

Subklinik Tirotoksikoz

Subclinical Thyrotoxicosis

İlgın YILDIRIM ŞİMŞİR,^a
Sinan ALTINER,^b
Taylan KABALAK^b

^aEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^bSerbest Hekim,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 14.08.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 20.11.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
İlgın YILDIRIM ŞİMŞİR
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
ilginyildirim@hotmail.com

ÖZET Subklinik tirotoksikoz, düşük tiroid stimulan hormon (TSH) varlığında normal serum serbest tiroksin (sT4) ve serbest triiyodotironin (sT3) düzeylerinin olması durumudur. Aşırı tirotoksikozda ise sT4, sT3 veya her ikisinin seviyelerinde yükselme ve TSH değerinde süpresyon izlenmektedir. TSH alt normal sınırı çeşitli ölçüm kitalerinde 0,2-0,4 µU/mL arasında verilmektedir. Subklinik tirotoksikoz insidansı yayınlarda oldukça farklı olarak verilmiştir. Farklılık, kabul edilen TSH kesme noktası değeriyle ilişkilidir. Subklinik tirotoksikozda hipertiroidi semptomları nonspesifik olduğundan subklinik tirotoksikoz sadece biyokimyasal bir tanımlamadır. Ancak, subklinik olsa bile tirotoksik semptom ve bulgular bulunabilmektedir. Subklinik hipertiroidi tanısı konulmadan önce laboratuvar hataları, TSH'nin sirkadiyan salgı özelliği olması ve günün farklı saatlerinde alınan kandaki ölçümlerde ufak farklılıklar olabileceği, özellikle sınıra yakın değerlerin yanıltıcı olabileceği akıldan uzak tutulmamalıdır. Gereken durumlarda TSH ölçümü tekrarlanmalıdır. Subklinik hipertiroidi, ülkemiz gibi iyot yetersizliği bulunan bölgelerde daha sık görülmektedir. Tirotoksikoz tedavisinde semptomatik anlamda beta bloker kullanımı temel yaklaşımdır. Klasik hipertiroidi tedavi araçları; antitiroid ilaçlar (propiltiourasil veya metimazol), radyo iyot veya cerrahi tedavi, sebebe ve vakaya göre değerlendirilmektedir. Bu konuda önemli bir nokta da 80 yaş üstü hastalardır. Seksen yaş üstünde yaşam süresi TSH düzeyi ile doğru, sT4 düzeyi ile ters orantılıdır. Hastanın klinik olarak doğru değerlendirilmesi, tedavi ve izlemi için nüans yaratmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tirotoksikoz; TSH; tiroksin, triiyodotironin

ABSTRACT Subclinical thyrotoxicosis is the presence of normal serum free thyroxine (fT4) and free triiodothyronine (fT3) levels in the presence of low thyroid stimulating hormone (TSH). In the case of obvious thyrotoxicosis, elevation in levels of fT4, fT3, or both, and suppression of TSH levels are observed. The lower normal limit of TSH subtype is given between 0.2-0.4 µU/mL in various measurement kits. The incidence of subclinical thyrotoxicosis is quite different in the literature. The difference is related to the accepted TSH cut-off point value. Since symptoms of hyperthyroidism are nonspecific, subclinical thyrotoxicosis is only a biochemical definition. However, even if the condition is subclinical, thyrotoxic symptoms and signs may be present. Before being diagnosed with subclinical hyperthyroidism, it should not be kept in mind that laboratory errors, that TSH has a circadian secretory feature, and that there may be slight differences in the measurements taken at different times of the day, especially near-transitory values may be misleading. TSH measurement should be repeated when necessary. Subclinical hyperthyroidism is more common in regions with iodine deficiency such as our country. The use of beta-blocker in symptomatic sense is the basic approach in the treatment of thyrotoxicosis. Antithyroid drugs (propylthiouracil or methimazole), radioiod therapy or surgical treatment, which are classical hyperthyroid treatment agents are evaluated according to cause and case. An important point in this regard is patients over 80 years of age. Life span over 80 years is proportional with TSH level, inversely proportional to sT4 level. Clinical evaluation of the patient creates nuances for treatment and follow-up.

Keywords: Thyrotoxicosis; TSH; thyroxine; triiodothyronine

SUBKLİNİK TİROTOKSİKOZ NEDİR?

Subklinik tirotoksikoz; tiroid stimulan hormon (TSH) un baskılı, buna karşın triiyodotironin (T3) veya serbest T3 (sT3) ve serbest tiroksin'in (sT4) normal olması durumudur. TSH baskılıdan kastımız, TSH'nin ölçüm kitlerinde verilen alt-normal sınırın da altında olmasıdır. TSH alt normal sınırı çeşitli ölçüm kitlerinde 0,2-0,4 $\mu\text{U/mL}$ arasında verilmektedir. Yeni jenerasyon TSH ölçüm kitleri (üçüncü jenerasyon), alt sınırın altındaki TSH değerlerini $<1/100$ hassasiyetinde ölçebilmektedir. Bu sebeple 0,01 $\mu\text{U/mL}$ 'den daha düşük sonuçları görebilmekteyiz.¹⁻³ Subklinik hipertiroidi tanısı konulmadan önce laboratuvar hataları, TSH'nin sirkadiyan salgı özelliği olması ve günün farklı saatlerinde alınan kandaki ölçümlerde ufak farklılıklar olabileceği, özellikle sınıra yakın değerlerin yanıltıcı olabileceği akıldan uzak tutulmamalıdır. Gerekteğinde TSH ölçümünün tekrarı uygun bir yaklaşımdır.

Subklinik tirotoksikoz insidansı yayınlarda oldukça farklı olarak verilmiştir. Farklılık, kabul edilen TSH kesme noktası değeriyle ilişkilidir. Subklinik tirotoksikoz için TSH sınırı $<0,1 \mu\text{U/mL}$, $<0,3 \mu\text{U/mL}$ ve $<0,4 \mu\text{U/mL}$ kabul edildiğinde, subklinik tirotoksikoz prevalansı sırasıyla %0,7, %2,3 ve %3,2 olarak bildirilmiştir.^{4,5} İyot eksikliği bölgelerinde insidans toksik nodüllerin gelişebilmesi nedeni ile yaşla belirgin olarak artmaktadır. Yetmiş yaş sonrası iyot eksikliği bölgelerinde prevalans %15'e kadar artan oranda bildirilmiştir.⁶

Subklinik hipertiroidi, ülkemiz gibi iyot yetersizliği bulunan bölgelerde daha sık görülmektedir. Ayrıca; kadınlarda, sigara içenlerde ve yaşlı erişkinlerde de daha sık rastlanmaktadır.⁶

Tirotoksikozlar birçok şekilde sınıflandırılmışlardır. Tablo 1'de ağırlığa göre sınıflandırılmışlardır.

Subklinik hipertiroidi her ne kadar biyokimyasal bir tanı gibi görülse de tirotoksik semptom ve bulgular bulunabilmektedir. Hastaların çarpıntı, sıcağa tahammülsüzlük, aşırı terleme benzeri şikâyetleri olabilmektedir. Yaz aylarında bunlar doğal olarak daha belirgindir. Ancak, şikâyet ve klinik bulgular klinik hipertiroidi dedirtecek ağırlıkta değildir. Laboratuvar desteği bu bağlamda önemlidir.

Yaşlılarda subklinik hipertiroidi ile kognitif kusurlar ve demans ilişkisini saptayan bazı yayınlar bulunmaktadır. Ancak, son yıllarda iki prospektif çalışma böyle bir ilişkinin olmadığını belirlemiştir.^{7,8} Yine de bu konuda prospektif ve daha uzun süreli araştırmalar gerekmektedir.⁹

Subklinik tirotoksikoz sebepleri oldukça fazladır. Bunlar ekzojen veya endojen olabilmektedir. Ekzojen sebepler arasında tiroid hormonu kullanımını ilk sırayı almaktadır. Difüz veya nodüler guatr tedavisinde L-tiroksin kullanımında TSH baskılanması hedefdir. Bu da subklinik tirotoksikoz demektir. Diğer ekzojen sebepler arasında bazı ilaçlar sayılabilmektedir; tiroid hormonu kullanımı, dopamin, yüksek doz kortikosteroid, somatostatin analogları, dobutamin, amfetamin, beksaroten ve bromokriptin gibi. Bu ilaçlar hipotalamo-hipofizer etkileriyle TSH düşüklüğüne sebep olmaktadır.⁵ Endojen sebepleri ise iki temel gruba ayırmak mümkündür; birincisi gerçek hipertiroidi yani aşırı tiroid hormonunun yapımına bağlı olan grup, ikincisi ise aşırı tiroid doku yıkılması ve burada depolanmış hormonların kontrolsüz olarak dolaşıma katılmasıyla ilgili olan

TABLO 1: Tirotoksikozların ağırlığına göre derecelendirilmesi.

	Derecesi	T3 (veya fT3)	fT4	TSH
Subklinik	Hafif	N	N	0,1-0,4
	Belirgin	N	N	<0,1
Klinik	Hafif (T3 tirotoksikoz)	⇒	N	<0,1
	Hafif	⇒	⇒	0,01-0,1
	Belirgin	⇒⇒	⇒⇒	0,01-0,1

TSH: Troid stimulan hormon. N: normal, ⇒: artmış, ⇒⇒: çok artmış. TSH için 0,4 $\mu\text{U/mL}$ normalin alt sınırındır.

TABLO 2: Subklinik tirotoksikoz sebepleri.

Normal veya yüksek uptake tirotoksikozlar	Düşük uptake tirotoksikozlar	Diğer (uptake düşük veya normal)
Graves hastalığı	Sessiz tirodit	Psikiyatrik hastalıklar
Hashitoksikozis	Amiodaron tiroiditi veya yüksek doz iyot kullanımına bağlı tirodit	Hipofizer-hipotalamik yetersizlik
Toksik adenom, toksik multinodüler guatr	De Quervain tiroiditi	Santral etkili ilaçlar
Trofolastik hastalıklar	Palpasyon tiroiditi	Ağır non tiroidal hastalıklar
TSH salgılayan hipofiz adenomları (TSH'oma)	Postpartum tiroiditi	Sigara kullanımı
Tiroid hormon rezistansı (T3-reseptör beta mutasyonu)	Radyasyon tiroiditi	
	İyatrojenik tirotoksikoz	
	Aşırı tiroid hormonu kullanma	
	Struma ovarii	
	Akut tiroditler	
	Foliküler tiroid kanser metastazları	
	İnterferon kullanımına bağlı	

TSH: Tiroid stimulan hormon.

gruptur.¹⁰ Bunlar Tablo 2'de görülmektedir; ayırıcı tanıda tiroid iyot uptake ilk basamak olduğundan, tabloda bu durum esas alınmıştır.¹ Ancak, radyoaktif iyot günümüzde nükleer tıp laboratuvarlarında tanı aracı olarak rutin kullanılmamaktadır. Bu bağlamda teknesyum sintigrafisi ve sintigrafik uptake günümüzde daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Esasen TSH baskılı ise sintigrafi ayırıcı tanıda gerekmektedir. Bu hem sintigrafik uptake (Teknesyum uptake) belirleme hem de olası toksik nodül veya nodüllerin belirlenmesi bakımından gerekmektedir. Bir diğer önemli parametre de T3/T4 oranıdır. Oran 20 üzerinde ise hasta hipertiroididir (yüksek uptake grubudur). Buna benzer bir diğer parametre de sT3/sT4 oranıdır. Oran >3 ise yüksek uptake grubunu, oran <1,5 ise düşük uptake grubunu düşündürecektir; ancak bu parametre ölçümü kitlerde serbest-bağlı ayırımında farklı yöntemler kullanılması sebebiyle çok güvenilir değildir.¹¹

Düşük uptake tirotoksikozlar arasında en sık sebep tiroditlerdir. De Quervain ve ağrısız tiroiditte görülen subklinik tirotoksikoz haftalar veya aylar sonra düzelmektedir. Tiroditlerde sıklıkla düşük uptake gösteren subklinik tirotoksikoz söz konusudur. Düşük uptake tirotoksikozlarda en sık diğer bir sebep tiroid hormonu verilerek (sadece L-T4 veya L-T4+L-T3 kombinasyonu olarak) yapılan TSH baskılama tedavileridir. Doza bağlı olarak TSH

ılımlı baskılı (0,1-0,4 µU/mL) veya ileri baskılı (≤0,1 mU/L) olabilmektedir. L-T4 ve L-T3 kombinasyonu kullanıldığında sT4'ün normalin alt sınırlarına yakın çıkabileceği göz önünde bulundurulmalı, hatalı yoruma sebep olmamalıdır.

Psikiyatrik hastalıklar ve son yıllarda sıkça kullanılan merkezi etkili psikotik ilaçların kullanımında TSH düşüklüğü saptanması olasıdır; bunlar büyük oranda gerçek subklinik tirotoksikoz değildir.

Yüksek uptake tirotoksikoz sebepleri arasında Graves hastalığı, toksik adenom veya toksik multinodüler guatr yer almaktadır. Sintigrafiyle tanı ve ayırıcı tanı bu durumlarda kolaydır. Sintigrafide yüksek uptake difüz guatr Graves hastalığı, sıcak nodül veya nodüllerin görülmesi toksik adenom veya toksik multinodüler guatr tanısı koyduracaktır.¹²⁻¹⁴

Gebelik ilk trimesterinde yüksek koryonik gonadotropinlerin etkisiyle subklinik tirotoksikoz hatta klinik tirotoksikoz (gebelik hipertiroidisi) görülebilmektedir. Subklinik tirotoksikoz oranı %18'e kadar çıkabilmektedir.⁹

KLİNİK GİDİŞ

Subklinik tirotoksikozlar izlemde, subklinik tirotoksikoz olarak yıllarca devam edebilmekte veya ötiroid duruma geçebilmekte veya klinik bir hipertiroidinin öncüsü veya artıcısı olabilmektedir. Bu kısmen sebebe bağlı bir durumdur.

İzlemde spontan olarak ötiroid düzeye geçişte, tiroditler ağırlıktadır, tiroid aksını etkileyen bazı ilaçların kesilmesi veya dozlarının azaltılması ile olabilmektedir. Örneğin, L-tiroksin, baskılama amacıyla kullanılmakta iken, bunu kesmiş veya dozunu azaltmış ise ötiroid durum oluşabilecektir. Merkezi etkili psikoaktif bazı ilaçların kesilmesi de ötiroidiye geçişe bir diğer örnektir.

Subklinik tirotoksikozun klinik tirotoksikoz düzeyine geçiş olasılığını da ifade etmiştik. Yani TSH baskılaması daha derinleşmekte, ilaveten sadece sT3 veya hem sT3 hem de FT4 yükselmesi söz konusu olmaktadır. Tirotoksik şekle dönüşümde Graves hastalığı, toksik adenom veya toksik multinodüler guatr ön sıradaki olasılıklardır. Klinik düzeyde hipertiroidiye geçiş TSH 0,4-0,1 µU/mL arası olan ılımlı subklinik tirotoksikoz grubunda %6,8, TSH <0,1 µU/mL olan ağır subklinik tirotoksikozlarda ise %20 olarak verilmiştir.⁹ Klinik düzeyde hipertiroidide özellikle Graves hastalığında, antitiroid kullanımı sırasında sT3 ve sT4 normal sınırlara geldiğinde bir süre daha TSH baskılı, yani bir süre daha subklinik tirotoksikoz devam etmektedir.

SUBKLİNİK TİROTOKSİKOZUN YARATTIĞI OLUMSUZLUKLAR

Subklinik tirotoksikoz bazı koşullarda önemli risk ve olumsuzluklara sebep olabilmektedir. Burada yaş önemli bir faktördür. Altmış beş yaşından sonra bu olumsuzluklar riski çok belirgin şekilde artmaktadır. Altmış beş yaş altında ise, predispozan kişilerde olumsuzluklar ortaya çıkabilmektedir. Kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz ilk sırada listelenen olumsuzluklardır.¹

KARDİYOVASKÜLER RİSK

Tiroid hormonu sempatik tonüsü artırmaktadır. Katekolaminlerin sentezi arttığı gibi katekolaminlere duyarlılık da artmaktadır. L-tiroksin ile tedavi edilenlerde idrarda katekolamin ekskresyonu artmaktadır.¹⁵

Subklinik hipertiroidide supraventriküler erken vurular kabaca üç kata yakın artmaktadır. Tedavi sonrası genelde normale dönmektedirler.¹⁶ Beta bloker kullanımı bunlarda yararlı olmaktadır.

En önemli olumsuzluk atriyal fibrilasyon (AF) dur. Subklinik tirotoksikozda aynı yaş grubunda TSH, normal olanlara oranla anlamlı derecede daha sıktır. Genel risk artımı 1,68, %95 güven aralığı (GA) 1,16-2,43 bulunmuştur.¹⁷ Özellikle yaş aralığı 60-65 yıl olanlarda oran daha da artmaktadır. Altmış beş yaş altı kadınlarda %0,23; 65 yaş üstünde ise %2,27 oranında bildirilmiştir.¹ Bu oranlar yaşla açıkça artış göstermekle beraber, 65 yaş altında da normal TSH'lilere oranla küçük de olsa bir artış görülmektedir. Ülkemizden bildirilen bir araştırmada, subklinik tirotoksikozlu hastalarda elektrokardiyografi (EKG)'de kaydedilen maksimum P dalga süresinin (P_{max}) ve maksimum P dalga süresinden minimum P dalga süresinin çıkarılması ile hesaplanan P dalga dağılımının daha uzun olduğu saptanmıştır. Bunun AF riskini belirleyebileceği ifade edilmiştir.¹⁸ Hücre yıkımı ağırlıklı subklinik tirotoksikozlarda (örneğin; hashitoksikozis) AF daha geç yaşlarda ortaya çıkabilmekte ve çoğu kez ateroskleroz gibi ilave faktörlerin de etkisi önemli olabilmektedir. Buna karşın Graves hastalığında görülen AF, daha çok hastalığın şiddetiyle ilişkilidir.

Subklinik tirotoksikozu olan hastalarda AF sebebiyle emboliye bağlı serebral felç olayları da ötiroid yaş ve cins kesitlerindeki popülasyona oranla daha fazla bulunmuştur.⁹

Kardiyovasküler hastalık riski minimal artmaktadır; risk 1,21, %95 GA 0,99-1,46 bulunmuştur.¹⁷ Tiroid hormonu; strok volümünü, miyokard kontraktilesini ve ejeksiyon fraksiyonunu artırmaktadır. Sol ventrikülde konsantrik hipertirofi oluşmaktadır. Bunlar klinik düzeyde hipertiroidide çok belirgin olmakla beraber, subklinik tirotoksikoz düzeyindeki tiroid hormon fazlalığında da görülebilmektedir. Değişiklikler TSH'nin baskılanma derecesinin yanı sıra, süreyle de ilgilidir.¹⁹ Ancak kalpteki bu etkiler ağır bir klinik hipertiroidideki, örneğin; bir Graves hastalığındaki boyutta değildir. Bununla beraber başka nedene bağlı kardiyovasküler bir sorun varsa bunu net olarak olumsuz etkilemektedir. Örneğin; bir valvulopatiye bağlı kardiyak yetmezliği veya koroner sklerozuna bağlı kardiyak sorunu, subklinik tirotoksikoz önemli derecede olumsuz etkileyecektir. Subklinik hipertiroidide 65 yaş sonrası kardiyak nedenlerle ölüm oranı artmaktadır.⁹

KEMİK VE MİNERAL METABOLİZMASI

Subklinik tirotoksikoz osteoporoz sebebidir; herhangi osteoporotik kırık riski 1,13 olarak bildirilmiştir. Ortalama 7,5 yıl izlemde subklinik tirotoksik bir grupta osteoporotik kırık %13,5 bulunmuş, normal TSH kontrol grubunda ise bu oran %6,9 olarak saptanmıştır. Görüldüğü gibi fark iki kata yakındır.¹ Subklinik tirotoksikoz mevcut osteoporozu da süratlendirebilmektedir. Tiroid hormonu hem kemik yıkımını hem de yapımını uyarmaktadır. Diğer bir deyişle yıkım-yapım döngüsünü süratlendirici etkisi bulunmaktadır. Bu bağlamda her ikisi de kemik döngüsünü süratlendirdiğinden subklinik hipertiroidide osteoporotik etki, postmenopozal subklinik tirotoksik kadınlarda daha ağırlık tadır. Bilindiği gibi döngünün aşırı süratlenmesi osteoporoz sebebidir. Subklinik düzeyde hipertiroidlerde ise son yıllarda konuya daha fazla dikkat çekilmektedir. Giderek artan yayınlar subklinik düzeydeki tirotoksikozlarda kemik dansitesinin azaldığını ve kırılabilirliğin arttığını vurgulamaktadır.²⁰ Bu, özellikle gereksiz ve aşırıya kaçabilen L-tiroksin ile yapılan TSH baskılama tedavilerine dikkat çekmek için önemlidir. Ancak tartışmalar da bulunmaktadır. Örneğin; hafif subklinik tirotoksikozun (TSH 0,1-0,4 µU/mL) kemik dansitesini azaltmadığı bildirilmiştir.¹

Osteoporozun süratlenmesinde patogenezi bağlamında bir tartışmada olumsuzluk doğrudan tiroid hormon fazlalığından mı, yoksa TSH düşüklüğünden mi noktasındadır. Büyük olasılıkla her iki etki de söz konusudur. Hipotalamo-hipofiz-tiroid hormon set pointi yüksek örnekleri içeren bir grupta, bunlarda T3 ve T4 normal olmasına karşın TSH düşüktür, kemik dansite düşük bulunmuştur.²⁰ Hem osteoblastlarda hem de osteoklastlarda TSH reseptörleri (TSHR) nin varlığı gösterilmiştir. TSH, osteoklasttaki reseptörlerine bağlanarak differansiyasyonunu baskılamaktadır. TSH'nin tiroid hormonundan bağımsız olarak kemik resorpsiyonunu azaltıcı etkisi olduğu, hangi nedenle olursa olsun düşüklüğünün kemik resorpsiyonunda artma sebebi olduğu ifade edilmiştir. Nitekim rekombinant TSH enjeksiyonunu takiben idrarda kemik yıkım belirteçlerinde azalma gösterilmiştir. TSHR'lerinin %50 kaybının bir osteoporoz sebebi olduğu gösterilmiştir.²¹⁻²⁴

Subklinik tirotoksikozun osteoporotik etkisi yaşla artmaktadır. Altmış beş yaş üstü ve 65 yaş altı gruplar bu bağlamda fark göstermektedir. Altmış beş yaş üzerinde, yaş ilerledikçe anabolik etkili hormonların (büyüme hormonu, östrojen ve androjenler) giderek azalması, protein sentez kapasitesinin düşmesi, kalsiyum emiliminde olumsuzluklar; belki de paratiroid hormonun yüksekçe olması gibi olumsuzlukların yanı sıra subklinik tirotoksikozun da devreye girmesi osteoporoz oluşumuna katkı sağlamaktadır. Bu etki postmenopozal kadınlarda daha net olarak görülmektedir.

SUBKLİNİK TİROTOKSİKOZ İÇİN AYIRICI TANILAR

Düşük serum TSH ve normal sT4 ve sT3 saptanan durumlarda ayırıcı tanı nedenleri arasında şunlar bulunmaktadır:

- Santral hipotiroidizm,
- Tiroid dışı hastalıklar,
- Hipertiroidizmin iyileşme dönemi.

IRKSAL FARKLILIKLAR

Afrika kökenli insanlarda; TSH değerlerinin dağılımında normalin varyantı olarak tanımlanabilecek bir değişiklik olması nedeni ile TSH düşük saptanabilmektedir. Sağlıklı siyah insanların yaklaşık %3'ünde serum TSH <0,4 µU/mL olarak bulunmaktadır.²⁵

ÖLÇÜM KİTİNE İLİŞKİN TEKNİK OLUMSUZLUK

Biyotin-streptavidin afinite sistemleri kullanan test kitleri ile ölçüm yapılıyor ise, ölçüm kanı alımı öncesi 5-10 mg biyotin içilmesi, TSH düzeylerinin düşük ölçülmesine neden olabilmektedir. Biyotin-streptavidin kullanılan TSH kitleri ile ölçüm yapılacaksa ölçüm biyotin alımının kesilmesinden en az iki gün sonra yapılmalı veya tekrar edilmelidir.^{26,27}

SUBKLİNİK TİROTOKSİKOZ AYIRICI TANISINDA LABORATUVAR TETKİKLERİ

1. TSH ölçümü, üçüncü jenerasyon ölçüm setleri ile yapılmalıdır. Tanı için TSH=0,00 µU/mL gibi bir sonuç veren eski jenerasyon TSH kitleriyle ölçüm değerlendirilmemeli; test, üçüncü jenerasyon ölçüm setleriyle tekrarlanmalıdır. TSH 0,2 veya 0,4 µU/mL altında ise sT3 ve sT4 de ölçülerek subklinik-klinik

tirotoksikoz ayırımı yapılmalıdır. sT3 ve sT4 normal ise, TSH iki-üç ay sonra tekrarlanmalıdır.

2. Anamnezde tiroid değerlerini etkileyecek herhangi bir ilaç olup olmadığı sorgulanmalıdır.

3. Tiroid sintigrafisi, 24 saatlik I-131 uptake, yapılamıyorsa sintigrafik (teknesyum) uptake değerlendirilmelidir.

4. Ultrason ve Doppler tetkikiyle nodül varlığı ve tiroid bezi kanlanması ölçülmelidir.

5. Graves hastalığı ayırıcı tanısı için TSH reseptör antikoru (TRAb) ölçülmelidir.

6. Sık aritmiler veya AF saptanmış ise EKG, holter-EKG, ekokardiyografi tetkikleri yapılmalıdır.

7. Kemik dansite ölçümü ve biyokimyasal kemik döngü belirteçleri; postmenopozal kadınlar, yaşlılar ve daha önce osteoporoz saptanmış kişilerde istenilmelidir.

HER SUBKLİNİK TİROTOKSİKOZ TEDAVİ EDİLMELİ MİDİR?

Yanıt; sebebe göre, kişinin komorbid hastalıklarına göre ve kişinin yaşına göre değişebilmektedir. Bazı hastalarda tedavi gereksizdir, bazılarında ise mutlaka tedavi edilmelidir. Diğer taraftan tedavi edilecekse nasıl tedavi edelim sorusu da önemlidir. Tablo 3'te özetlenen Amerikan Tiroid Derneği [American Thyroid Association (ATA)] Ekim 2016 kılavuzundaki yaklaşım biraz modifiye edilerek önerilebilmektedir.

a) Önemli derecede (Evre 3-4) kalp yetersizliği veya AF'si olan veya ciddi derece osteoporozu olanlarda subklinik tirotoksikoz mutlaka tedavi edilmelidir. Bunlarda hedef TSH 0,4-1,0

arasına, hatta hastanın özelliğine göre daha yükseğe subklinik hipotiroidi düzeyine çekilebilmektedir.

b) Altmış beş yaş altında TSH 0,1-0,4 µU/mL arasında bulunduğu genelde tedavi gerekmemektedir. Çarpıntı hissi gibi bazı şikâyetler için beta-bloker kullanılabilir. Beta-bloker çoğu kez şikâyetleri ortadan kaldıracaktır. Ancak, bunlarda yüksek evreli bir kalp yetersizliği veya AF varsa tedaviyle TSH >0,4 µU/mL'ye çıkarılmalıdır.

c) Altmış beş yaş altında TSH <0,1 µU/mL olanlarda da bundan olumsuz etkilenen komorbid hastalık yoksa, tedavinin gerekip gerekmeceği hasta bazında değerlendirilmelidir. Bazı tirotoksik şikâyetler beta-blokerle kontrol edilebiliyor ise, tedavi çoğu kez gerekmez.

d) Menopoz sonrası kadınlarda, 65 yaş altı da olsa dikkatli olmak gerekmektedir. Kemik dansitesi izlenmelidir. Ciddi bir postmenopozal osteoporoz gözleniyorsa TSH 0,1-0,4 µU/mL arasına çekilebilmektedir.

Burada sorun TSH'nin <0,1 µU/mL altında tutulması gereken, örneğin; diferansiye tiroid kanserlerinde nasıl davranılması gerektiğidir. ATA, Nodül-Tiroid Kanser Kılavuzu'nda TSH'nin 0,1-0,4 µU/mL arasına, hatta 0,4-1,0 µU/ml arasına çekilebileceğini ön görmektedir.

e) Yaş >65 olup, TSH <0,1 µU/mL bulunan subklinik tirotoksikozlar tedavi edilmelidir.

f) Yaş >65 olup, TSH 0,1-0,4 µU/mL subklinik tirotoksikozlarda, kişinin ağırlıklı tirotoksik şikâyeti yoksa veya beta-blokerle şikâyetleri kayboluyorsa tedavi gerekmemektedir, izlem yapılmaktadır.

TABLO 3: Subklinik tirotoksikoz sebepleri.

Faktör	TSH <0,1 µU/mL	TSH 0,1-0,4 µU/mL
Yaş >65 yıl	Evet	Tedavi gerekliliğini değerlendir
Yaş <65 yıl ve aşağıdaki komorbid hastalıklar var	Evet	Tedavi gerekliliğini değerlendir
Kalp hastalığı	Evet	Tedavi gerekliliğini değerlendir
Osteoporoz	Evet	Tedavi gerekliliğini değerlendir
Menopoz (östrojen ve bifosfonat kullanmıyor)	Evet	Tedavi gerekliliğini değerlendir
Hipertiroidi semptomları	Evet	Tedavi gerekliliğini değerlendir
Yaş <65 yıl ve komorbid hastalık yok	Tedavi gerekliliğini değerlendir	Tedavi verme, izle

TSH: Tiroid stimulan hormon.

TSH için 0,4 µU/mL normalin alt sınırındır. Evet: Tedavi et.

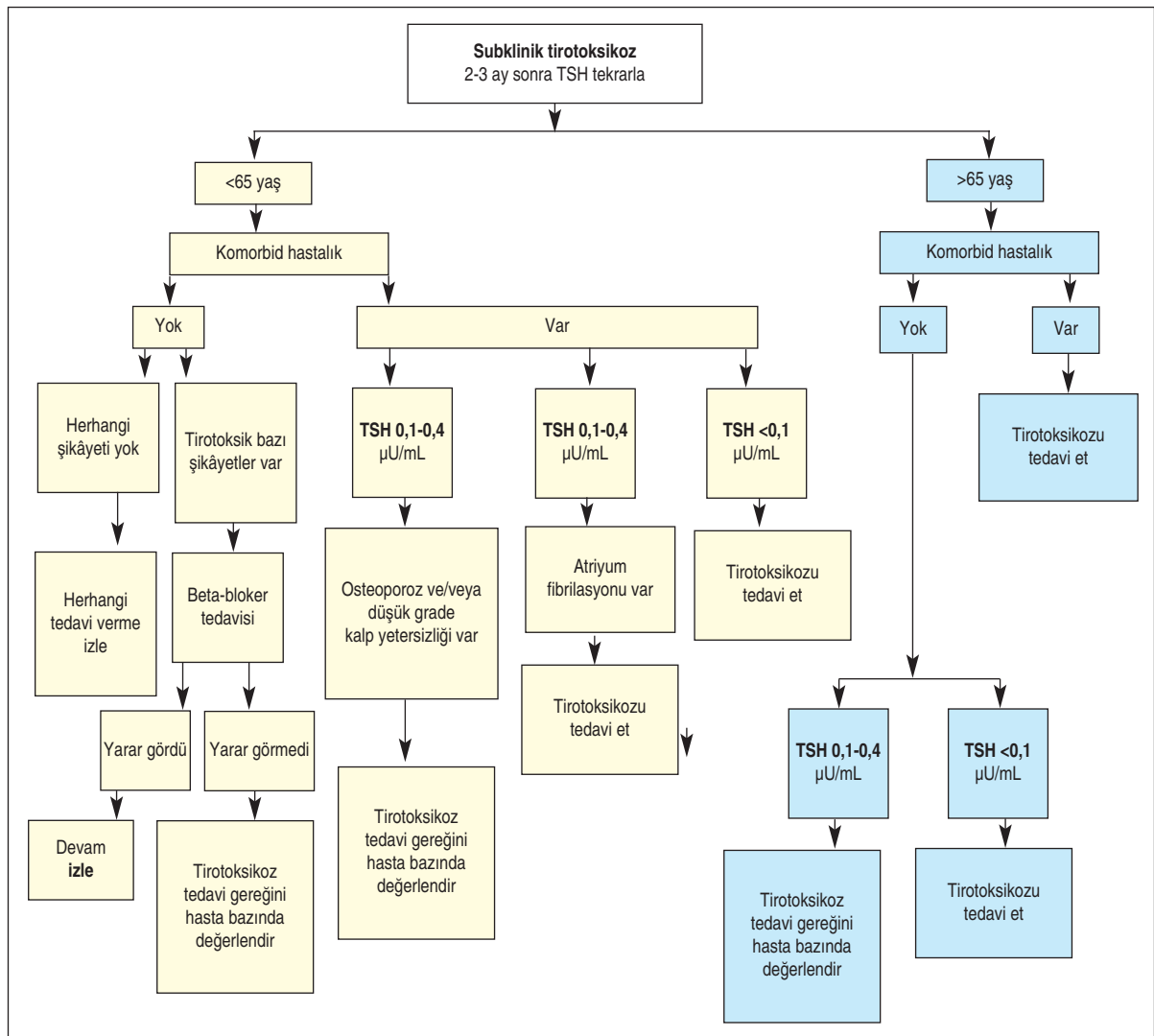
SUBKLİNİK TİROTOKSİKÖZ NASIL TEDAVİ EDİLİR ?

Antitiroid tedavi ilk planda düşünülmemelidir. Daha sonra değineceğimiz gibi antitiroid ilaç kullanımının subklinik tirotoksikozda ancak sınırlı bir alanı bulunmaktadır. Subklinik tirotoksikozun zararı, antitiroidlerin önemli yan etkisi karşılaştırıldığında antitiroid kullanılmaması veya çok sınırlı kullanımı ağırlık kazanmaktadır.

Tedavi planlarken, herşeyden önce subklinik tirotoksikoz geçici mi, sürekli mi netleştirilmelidir. Bu sebeple iki-üç ay aralıklarla TSH ölçümleri tekrarlanmalıdır.²⁸ Subklinik tedavi algoritması Şekil 1'de görülmektedir.

Tirotoksikoz tedavisinde semptomatik anlamda beta-bloker kullanımı temel yaklaşımdır. Klasik hipertiroidi tedavi araçları antitiroid ilaçlar (propiltiourasil veya metimazol), radyo iyot veya cerrahi tedavi, sebebe ve vakaya göre değerlendirilmektedir. Herşeyden önce subklinik tirotoksikozun hastadaki olumsuzlukları ile antitiroid sağıtım veya radyo iyot veya cerrahi gibi temel tedavi yaklaşımlarının olumsuzlukları hasta bazında tartışılmalıdır.

a) Sebep toksik adenom ise ve bu sintigrafik olarak gösterilmişse subklinik hipertiroidide tedavi, radyo iyot tedavisidir. Fonksiyon subklinik hipertiroidi düzeyine gelmişse hemen radyo iyot tedi-



ŞEKİL 1: Subklinik tirotoksikozda tedavi algoritması.

TSH: Tiroid stimulan hormon.

visi uygulanmalıdır. Ancak, hasta radyo iyot tedavisini kabul etmiyor ise, cerrahi tedavi öngörülür ve hasta antitiroidle ötiroid duruma getirilerek nodülektomi, lobektomi veya hastanın özelliğine göre daha geniş bir cerrahi uygulanmalıdır.

b) Sebep toksik multinodüler guatr ise, subklinik hipertiroidi düzeyine gelmişse bunda da hemen radyo iyot tedavisi uygulanmalıdır. Ancak tiroid volümü çok büyükse veya hasta radyo iyot, tedavisini kabul etmiyorsa, antitiroidle ötiroid duruma getirilerek tiroidektomi yapılmalıdır.

c) Sebep subklinik hipertiroidi düzeyinde gidiş gösteren bir Graves hastalığı ise bir-iki yıl kadar antitiroid ilaç (ilk seçenek metimazol, yan etki olursa propiltiourasil) ile tedavi öngörülebilir. Ancak, antitiroid tedavi yaklaşımı için Graves hastalığı varlığını ispatlamak gerekmektedir. Graves diyebilmek için; iyot veya teknesyum uptake yüksek veya üst normallerde olmalı, sintigrafide tiroid bezinde difüz yüksek aktivite tutulumu olmalı, T3/T4 oranı >20 veya en azından bu değere yakın olmalı, oran çok düşük olmamalıdır. Bunlara ilaveten, oftalmopati varsa veya TRAb yüksekse Graves tanısı doğal olarak ağırlık kazanacaktır.

d) Hashimoto hastalığında subklinik tirotoksikoz geçici veya kalıcı olabilmektedir. Sürekli subklinik tirotoksikoz söz konusu olduğunda mutlak tedavi gerekip gerekmediğini değerlendirmek gerekmektedir. AF veya ağırlıklı bir kalp yetersizliği ve önemli derecede bir osteoporoz yoksa beta-bloker tedavi çoğu kez yeterli olacaktır. Ancak, belirttiğimiz komorbid hastalıklar varsa tedavi mutlaka gerekecektir. Bu durumda radyo iyot tedavi veya cerrahi tedavi öngörülelebilmektedir. Temel tedavi olarak antitiroid tedavinin burada yeri bulunmamaktadır.

e) Hücre yıkımı ağırlıklı subklinik tirotoksikozların Hashimoto dışındaki diğer iki sebebi de De Quervain tiroiditi ve sessiz tiroidittir. Burada subklinik tirotoksikoz genelde geçicidir. Beta-bloker çoğu kez yeterli olmaktadır. Sessiz tiroiditlerde tekrarlar da olabilmektedir. Tekrarlayan sessiz tiroiditlerde hastanın özelliğine göre, örneğin; guatr çok büyükse cerrahi tedavi veya çok büyük değil ise, uptake değerleri yeterli yükseldiğinde radyo iyot tedavi öngörülmektedir.

SONUÇ

Subklinik tirotoksikoz; olumsuz etkilenecek bir hastalık yoksa hastada tirotoksik olarak yorumlanabilecek herhangi şikâyet yoksa ve hasta 65 yaş altında ise tedavi vermeyip izlenmelidir (Şekil 1).

Subklinik tirotoksikoz; olumsuz etkilenecek hastalık yok, ancak hastada ılımlı tirotoksik şikâyetler var ise, 65 yaş altında beta-blokerle izlenmelidir.

Subklinik tirotoksikoz; olumsuz etkilenecek hastalık yoksa, 65 yaş altında ancak, beta-blokerle kontrol edilmeyen tirotoksik yakınmaları varsa tedavi edilmelidir.

Subklinik tirotoksikoz; 65 yaş altında, osteoporoz, çok ileri grade olmayan kalp yetersizliği var ise, TSH 0,1-0,4 µU/mL arasında ise tedavi gereği hasta bazında değerlendirilmelidir.

Subklinik tirotoksikoz; 65 yaş altında, AF varlığında, TSH 0,1-0,4 µU/mL aralığında da tedavi edilmelidir.

Subklinik tirotoksikoz, 65 yaş altında, osteoporoz, önemsenebilecek aritmiler özellikle AF, kalp yetersizliği var ise ve TSH <0,1 µU/ml altında ise tedavi edilmelidir.

Subklinik tirotoksikoz; 65 yaş üstünde TSH 0,1-0,4 µU/mL arasında ise tedavi gerekliliği hasta bazında değerlendirilmelidir.

Subklinik tirotoksikoz; 65 yaş üstünde TSH <0,1 µU/ml ise tedavi edilmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Taylan Kabalak; **Tasarım:** İlgin Yıldırım Şimşir; **Denetleme/Danışmanlık:** İlgin Yıldırım Şimşir, Taylan Kabalak; **Veri toplama ve/veya İşleme:** Sinan Altuner; **Analiz ve/veya Yorum:** İlgin Yıldırım Şimşir, Sinan Altuner; **Kaynak Taraması:** İlgin Yıldırım, Şimşir Sinan Altuner, Taylan Kabalak; **Makalenin Yazımı:** İlgin Yıldırım Şimşir, Taylan Kabalak; **Eleştirel inceleme:** Sinan Altuner; **Kaynaklar ve fon sağlama:** İlgin Yıldırım Şimşir, Taylan Kabalak; **Malzemeler:** İlgin Yıldırım Şimşir, Taylan Kabalak.

KAYNAKLAR

- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26(10):1343-421.
- Wiersinga WM. Guidance in subclinical hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism: are we making progress? *Eur Thyroid J* 2015;4(3):143-8.
- Santos Palacios S, Pascual-Corrales E, Galofre JC. Management of subclinical hyperthyroidism. *Int J Endocrinol Metab* 2012;10(2):490-6.
- Donangelo I, Braunstein GD. Update on subclinical hyperthyroidism. *Am Fam Physician* 2011;83(8):933-8.
- Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005;152(1):1-9.
- Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW. Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(12):6077-86.
- Wijsman LW, de Craen AJ, Trompet S, Gussekloo J, Stott DJ, Rodondi N, et al. Subclinical thyroid dysfunction and cognitive decline in old age. *PLoS One* 2013;8(3):e59199.
- Hu Y, Wang ZC, Guo QH, Cheng W, Chen YW. Is thyroid status associated with cognitive impairment in elderly patients in China? *BMC Endocr Disord* 2016;16:11.
- Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015;4(3):149-63.
- Kabalak T. *Tiroid El Kitabı*. Cilt 1. Güncellenmiş 2. Baskı. İzmir: Güven Bilimsel; 2012. p.519.
- Kabalak T. *Tiroid El Kitabı*. Cilt 1. Güncellenmiş 2. Baskı. İzmir: Güven Bilimsel; 2012. p.543.
- Kabalak T. *Tiroid El Kitabı*. Cilt 1. Güncellenmiş 2. Baskı. İzmir: Güven Bilimsel; 2012. p.520-1.
- Al-Sharif AA, Abujbara MA, Chiacchio S, Ajlouni KM, Mariani G. Contribution of radioiodine uptake measurement and thyroid scintigraphy to the differential diagnosis of thyrotoxicosis. *Hell J Nucl Med* 2010;13(2):132-7.
- Intenzo C, Jabbour S, Miller JL, Ahmed I, Furlong K, Kushen M, et al. Subclinical hyperthyroidism: current concepts and scintigraphic imaging. *Clin Nucl Med* 2011;36(9):e107-13.
- Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Heemstra KA, Smit JW, Schoemaker RC, Romijn JA, et al. Autonomic nervous system function in chronic exogenous subclinical thyrotoxicosis and the effect of restoring euthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2835-41.
- Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Rysz J, Banach M. The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Thyroid Res* 2009;2(1):4.
- Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J* 2017 Feb 27. Doi: 10.1093/eurheartj/ehx050. [Epub ahead of print].
- Gen R, Akbay E, Camsari A, Ozcan T. P-wave dispersion in endogenous and exogenous subclinical hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 2010;33(2):88-91.
- Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Investig Arterioscler* 2014;26(6):296-309.
- Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, Bassett JH. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *J Endocrinol* 2012;213(3):209-21.
- Boutin A, Eliseeva E, Gershengorn MC, Neumann S. β -arrestin-1 mediates thyrotropin-enhanced osteoblast differentiation. *FASEB J* 2014;28(8):3446-55.
- Karga H, Papaioannou G, Polymeris A, Pampichaek K, Karpouza A, Samouilidou E, et al. The effects of recombinant human TSH on bone turnover in patients after thyroidectomy. *J Bone Miner Metab* 2010;28(1):35-41.
- Martini G, Gennari L, De Paola V, Pili T, Salvadori S, Merlotti D, et al. The effects of recombinant TSH on bone turnover markers and serum osteoprotegerin and RANKL levels. *Thyroid* 2008;18(4):455-60.
- Abe E, Mariani RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003;115(2):151-62.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):489-99.
- Sharma A, Baumann NA, Shah P. Biotin-induced biochemical graves disease: a teachable moment. *JAMA Intern Med* 2017;177(4):571-2.
- Barbesino G. Misdiagnosis of graves' disease with apparent severe hyperthyroidism in a patient taking biotin megadoses. *Thyroid* 2016;26(6):860-3.
- Rosario PW, Carvalho M, Calsolari MR. Symptoms of thyrotoxicosis, bone metabolism and occult atrial fibrillation in older women with mild endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85(1):132-6.