoz adı verilir. Günlük pratikte her türlü tiroid hormon fazlalığı için hipertiroidi ifadesi kullanılmakta ise de, aslında bu tanım tiroid bezinden fazla hormon üretimi olan durumları ifade eder. Bununla birlikte, tirotoksikozluların çoğunluğunu hipertiroidi olguları oluşturur. Tirotoksikoza neden olan durumlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tanı

Tirotoksikoz tanısında anamnez, klinik bulgular ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi gerekir. Tablo 2'de tirotoksikozun klinik bulguları özetlenmiştir. Birçok hastada şikayetler çok belirgin değildir, özellikle yaşlı hastalarda silik olabilir. Hastaların önemli bir kısmında rutin sağlık taraması, preoperatif değer-

lendirme gibi nedenlerle ölçülen tiroid hormon düzeylerinin yüksek bulunması ile tanı konulmaktadır.

Tirotoksikoz şüphesinde 1. basamak hekimlikte öncelikle aşağıdakiler uygulanmalıdır;

- Temel testler serbest T4 (sT4), T3 ve TSH'dir (T3'ün total formunun tercih edilmesi önerilmektedir).
- TSH baskılı (<0.5 mIU/ml), ancak FT4 ve/veya T3 normal bulunmuşsa bu durum "subklinik hipertiroidi" olarak isimlendirilir. TSH düşük iken beraberinde T3 ve T4 hormonları artmış ise hastada "aşıkâr (klinik) hipertiroidi" vardır.
- Genellikle sT4 yükselmiş ise T3 de yüksektir, maliyet etkinliği bakımından biri tercih edilecekse sT4 bakılmalıdır. İstisnai olarak T3'ün tek başına yükseldiği durumlar olabilir (T3 toksikozu).
- T4 yüksek bulunmasına rağmen TSH normal ise, TSH salgılayan hipofiz adenomu (TSHoma), tiroid hormon direnci gibi durumlar akla gelmelidir. Bu durumda hasta iç hastalıkları veya tercihen endokrinoloji uzmanına yönlendirilmelidir.

Tablo 1: Tirotoksikoz nedenleri

Sık Nedenler

Hipertiroidi nedenli tirotoksikoz

Graves hastalığı

Nodüler guatr

• Toksik nodül

• Toksik multinodüler guatr

Hipertiroidi nedenli olmayan tirotoksikoz

İnflamatuvar hastalık

• Sessiz (ağrısız) tiroidit, postpartum tiroidit

• Subakut tiroidit

Tiroid kaynaklı olmayan hormon

• Dışarıdan hormon alımı

Seyrek Nedenler

TSH salgılayan hipofiz adenomu (TSHoma), trofoblastik tümör, hioeremezis gravidarum, gestasyonel tirotoksikoz, metastatik tiroid karsinomu, struma ovarii, ilaçla ilişkili hipertiroidi (interferon-alfa, amiodaron gibi iyot içeren ilaçlar, iyotlu kontrast maddeler), radyasyon tiroiditi, vb.

Tablo 2: Tirotoksikozun klinik belirti ve bulguları

Belirtiler	Bulgular
Sinirlilik	Hiperaktivite
Halsizlik	Hiperaktivite
Güçsüzlük	Taşikardi veya atriyal aritmi
Terlemede artış	Sistolik hipertansiyon
Sıcak intoleransı	Sıcak, nemli cilt
Tremor	Canlı bakış, kapak retraksiyonu
Hiperaktivite	Tremor
Çarpıntı	Hiperrefleksi
İştah değişimi (genellikle artışı)	Kas güçsüzlüğü
Kilo değişimi (genellikle kaybı)	
Yumuşak dışkılama	
Menstrüel düzensizlikler	

- Hasta boyunda hassasiyet, tiroid lojunda lokal veya yer değiştiren ağrı tarif ediyorsa subakut tiroidit bakımından lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP tetkiki yapılmalıdır. Subakut tiroidit ESR>100 mm/saat bulunabilen nadir durumlardandır.

Ayırıcı tanı

Anamnezde yakın zamanda iyotlu kontrast madde kullanılarak yapılmış olan işlemler (koroner anjiyografi, bilgisayarlı tomografi gibi) ve kullanılan ilaçların (replasman amaçlı tiroid hormon tedavisi, amiodaron, interferon) sorgulanması önemlidir. Son 1 yıl içinde doğum yapmış bir kadında postpartum tiroidit dikkate alınmalıdır.

Tiroid kanseri tedavisinde hastanın subklinik hipertiroidi olacak şekilde tiroid hormon replasmanı verilerek izlendiği unutulmamalıdır. Ülkemizde birçok tiroid kanseri hastasının sosyokültürel nedenlerle gerçek tanısını bilmediği, hekime bu konuda yeterli bilgi vermede eksiklikler olduğu bilinmeli, tiroid operasyonu sonrasında verilen ilaçla TSH baskılı (<0.1 mIU/L) bulunan bir hastada tanıdan emin olunmadan ilaç dozu azaltılmamalıdır.

Muayenede tiroid bezinin diffüz büyümüş olması Graves hastalığı veya sessiz tiroidit, hassas olması subakut tiroidit, ele nodül gelmesi nodüler guatr, oftalmopati varlığı (canlı bakış ve kapak retraksiyonu dışındaki göz bulguları) Graves lehine alınmalıdır.

Tiroid fonksiyon testleri (FT4, T3 ve TSH) tirotoksikozu gösteren bir hastada daha sonraki aşamada yapılacak testler tiroid otoantikörleri (öncelikle AntiTPO), nükleer tıp tetkikleri ve tiroid ultrasonografisidir;

Tiroid antikörünün pozitif olması Graves hastalığı lehinedir, AntiTPO (-) ise ve Graves şüphesi devam ediyorsa TSH reseptör antikörü bakılır.

Ayırıcı tanıda en önemli husus hipertiroidi nedeni olan ve olmayan tirotoksikozları birbirinden ayırmaktır. Bu ayırımı iyot uptake (veya Tc uptake) büyük yarar sağlar. Subakut tiroidit, eksojen tiroid hormon kullanımı gibi durumlarda düşük uptake, hipertiroidi nedeni (Graves, toksik nodül vb) durumlarda ise yüksek uptake saptanır. İyot uptake daha değerli ise de günlük pratikte çoğunlukla Tc uptake ve birlikte sintigrafi yapılmaktadır. Böylece, sadece tiroidin radyoaktif maddeyi yakalama miktarı değil, aynı zamanda bezin fonksiyonunun görüntülenmesi de sağlanır. Sintigrafi diffüz artmış tutulum gösteriyorsa Graves, nodüler tutulum gösteriyorsa toksik nodüler guatr tanısının konulmasını sağlar. Bahsi geçen hastalıklarda ilaç seçimi, seçilen ilaçla tedavi süreleri, hastayı kalıcı tedaviye yönlendirme, kalıcı tedavide yöntem seçimi gibi birçok faktör bakımından farklar olduğu için, başlangıçta ayırıcı tanının iyi yapılmış olması önem taşır. Antitiroid ilaçlar tanı netleşmeden başlanmamalıdır. Çünkü yüksek uptake'li tirotoksikozlarda antitiroid ilaç te-

davisi uptake'in azalmasına (daha doğru bir ifade ile düzelmesine) neden olur, bu koşullarda yapılacak tetkik hekimi yanıltabilir.

Subakut tiroidit ve sessiz tiroidit depolanmış tiroid hormonunun organdan aşırı salınımı, ardından çoğunlukla geçici, bazen kalıcı olabilen hipotiroidi tablolarının görüldüğü hastalıklardır. Postpartum tiroidit ise sessiz tiroiditle klinik ve patolojik olarak çok benzeyen, gebelikten sonra görülen bir durumdur. Günlük pratikte sıklıkla yapılan bir hata, subakut tiroidit olgularının akut süpüratif (infeksiyöz) tiroiditle karıştırılması ve bu hastalara antibiyotik tedavisi verilmesidir. Boyunda hassasiyet, lökosit/ESR/CRP yüksekliği her iki tabloda bulunur. Ancak, akut süpüratif tiroidit çok ağır ve nadir bir tablodur, genellikle tiroid fonksiyonları ve iyot uptake normaldir. Şüphe durumunda bakteriyel örnekleme için aspirasyon endikasyonu olmakla birlikte, hastada subakut tiroidit varsa, yapılan girişimin hastalığın alevlenmesine neden olacağı bilinmelidir.

Bir başka görüntüleme yöntemi olan ultrasonografi parenkim yapısının (Graves hastalığı, subakut/sessiz tiroidit) ve/veya nodüler guatr varlığının değerlendirilmesini sağlar. Ancak, ayırıcı tanı sağlamada her zaman yeterli olmaz, hatta tek başına kullanıldığında yanılgılar olabilir. Bunun nedenlerinden biri parenkim görüntüsünün tiroiditler arasında ayırım yapmada yetersiz kalmasıdır. Ayrıca, -incelemeyi yapan hekimin deneyimi ile de ilişkili olarak- otoimmün tiroid hastalığında (Graves, Hashimoto) parenkimdeki heterojen yapının oluşturduğu psödonodüller, yanlışlıkla nodül olarak rapor edilebilir. Daha önemli bir başka karmaşık durum ise ultrasonografide aynı hastada hem parenkimde heterojenite, hem de nodül bulunmasıdır. Böyle durumlarda hipertiroidinin aşırı parenkim aktivitesinden mi (Graves hastalığı), yoksa nodülden mi kaynaklandığını ayırt etmek mümkün olmaz. Sonuç olarak tirotoksikoz ayırıcı tanısında ultrasonografi nükleer tıp yöntemlerine yardımcı olarak kullanılabilir, alternatif olamaz.

Tirotoksikozda nadiren başvuru olan bir ayırıcı tanı testi de tiroglobulin düzeyidir. Hekim hastasının dışarıdan tiroid hormon alımını bildirmediğinden şüpheleniyorsa tiroglobulin ölçülür. Tiroglobulin düşük bulunuyorsa artmış tiroid hormon düzeylerinin endojen salınımına ait olmadığı, hastanın dışarıdan hormon aldığı düşünülmelidir.

Takip ve tedavi

Tüm hipertiroidi hastaları iyot kısıtlanarak takip edilmelidir. İyotlu tuz, kabuklu deniz ürünleri, iyot içeren vitamin karışım preparatları, zayıflama amaçlı alınan yosun tableti vb ürünler konusunda hasta uyarılmalıdır. Tomografi ve koroner anjiyografi gerekli ise mümkünse işlem ertelenmeli, mümkün değilse gereğinde antitiroid dozu artırılarak hasta yakından izlenmelidir. Graves hastaları, sigaranın oftalmopati riskini artırıcı etkisi hakkında uyarılmalıdır.

Subklinik hipertiroidi asemptomatik ise tedavisiz izlenebilir. TSH <0.1 mIU/L olanlarda ek olarak yaş >60, eşlik eden atriyal fibrilasyon varlığı (veya atriyal fibrilasyon riski), osteoporoz (veya osteopeni) varsa tedavi edilmelidir. TSH 0.1-0.5 ise hasta 3-6 aylık aralıklarla izlenir.

Aşkar hipertiroidide önce hasta antitiroid ilaç tedavisi ile ötiroid hale getirilir. Bu arada tedaviye beta bloker (propranolol) eklenmesi, semptomları düzeltmek bakımından büyük yarar sağlar. Ülkemizde antitiroid ilaç olarak metimazol (MMI) ve propiltiourasil (PTU) bulunmaktadır. MMI 10-40 mg/gün, PTU 100-300 mg/gün olmak üzere 2-3 doza bölünerek kullanılır. Daha güçlü etki ve daha az yan etki nedeni ile genel olarak MMI tercih edilir. Gebelikte ise (özellikle ilk 3 ayda) PTU tercih edilmelidir. Antitiroid ilaçların kaşıntı, artralji, gibi minör yan etkilerinin yanı sıra agranülositoz, toksik hepatit (PTU), kolestatik sarılık (MMI), vaskülit gibi nadir, ancak ciddi yan etkileri görülebilir. Bu nedenle hastalar boğaz ağrısı, ateş, sarılık, ciltte vaskülit ilişkili lezyonlarla ilgili olarak bilgilendirilmeli ve ciddi yan etki durumunda ilaç derhal kesilmelidir.

Graves hastalığı gibi remisyon şansı olan hastalarda uzun süreli (ortalama 1-1.5 yıl) antitiroid ilaç kullanımını tercih edilir, ilaç zaman içinde azaltılarak kesilir. Ancak %70'e varan nüks riski vardır. Toksik nodüler veya multinodüler guatrda, Graves hastalığı olup nüks gelişenlerde, ciddi yan etki nedeni ile ilaca devam edemeyecek hastalarda, nüks riskinin yüksek olduğu öngörülen hastalarda kalıcı tedaviler planlanmalıdır.

Kalıcı tedavi radyoaktif iyot tedavisi (RAI) veya cerrahi operasyondur. RAI tedavisi gebelik ve laktasyonda kontrendikedir. İleri oftalmopatisi olan Graves hastalığı, büyük guatr, eşlik eden malinite kuşkusu, bası belirtisi gibi durumlarda total tiroidektomi tercih edilmelidir. Öte yandan operasyonun risk getirdiği

yaşlı, kardiyak sorunu olan hastalar, kozmetik olarak operasyon nedbesinin istenmediği, küçük guatrlı hastalarda RAI daha iyi bir seçenek olabilir. Kalıcı tedavilerden hangisi seçilirse seçilsin, hastada yaşam boyu hipotiroidi beklendiği ve replasman ihtiyacının olacağı konusunda bilgilendirme yapılmalıdır. RAI tedavisine yanıtın tedaviden sonra en erken 2. ayda değerlendirilebileceği bilinmelidir.

Tirotoksikozun nedeni subakut tiroidit ise nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılır. Yüksek doz aspirin kullanımı eskisi kadar tercih edilmemektedir. Ağır vakalarda steroid tedavisi verilebilmektedir. Gerek subakut tiroidit, gerekse sessiz/postpartum tiroidit olgularında, propranolol 10-20 mg 4x1 ile semptomatik tedavi yapılabilir. Tiroidit olgularında antitiroid ilaçların yeri yoktur. Bu hastalar tirotoksikoz kliniğinin ardından geçici (ve bazen kalıcı) hipotiroidi periyodları yaşayacağı hakkında bilgilendirilmelidir.

Amiodaron tiroiditi, TSHoma, tiroid hormon rezistansı gibi nadir durumlar ileri uzmanlık alanıdır ve mutlaka endokrinolog tarafından izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu, 2012
2. Uysal AR, Ünsal Ç, Kebudi A. Tirotoksikozis ve hipertiroidizm. Kitap ismi: Tiroit. Editör: Adnan İşgör. Nobel Tıp Kitabevi. Sayfa 313-343, yıl 2013.
3. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2011 May-Jun;17(3):456-520.

Tiroid Nodüllü Hastada Ne Yapmalıyım?

Prof. Dr. Betül UĞUR ALTUN

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Tiroid bezi en büyük endokrin organdır. Beyinden sonra en çok kanlanan dokudur. Sağ ve sol loblardan oluşur. Sıklıkla her iki lobdan da köken almakla birlikte genellikle sol lobdan köken alan koni tarzında ve hyoid kemiğe kadar uzanabilen piramidal lob olarak adlandırılan bir üçüncü lob daha görülebilir. Bez difüzdür. Nodüllerin olması patolojiktir.

Guatr

Tiroid bezinin her nedenli büyümesine guatr denir. Fizik muayene veya görüntüleme yöntemleri ile saptanır (Tablo 1). Dikkatli tiroid muayenesi fizik muayenin vazgeçilmez parçası olmalıdır. İncelemeyle tiroid bezinin büyüklüğü, nodül varlığı, damar görünümü, operasyon izi gözlenir. Palpasyonla büyüme (diffüz ve nodüler) değerlendirilir. Kıvamı, yutkunmakla hareketi, alt kenarın incelenmesi de palpasyonla mümkündür. Oskültasyon üfürüm varlığını değerlendirmede sınırlı kullanılır.

Hastaya guatr tanısı sıklıkla fizik muayene ile konur ve diffüz guatr ve nodüler guatr olarak kabaca ikiye ayrılır. Nodüler guatr başlığı altındaki bilgiler yazımızda değerlendirilecektir.

Nodüler Guatra Yaklaşım

Tiroid işlev bozukluğu, malignite, otoimmünite veya tiroidit gibi nedenlerin olmadığı tiroid bezi içinde bir veya birkaç alanda aşırı büyüme ve yapısal / fonksiyonel değişim ile karakterize tiroid büyümesi durumu olarak tanımlanır.

Tablo 1: Guatr derecelemesi

0= guatr yok
1A= guatr boyun ekstansiyonda iken sadece palpasyonla var
1B= boyun ekstansiyonda iken görülür ve palpe edilir.
2= boyun normal konumda iken görülür
3 = 10 m'den görülür.

Etyoloji

Genetik faktörler, çevresel faktörler ve endojen faktörlerin (cinsiyet) hepsi nodül gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Nodüler guatrdan sorumlu genler henüz bilinmemektedir. Kadınlarda 5-10 kat daha sık saptanır. Monozigotik kadın ikizlerde endemik alanlarda %80, endemik olmayan alanlarda %40 nodüler guatr görülmektedir.

Epidemiyoloji

Endemik olarak özellikle iyot yetersizliği alanlarında görülür. %5'den daha fazla populasyonu kapsar. Palpasyonla kadında %10, erkekte %2 civarında saptanır. USG ile görülme sıklığı %50'nin üzerine çıkmaktadır. Sporadik olarak %5'den daha az populasyonu kapsar. Malignensi gelişme riski %3-5'dir.^{1,2}

İyot alımı yeterli olan alanlarda %1-2 görülür.

Nodüllerin %5'i sıcak, %85'i soğuk ve %10'u ılık nodül olarak saptanmaktadır.

Tek nodül veya multinodüler tiroid bezi oldukça sık görülmektedir. Postmortem çalışmalarda nodül sıklığı %30-60 olarak bulunmuş ve bunların %40'ı 2 cm üzerinde bulunmuştur.

Nodül görülme sıklığı yaşla artmaktadır.

Palpabl tiroid nodüllerinde %5'inden daha azı maligndir. Multinodüler tiroid %4, bunun %4'ünde malignensi görülürse tiroid kanseri sıklığı 160/100.000 olmalı ama genel populasyonda tiroid kanseri 5/100.000 (1/30 daha az). Büyük olasılıkla geri kalan hastalara tanı konulmamaktadır.

Nodüllerin %10-25'i solid ve kistik alanlar içeren miksnodüllerdir. İnce duvarlı pür kistik nodül çok nadirdir.¹

Patogenez

1. İyod yetersizliği

Multinodüler guatr gelişiminde en sık sorumlu tutulan etkidir. Dünya sağlık örgütü günlük iyot alımında en alt limiti 150 mikrog olarak belirlemiştir. İyod yetersizliği durumunda TSH artar ve tiroisit proliferasyonunu artırır.

syonu uyarılır. Çocukluk ve gençlik çağında bez diffüz olarak büyür. Hasta yaşlandıkça nodüller gelişim olur ve multinodüler guatr oluşur.¹⁻³

2. Eksternal radyasyon

Çocukluk çağındaki iyi tanımlanmış tiroid kanseri nedenidir. Radyasyondan en fazla 20-30 yıl sonra %40 hastada nodül geliştiği ve 1/3'den daha fazlasında da kanser geliştiği gözlenmiştir.

3. Diğer faktörler

İyod yetersizliği alanlarında olduğu gibi replasman yapılan alanlarda da multinodüler guatr %4-7 oranında bulunmuştur. TSH reseptörünün uzun dönem fazla uyarılmasına neden olan Hashimoto tiroiditinde, Graves hastalığında, nutrisyonel guatrojen alımında, aşırı kronik iyot alımında ve lityum kullanımında da nodül gelişimi bildirilmektedir.⁴⁻⁶

Tiroidde nodül varlığında, tüm endokrin bezlerdeki nodüller oluşumlarda olduğu gibi iki durumun varlığı araştırılmalıdır.⁵

- Nodüller tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açıyor mu?
- Nodüller malign mi?

A- Tiroid Nodüllerinin Fonksiyonel Değerlendirilmesi

Nodüler/multinodüler guatrda tiroid fonksiyon bozukluğu hipertiroidi kliniği ve laboratuvarı ile gelebilir ve toksik adenom, multitoksik adenom olarak isimlendirilir.

Toksik adenom (Plummer Hastalığı)

Subklinik hipertiroididen aşırı hipertiroidiye kadar değişken bir tablo gelişebilir. Farmakolojik dozlarda iyot alımı ile iyodun indüklediği hipertiroidi gelişebilir. Prevalansı yaşla ve iyot yetersizliği ile artar. İyot yetersizliği bölgelerindeki yaşlı kişilerde Graves hastalığından daha sık görülebilir.⁶⁻⁹

Kliniği diğer tüm tirotoksikozlara benzer. Laboratuvarında T₃ ve T₄ değişik derecelerde yüksek, TSH baskılıdır. Tüm tiroid antikorları negatiftir.

Tiroidin sintigrafik görüntülemesi ile tanı konur. Adenomun bulunduğu alanda fokal aktivite artışı, adenomun etrafında ve diğer tiroid lobunda aktivite azalması (Etraf doku süpresyonu terimi yaygın kullanılır) görülür.

Medikal tedaviyle nöksler sık görüldüğünden radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi tedavi sıklıkla gerekir.

İleri yaş, önemli komorbid durumların olması, daha önceden cerrahi girişim olması veya boyun ön tarafında skar dokusunun var olması, küçük guatr, yeterli RAİ tutulumunun olması, tiroidde deneyimli cerrahın olmaması durumunda RAİ tedavisi tercih edilmelidir. Boyunda bası bulgularının olması, ma-

lignensi şüphesi varlığı, tiroid dokusunun büyük olması substernal veya retrosternal büyümenin olması, düşük RAİ tutulumu ve tirotoksik durumun hızla düzeltilmesi gerekliliğinde cerrahi tedavi tercih edilmelidir.¹

Toksik Multinodüler Guatr

Birden fazla nodülün TSH'dan bağımsız olarak fazla hormon üretmesi durumudur. Sintigrafik olarak, tiroidde birden fazla nodül hiperaktif ve etraf doku buna bağlı olarak baskılanmıştır. Sintigrafide hipoaktif karakterde nodüllerin olması veya ultrasonda malignite şüphesi uyanması durumunda nodüller sitopatolojik olarak değerlendirilmelidir. Toksik multinodüler guatrda malignensi %3-9, nontoksik multinodüler guatrda malignensi %5-10 görülmektedir.

RAİ tedavisi veya tiroidektomi önerilen tedavidir. Uzun dönem düşük doz metimazol kullanımı da uygun vakalarda denenebilir. Tedavi seçiminde hastaya ait nedenler göz önünde bulundurulmalıdır (yaş, komorbiditeler, hastanın tercihi gibi). Tiroidektomi sonrası hastalığın tekrarlama oranı < %1, RAİ tedavisi sonrası ise hastalığın tekrarlama oranı %15-20 olasılıklıdır. Cerrahi tedavi ile nodüllerin bası bulguları tamamen ortadan kaldırılır. Operasyona hastanın iyi hazırlanması gerekmektedir.^{1,4,5,8-11}

B- Tiroid Nodüllerinin Sitolojik Değerlendirilmesi

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB)

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodüllerinin yapısının değerlendirilmesinde çok değerlidir. Duyarlılık ve özgüllüğü %95 civarındadır. Patolojiden gelen değerlendirmeye göre tedavi ve takip belirlenir. Merkezlerin hemen çoğu ortak sitopatolojik sınıflama kullanmaktadır.^{5,12-14} (Tablo 2).

- Yetersiz materyal (non-diagnostik sonuç)

Yeterli donanımı olan merkezlerde %15 civarındadır. Yetersiz materyal, iki ayrı lamda 6'dan az tiroisit grubu (10-20 hücre içeren) görülmesi durumu olarak tanımlanır. Biopsi tekrarlanmalıdır. Biyopsi ultrason eşliğinde yapılmalıdır.
- Benign sitoloji

%70 sitolojik tanı bu yöndedir. 3-6 ay arayla neoplastik olmayan iki sitoloji sonucu benign nodül için çok güçlü kanıt olarak kabul edilir. Çoğunlukla yeterli materyalin alındığı TİİAB'de yalancı negatiflik olasılığının çok düşük olması (%0-3) nedeniyle tekrar biopsi yapılmamaktadır. Sadece tiroid kanseri şüphesi yüksek hastada biyopsi yenilemesi önerilir. Yaymada aşırı kolloid madde varlığı, köpük makrofajlar ve lenfositler benign tanıyı destekler.
- Önemi belirsiz atipik foliküler lezyon / şüpheli foliküler neoplazi (AFLUS-atypia of undetermined

significance/follicular lesion of undetermined significance)

Tablo 2: Bethesda sistemine göre sitopatolojik sınıflandırma

1. Tanısal olmayan veya yetersiz materyal
a. Sadece kist sıvısı
b. Asellüler materyal
c. Diğer (yoğun kan elemanı varlığı, artefakt varlığı gibi)
2. Bening
a. Bening foliküler nodül (adenomatoid nodül, kolloid nodül)
b. Lenfositik (Hashimoto) tiroiditi (klinikle uyumlu olmalı)
c. Granulomatöz (subakut) tiroidit
3. Önemi belirlenemeyen atipi veya önemi belirlenemeyen foliküler lezyon
4. Foliküler neoplazi/ foliküler neoplazi şüphesi
5. Malignite şüphesi
a. Papiller karsinom şüphesi
b. Medüller karsinom şüphesi
c. Metastatik karsinom şüphesi
d. Lenfoma şüphesi
6. Malignite
a. Papiller tiroid karsinoma
b. Kötü diferansiye karsinoma
c. Medüller tiroid karsinoma
d. Andiferansiye (anaplastik) karsinoma
e. Skuamöz hücre karsinoma
f. Karışık özellikli karsinoma
g. Metastaz

Güçlü bening özellikler olmasına rağmen bazı bening olmayan özelliklerin birlikte bulunduğu ama alınan materyalin yeterli olduğu ara tanıdır. Bening foliküler hücrelerin olduğu ama seyrek kolloid varlığı ve hipersellüler kolloidden fakir foliküler hücrelerin varlığı gibi durumlarda kesin tanı konamayabilir. TİİAB tekrarlanması önerilir. Malignensi riski %5-15'tir.

d. Foliküler neoplazi/şüpheli foliküler neoplazi

Orta derece selülaritenin olduğu, kolloidden fakir veya kolloidin hiç görülmediği, mikrofoliküllerin veya trabeküler yapı gösteren foliküllerin belirgin olduğu yaymalar için bu tanı konulmaktadır. Foliküler adenom, foliküler karsinomdan ve Hurthle adenom, Hurthle karsinomdan ayırt edilemez. Biopsi tekrarının ek bir fayda sağlamadığı düşünülmektedir. Tanısal tiroidektomi bu vakalarda önerilmektedir. Vakaların çoğunda lob cerrahi olarak çıkarılır. Çoğu vaka hiperplastik nodül patolojisi ile rapor edilir. Malignite riski %15-30'dur.

e. Malignite şüphesi

%10 vakada sitoloji şüphelidir. Bulgular bening sitolojiden farklıdır ama kesin malign tanı da konulamamaktadır. Önerilen yaklaşım cerrahi tedavidir. Malignite riski %60-75'tir.

f. Malign sitoloji

%5 vakada sitoloji ile malign tanısı konur ve tiroidektomi önerilir. Malignite riski %97-99'tur (Tablo 3).

- Bir cm üzerindeki nodüllerden ve 1 cm'nin altındaki şüpheli nodüllerden TİİAB yapılmalıdır. Özellikle küçük nodüllerde biyopsi ultrason eşliğinde yapılmalıdır.^{5,13,15}
- İki veya üç yetersiz biyopsi gelmesi durumunda tanısal tiroidektomi önerilir.
- 2 cm üzerindeki nodüllerden çok alandan (2-4) örnek alınmalıdır. Mikrokalsifikasyonun

Tablo 3: Tiroid nodüllerinde iğne aspirasyon biopsisi ile alınan materyalin malign yönde sitolojik özellikleri

Papiller kanser	Foliküler ve Hurthle hücreli neoplaziler
• nükleer inklüzyonlar	• hipersellülarite
• nükleer parmaklaşmalar	• foliküler hücreler veya Hurthle hücreleri
• nükleer üst üste binme görüntüsü	• mikrofoliküller
• Psammoma cisimcikleri	• çok az miktarda serbest kolloid
• düzensiz kaba kolloid	
Medüller kanser	Anaplastik kanser
• ekzantrik iğsi tipte hücreler	• aşırı sellüler pleomorfizm
• pozitif kalsitonin boyası	• çok nükleuslu hücreler
• amiloid varlığı	• dev hücreler
• intranükleer inklüzyonlar	
Tiroid lenfoması	
• lenfoid hücrelerde monomorfik patern	

Tablo 4: USG'de nodülün değerlendirilmesi

Benign USG bulguları	Malign USG bulguları
Hiperekojenite	Hipoekojenite
Kaba kalsifikasyon, yumurta kabuğu kalsifikasyonu	Mikrokalsifikasyon
İyi sınırlı ve düzenli kenarlar	Düzensiz kenarlar
Özellikle hipoekojen ince halo	Halo yokluğu
Periferel vaskülarite	İntranodüler vaskülarite

(pункtat kalsifikasyon, noktasal kalsifikasyon) yoğun olduğu veya mikrokalsifikasyona yakın alanlardan, doppler ile vaskülaritenin arttığı alanlardan örnek alınmalıdır.

- Makrokalsifikasyon ise benign lezyon lehine bir görüntüdür. 2-3 mm boyutunda ve ultrasonografik olarak kuyruk oluşturan gerçek kalsifikasyondur. Bir önceki biyopsinin sekeli de olabilir. Santralde makrokalsifikasyon, periferde mikrokalsifikasyon varlığı kuvvetli malignite destekleyicisidir.
- Nodül özelliklerini araştırmada öncelikler: $I^{123} > I^{131} > Tc\ 99m$ şeklinde kabul görmektedir.
- Hipoekoik, solid ve mikrokalsifikasyon varlığında malignensi riski 30 kat artmaktadır. Yumurta kabuğu kalsifikasyonu, kaba kalsifikasyon benign olarak değerlendirilmektedir. Santral vasküler noktalama da malignensi lehine USG bulgusudur.

Gerçekte nodül olmadığı halde nodül olarak değerlendirilen yapılar da bulunmaktadır. Psödonodüller, paratiroid bezi, lenfadenopati, tiroglossal kanal kistleri, brankial yarı kistleri, kistik higromalar, arteriovenöz malformasyonlar, ektoptik tiroid dokusu, lipomalar, sebace kistler tiroid nodülü olarak rapor edilebilirler.

Nodüler guatrda kanser şüphesi

1. Yüksek şüphesi

- ailede medüller tiroid kanseri veya MEN hikayesi varlığı
- hızlı tümör büyümesi (özellikle T4 tedavisi altında iken)
6 ay içinde USG ile %20'den fazla büyüme hızlı büyüme olarak tanımlanmıştır.
- çok sert nodül
- etrafındaki yapılara fiksasyon
- vokal kord paralizisi
- bölgesel lenfadenopati
- uzak metastaz

2. Orta dereceli şüphesi

- – 25 yaş altı, 60 yaş üstü
- – erkek seks
- soliter nodül

- baş ve boyun ışınlanması
- şüpheli fiksasyon ve sertlik
- 4 cm üzerinde nodül ve kistik yapı içermesi
- kompresyon bulguları: disfaji, disfoni, horlama, dispne, öksürük

Uyarılar

- İğne aspirasyon biyopsisi ile foliküler ve Hürthle hücreli neoplazma tanısı olan hastalarda önemli bir ayrıcalık bulunmaktadır. İğne aspirasyonu hatta intraoperatif frozen sonuçları ile kesin malign-benign ayırımı yapılamayacağı için bu kitleler total olarak çıkarılmalıdır. Fakat sonuç %80-85 benign olarak gelir.
- Multinodüler guatrda kanser sıklıkla unifokaldır (%61). Kanser dominant nodülde olma olasılığı %71 olarak belirlenmektedir. Sadece dominant nodülden (en geniş nodül) biyopsi alınması ile %29 tiroid kanseri atlanmıştır olur.
- Nodülün boyut ve yapısal özelliklerini değerlendirmede ultrasonografi değerlidir.
- Tiroid nodülünün değerlendirilmesinde sintigrafi kullanımı sınırlıdır. Tiroid sintigrafisinin her nodüllü vakadan istenmesi önerilmemektedir. Amerikan Tiroid Birliği (ATA) 1.5 cm'den büyük ve TSH'sı baskılanmış olanlarda sintigrafi yapılmasını önerir. TİİAB'de foliküler hücre gelen hastalarda sintigrafide sıcak nodülün olması takip lehine, soğuk nodül oluşu ise cerrahi tedavi lehine kullanılabilir.

Nodülün değerlendirme süresi^{5,16-18}

- Primer koruma sahasında nodülün takibi
Guatr ve nodül hikayesi yıllar içinde değişmeyen, tiroid kanseri gelişimi riski taşımayan 1 cm'den küçük, nonpalpabl asemptomatik nodül takibi
- Acil olmadan yönlendirilecek hastalar
Anormal tiroid fonksiyon testi olan nodüller
Kistik tiroid nodülünde ani başlayan ağrı
- Acil olarak (2 hafta içinde) yönlendirilmesi gereken hastalar
Açıklanamayan guatr ile ilişkili ses kısıklığı ve nefes darlığı
Çocukta tiroid nodülü

Tiroid şişliği ile birlikte servikal lenf nodülü büyüklüğü

Ağrısız ve haftalar içinde hızla büyüyen tiroid bezi

- Çok acil olarak (aynı gün) yönlendirilmesi gereken hastalar

Tiroid büyümesi ile ilişkilendirilen stridor

Benign nodüllerin tedavisi^{4,5,13}

1. Cerrahi

Büyük ve intratorasik guatr varlığında, hızlı büyüyen nodüllerde ve kardiak sorun yok ise cerrahi düşünülmelidir.

2. İyot replasmanı

İyot yetersizliği alanlarında, genç hastalarda, otonom nodülü olmayan hastalarda ve otoimmün tiroid hastalığı laboratuvarı olmayan hastalarda kullanılabilir. İyodun otoimmunitiyi uyarıcı etkisi, otonom nodülü toksik nodül haline getirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

3. Levotiroksin ile TSH baskılanması

Çok tartışmalı bir konudur. Bu tedavinin verilip verilmeyeceği veya hangi hasta gruplarına verileceği uzun dönem tartışılmıştır. Verilmesi önerilmeyen hasta grupları iyi tanımlanmıştır. 60 yaş üstü hastalar, postmenopozal kadınlar, kardiak problemi (aritmî, kalp yetersizliği gibi) olanlar, osteoporozu olanlara önerilmez. 60 yaş altında, premenopozal kadınlarda, 1-1.5 cm altında küçük nodülü olanlarda, solid nodülü olanlarda, biopside abondan kolloidi olanlarda TSH baskılanması 0.1-0.4 mikroIU/ml arasında tutulacak şekilde 6 ay kullanılabilir. Nodül boyutunda küçülme yönünde değişikliğin olmaması durumunda tedaviye devam edilmez.

4. Radyoaktif ¹³¹I tedavisi

Toksik nodüllerde, yaşlı hastalarda nontoksik nodüllerde, kardiak sorunu olan nontoksik nodüllerde kullanılabilir.

5. Perkutan etanol enjeksiyonu

Semptomatik tekrarlayıcı kistik nodüllerde kullanılabilir. Çok ağrılı bir invazif uygulama olduğu akıldta tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Uğur-Altun B. Endokrinolojide Tiroid Bezi. Endokrinolojide Temel ve Klinik Bilgiler 2013, Nobel Tıp Kitabevleri Bölüm 2, 53-142.
2. Kim P. Thyroid Hormone Formation. In: Endocrinology. DeGroot LJ, Jameson JL (Eds). Elsevier Saunders 2006, 5th ed, Ch 93,1823-1836.
3. Dumont JE, Maunhau C, Christophe D et al. Thyroid Regulatory Factors In: Endocrinology. DeGroot LJ, Jameson JL (Eds). Elsevier Saunders 2006, 5th ed, Ch 94,1837-1860.
4. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The Thyroid Gland. 9th ed. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds). Williams Textbook of Endocrinology 1998, W.B. Saunders Company, Ch 11, 389-515.
5. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines. Thyroid 2009;19: 1167-1214.
6. Chiovato, L, Latrofa, F, Braverman LE et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. Ann Intern Med 2003; 139:346-351.
7. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004 Jan 14;291(2):228-38.
8. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. Endocrinol Metab Clin N Am 2007; 36: 595-615.
9. Nayak B, Hodak SP. Hyperthyroidism. Endocrinol Metab Clin N Am 2007; 36: 617-656.
10. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract. 2011;17: 457-518.
11. Braga-Basaria M, Basaria S. Marine-Lenhart Syndrome. Thyroid 2003; 13: 991.
12. International Agency for Research on Cancer (IARC). Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs, WHO Classification of Tumours, Edited by DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU and Eng C, IARC Pres, Volume 8, Lyon, 2004.
13. Filetti S, Durante C, Torlontano M. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. Nat Clin Prac Endocrinol Metab 2006;2: 384-394.
14. Mazzaferri EL. An Overview of the Management of Thyroid Cancer. Practical Management of Thyroid Cancer. Mazzaferri EL, Harmer C, Mallick UK, Kendal-Taylor P (Eds). Springer, Germany. 2006: 1-28.
15. McDougall IR. Management of Thyroid Cancer and Related Nodular Disease. Medullary Cancer. Springer-Verlag London Limited 2006; 337-363.
16. Shapiro B, Freitas J, Gross M. Follow-up of Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid Cancer. Biersack HJ, Grünwald F (Eds). Springer, Germany. 2005: 119-216.
17. Wiersinga WM. Thyroid Cancer and the Endocrinologist. Practical Management of Thyroid Cancer. Mazzaferri EL, Harmer C, Mallick UK, Kendal-Taylor P (Eds). Springer, Germany. 2006. 109-121.
18. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. Basic and Clinical Endocrinology. Greenspan FS, Gardner DG (Eds). McGraw-Hill Companies 2007;209-267.

Subklinik Troid Hastalıkları-1

Subklinik Hipertiroidi

Dr. Hülya İLİKSU GÖZÜ, Dr. Serhat ÖZÇELİK

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Serum serbest tiroksin (sT4) ve triiyodotironin (sT3) düzeylerinin normal olmasına karşın, TSH düzeyinin düşük olması (TSH <0.5 mIU/L) ile karakterize bir klinik tablodur. Subklinik hipertiroidi bir laboratuvar tanıdır. Hastaların çoğu asemptomatik olup, nadiren hipertiroidiye ait belirti ve bulgular görülür.¹⁻⁶

Serum TSH düzeyinin ölçümü tiroid disfonksiyonun en duyarlı göstergesidir. Serum serbet T3 ve T4 düzeylerindeki küçük artışlar, TSH düzeyinde büyük değişikliklere neden olmaktadır.⁷

Subklinik hipertiroidi serum TSH düzeylerine göre iki gruba ayrılır. Hastalığın takip ve tedavisi açısından, bu iki klinik durumun ayırt edilmesi önemli olmaktadır.

Subklinik hipertiroidi TSH düzeylerine göre;

1. Derece Subklinik Hipertiroidi: TSH: 0.1-0.4mIU/L
TSH düzeyi düşük, ama tayin edilebilir düzeyde.
2. Derece Subklinik Hipertiroidi: TSH <0.1mIU/L
TSH tayin edilemez düzeyde.

olmak üzere iki gruba ayrılır.^{4-6, 8, 9}

Subklinik hipertiroidi etyolojiye göre ise,

1. Ekzojen Subklinik Hipertiroidi: Subklinik hipertiroidinin en sık sebebi iatrojenik olup; hipotiroid hastalarda replasman tedavisinin fazla verilmesi veya supresyon tedavisi sırasında tiroid hormonu kullanılması ile olur. Tiroid hormon replasmanı alan hastaların yaklaşık yüzde 20-40'ında serum TSH düzeyleri düşük saptanmıştır.^{2, 4, 10-12}
2. Endojen Subklinik Hipertiroidi
 - Graves
 - Otonom tiroidnodül
 - Multinodüler guatr
 - Tiroidit

olmak üzere iki gruba ayrılır.^{2, 4-6, 8, 10}

Endojen subklinik hipertiroidi %0.7-9 sıklıkta saptanır.⁴ En sık rastlanan sebep toksik adenom ve multinodüler guatrdır. Ellibeş yaş üstü multinodüler guatra bağlı hipertiroidilerin yüzde 57'si subklinik olarak seyrederken, graves' hastalığına bağlı olanların sadece yüzde 6'sı subklinik olarak bulunmuş.¹³

Başka bir çalışmada multinodüler guatrı olan hastaların %22'sinde subklinik hipertiroidi saptanırken, bunların da %28'inde görüntüleme otonomi tespit edilmiştir.¹⁴ Subklinik hipertiroidi ayrıca tiroiditi olan hastalarda da gözlenebilir.¹⁵

Subklinik hipertiroidi nedenleri aşikarhipertiroidi ile benzerdir.

Radyoaktif iyot tutulumlarına göre ise subklinik hipertiroidler;¹

I. Radyoaktif İyot Tutulumu Yüksek Seyreden Hipertiroidiler

- Otoimmün Tiroid Hastalıkları
 - Graves' hastalığı
 - Marine-Lenhart Sendromu
 - Hashitoksikozis
- Otonomi kazanmış tiroid dokusu
 - Toksik adenom
 - Toksik multinodüler guatr
- TSH-bağımlı hipertiroidizm
 - TSH-salgılayan hipofizer adenom
 - Neoplastik olmayan TSH-bağımlı hipertiroidizm
- Human koriogonadotropin-bağımlı hipertiroidizm
 - Hiperemesis gravidarum
 - Trofoblastik hastalık

II. Radyoaktif İyot Tutulumu Düşük Seyreden Hipertiroidiler

- Tiroidit
 - Subakutgranulomatöz (de Quervain's) tiroidit

Subakut lenfositik tiroidit (ağrısız, sessiz)

Postpartumtiroidit

- İatrojenik nedenler
 - Aşırı replasman tedavisi
 - Supresyon tedavisi
 - Faktitioushipertiroidi
- Ektopikhipertiroidizm
 - Strumaovarii
 - Metastatikfollikülertiroid kanseri

Subklinik hipertiroidin, geçici TSH supresyonu yapan diğer hastalıklardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Subakut, sessiz veya postpartum tiroiditte geçici TSH supresyonu görülebilir. Tiroid dışı hastalıklarda(ötiroid hasta sendromu) da TSH genellikle suprese olmaktadır. Hipofizer veya hipotalamik hastalıklarda, ötiroid hasta sendromunda olduğu gibi tiroid hormonları düşük, TSH genellikle düşük saptanabilmektedir.^{6, 8}

Düşük TSH varlığında hastalar ilaç kullanımı (dopamine, glukokortikoid, iyot kullanımı ve radyoaktif kontrast madde) konusunda sorgulanmalıdır.^{6, 8, 10, 16}

Tiroid hormon klirensinde veya hipofizer ayarda azalma nedeni ile, ileri yaş grubu hastalarda TSH düşük saptanabilir.⁸

Genel popülasyonda subklinik hipertiroidi, %0.7-12.4 arasında görülmektedir.¹⁷ Endojen subklinik hipertiroidi yaşlılarda ve kadınlarda daha sık olup, T4 replasmanı yapılan hastaların %10-30'unda subklinik hipertiroidi görülmüştür.⁶

Subklinik Hipertiroidi Prevalansı Değişkenlik Gösterir.

Subklinik hipertiroidi prevalansı, ölçüm yöntemlerine ve TSH'nın tanımlanmış alt sınırına göre farklılık göstermektedir. TSH'nın alt sınırının <0.5 mIU/L olarak alındığı Whickham çalışmasında kadınlarda subklinik hipertiroidi %10 olarak tespit edilirken, erkeklerde saptanmamıştır.¹⁸ TSH'nın alt sınırının <0.3 mIU/L olarak alındığı Colorado çalışmasında, subklinik hipertiroidi sıklığı 25.334 hastada %0.9 olarak saptanmıştır.¹¹ TSH'nın alt sınırının < 0.1 mIU/L olarak alındığı, ABD'de yapılmış başka bir çalışmada ise, 55 yaş üstü hastalarda sıklık %2.5 olarak tespit edilmiş olup, bunların 2/3'ü tiroid hormon kullanımına bağlı ekzojen subklinik hipertiroid grubu oluşturmuştur.¹⁹

Subklinik hipertiroidi prevalansı diyet ile alınan iyot düzeyine görede farklılık göstermektedir. İyot eksikliği olan bölgelerde yapılmış çalışmalarda, TSH'nın alt sınırının <0.3 mIU/L olarak alındığında sıklık %11.3 iken, alt sınır 0.1 mIU/L 'e indirildiğinde sıklık %1.8 olarak saptanmıştır.²⁰

Subklinik hipertiroidi sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Pescopagano çalışmasında %6.4 olan sıklık, 75 yaş sonrası %15.4 olarak saptanmıştır.²¹

Subklinik Hipertiroidi Kendiliğinden Düzeli mi?

Başlangıç serum TSH düzeyi ve etyolojiye göre, subklinik hipertiroidinin seyri değişkenlik gösterir. Subklinik hipertiroid olan hastalar, 1-4 yıl boyunca izlendiklerinde, %1-5/yıl'i aşikar hipertiroidiye ilerler. Geri kalanı subklinik hipertiroidi olarak kalır yada kendiliğinden düzelir.⁶

Subklinik Hipertiroidinin Seyri Bazı Değişkenlere Bağlıdır.

1. Başlangıç TSH düzeyi

Başlangıç serum TSH düzeyi çokdüşük olanlarda aşikar hipertiroidiye ilerleyiş daha yüksek oranda olur. Serum TSH<0.1 mIU/L olan 60 yaş üstü 33 hasta, 4 yıl boyunca izlenmiş ve %4.1 oranında aşikar hipertiroidiye ilerleyiş saptanmıştır.²²

2. Etiyoloji

Subklinik hipertiroidinin seyri etyolojiye bağlı olarak da değişkenlik gösterir. Gravese bağlı subklinik hipertiroidi çoğunlukla geri dönüşümlü olmasına rağmen, multinoduler guatra bağlı subklinik hipertiroidide geriye dönüşüm nadirdir. Buna karşın aşikar hipertiroidiye ilerleyiş Gravese bağlı subklinik hipertiroidi de daha sık oranda görülür.⁶ Subklinik hipertiroidi olan otonom fonksiyone tiroid nodüllü 159 hasta 6 yıl boyunca izlendiğinde, 14'ünün aşikar hipertiroidi olduğu saptanmıştır. Büyük tiroid nodülü olan hastalarda aşikar hipertiroid daha yüksek oranda saptanmıştır.²³ Başka bir çalışmada da subklinik Graves olan yedi hastanın beşinde serum TSH 'nın normale geldiği, multinodular guatr olan dokuz hastanın hiçbirinde TSH düzeylerinin normale gelmediği gösterilmiştir. Aşikarhipertiroidi Graves hastalarının sadece birinde saptanırken, multinodüler guatrı olan dokuz hastanın hiç birinde saptanmamıştır.²⁴

Bundan dolayı serum TSH düzeyi düzenli aralıklarla takip edilmelidir.

Subklinik hipertiroidi tedavisi tirotoksikozun klinik semptomlarına göre tayin edilmelidir. Aşikar hipertiroidi de olduğu gibi hastanın yaşam kalitesi ile birlikte semptom ve bulguları değerlendirilmelidir.

İskelet ve kardiyovasküler sistem subklinik hipertiroididen en çok etkilenen organlardır. Ayrıca diğer sistemlerde de bozukluklar bildirilmiştir.

Subklinik Hipertiroidi ve Kardiyovasküler Risk

TSH supresyonu doku tirotoksikozun ilk göstergesidir. Bundan dolayı benign ve malign tiroid hastalıklarının tedavisinde kullanılan T4 dozunun belirlenmesi, kardiyovasküler riskin önlenmesi açısından çok önemlidir.⁶

Atrial aritmiler aşikar hipertiroidin en sık rastlanan komplikasyonlarıdır.^{2-6,8-10} Bu durum tiroid hormonun kalp üzerindeki elektrofizyolojik etkisi

sonucu ortaya çıkar. T3 sistolik depolarizasyon ve diastolik repolarizasyon hızını artırırken, aksiyon potansiyel hızını ve atrial miyokardın refrakter süresini, atrial/ventriküler nodal refrakter süresini kısaltır.⁶ Uzun süreli T4 supresyon tedavisi ile ortalama kalp hızının arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{2-6, 8-10} Atrial fibrilasyon için eşik değeri yaşla beraber düşer. Genç ve orta yaşlı hasta grubunda atrial erken vuru görülmesi sık değildir. Ancak yaşlı hastalarda atrial erken vuru sık görülür.²⁵⁻²⁷ İleri yaş grubunda hastalarda sık görülen iskemik ve dejeneratif kalp hastalıkları atrial fibrilasyonun daha sık görülmesine neden olur.

Bundan dolayı T4 supresyon tedavisi öncesi standart ECG kullanılarak atrial fibrilasyon için yüksek riskli hastalar belirlenmelidir.²⁸ Atrial fibrilasyon için yüksek risk;

- Kısa PR aralığı,
- Maksimum P dalga süresinin yüksek olması
- Maksimum P dalga dağılımının yüksek olması ile saptanır.

Artmış kardiyak yük kalbin morfoloji ve fonksiyonunu etkileyerek, hipertrofiye neden olur. Subklinik hipertiroid hastalarda sol ventrikül kas indeksi, interventriküler septum kalınlığı ve sol ventrikül arka duvar kalınlığının artmış olduğu gösterilmiştir.²⁹⁻³⁶ Bu hastalarda artmış sol ventrikül kas indeksi diastolik disfonksiyona ve ortalama kan basıncında artışa neden olur. Aynı zamanda uzun süreli TSH supresif tedavi alanlarda, egzersiz sırasında ejeksiyon fraksiyon düşerek, egzersiz toleransı da düşer.^{6, 10}

Ekzojen subklinik hipertiroidi de, kardiyak yan etkiler için belirlenmiş TSH alt değeri varmı?

TSH supresyonu azaldıkça, ekokardiografik ve ergometrik parametrelerin düzeldiği gösterilmiştir. Sistolik indekslerde ve sol ventrikül kas indeksinde düzelleme saptanırken, diastolik fonksiyonlarda değişme gözlenmez.³⁰ Sol ventrikül kas indeksi ve izovolumetrik relaksasyon süresi ileri derecede TSH supresyonu yapılan grupta, hafif derecede TSH supresyonu yapılan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Kalp hızı ve ortalama kan basıncında ileri derecede TSH supresif grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.³⁴ Buna rağmen hafif derecede TSH supresif grup kontrollerle karşılaştırıldığında, sol ventrikül kas indeksi, izovolumetrik relaksasyon süresinin artmış olduğu ve egzersiz toleransının azaldığı tespit edilmiştir.⁶

Her ne kadar TSH supresyonu belirginleştikçe kardiyak yan etkiler artsada, hafif derecede TSH supresyonu (0.1-0.4mIU/L) bile, kardiyak yan etkilerin oluşmasına neden olabilir.^{6, 10}

Endojen subklinik hipertiroidi de ekzojen nedenlerde olduğu gibi benzer kardiyak yan etkiler görülmektedir.³⁷⁻⁴¹ Kardiyak yan etki sıklığı ile, TSH dü-

zeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. TSH'nın tayin edilemez düzeyde düştüğü durumlarda, ortalama kalp hızı artarken, atrial ve ventriküler erken vuru sıklığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.³⁷ Buna karşın TSH'nın hafif derecede suprese olduğu durumlarda, endojen subklinik hipertiroidi ve kontrol grupları arasında ortalama kalp hızı ve erken vuru sıklığı açısından anlamlı farklılık göstermemiştir.⁴⁰ Kalp hızı değişkenliğinin azalması kardiyak olaylar açısından bir risk faktörü olup, kardiyak vagal kontrolün azalması ile ilişkili bir komplikasyondur. Endojen subklinik hipertiroid hastalarda kardiyak vagal kontrolün azalması ile ilişkili kalp hızı değişkenliğinde bozulduğu gösterilmiştir.³⁹

Subklinik hipertiroid hastalar kontroller ile karşılaştırıldığında, karotid arter intima media kalınlığının arttığı gösterilmiştir.⁴² Düşük TSH artmış fibrinojen ve faktör X aktivitesi için bağımsız bir risk faktörüdür.^{43, 44} Bundan dolayı atrial fibrilasyonu olan subklinik hipertiroidi hastalarda emboli riski açısından ayrıca değerlendirilmelidir.⁶

Subklinik Hipertiroidi, Artmış Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve Kardiyovasküler Mortalite

Subklinik hipertiroid olan yirmisekiz hastanın 12 yıllık izlemlerinde mortalite ve morbiditede artış görülmemiştir.⁴⁵ Başka bir çalışmada, subklinik hipertiroidi olan 40 hasta 12 yıl boyunca izlenmiş ve 11 (%28)'inde atrial fibrilasyon saptanırken, kontrol grubunun 4 (%10)'ünde atrial fibrilasyon tespit edilmiştir. TSH 0.1'in altında olan hastalarda AF riski 2.8 kat artmıştır.⁴⁶

Başka bir çalışmada da 60 yaş üstü 2007 hasta, 10 yıl boyunca izlenmiş. Diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra atrial fibrilasyon rölatif risk TSH ileri derecede düşük olanlarda 3.1 iken, hafif düşük olanlarda 1.6 olarak saptanmış. Ancak 10 yıllık takiplerde subklinik hipertiroid ile ilişkili artmış mortalite bulunmamıştır.²⁶ Cappola ve ark. yaptığı çalışmada ise, 496 hasta onüç yıl boyunca izlenmiş ve atrial fibrilasyon riski subklinik hipertiroid olan grupta, kontrollere oranla anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Mortalite subklinik hipertiroid olan grupta anlamlı olarak yüksek saptanırken, yaş ve cinsiyet faktörü düzeltikten sonra, mortalitede artış saptanmamıştır.²⁵ Başka bir çalışmada 60 yaş ve üstü 1191 kişide tüm nedenlere bağlı mortalite 2, 3, 4 ve 5. yıllarda artmış olarak saptanmıştır. Ancak çalışma sonunda anlamlı fark gözlenmemiştir.⁴⁷ Subklinik hipertiroidi atriyal fibrilasyon riskini artırırken, kardiyovasküler veya diğer sebeplere bağlı mortalite de artışa yol açmamaktadır. Ancak yaşlı ve atrial fibrilasyonu olan hastalarda uzun dönemde kardiyovasküler mortaliteyi artırabilirler.⁴

Subklinik Hipertiroidi ve Kemik

Tiroid hormonu direkt olarak kemik rezorpsiyonunu uyarır ve kemiğin yeniden yapılandırmasını

hızlandırarak, negatif kalsiyum dengesi ve kemik kaybına neden olur.^{6, 10} Bundan dolayı aşikar hipertiroidi osteoporosis ve kırık için önemli bir risk faktörüdür. Kemik mineral metabolizması ürünlerinden; serum osteokalsin ve karboksyl-terminal-1 telopeptid, idrar pyridoline kros link ve hidroksiprolinin arttığı postmenapozal subklinik hipertiroid hastalarda gösterilmiştir.^{6, 10, 48, 49}

Premenapozal kadın ve erkeklerde T4 supresyon tedavisi kemik mineral yoğunluğunu etkilemezken, postmenapozal kadınlarda T4 tedavisi kemik yıkımını artırmaktadır. Ekzojen subklinik hipertiroidi ile ilişkili 54 çalışmanın ele alındığı bir meta-analiz çalışmada, T4 supresyon tedavisinin premenapozal ve postmenapozal kadınlarda kemik üzerine etkisine bakılmış ve premenapozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunda herhangi bir değişiklik saptanmaz iken, postmenapozal kadınlarda %0.77-1.39/yılkemik kaybına neden olduğu gösterilmiştir.⁵⁰ T4 supresyon tedavisi ile kortikal kemikler trabeküler kemikten daha fazla oranda etkilenir.^{10, 50}

Ekzojen subklinik hipertiroidide olduğu gibi, endojen subklinik hipertiroidide premenapozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunda değişiklik saptanmazken, postmenapozal kadınlarda özellikle kortikal kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir.⁵¹⁻⁵³ Ancak endojen subklinik hipertiroidin kemik üzerine etkisi, hastalığın süresi ve diğer risk faktörlerin varlığına göre değişiklik gösterir.

Endojen veya ekzojen subklinik hipertiroidin kemik kırıkları üzerine etkisini gösteren çalışmalar tartışmalıdır. Altmışbeş yaşın üzerindeki kadınlarda yapılan bir çalışmada TSH düzeyi normal olan kadınlarda kırık oranları %0,9 iken, TSH düzeyi düşük olan kadınlarda %2,5 bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.⁵⁴ Ekzojen subklinik hipertiroidi tanısı almış 686 kadın 4 yıl boyunca izlendiğinde vertebral kırık riskinin 4 kat arttığı, kalça kırık riskinin ise 3 kat arttığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada sT3 ve sT4 ile ilgili kayıt bulunmamıştır.⁵⁵

Diğer Klinik Sonuçlar

Subklinik hipertiroidi anksiyete ve depresyon sıklığı arasında genel bir ortak görüş yoktur.

Subklinik hipertioridi demans ve Alzheimer riskini artırmaktadır. Rotterdam çalışmasında endojen subklinik hipertiroidli, 55 yaş üstü, 1846 hasta, 2-4 yıl boyunca izlenmiş demans riskinin 3 kat arttığı, Alzheimer hastalık riskinin 3.5 kat arttığı gösterilmiş olup, bu risk anti-thyroid antikor pozitif olanlarda daha yüksek saptanmıştır.⁵⁶ Ancak diğer çalışmalarda da subklinik hipertiroidi ve depresyon, anksiyete ve kognitif bozukluklar arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır.⁵⁷

Subklinik Hipertiroidide Tanı ve Tedavi Yaklaşımı

Ekzojen Subklinik Hipertiroidi

Benign ve malign tiroid hastalıkların tedavisinde en uygun TSH ne olmalıdır?

Hipotiroid hastalarda, T4 replasman tedavisi ile TSH normal aralıklarda tutulmalı, suprese edilmemelidir.⁶

Toksik olmayan soliter tiroid nodüllerinde, T4 supresyon tedavisinin yararı tartışmalıdır. Diyet ile yeterli iyot alınan bölgelerde, benign tiroid nodüller için rutin supresyon tedavisi önerilmez. Meta-analiz sonuçlarına göre, serum TSH seviyesini subnormal seviyede baskılayan tiroid hormon tedavisinin, özellikle iyottan fakir diyetle beslenen bölgelerde, nodül boyutunu azaltmada ve yeni nodül oluşumunu engellemede kullanılabileceğini göstermektedir.^{58, 59} Düşük-sınırdaki iyot alımı olan bölgelerde ATA ve ETA'nın bazı üyeleri supresyon tedavisi önerirken, Latin Amerika Tiroid Birliği supresyon tedavisini daha az önermektedir. Tiroid nodüllerinin supresyon tedavisinde TSH hedefi, çok açık değildir. Bir çalışmada TSH<0.1 mIU/L olduğunda tiroid nodüllerinde regresyon olduğu bulunmuşken,⁵⁹ diğer bir çalışmada TSH değerleri 0.4-0.6 mIU/L olduğu durumlardaki başarı oranı, <0.01 mIU/L olduğundaki kadar efektif bulunmuştur.⁶⁰ Bu yüzden benign tiroid nodülü olan hastalarda TSH'yı 0.1 mIU/L altında tutmak gereksiz olup, 0.1-0.4 mIU/L arasında tutmak yeterli ve güvenilir olacaktır.⁶¹

Diferensiyel tiroid kanserlerinde, T4 tedavisi ile TSH supresyonu sağlanırken, rekürenslerin önlenmesi amaçlanır.⁶² Bunun ötesinde serum TSH düzeyi ile rekürens ve mortalite arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir.⁶³ Yüksek riskli hastalarda TSH <0.1 mU /L tutulması yarar sağlarken, düşük riskli hastalarda ek bir yarar sağlanamamıştır. Bundan dolayı, düşük riskli hastalarda TSH 0.1-0.5 mU /L tutulması, yüksek riskli hastalarda ise TSH <0.1 altında olması önerilmektedir.⁶⁴

Supresyon tedavisi ile adrenerjik hiperaktivitesi olan hastalarda beta bloker tedavisi düşünülebilir. Uzun süreli supresyon tedavisi verilen postmenapozal kadınlarda kalsiyum ile beraber kemik anti-rezortatif tedavi verilmesi önerilmektedir.^{4-6, 8-10}

Bundan dolayı, supressif tedavinin yan etkileri hedef değerlere ulaştıran en düşük dozda T4'ün ün kullanımı ile azaltılabilmektedir.

Endojen Subklinik Hipertiroidi

Grade I subklinik hipertiroidi grubunda 3 ay aralıklarla TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri ölçülmeli ve yakın kontrol önerilmelidir.

Grade II subklinik hipertiroidlerde 2 hafta sonra TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri kontrol edilmeli ve de-

vam eden bir subklinik hipertiroidi varsa ileri evrelere geçilmelidir. Bu hastalarda tedavi programı hastanın yaşına göre belirlenmelidir.

1. Grade II Subklinik Hipertiroidi Genç Hastalar

- Genç, semptomatik hastalarda beta bloker tedavisi verilmelidir.
- Genç, havayolu basısı yapan büyük guatr olanlarda cerrahi düşünülmelidir.

2. Grade II Subklinik Hipertiroidi Yaşlı Hastalar

Kardiovasküler fonksiyon ve guatr boyutu belirlenmelidir.

- Büyük guatr ve havayolu basısı varlığında cerrahi düşünülmelidir.
- Atrial fibrilasyon varsa, antitiroid tedavi ve Radiiodine tedavisi önerilmelidir.
- Normal sinüs ritimde ise, takip edilebilir yada kardiovasküler riski azaltmak için Radiiodine tedavisi düşünülebilir.

3. Premenapozal Kadınlar

Kemik mineral yoğunluğu takip edilmelidir. Buna göre

- Normal kemik yoğunluğu varsa takip edilmelidir.
- Osteoporozis ve risk faktörleri varlığında, antirezorbtif ilaçlar kullanılmalıdır. Takiplerde iyileşme olmaz ise subklinik hipertiroidi tedavi edilmelidir.

4. Postmenapozal Kadınlar

- TSH <0.1mIU/L ise; kemik mineral yoğunluğunda osteoporoz varsa antirezorbtif ilaçlar başlanmalı ve subklinik hipertiroidi tedavi edilmelidir.
- TSH 0.1-0.4 mIU/L ise
Kemik mineral yoğunluğu normal ise, takip edilmelidir.

Osteoporoz varsa, antirezorbtif tedavi ve subklinik hipertiroidi tedavi edilmelidir.^{4-6, 8-10}

Kaynaklar

1. Intenzo C, Jabbour S, Miller JL, Ahmed I, Furlong K, Kushen M, Kim SM, Capuzzi DM. Subclinical hyperthyroidism: current concepts and scintigraphic imaging. Clin Nucl Med. 2011 Sep;36(9):e107-13.
2. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet 2012; 379: 1142-54.
3. Wiersinga WM. Should we treat mild subclinical/mild hyperthyroidism? Yes. Eur J Int Med 2011; 22: 324-329.
4. Biondi B. Natural History, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. Best Pract Res Clin Endocr Met 2012; 26: 431-446.
5. Razvi S, Weaver JU, Pearce HS. Subclinical thyroid disorders: significance and clinical impact. J Clin Pathol 2010; 63: 379-386.
6. Biondi B, Cooper DS. Clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev. 2008 Feb;29(1):76-131.
7. Carr, D, McLeod, DT, Parry, G, Thornes, HM. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotropin releasing hormone test using a sensitive thyrotropin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. Clin Endocrinol 1988; 28: 325.
8. Yarman S(2013). Subklinik hipertiroidi. Sema Yarman, Faruk Alagöl (ed). Endokrinolojide Diyabet Yıllığı, 2 th baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık ; 61-66.
9. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu (b.t). 2012, www.turkendokrin.org/files/file/tiroid_kilavuzu.
10. Ross DS (2004). Subclinical thyrotoxicosis, in: Lewis E. Braverman, Robert D.Utiger(ed). The Thyroid A Fundamental and Clinical Text, 9th edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 1079-1085
11. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000; 160: 526-34.
12. Somwara LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women age 65 and over. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1342-45.
13. Diez, JJ. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. Gerontology 2003; 49:316.
14. Rieu, M, Bekka, S, Sambor, B, et al. Prevalence of subclinical hyperthyroidism and relationship between thyroid hormonal status and thyroid ultrasonographic parameters in patients with non-toxic nodular goitre. Clin Endocrinol 1993; 39:67
15. Charkes, ND. The many causes of subclinical hyperthyroidism. Thyroid 1996;5:391.
16. Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3-9.
17. Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 37-49.
18. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1977 Dec;7(6):481-93.
19. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. Arch Intern Med 1990; 150: 785-787.
20. Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. Thyroid. 2003 Aug;13(8):803-10
21. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Balestrieri A, Pinchera A. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Feb;84(2):561-6.
22. Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PW, Hershman JM. Low serum thyrotropin in older persons without hyperthyroidism Arch Intern Med. 1991 Jan;151(1):165-823.
23. Hamburger JI. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab. 1980 Jun;50(6):1089-93.
24. Woebler KA. Observations concerning the natural history of subclinical hyperthyroidism. Thyroid. 2005 Jul;15(7):687-91.
25. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Ladenson PW. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. JAMA. 2006 Mar 1;295(9):1033-41.

26. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994 Nov 10;331(19):1249-52.
27. Biondi B, Fazio S, Carella C, Sabatini D, Amato G, Cittadini A, Bellastella A, Lombardi G, Saccà L. Control of adrenergic overactivity by beta-blockade improves the quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 May;78(5):1028-33.
28. Aras D, Maden O, Ozdemir O, Aras S, Topaloglu S, Yetkin E, Demir AD, Soylu MO, Erdogan MF, Kisacik HL, Korkmaz S. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Int J Cardiol*. 2005 Mar 10;99(1):59-64.
29. Shapiro LE, Sievert R, Ong L, Ocampo EL, Chance RA, Lee M, Nanna M, Ferrick K, Surks MI. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Aug;82(8):2592-5.
30. Mercurio G, Panzuto MG, Bina A, Leo M, Cabula R, Petrini L, Pigliaru F, Mariotti S. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jan;85(1):159-64.
31. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Tremalattera R, Angellotti G, Bonè F, Riccio G, Cittadini A, Lombardi G, Saccà L. Effects of chronic subclinical hyperthyroidism from levothyroxine on cardiac morphology and function. *Cardiologia*. 1999 May;44(5):443-9.
32. Biondi B, Fazio S, Carella C, Amato G, Cittadini A, Lupoli G, Saccà L, Bellastella A, Lombardi G. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Aug;77(2):334-8.
33. Ching GW, Franklyn JA, Stallard TJ, Daykin J, Sheppard MC, Gammage MD. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis. *Heart*. 1996 Apr;75(4):363-8.
34. Gullu S, Altuntas F, Dincer I, Erol C, Kamel N. Effects of TSH-suppressive therapy on cardiac morphology and function: beneficial effects of the addition of beta-blockade on diastolic dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2004 May;150(5):655-61.
35. Smit JW, Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Pereira AM, Frölich M, Bleeker GB, Holman ER, van der Wall EE, Romijn JA, Bax JJ. Reversible diastolic dysfunction after long-term exogenous subclinical hyperthyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Nov;90(11):6041-7.
36. Shargorodsky M, Serov S, Gavish D, Leibovitz E, Harpaz D, Zimlichman R. Long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine impairs small and large artery elasticity and increases left ventricular mass in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2006 Apr;16(4):381-6.
37. Sgarbi JA, Villaça FG, Garbeline B, Villar HE, Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Apr;88(4):1672-7.
38. Biondi B, Palmieri EA, Pagano L, Klain M, Scherillo G, Salvatore M, Fenzi G, Lombardi G, Fazio S. Cardiovascular safety of acute recombinant human thyrotropin administration to patients monitored for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jan;88(1):211-4.
39. Petretta M, Bonaduce D, Spinelli L, Vicario ML, Nuzzo V, Marciano F, Camuso P, De Sanctis V, Lupoli G. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2001 Dec;145(6):691-6.
40. Berghout A, van de Wetering J, Klootwijk P. Cardiac and metabolic effects in patients who present with a multinodular goitre. *Neth J Med*. 2003 Oct;61(10):318-22.
41. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996 Dec 1;94(11):2850-5.
42. Cikim AS, Oflaz H, Ozbey N, Cikim K, Umman S, Meric M, Sencer E, Molvalilar S. Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. *Thyroid*. 2004 Aug;14(8):605-9.
43. Dörr M, Robinson DM, Wallaschofski H, Schwahn C, John U, Felix SB, Völzke H. Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb;91(2):530-4.
44. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Mar;64(3):323-9.
45. Petersen K, Bengtsson C, Lapidus L, Lindstedt G, Nyström E. Morbidity, mortality, and quality of life for patients treated with levothyroxine. *Arch Intern Med*. 1990 Oct;150(10):2077-81.
46. Tenerz A, Forberg R, Jansson R. Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? *J Intern Med*. 1990 Sep;228(3):229-33.
47. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, et al. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 358:861.
48. Harvey RD, McHardy KC, Reid IW, Paterson F, Bewsher PD, Duncan A, Robins SP. Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Jun;72(6):1189-94.
49. Loviselli A, Mastinu R, Rizzolo E, Massa GM, Velluzzi F, Sammartano L, Mela Q, Mariotti S. Circulating telopeptide type I is a peripheral marker of thyroid hormone action in hyperthyroidism and during levothyroxine suppressive therapy. *Thyroid*. 1997 Aug;7(4):561-6.
50. Faber J, Galløe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 1994 Apr;130(4):350-6.
51. De Menis E, Da Rin G, Roiter I, Legovini P, Foscolo G, Conte N. Bone turnover in overt and subclinical hyperthyroidism due to autonomous thyroid adenoma. *Horm Res*. 1992;37(6):217-20.
52. Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedüs L, Siersbaek-Nielsen K. Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Mar;48(3):285-90.
53. Mudde AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994 Oct;41(4):421-4.
54. Leese GP, Jung RT, Guthrie C, Waugh N, Browning MC. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 Dec;37(6):500-3.
55. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture

- in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med.* 2001 Apr 3;134(7):561-8.
56. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000 Dec;53(6):733-7.
 57. Roberts, LM, Pattison, H, Roalfe, A, et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006; 145:573.
 58. Wémeau JL, Caron P, Schwartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, Vlaeminck-Guillem V. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Nov;87(11):4928-34.
 59. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V, Crescenzi A, Nardi F, Fabbri R, Pacella CM. Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Mar;83(3):780-3.
 60. Koc, M, Ersoz, HO, Akpinar, I, et al. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol(Oxf)* 2002; 57: 621
 61. Gharib H, Mazzaferri EL. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med.* 1998 Mar 1;128(5):386-94
 62. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori C G, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med.* 2002;34(7-8):554-64
 63. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jul;92(7):2610-5.
 64. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Haugen BR, Klein I, Robbins J, Sherman SI, Taylor T, Maxon HR 3rd. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998 Sep;8(9):737-44.

Subklinik Tiroid Hastalıkları-2

Subklinik Hipotiroidi

Dr. Hülya ILIKSU GÖZÜ, Dr. Serhat ÖZÇELİK

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Subklinik hipotiroidi; serum serbest tiroksin (sT4) ve triiyodotironin (sT3) seviyelerinin normal olmasına rağmen, tirotropin (TSH) seviyesinin yüksek olduğu tiroid fonksiyon bozukluğudur. Hafif (5-9 mU/L) ve ağır (≥ 10 mU/L) subklinik hipotiroidi olmak üzere iki gruba ayrılır.¹⁻⁵

Subklinik hipotiroidi, tiroid hastalıkları içinde en sık görülen bozukluktur. Prevalans; toplumun demografik yapısı, yaş, cinsiyet, diyet ile alınan iyot miktarı, vücut kitle indeksi ve TSH ölçüm yöntemlerindeki farklılıklara bağlı olarak, % 4-20 arasında değişkenlik göstermektedir.^{6,7}

TSH normal aralığının tanımı tartışmalıdır. Günümüzde TSH için normal üst sınır, ilk kuşak TSH radyoimmunassay'leriyle 10 mIU/L civarından, 4.0-4.5 mIU/L düzeylerine düşürülmüştür.^{6,7}

Whickham ve NHANES III çalışmaları, subklinik hipotiroidi prevalansını gösteren iki büyük çalışmadır. Whickham çalışmasında (2779 hasta ve serum TSH > 6 mU/L), subklinik hipotiroidi kadınlarda % 7.5, erkeklerde ise % 2.8 oranında tespit edilmiştir.⁸ Erkeklerde sıklık yaşla beraber değişmezken, kadınlarda 45 yaş sonrası artmıştır. NHANES III çalışmasında (16353 hasta ve serum TSH 0.39-4.6 mU/L) ise, subklinik hipotiroidi prevalansı %4.3 olarak rapor edilmiştir. Aynı zamanda beyaz ve Meksikalı Amerikalarda sıklık daha yüksek saptanmıştır.⁹ Subklinik hipotiroidi görülme oranı tüm epidemiyolojik çalışmalarda yaşla beraber artmıştır. Colorado çalışmasında (TSH 0.3-5.1 mU/L) subklinik hipotiroidi prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksek oranda görülmüş olup, 9.dekad ile birlikte %15-20 'lere ulaşmıştır.¹⁰ Başka bir çalışmada ise; sıklık 60 yaş üstü kadınlarda %16.9, erkeklerde ise %8.2 oranında saptanmıştır.¹¹ Subklinik hipotiroidi prevalansı diyet ile alınan iyot durumuna göre değişkenlik gösterir. Buna göre prevalans iyotdan zengin bölgelerde (%23.9), iyot eksikliği olan bölgelerde (%4.2) göre daha yüksek saptanmıştır.¹²

Subklinik Hipotiroidi Etiyolojisi

Subklinik hipotiroidinin nedenleri aşikar hipotiroidi ile benzer olup, en sık rastlanan neden tiroid be-

zinin otoimmün bir hastalığı olan kronik lenfositik tiroidittir.⁵⁻⁷ Radyoaktif iyot tedavisi, eksternal radyoterapi veya tiroidektomi, postpartum, subakut veya ağrısız tiroidit yapan hadiselerde direkt tiroid bezi doku hasarına yol açarak subklinik hipotiroidiye neden olabilir.^{5-7, 13}

Aşikar hipotiroidi hastalarının %17-30'unda yetersiz tiroid hormon replasmanına bağlı olarak subklinik hipotiroidi görülebilir. Gerçekten de bu durum subklinik hipotiroidinin en sık görülen sebeplerinden birisidir.¹⁴

Altda yatan otoimmün tiroiditi olan hastalarda; interferon, sitokin, lityum karbonat, iyot içeren ilaçlar subklinik hipotiroidiyi başlatabilir. Amiodaron tedavisi otoimmün tiroiditin sıklığını artırabilir veya otoimmün tiroiditli hastalarda hipotiroidinin oluşumunu hızlandırabilir. Özellikle yüksek iyot alımının olduğu bölgelerde, amiodaronla tedavi edilen hastalar hipotiroid veya subklinik hipotiroidi açısından izlenmeli ve tedavi edilmelidir.

Diyetle aşırı iyot alımı, topikal antiseptikler ve iyotlu kontrast maddelerin kullanıldığı tanısal işlemlerle, hafif veya geçici hipotiroidi başlayabilir. Manik-depresif hastalıkta tedavi için kullanılan lityum karbonat, tiroid hormon yapımını ve salınımını bozarak, guatr ile birlikte hipotiroidi gelişmesine yol açabilir. Hepatit veya bazı tümörlerin tedavisinde kullanılan, IL-2 ve INF-alfa, otoimmün süreci artırarak özellikle kadın ve anti-tiroid peroksidaz antikor'u yüksek olanlarda tiroid yetmezliğine neden olabilirler.^{5-7, 13}

Aminoglutemide, ethionamide, sulfonamide, sulfanylurea gibi ilaçlar tiroid hormon sentezini bozarak subklinik hipotiroidiye yol açarlar.

Tiroid bezinin infiltratif (Riedel's tiroidit, amiloidoz, hemokromatoz ve sistinoz) veya enfeksiyöz (Pnömonosistis carini, Kaposi sarkom) hastalıkları da seyrek olarak hipotiroidiye neden olabilirler. TSH reseptör geninin bir ya da iki allelinde mevcut fonksiyon kaybedici mutasyonlarda subklinik hipotiroidiye yol açabilir.^{5-7, 13}

Subklinik Hipotiroidi Geçici Fonksiyon Kaybı Yapan Durumlardan Ayrılmalıdır:

Bazı durumlarda TSH düzeyi geçici olarak yükselerek, subklinik hipotiroid durumunu taklit edebilir. Bu yüzden subklinik hipotiroidi teşhisi, 3-6 ay sonra bakılan serum TSH düzeyleri ile doğrulanmalıdır. Subakute, sesiz veya postpartum tiroititlerden sonra geçici TSH yüksekliği olabilir. Santral nörodopaminerjik ilaçlardan; Metoklorpropamid ve fenothiazidler de geçici TSH yüksekliğine sebep olabilir. Ötiroid hasta sendromun iyileşme dönemlerinde de geçici olarak TSH düzeyi artabilir. Heterofilik antikorların varlığı, TSH ölçümü ile müdahale ederek, TSH 'nın yanlış okunmasına neden olur. Aynı zamanda TSH üreten adenom ve santral tiroid hormon direnci durumlarında da TSH düzeyleri yüksek olarak ölçülebilir.^{5, 13}

Subklinik Hipotiroidi Klinik Bulguları

Subklinik hipotiroidi olan hastaların çoğunda tiroid hormon eksikliğine bağlı belirti yok iken; ancak %30 hastada hipotiroidiyi düşündürecek bulgular olabilir. Aynı zamanda subklinik hipotiroidiye bağlı semptomlar nonspesifiktir.^{1, 15, 16}

Hipotiroidi semptomları;

1. Hastalığın derecesi,
2. Hastalığın süresi,
3. Tiroid hormon eksikliğine bağlı bireysel duyarlılık,
4. Yaş ile ilişkili olarak değişkenlik gösterebilir.

Tipik hipotiroidizm bulguları yaşlılarda, kronik hastalığı olanlarda, ilaç kullananlarda ve depresyonu olanlarda daha belirgindir.¹⁶

Billewicz ve Seshadri, aşık hipotiroidinin semptomlar açısından tanımlanmasında yararlı olacak bir skorlama geliştirmiştir.^{17, 18} Cilt kuruluğu, kas güçsüzlüğü, halsizlik, kas krampları, soğuk entoleransı, hafızada zayıflık, kabızlık ve ses kalınlaşması gibi hipotiroidi bulguları subklinik hipotiroidide de görülebilir. Tiroid yetmezliğinin derecesi ile semptomlar arasında ilişki olup; ötiroid hastalara karşı hipotiroid hasta grubunda semptom skorlaması anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olup (%12.1 ötiroid, %16.6 hipotiroid), subklinik hipotiroidi hastalarda (%13.7) ise bunların arasında bulunmuştur.¹⁹ Yirmibeş bin kişinin katıldığı Colorado çalışmasında yaklaşık %9.5 'inde subklinik hipotiroidi tespit edilmiş olup, bu kişilerde kuru deri, hafızada zayıflık, kas güçsüzlüğü, soğuk entoleransı, gözlerde şişlik, kabızlık ve ses kalınlaşması semptomları, ötiroid hastalara göre daha yüksek oranda bulunmuştur.¹⁰

Subklinik Hipotiroidi Yaşam Kalitesini Etkiler Mi?

TSH düzeyi >4 mIU/L olan, 18-75 yaş arası 1473 kişinin katıldığı başka bir çalışmada, yaşam kalitesi Short Form 36(SF36) ve Psychological General Well

Being Index testleri ile değerlendirilmiş ve subklinik hipotiroidi ile düşük yaşam kalitesi arasında ilişki bulunmamıştır.²⁰

Subklinik hipotiroid hastalarda, anksiyete ve kognitif bozuklukların sıklığı ile ilişki çalışmaları uyumsuzdur. New Mexica'da 825 hastanın katıldığı çalışmada TSH düzeyi yüksek olan (4.7-10 mIU/L) hastalar, ötiroid olan hastalar ile karşılaştırılmış. Kognitif fonksiyon ve depresif semptomlar açısından iki grup arasında farklılık saptanmamıştır.²¹ TSH düzeyinin 3.5-10 mIU/L arasında alındığı başka bir çalışmada da kognitif fonksiyonlar açısından hipotiroid ve ötiroid hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmaz iken, duygulanım bozukluğu subklinik hipotiroid hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.²²

Subklinik hipotiroidi genellikle asemptomatik olmasına rağmen, pek çok hastalığın ortaya çıkmasında risk faktörü olmaktadır.

Kardiak Risk

Subklinik hipotiroidinin önemli bir yanı ateroskleroz ve kardiovasküler hastalık için risk oluşturmaktadır.

Subklinik Hipotiroidi;

1. Kardiak Fonksiyonlarda Etkileri ;
 - Sistemik Vasküler Rezistans (SVR) artma
 - Diastolik disfonksiyon
 - Sistolik fonksiyonda azalma
 - Kardiak önyükte azalma.
2. Vasküler Sistemde Etkileri;
 - Endotel disfonksiyon
 - Arterial kalınlığın artması
3. Lipid Profili Üzerine Etkileri
 - Dislipidemi sonucu koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve ateroskleroz riskini artırır.¹⁻⁷

Subklinik Hipotiroidi ve Kardiak Fonksiyonlar Üzerine Etkileri

Sarkoplazmik retikulum Ca ATP-az ekspresyonunun azalması, diastolik gevşemenin bozulmasına ve sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğuna neden olur. Subklinik hipotiroidide diastolik fonksiyon direkt olarak etkilenir. Dinlenme esnasında diastolik disfonksiyon ortaya çıkan ilk belirtidir ve efor sırasında sistolik fonksiyonu bozarak zayıf egzersiz kapasitesine neden olduğu net bir biçimde gösterilmiştir. Subklinik hipotiroid hastaların izovolümetrik relaksasyon süresi (IRT) uzamış olup, pik doluş hızına ulaşma zamanı (T-PFR) bozuk olarak saptanmıştır.^{23, 24}

Sistolik fonksiyonlar üzerine subklinik hipotiroidinin etkisi tartışmalı olup, subklinik hipotiroidi de dinlenme esnasında sistolik fonksiyon (PEP/LVET, ejeksiyon öncesi dönem /ejeksiyon zamanı oranı artmış) bozuk olarak saptanırken,²⁵⁻²⁷ başka çalışmalarda subklinik hipotiroid grup ve kontroller arasında sistolik fonksiyonlar açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.²⁸

Subklinik Hipotiroidi ve Vasküler Sistem Üzerine Etkileri

Aşık hipotiroidi hipertansiyon için bir risk faktörüdür. T3 direkt olarak vasküler düz kas hücrelerini etkileyerek relaksasyona neden olur. Aynı zamanda doku termogenezi ve metabolik aktiviteyi de artırarak, sistemik vasküler direnci düşürür.⁵ Aşık hipotiroidi olan hastaların %20-40'ında hipertansiyon görülür.^{5, 23, 29} Hipertansiyondan;

1. Periferik vasküler direncin artması
2. Arteriel katılığın artması
3. Endotelial disfonksiyon sorumludur.

Aşık hipotiroidi de olduğu gibi, subklinik hipotiroidide de periferik vasküler direncin arttığı gösterilmiştir.^{30, 31}

Arteriel katılığının artması, arter duvarı elastisitesinin bozulmasına, bu da hipertansiyon ve ateroskleroza yol açar. Nabız dalga hızı ölçümleri arteriel katılığın önemli bir göstergesi olup, subklinik hipotiroid hastalarda arteriel katılığın arttığını gösteren önemli bir ipucu olmuştur.³¹ Brakial ayak bileği nabız dalga hızlarının bakıldığı çalışmalarda da subklinik hipotiroid hastalarda arteryel katılığın arttığı gösterilmiştir.³² Santral ve periferik nabız dalga hızı subklinik hipotiroid hastalarda artmıştır.^{31, 32}

Vasküler endotel, vasküler düz kas hücre fonksiyonlarının düzenleyicisidir. Endotelden üretilen nitrik oksit vasküler düz kaslara yayılarak vasküler relaksasyona neden olur. Aşık hipotiroidide olduğu gibi, subklinik hipotiroidide de endotel disfonksiyonu kuraldır. Hashimoto tiroidit hastalığına bağlı subklinik hipotiroid hastalarında kronik enflamasyonun NO salınımını bozarak, endotel disfonksiyonu yaptığı belirtilmiştir.⁵ Asetilkolinin vazodilatatör etkisi subklinik hipotiroid hastalarda daha düşük saptanmıştır.³³ Karotid arter intima media kalınlığı (CIMT), ateroskleroz ve koroner arter hastalığının önemli göstergeleri olup, subklinik hipotiroid hastalarda arttığı gösterilmiştir.⁵

Subklinik Hipotiroidi ve Lipid Profili

Subklinik hipotiroidi dislipidemi ile ilişkilidir. Subklinik hipotiroidide total kolesterol ve LDL kolesterol artarken, HDL kolesterol, TAG ve Lpa üzerine etkileri tartışmalıdır. Lipid bozuklukları özellikle TSH>10, sigara içenlerde ve insülin direnci olgularında daha sık olarak gözlenir.¹⁻⁷

Whickham çalışmasında subklinik hipotiroidi ile dislipidemi arasında ilişki saptanmazken,⁸ NHANES çalışmasında ortalama kolesterol düzeyleri subklinik hipotiroid grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.⁵

Subklinik Hipotiroidi ve Homeostaz Profili

Homosistein, CRP, Fibrinojen, Faktör VIII, vWF ve Lpa ateroskleroz için artmış risk faktörleri olup, koroner arter hastalığı ile ilişkilidir. Lpa sadece bir

çalışmada, TSH≥12 subklinik hipotiroidi hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.³⁴ Diğer çalışmalarda böyle bir sonuç elde edilmemiştir. Benzer şekilde homosistein düzeyleri de subklinik hipotiroidi ve ötiroid gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.³⁰

Koagülasyon parametrelerindeki bozukluklar, subklinik hipotiroidi de kardiovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Artmış risk hipotiroidi derecesi ile ilişkilidir.⁵

CRP kardiovasküler hastalık riskinin güçlü bir göstergesidir. Subklinik hipotiroidi ve CRP düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar çelişkilidir.⁵

Subklinik hipotiroidizm bu risk faktörleri ile beraber; kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve ateroskleroza neden olurken, kardiovasküler mortalite ve morbiditeyi artırır.⁷

Subklinik Hipotiroidi ve Kongestif Kalp Yetmezliği (KKY)

Uzun süre tedavi edilmemiş subklinik hipotiroidi özellikle yaşlı hastalarda KKY riskini artırabilir. TSH düzeyi ≥7 mUI/L olan, 70-75 yaş arası, 2730 hastada 4 yıllık takiplerde KKY riski(TSH 7-9.9 rölatif risk 2.6 ve ≥10 mUI/L için rölatif risk 3.26) artmış olarak saptanmıştır.³⁵ Benzer şekilde TSH düzeyi>10 mUI/L olan, 70-75 yaş arası, 3065 hastada 12 yıllık takiplerde KKY riski artmış olarak saptanmıştır.³⁶

Subklinik Hipotiroidi ve Koroner Arter Hastalığı (KAH)

Subklinik hipotiroidi ve KAH arasındaki muhtemel ilişki birkaç epidemiolojik çalışmada gösterilmiştir. Rotterdam çalışmasında hafif subklinik hipotiroidi olan olgularda KAH riskinin iki kat arttığı gösterilmiştir.³⁷ Aynı şekilde ortalama 60 yaşında yirmibeşbin hastanın alındığı HUNT çalışmasında, KAH bağlı mortalitenin subklinik hipotiroid kadın hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.³⁸ Whickham çalışmasında ise, yirmi yıllık takiplerde subklinik hipotiroidi ve koroner arter hastalık riski arasında pozitif ilişki saptanmıştır.³⁹

Subklinik hipotiroid hastalarda KAH riski hasta yaşı ve TSH düzeyi ile değişkenlik gösterir. KAH riski subklinik hipotiroid, 65 yaş altı hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptanırken, 65 yaş üstü hastalarda böyle bir ilişki saptanamamıştır.⁴⁰ KAH riski aynı zamanda TSH düzeyi ile ilişkili olarakda değişmektedir. TSH düzeyi >10 mUI/L olanlarda KAH riski daha yüksek olarak saptanmıştır.³⁸ KAH riski kadın ve erkeklerde artmış iken, subklinik hipotiroidi sadece kadınlarda KAH riskini artırmış olarak saptanmıştır.⁴⁰ Diğer çalışmalarda ise böyle bir ilişki gösterilmemiştir.^{5, 7}

Subklinik Hipotiroidi ve Kardiovasküler Mortalite

Subklinik hipotiroidi ve kardiyovasküler hastalık ilişkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi, hasta seçim kriterlerine ve hastaların TSH düzeylerine bağlı olabilir.

Metaanaliz sonuçlarına göre kardiovasküler mortalite 65 yaş altı subklinik hipotiroidi hastalarda artmış iken, 65 yaş üstü hastalarda mortalite ve risk arasında ilişki bulunmamıştır.³⁸ Bunun ötesinde, 85 yaş üstü subklinik hipotiroid hastalarda kardiovasküler mortalitenin düştüğü başkibir çalışmada gösterilmiştir.⁴¹

Kardiovasküler hastalığı olan tedavi edilmemiş subklinik hipotiroid hastalarda ise kardiovasküler mortalite artmıştır. Son yıllarda yapılan bir metaanaliz çalışmada tüm sebeplere bağlı mortalitenin subklinik hipotiroidisi ve diğer komorbid faktörlerin beraber olduğu hastalarda arttığı gösterilmiştir.⁴²

Subklinik Hipotiroidi ve Üreme Fonksiyonları

Doğurganlık çağıda kadınların %0.5-5'inde subklinik hipotiroidi saptanmıştır.⁴³ Subklinik hipotiroidi olan gebe kadınların %10.8'inde tiroid antikorların varlığı gösterilmiştir. Bundan dolayı kronik otoimmün tiroditler gebelikte hipotiroidlerin en sık nedenidir.⁴⁴

Tiroid antikorların varlığı tekrarlayan düşüklere neden olabilir. Tekrarlayan düşüklere olan tiroid antikor pozitif gebelerin, TSH düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁴⁵

Subklinik hipotiroidi gebelikte; hipertansiyon, düşük, abrupsiyo plasenta ve erken doğum gibi obstetrik komplikasyonlara yol açmaktadır.^{5, 7} Subklinik hipotiroidi olan gebe kadınların %11 'inde gestasyonel hipertansiyon ve %6'sında düşük doğum ağırlıklı fetüs saptanabilir. Perinatal mortalite sıklığı %2.6 olup, tiroid gebelere göre artmıştır. Subklinik hipotiroidi olan annelerin bebekleri, tiroid annelerin bebeklerine göre daha çok yoğun bakıma ihtiyaç duyabilirler.⁴⁶

Subklinik Hipotiroidi Taraması

Subklinik hipotiroidi basit bir TSH ölçümü ile kolaylıkla teşhis edilebilir. ATA(American Thyroid Association) 35 yaş erişkinlerde ve daha sonra her 5 yılda bir TSH ölçümünü tavsiye etmektedir. Risk faktörü olanlarda ve tiroid disfonksiyonu ile ilişkin semptomları olanlarda daha sık TSH ölçümü yapılabilir.⁴⁷ Ancak rutin TSH ölçümü ile subklinik hipotiroidi taraması yapmak bazı gruplar tarafından da önerilmemiştir. Yüksek riskli olan bazı gruplarda özellikle gebelikte, doğurganlık yaşta olan kadınlarda ve yaşlılarda subklinik hipotiroidi taraması yapılması tüm gruplar tarafından önerilmektedir.⁵

Subklinik Hipotiroidi Seyri

Subklinik hipotiroidi tedavi edilmez ise ne olur? Kalıcı hipotiroidiye ilerler mi? Düzeler mi?

Hastalığın seyri

1. Diyet ile alınan iyot düzeyi,
2. Başlangıç TSH düzeyi,
3. Cinsiyet,

4. Yaş,
5. Tiroid antikor varlığı,
6. Tiroid hastalığına bağlı olarak değişkenlik gösterir.⁶

Diyet ile alınan iyot düzeyi yüksek, kadın cinsiyet, ≥ 60 yaş, TSH ≥ 10 olanlarda, subklinik hipotiroidin aşikar hipotiroidiye ilerleyişi daha hızlıdır.^{5, 6, 7, 15}

Tiroid antikor pozitif olan subklinik hipotiroid kadın hastaların yılda %4.3'ünde hipotiroidi aşikar olur. Bu oran sadece TSH düzeyi yüksek olanlarda yılda %3,sadece antikor pozitifliğinde yılda %2 olarak saptanmıştır.⁴⁸ Aşikar hipotiroidiye ilerleyiş için en güçlü gösterge başlangıç TSH düzeyidir. Subklinik hipotiroidi olan 100 hastanın klinik seyrine bakıldığında, bunların 28 (%26.8)'i iki yıl içinde aşikar hipotiroidi olurken, 40(%37.4)'ında TSH düzeylerinin normale geldiği görülmüş. Serum TSH düzeylerine göre bakıldığında aşikar hipotiroidiye dönme oranı 1.76 (TSH 5-9.9), 19.67(TSH 10-14.9) ve 73.47 (TSH 15-19.9) / 100 hasta/yıl olarak bulunmuş.⁴⁹

Bu yüzden TSH düzeyi tek sefer ölçülerek subklinik hipotiroidi tanısı konulmamalıdır. Bu hastaların TSH düzeyleri 3-6 ay sonra tekrar bakılmalıdır. TSH düzeyleri normal olan hastaların ise, 1 yıl sonra TSH düzeyleri tekrar ölçülmelidir.⁶

Subklinik Hipotiroidi Tedavi Edilmeli mi?

Son yıllarda subklinik hipotiroidinin daha iyi teşhis ediliyor olması ve hastalıkla ilgili komplikasyonların tanınması ile birlikte tedavinin önemi daha iyi ortaya konmuştur. Tedavide sınırlayıcı nokta, TSH düzeyinin tek sefer ölçülerek subklinik hipotiroidi tanısı konulmasıdır. Devam eden subklinik hipotiroidi varlığında tedavi önerilmektedir. Subklinik hipotiroidi tedavisi ile birlikte;⁵⁻⁷

- Aşikar hipotiroidiye gidiş engellenir.
- Hipotiroidi semptomları düzelir
- Yaşam kalitesi düzelir
- Kardiovasküler olaylar ve mortalitede azalma beklenmektedir.⁶

Tedavi planı başlangıç TSH düzeyine göre planlanmalıdır.⁵⁰

TSH ≥ 10 mU/L Olanlarda Tedavi

Serum TSH düzeyi ≥ 10 mU/L olan subklinik hipotiroidi hastalarda tedavi önerilmektedir. Özellikle genç ve orta yaşlı hastalarda aşikar hipotiroidi gelişmesini önlemek, semptomları ve yaşam kalitesini düzeltmek, kardiovasküler hastalıklardan korumak amacı ile tedavi zorunludur.⁵⁻⁷

2002 yılında AACE(American Association Clinical Endocrinologist), The US Endocrine Society ve ATA (American Thyroid Association) yaptıkları panelde subklinik hipotiroidi teşhis ve tedavisi için bir karar birliğine varmışlardır. Buna göre ;

1. Öncelikle subklinik hipotiroidi olan hastaların, TSH düzeyleri serbest T4(sT4) düzeyleri ile birlikte 2-12 hafta içinde tekrarlanmalıdır.
2. TSH düzeyleri tekrar yüksek saptanırsa;
 - Hipotiroidi semptom ve bulguları gözden geçirilmeli
 - Etiyoloji için hasta sorgulanmalı; özellikle tiroide yönelik yapılmış cerrahi veya Rad iyot tedavisi açısından hasta sorgulanmalıdır.
 - Aile öyküsü sorgulanmalıdır.
 - Tiroid bezinin fizik muayenesi yapılmalıdır
 - Lipid parametreleri gözden geçirilmelidir.
3. L-Thyroxin tedavisi bu hastalara başlanmalıdır.⁵⁰

TSH≤10 mU/L Olanlarda Tedavi

Bu gruptaki hastaların tedavisi için belirlenmiş bir ortak karar yoktur. Ancak hastanın

1. Yaş,
2. Aşık hipotiroidi olma riski,
3. Yaşam kalitesi,
4. Kognitif durumu,
5. Metabolik risk faktörleri,
6. Kardiyovasküler risk faktörleri,
7. Eşlik eden durumlarına göre tedavisi planlanmalıdır.⁷

Buna göre, TSH≤10 mU/L olan gebeler ve gebelik planlayan kadınlar tedavi edilmelidir.⁵⁰

Başka bir grubun verdiği kararda ise, subklinik hipotiroidi

- Gebe kadınlarda,
- Guatr varlığında,
- Ovulatuvar sorun yaşayanlarda,
- Anti-TPO varlığında,
- İnfertilite,
- Kardiyovasküler risk faktörlerin varlığında tedavi edilmelidir.^{7, 50}

Genç ve orta yaşlı hastalarda;

- Guatr
- Tiroid antikorların varlığında
- Serum TSH düzeyinde ilerleyici artma durumunda tedavi daha çok düşünülmelidir.⁵¹

Depresyon ve kardiyovasküler risk faktörlerin varlığında subklinik hipotiroidi dahasıklıkla tedavi edilebilir.^{5, 51} Replasman tedavisinin lipid profili, spesifik semptomlar, kognitif ve nöropsikiyatrik semptomlar üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar tartışmalıdır.^{1, 2, 51} Plasebo kontrollü çalışmalarda LT4 tedavisinin kardiyovasküler hemodinami ve risk faktörleri açısından yararı gösterilmiştir.⁵ Metaanaliz çalışmalarında L-Thyroxine tedavisi ile total kolesterolde

0.2–0.4 mmol/l, LDL kolesterolde 0.26 mmol /l oranında düşüş gösterilirken,⁵² başka bir çalışmada da L-Thyroxine tedavisinin endotel fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir.⁵³ Klinik semptomlarda düzelme L-thyroxine tedavisi ile bazı çalışmalarda gösterilirken, bazı çalışmalarda hipotiroidi semptom skorlarında düzelme saptanmamıştır. Kognitif fonksiyonlar üzerinde tiroid hormon tedavisinin yararı da net değildir.⁶

Levotiroksin Replasman Tedavisinde TSH Hedefi

Tedaviye Levotiroksin 25-75 µg/gün ile başlanmalıdır.

- Gençlerde TSH: 0.5-2.5 mIU/L
- Kardiyovasküler riski yüksek, osteoporozu şiddetli olanlarda ve atrial fibrilasyon varlığında TSH : 1-4 mIU/L
- Gebelikte ilk trimesterde TSH: 0.5- 2.5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimesterde TSH: 0.5-3 mIU/L
- İleri yaşta TSH'nın arttığı göz önüne alındığında, 70-79 yaş arası TSH'nın üst sınırı 6 mIU/L, >80 yaş için 7.5 mIU/L olarak alınmalı ve replasman dozu bu eşik değerlere göre ayarlanmalıdır.

Hedeflenen TSH değerine varılıncaya kadar 6- 8 haftalık dönemler ile takip edilmesi gerekirse doz titrasyonu yapılması önerilir.

Hedeflenen TSH değerine ulaşıktan sonra 6-12 aylık dönemler ile kontrol edilmelidir.⁵⁴

Kaynaklar

1. Cooper DS. Clinical practice subclinical hypothyroidism. N Eng J Med. 2001 Jul 126; 345(4): 260- 5.
2. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: a clinician's perspective. An Intern Med 1998;129:135-138.
3. Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW. When to treat mild hypothyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29:399-415.
4. Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical Thyroid Disease Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management JAMA. 2004; 291: 239-243.
5. Biondi B, Cooper D. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocrine Review 29(1): 76-131.
6. Razvi S, Weaver JU, Pearce SHS. Subclinical Thyroid disorders: significance and clinical impact. J Clin Pathol 2010; 63: 379-386.
7. Biondi B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012 Aug;26(4):431-46.
8. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1977 Dec;7(6):481-93
9. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002 Feb;87(2):489-99.
10. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000 Feb 28;160(4):526-34.
11. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated se-

- rum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA*. 1979 Jul 20;242(3):247-50.
12. Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, Dohan O, Farkas I, Sajgó M, Takáts KI, Góth M, Kovács L, Kressinszky K, Hnilica P, Szilágyi G. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Jul;47(1):87-92.
 13. Ross D (2004). Subclinical Hypothyroidism, in: Lewis E. Braverman, Robert D. Utiger (ed). *The Thyroid A Fundamental and Clinical Text*, 9th edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 1070-1078.
 14. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Apr;94(4):1342-5.
 15. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ 1997 Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controles. *J Clin Endocrinol Metab* 82:771-776.
 16. Mehtap Evran (2010). Subklinik Hipotiroid Hastalarda Metabolik ve Kardiyolojik Değişiklikler: L-Tiroksin Tedavisinin değerlendirilmesi (uzmanlı tezi). Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana.
 17. Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, Day ME, Gossage J, Wayne E, Young JA. Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. *Q J Med* 1969; 38: 255-266.
 18. Seshadri MS, Samuel BU, Kanagasabapathy AS, Cherian AM. Clinical scoring system for hypothyroidism: is it useful. *J Gen Intern Med* 1989; 4: 490-492
 19. Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med*. 1997 Sep;12(9):544-50.
 20. 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 subclinical thyroid disease - a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Apr;66(4):548-56.
 21. Lindeman RD, Schade DS, LaRue A, Romero LJ, Liang HC, Baumgartner RN, Koehler KM, Garry PJ. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc*. 1999 Jun;47(6):703-9.
 22. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jan;91(1):145-53.
 23. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):501-9
 24. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev*. 2005 Aug;26(5):704-28.
 25. Di Bello V, Monzani F, Giorgi D, Bertini A, Caraccio N, Valenti G, Talini E, Paterni M, Ferrannini E, Giusti C. Ultrasonic myocardial textural analysis in subclinical hypothyroidism. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000 Sep;13(9):832-40.
 26. Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA, Celentano A, Pietropaolo I, Parenti N, De Divitiis O, Lupoli G. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Sep;87(9):4350-5.
 27. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Mar;86(3):1110-5.
 28. Tseng KH, Walfish PG, Persaud JA, Gilbert BW. Concurrent aortic and mitral valve echocardiography permits measurement of systolic time intervals as an index of peripheral tissue thyroid functional status. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989 Sep;69(3):633-8.
 29. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Med Clin North Am*. 2012 Mar;96(2):257-68.
 30. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002 May;12(5):421-5.
 31. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Shirakawa K, Yamada S, Henmi Y, Ishimura E, Nishizawa Y. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jan;91(1):154-8. Epub 2005 Oct 18.
 32. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Yamada S, Shirakawa K, Ishimura E, Nishizawa Y. Central pulse wave velocity is responsible for increased brachial-ankle pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Feb;66(2):304-8.
 33. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Salvetti A, Ferrannini E, Monzani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Aug;88(8):3731-7.
 34. Kung AW, Pang RW, Janus ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Oct;43(4):445-9.
 35. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med*. 2005 Nov 28;165(21):2460-6.
 36. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, Ladenson PW, Vittinghoff E, Gottdiener JS, Newman AB. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 30;52(14):1152-9.
 37. 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 Feb 15;132(4):270-8.
 38. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, Rodondi N. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*. 2008 Jun 3;148(11):832-45.
 39. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SH. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr;95(4):1734-40
 40. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Aug;93(8):2998-3007.
 41. 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 Dec 1;292(21):2591-9.
 42. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur J Endocrinol*. 2008 Sep;159(3):329-41
 43. Krassas GE, Poppe K, Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010 Oct;31(5):702-55.
 44. Smallridge RC, Glinioer D, Hollowell JG, Brent G. Thyroid

- function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know? *Thyroid*. 2005 Jan;15(1):54-9.
45. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol*. 2004 Jun;150(6):751-5
 46. LaFranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid*. 2005 Jan;15(1):60-71.
 47. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, Smith SA, Daniels GH, Cohen HD. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med*. 2000 Jun 12;160(11):1573-5.
 48. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Jul;43(1):55-68.
 49. 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 Clin Endocrinol Metab*. 2004 Oct;89(10):4890-7.
 50. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. *Drugs*. 2012 Jan 1;72(1):17-33.
 51. Fatourechi V, Lankarani M, Schryver PG, Vanness DJ, Long KH, Klee GG. Factors influencing clinical decisions to initiate thyroxine therapy for patients with mildly increased serum thyrotropin (5.1-10.0 mIU/L). *Mayo Clin Proc*. 2003 May;78(5):554-60.
 52. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Sep;85(9):2993-3001.
 53. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 May;92(5):1715-23.
 54. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu (b.t). 2012, www.turkendokrin.org/files/file/tiroid_klavuzu.

İSTANBUL TABİP ODASI ÜYELELİK AİDATLARINIZI ON-LINE ÖDEYEBİLİRSİNİZ

www.istabip.org.tr



ON-LINE AİDAT ÖDEME İNTERNET ŞUBESİ



Oda aidatlarınızı artık evinizde, işyerinizde bilgisayar başında kolayca ve güvenli bir şekilde ödeyebilirsiniz!

İSTANBUL TABİP ODASI

Merkez Büro: Türkocağı Cd. No: 17 Cağaloğlu

Kadıköy Büro: Rıhtım Cd. Misakı Milli Sk. İdil Han No: 4 Kat: 3

Web: www.istabip.org.tr E-posta: muhasebe2@istabip.org.tr

0212
514 02 92

HEKİMLERİN MEDYASI VAR!



SAĞLIK ALANIYLA
İLGİLİ ARADIĞINIZ
HERŞEY BURADA

www.hekimedya.org

 hekimedya

 hekimedya

Son Söz

Ağıt

Çiçekçi bana bir gül ver
sevgilime değil bir ölü için
Çiçekçi bana bir gül ver
İçine gözyaşlarımı sığdırabileyim.

Yakasına böyle bir gül takmıştı
O gün bir görseydin sen onu
Çiçekçi bana bir gül ver
Sanki o güldendi bütün mutluluğu

Sen de: - Bir arkadaşın öldü
Ben diyeyim: - Kardeşim!
Çiçekçi bana bir gül ver
Götürüp tabutuna ilistireyim.

Kaldırımlarda kömür tozları
Bacalarda koyu bir duman var
Kara bir gökyüzü tek özelliği bu kentin
Çiçekçi bana bir gül ver

Kapalı perdeleri açabilse gülüm
Kapalı kapıları kırabilse
Kapalı yüreklere girebilse...
Çiçekçi bana bir gül ver

- Beyim, gül olmaz ki bu mevsimde!

Ahmet Erhan