

# SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ VAKASINA YAKLAŞIM

## 5. BÖLÜM

Enver ÇİFTEL<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Serum TSH (Tiroid stimulan hormon) düzeyinin üst referans sınırın üstünde, serum sT4 düzeyinin normal referans aralığında kaldığı tiroid bezi bozukluğu subklinik hipotiroidi olarak tanımlanır.

Subklinik hipotiroidi prevalansı %4-15 arasında değişmektedir 1-4. En yaygın nedeni kronik otoimmün tiroidit olup, radyoaktif iyot (RAI) tedavisi, anti tiroid ilaç tedavisi, parsiyel tiroidektomi, external radyoterapi, aşikar hipotiroidi için yetersiz T4 ( levotiroksin ) replasmanı ve tiroid fonksiyonunu bozan ilaçlar diğer önemli nedenler arasında sayılabilir 5.

Subklinik hipotiroidide klinik olarak genellikle herhangi bir semptom ve bulguya rastlanmaz. Bazı hastalarda iştahsızlık, halsizlik, depresyon, bilişsel problemler, uyku bozuklukları, menstrual sıklusta düzensizlikler ve fertilitate problemleri gibi hipotiroidiyi düşündüren belirsiz, spesifik olmayan semptom ve/veya bulgular görülebilir. Ancak klinik olarak hastaları tanımlama girişimleri başanlı olamamıştır 1, 6.

Tedavi kararını belirlemede TSH düzeyi, eşlik eden ve altta yatan hastalıklar, hastanın yaşı, gebe-

lik durumu ve tiroid otoantikörlerinin varlığı en önemli faktörlerdir.

### VAKA SUNUMU

AH, 32 yaşında, bayan, evli, 1 çocuğu var, öğretmen olarak çalışmakta. 2 yıl önce boyunda şişlik nedeni ile başvurduğu KBB kliniğince planlanan boyun ultrasonografisinde sol tiroid lobunda tespit edilen 22x20x28 mm ve 3x5x5 mm boyutlarındaki nodüller nedeni ile endokrinoloji polikliniğine yönlendirilmiş. Endokrinoloji polikliniğinde planlanan tiroid ince iğne aspirasyon biopsisi (TİİAB) foliküler neoplazm şüphesi şeklinde rapor edilen hastaya parsiyel tiroidektomi şeklinde tiroid cerrahisi yapılmış. Patoloji sonucu benign tiroid dokusu şeklinde raporlanan hastanın planlanan tiroid fonksiyon testleri (TFT) normal olunca hasta takibe alınmış 1 ay sonra bakılan TFT değerleri de normal olan hastaya 6 ay sonra kontrole gelmesi önerilmiş. Düzenli takiplerine gitmeyen hasta gebelik planladığı için endokrinolojinin önerilerini almak üzere polikliniğe başvurmuş. Başvuru anındaki şikayetleri; halsizlik, adet düzensizliği, egzersizle nefes darlığı, çarpıntı olarak kayıt edilen hastanın soy geçmişinde özellik yokmuş.

<sup>1</sup> Uzm.Dr., Atatürk Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Erzurum, enver-ciftel@hotmail.com

lidir. Doğru doz elde edildikten sonra, serum TSH seviyeleri 6 aylık/yıllık olarak değerlendirilebilir.

Tiroid hormonu replasmanı almayan subklinik hipotiroidili hastalar için, tiroid fonksiyon testlerini (TSH, serbest T4) başlangıçta altı ayda ve daha sonra yılda bir kez tekrarlamak gerekir.

**Hastamızın**, serum TSH değerinin 7.0-9.9 mU/L arasında (7.8 mU/L) ve 65 yaşın altında (32 yaş) olması ve fertilitate beklentisi olması nedeni ile tiroid hormon replasmanı hemen ve genç hasta olması nedeni ile de idame dozunda (1.6 mcg / kg / gün) levotiroksin başlandı. Tedavi dozunu değerlendirmek amacı ile 6 hafta sonra bakılan tiroid fonksiyon testlerinde ötiroidi sağlanan hasta 6 ay sonra, gebe kalması durumunda ise hemen (trimester spesifik TSH hedefleri gözetilerek yeniden ilaç dozu ayarlanması ve gebelik özgü takipleri belirlemek için) kontrole gelecek şekilde takibe alındı.

## SONUÇ

Subklinik hipotiroidi tanısı biyokimyasal ölçümlere dayanmakta olup, üç ay içinde en az iki kez ölçülerek yüksekliği kalıcı olduğu belirlenen TSH varlığını ve normal serum sT4 varlığını gerektirir. Çoğu laboratuvar TSH üst sınırı olarak 4.5-5.0 mU/L değerlerini kullanmakta olup, gebelerde tanı için trimester spesifik TSH referans aralıkları kullanılmalıdır. Ovulatuvar disfonksiyonu veya infertilitesi olup gebe kalmaya çalışan kadınlarda referans aralık olarak gebeliğin ilk trimesterindeki referans TSH aralığı kullanılmalıdır (0, 1-2,5 mU/L).

Aşık hipotiroidi gelişmesi, artmış mortalite ve kardiyovasküler hastalık riski, fertilitate sorunları ve olumsuz gebelik komplikasyonları, gastrointestinal sitem anormallikleri ve nöropsikiyatrik problemler bazı çalışmalarda gösterilmiş olası subklinik hipotiroidi sonuçlarıdır.

Subklinik hipotiroidi hastalarında en önemli sorun hangi hastaları tedavi edeceğimizdir. Subklinik hipotiroidi tanısı alan; TSH konsantrasyonları  $\geq 10$  mU/L olan tüm hastalarda, TSH değeri trimester spesifik normal üst sınırın üzerinde veya

TSH değeri 2,6 mU/L ile trimester spesifik TSH üst sınırı arasında olup TPO antikorları pozitif olan gebe kadınlarda ve ovulatuvar disfonksiyonu veya infertilitesi olup gebe kalmaya çalışan kadınlarda tiroid hormon replasmanı önerilmektedir.

Levotiroksin başlama dozu ve TSH hedefi yaş ve komorbid durumlara göre belirlenmelidir. Hedef TSH değerine ulaşana kadar 6-8 haftada bir, daha sonra ise 6 aylık/yıllık TSH kontrolleri önerilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Bembem DA, Hamm RM, Morgan L, Winn P, Davis A, Barton E. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. *J Fam Pract*, 1994, 38: 583-588.
2. 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, 7: 481-493.
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*, 2000, 160: 526-534.
4. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1991, 34: 77-83.
5. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *Jama*, 2019, 322: 153-160.
6. 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, 66: 548-556.
7. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Perez-Stable EJ, Harris T, Bauer DC. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med*, 2002, 162: 773-779.
8. 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, 87: 489-499.
9. Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, Dohan O, Farkas I, Sajgo M, Takats KI, Goth M, Kovacs L, Kressinszky K, Hnilica P, Szilagyi 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, 47: 87-92.
10. Cappola AR. The Thyrotrophin Reference Range Should Be Changed in Older Patients. *Jama*, 2019.
11. Valdes S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo-Munoz JA, Garcia-Fuentes E, Perez-Valero V, Gutierrez-Repiso C, Garcia-Escobar E, Goday A, Urrutia I, Pelaez L, Calle-Pascual A, Bordiu E, Castano L, Castell C, Delgado E, Menendez E, Franch-Nadal J, Gaztambide S, Girbes J, Ortega E, Vendrell J, Chacon MR, Javier

- Chaves F, Soriguer F, Rojo-Martinez G. Reference values for TSH may be inadequate to define hypothyroidism in persons with morbid obesity: Di@bet.es study. *Obesity (Silver Spring)*, 2017, 25: 788-793.
12. Despres N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin Chem*, 1998, 44: 440-454.
  13. Rix M, Laurberg P, Porzig C, Kristensen SR. Elevated thyroid-stimulating hormone level in a euthyroid neonate caused by macro thyrotropin-IgG complex. *Acta Paediatr*, 2011, 100: e135-137.
  14. Chikunguwo S, Brethauer S, Nirujogi V, Pitt T, Udomsawaengsup S, Chand B, Schauer P. Influence of obesity and surgical weight loss on thyroid hormone levels. *Surg Obes Relat Dis*, 2007, 3: 631-635; discussion 635-636.
  15. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mittrache C, Guglielmetti M, Huber P, Braverman LE. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87: 3221-3226.
  16. Diez 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, 89: 4890-4897.
  17. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med*, 2000, 132: 270-278.
  18. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, Usa T, Ashizawa K, Yokoyama N, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 3365-3370.
  19. Moon S, Kong SH, Choi HS, Hwangbo Y, Lee MK, Moon JH, Jang HC, Cho NH, Park YJ. Relation of Subclinical Hypothyroidism is Associated With Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Adults With High Cardiovascular Risk. *Am J Cardiol*, 2018, 122: 571-577.
  20. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittoni F, Virdis A, Taddei S, Palombo C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 2099-2106.
  21. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004, 61: 232-238.
  22. Owen PJ, Rajiv C, Vinereanu D, Mathew T, Fraser AG, Lazarus JH. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 2126-2132.
  23. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, Bone F, Lombardi G, Sacca L. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84: 2064-2067.
  24. 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, 295: 1033-1041.
  25. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcazar G, Otero P, Levalle O. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol*, 2007, 23: 279-283.
  26. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 2011, 17: 605-619.
  27. Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol*, 2012, 57: 150-156.
  28. Baldini IM, Vita A, Mauri MC, Amodei V, Carrisi M, Bravin S, Cantalamessa L. Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1997, 21: 925-935.
  29. Liu H, Shan Z, Li C, Mao J, Xie X, Wang W, Fan C, Wang H, Zhang H, Han C, Wang X, Liu X, Fan Y, Bao S, Teng W. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid*, 2014, 24: 1642-1649.
  30. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid*, 2005, 15: 351-357.
  31. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*, 2017, 27: 315-389.
  32. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*, 1999, 341: 549-555.
  33. Maraka S, Ospina NM, O'Keefe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, Coddington CC, 3rd, Stan MN, Murad MH, Montori VM. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*, 2016, 26: 580-590.
  34. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*, 2012, 22: 1200-1235.
  35. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, Sattar N, Aubert CE, Aujesky D, Bauer DC, Baumgartner C, Blum MR, Browne JP, Byrne S, Collet TH, Dekkers OM, den Elzen WJP, Du Puy RS, Ellis G, Feller M, Floriani C, Hendry K, Hurler C, Jukema JW, Kean S, Kelly M, Krebs D, Langhorne P, McCarthy G, Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*, 2017, 376: 2534-2544.