

TSH DEĞERLERİ 2,5-4,2 mIU/L ARALIĞINDA BULUNAN BİREYLERİN SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ GELİŞTİRME RİSKİ

Tülay Çevlik¹, Goncağül Haklar², Önder Şirikçi², Kaya Emerk³

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul

³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Emekli

ÖZET

Amaç: Serum tiroid uyarıcı hormon (thyroid stimulating hormone, TSH) konsantrasyonunun ölçülmesi, tiroid fonksiyonunu göstermede en duyarlı testtir. %95 bireyin TSH değeri 0,3-2,5 mIU/L arasındadır. TSH referans aralığının alt limiti kesin olmakla birlikte üst limitinin hangi düzeyde olacağı tartışmalıdır. Yapılan çalışmalar, TSH değeri 2,5-3,0 mIU/L sınırının dışındaki bireylerin tiroid bozuklukları açısından risk altında olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızın amacı da TSH değeri 2,5 mIU/L üstündeki bireylerin süreye bağlı gelişecek subklinik hipotiroidi riskini incelemektir.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda, serum TSH düzeyi 0,27-2,5 mIU/L (n=55) değerleri arasında bulunan ve, tiroid peroksidaz antikorları (thyroid peroxidase antibody, anti-TPO) ile tiroglobulin antikorları (thyroglobulin antibody, anti-TG) düzeyleri negatif olan sağlıklı bireyler ile TSH düzeyi 2,5-4,2 mIU/L arasında olan anti-TPO ve anti-TG düzeyleri pozitif (60) ve negatif (n=212) olan kişilerin yer aldığı toplam üç grup oluş-

turulmuştur. Bireyler retrospektif olarak taranmış, TSH düzeylerinin geçmişteki değerleri ile şu andaki değerleri arasındaki fark incelenmiştir. İstatistiksel analizler için eşleşmiş ve eşleşmemiş t-testi kullanılmıştır.

Bulgular: Tüm gruplarda süreye bağlı olarak TSH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. TSH değerleri 2,5-4,2 mIU/L ve tiroid antikorları negatif olan grupta subklinik hipotiroidiye gidiş ilk 5 yılda %23 iken, pozitif olan grupta %30 olarak saptandı. TSH değerleri 0,27-2,5 mIU/L olan grupta ise 5 yıl içinde subklinik hipotiroidiye gidiş saptanmamıştır.

Sonuç: Bu bulgular bize TSH değerlerinin 2,5-4,2 mIU/L arasında olmasının tiroid antikorlarından bağımsız olarak subklinik hipotiroidi için bir risk faktörü olduğunu ve bu bireylerin özellikle kadın ise takibinin gerekeceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Subklinik hipotiroidi, TSH referans aralığı, anti-TG, anti-TPO. Nobel Med 2016; 12(2): 20-25

RISK OF DEVELOPING SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AMONG INDIVIDUALS WITH TSH VALUES 2.5-4.2 mIU/L

ABSTRACT

Objective: Estimating the serum thyroid stimulating hormone (TSH) concentration is the most sensitive test to show thyroid function. TSH values of 95 percent of the population fall between 0.3-2.5 mIU/L. Although lower limits of the reference interval is certain, upper limits remains controversial. Research data indicate that individuals with TSH values outside the 2.5-3.0 mIU/L interval are under risk for thyroid disorders. The purpose of this study is to investigate the time dependent subclinical hypothyroidism risk of the individuals with TSH values over 2.5 mIU/L.

Material and Method: The research is composed of three groups including healthy subjects with TSH values between 0.27-2.5 mIU/L (n=55) with negative thyroid peroxidase antibody (TPO Ab) and thyroglobulin antibody (TG Ab)

values and cases with TSH values between 2.5-4.2 mIU/L and with positive (60) and negative (n=212) anti-TPO and anti-TG levels. The data are surveyed retrospectively and the difference between the past and present TSH levels are investigated. For statistical analysis paired and unpaired t-test is used.

Results: In all groups statistically meaningful elevation of time dependent TSH values were found. While in the group with TSH values between 2.5-4.2 mIU/L and negative thyroid antibodies the risk of subclinical hypothyroidism was calculated as 23% for the first 5 years, for the group with positive antibodies it was found to be 30%. TSH values 0.27-2.5 mIU/L no subclinical hypothyroidism was evident in 5 years of duration.

Conclusion: The results showed that individuals with TSH values between 2.5-4.2 mIU/L are under risk for subclinical hypothyroid independent of thyroid antibody concentration.

Keywords: Subclinical hypothyroidism, TSH reference interval, TPO Ab, TG Ab. *Nobel Med 2016; 12(2): 20-25*

GİRİŞ

Subklinik hipotiroidi, TSH düzeyinin yükselmesine neden olacak etkenler olmadan TSH'nin referans aralığının dışında ve serum serbest tiroksin (free thyroxine, sT4) düzeyinin ise referans aralığının içinde tespit edildiği, tedavisi üzerine henüz kesin kriterler belirlenmemiş, en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur.^{1,2}

Subklinik hipotiroidinin tanısı sadece serum TSH tayini ile koyulabilmektedir. Bu nedenle TSH referans aralığı, subklinik hipotiroidi tanısında son derece kritik bir öneme sahiptir.³ TSH referans aralığının alt limiti, birçok klinik ve metodolojik çalışma sonucu 0,3-0,4 mIU/L olarak belirtilmiştir. TSH referans aralığının üst sınırı gelişen teknoloji ve yöntemlerin duyarlılığının artmasıyla birlikte 10 mIU/L'den 4,2 mIU/L'ye düşmüştür. TSH alt limitin belirgin olmasına karşın üst değer aralığı 2,5 mIU/L ile 4,5 mIU/L arasında değişmektedir.³⁻⁸

TSH referans aralık çalışmalarında, referans gruptan elde edilen değerler normal dağılıma uymamakta, sola eğim göstermektedir. Bu değerleri normal dağılıma uyarlamak için logaritmik transformasyonları alınmaktadır. Referans aralığının 2,5 mIU/L üzerine çıkmasına da bu transformasyon neden olmaktadır.^{8,9} Popülasyonun yaklaşık %9 kadarında TSH değeri 2,5 mIU/L üzerindedir ve ilerde hipotiroidi görülme riski yüksektir.¹⁰

Biz de çalışmamızda, TSH değerleri 2,5-4,2 mIU/L arasında bulunan sağlıklı bireyler ile anti-TPO ve anti-TG

düzeyleri pozitif ve negatif olan grupların subklinik hipotiroidiye ilerleme riskini göstermeyi amaçladık.

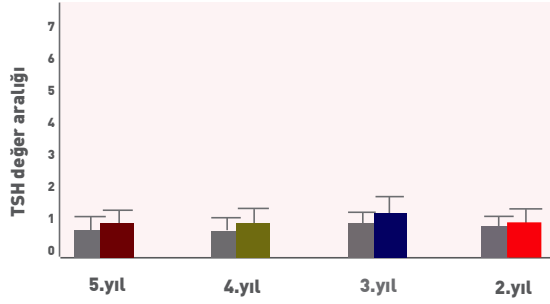
MATERYAL VE METOT:

Bu çalışmada Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulundan B.30.2.MAR.0.01.00.02/AEK-986 sayılı ve İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulundan 34646 sayılı onaylar alınmıştır. Çalışmaya Marmara Üniversitesi Hastanesi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarlarına TSH, anti-TPO ve Anti-TG tetkikleri için başvuran bireyler dahil edilmiştir.

Bu bireyler Laboratuvar İnfomasyon Sistemi (LIS) aracılığı ile retrospektif olarak bulunmuştur. Retrospektif olarak bulunan bireyler aranarak çalışma hakkında bilgilendirilmiştir. İlk ölçüm retrospektif olarak bulunan ölçüm kabul edilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin ilk ölçüm ile ikinci ölçüm arasında en az 2 sene olmak koşuluyla, iki ölçüm arasında 2-5 sene süre olan bireyler çalışmaya alınmıştır. Ailesinde ve kendisinde tiroid hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan (özellikle oral kontraseptif) 267 sağlıklı birey çalışmaya alınmıştır.³

Çalışma süresi içinde TSH üst sınırını (4,2 mIU/L) geçen bireyler subklinik hipotiroidi olarak kabul edilmiştir.^{1,2} Bireylerin anti-TPO ve anti-TG pozitifleşme yüzdelerine bakılmıştır.

TSH DEĞERLERİ 2,5-4,2 mIU/L ARALIĞINDA BULUNAN BİREYLERİN SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ GELİŞTİRME RİSKİ



Şekil 1. TSH 0,237-2,5 mIU/L anti-TG, anti-TPO negatif olan grubun ilk ölçüm (gri sütunlar) ile ikinci ölçüm arasındaki farkın yıllara göre dağılımları (ortalama ± SS). **TSH:** Thyroid stimulating hormone, **anti-TG:** thyroglobulin antibody, **anti-TPO:** thyroid peroxidase antibody, **SS:** standart sapma.

Tablo 1. TSH düzeyi 0,237-2,5 mIU/L, anti-TPO, anti-TG düzeyleri negatif olan bireylerin süreye göre ikinci ölçümdeki değerleri				
Yıl Kişi Sayısı (55)	2 yıl sonra n=15	3 yıl sonra n=13	4 yıl sonra n=16	5 yıl sonra n=11
İlk ölçümde TSH (ortalama ± SS)	1,4±0,4	1,6±0,5	1,3±0,6	1,3±0,6
İkinci ölçümde TSH (ortalama ± SS)	1,5±0,7	2,0±0,9	1,5±0,8	1,6±0,8
Subklinik hipotiroidi %	0	0	0	0
Anti-TG + Anti-TPO %	0	0	0	0
*p	0,7537	0,0649	0,2733	0,2518

*: İstatistiksel olarak ilk ölçüm ile son ölçüm arasındaki farklılık p<0,05 ise anlamlı kabul edilmiştir (eşleşmiş t-testi). **TSH:** Thyroid stimulating hormone, **anti-TG:** thyroglobulin antibody, **anti-TPO:** thyroid peroxidase antibody, **SS:** standart sapma.

Tablo 2. TSH düzeyi 2,5 mIU/L üstündeki bireylerin süreye göre ikinci ölçümdeki değerleri								
Yıl Kişi Sayısı (212)	Anti-TPO ve Anti-TG negatif (n:152)				Anti-TPO ve Anti-TG pozitif (n:60)			
	2 yıl sonra n=46	3 yıl sonra n=43	4 yıl sonra n=38	5 yıl sonra n=25	2 yıl sonra n=14	3 yıl sonra n=19	4 yıl sonra n=12	5 yıl sonra n=15
İlk ölçümde TSH (ortalama ± SS)	3,0±0,5	3,1±0,5	3,1±0,5	3,2±0,5	3,1±0,5	3,2±0,5	3,2±0,5	3,5±0,4
İkinci ölçümde TSH (ortalama ± SS)	3,6±1,0	3,4±0,8	3,6±0,9	4,0±1,5	3,6±0,9	3,9±1,4	5,0±2,5	4,1±1,0
Subklinik hipotiroidi %	15	23	30	32	28	25	33	40
Anti-TG+ Anti-TPO %	3	6	2	16	90	92	92	90
p	0,0038*	0,0327*	0,0071*	0,0108*	0,1103	0,0459*	0,0405*	0,0170*

*: İstatistiksel olarak ilk ölçüm ile son ölçüm arasındaki farklılık p<0,05 ise anlamlı kabul edilmiştir (eşleşmiş t-testi). **TSH:** Thyroid stimulating hormone, **anti-TG:** thyroglobulin antibody, **anti-TPO:** thyroid peroxidase antibody, **SS:** standart sapma.

Çalışmaya katılan bireyler, anti-TPO, anti-TG, TSH düzeylerine, ilk ölçümle ikinci ölçüm arasındaki süreye, cinsiyete ve yaşa göre sınıflandırılmıştır. Anti-TPO, anti-TG pozitif olan grupta her ikisinin de pozitif olması şartı aranmıştır.

Kanlar, çalışmaya katılan bireylerin onayları alınarak, sabah 08:00-10:00 arasında 8 mL'lik kuru tüplere alınmıştır.³ Bu çalışmada TSH, anti-TG, TPOAb ölçümleri

için Roche Diagnostics (Mannheim, Germany) tarafından üretilen reaktifler kullanılarak Modular Analytics E170 ve Elecsys 2010 (Roche Diagnostics Mannheim, Germany) cihazlarında ölçümler gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel analizler için GraphPad Instant Version 3.05 programından yararlanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi değişkenliklerini karşılaştırmada eşleştirilmiş serilerde t-testi ve iki grup arasındaki değişkenliklerini karşılaştırmada ise bağımsız gruplarda t-test kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin retrospektif olarak saptanan ilk değerleri ile ikinci ölçümdeki TSH, anti-TPO ve anti-TG değerleri üç grup altında değerlendirilmiştir.

İlk grupta, TSH'sı 0,237-2,5 mIU/L, anti-TPO ve anti-TG düzeyleri negatif olan bireylerin, ikinci ölçümlerindeki tüm TSH değerleri referans aralığının içinde saptanmıştır. Ancak ikinci ölçümlerde, TSH değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış elde edilmiştir. (p=0,016). İlk ölçümde TSH ortalaması 1,4±0,5 mIU/L iken 5 yıl içindeki ikinci ölçümde TSH ortalaması 1,6±0,7 mIU/L olarak saptanmıştır. Bu gruptaki bireylerin süreye göre ikinci ölçümdeki TSH ortalamaları ise Tablo 1'de verilmiştir. Süreye göre yine bu grubun ilk ölçümle ikinci ölçümleri arasındaki TSH dağılımları Şekil 1'de gösterilmiştir.

TSH düzeyi 2,5-4,2 mIU/L olan bireyler ise anti-TPO ve anti-TG düzeyleri pozitif veya negatif olmaları esas alınarak iki grup altında değerlendirilmiştir. TSH düzeyi 2,5-4,2 mIU/L olan, tiroid antikorları pozitif ve negatif grupların ikinci ölçümlerinde ilk ölçümlerine göre istatistiksel olarak TSH düzeyinde anlamlı artışlar saptanmıştır (tiroid antikorları pozitif olan grup için p<0,001, tiroid antikorları negatif olan grup için p<0,001). TSH düzeyi 2,5 mIU/L üstünde ve tiroid antikorları negatif olan grubun ilk ölçümdeki TSH ortalaması 3,1±0,4 mIU/L, 5 yıllık süre içindeki ikinci ölçümde ise 3,6±1,0 mIU/L olarak saptanmıştır. TSH düzeyi 2,5 mIU/L olup tiroid antikorları pozitif olan grubun ise ilk ölçümdeki TSH ortalaması 3,2±0,4 mIU/L, 5 yıllık süre içindeki ikinci ölçümde ise 4,0±1,5 mIU/L olarak saptanmıştır. TSH düzeyi 2,5 mIU/L'nin üstünde ve tiroid antikorları negatif olan grupta subklinik hipotiroidiye gidış %23, tiroid antikorları pozitif olan grupta ise %30 olarak bulunmuştur. İkinci ölçümdeki süreye göre TSH değerleri Tablo 2'de, ilk ölçümle ikinci ölçüm arasındaki TSH dağılımları ise Şekil 2 ve 3'de gösterilmiştir.

TSH düzeyi 0,237-2,5 mIU/L ve anti-TPO ve anti-TG düzeyleri negatif olan bireylerinin yaşa göre ikinci ölçümleri Tablo 3'de, gösterilmiştir. TSH düzeyi 0,237-2,5 mIU/L ve anti-TPO ve anti-TG düzeyleri negatif olan bireylerinin cinsiyete göre ikinci ölçümlerinde kadında ve erkekte istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmamıştır. Anti-TPO ve anti-TG düzeylerinde pozitifleşme olmamıştır.

TSH düzeyi 2,5-4,2 mIU/L ve anti-TPO ve anti-TG düzeyleri pozitif ve negatif olan bireylerinin yaşa göre ikinci ölçümleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

TSH düzeyi 2,5-4,2 mIU/L ve anti-TPO ve anti-TG düzeyleri pozitif ve negatif olan bireylerinin cinsiyete göre ikinci ölçümleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

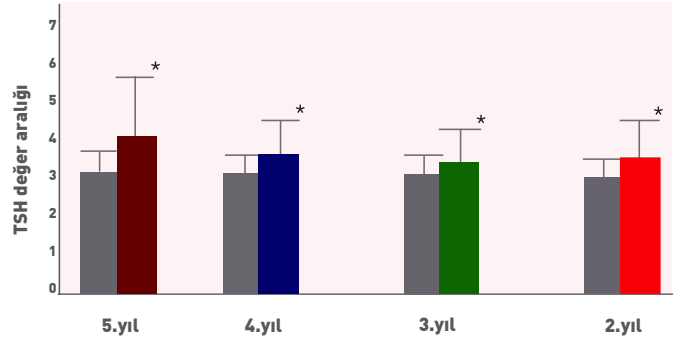
Şekil 4'de TSH değeri 2,5-4,2 mIU/L anti-TG, anti-TPO negatif ve pozitif olan grupların TSH düzeylerinin son ölçümleri de eşleşmiş t-testi yapılarak birbiriyle kıyaslandı ve pozitif olan grupta anlamlı bir artış tespit edilmiştir (p= 0,015).

TARTIŞMA

Subklinik hipotiroidi, tiroid fonksiyon bozukluğuna ait hiçbir bulgu göstermeyen veya çok az klinik bulgu gösteren, ama ilerde aşikar hipotiroidiye ilerleme riskinin yüksek olduğu bir hastalıktır.^{3,11} Subklinik hipotiroidili bireylerin yaklaşık her yıl %2 ile %5'inin aşikar hipotiroidiye ilerlediği tespit edilmiştir.^{1,12} Subklinik hipotiroidi tanısı sadece TSH testi ile koyulmaktadır. Bu nedenle de TSH referans aralığının üst limiti kesin olarak tespit edilmelidir. Sağlıklı bireylerin %70 - %80'ninin TSH derişimi 0,3-2,0 mIU/L arasında, %97,5'i ise 5 mIU/L'nin altındadır. Bireylerde tiroid otoantikoları, guatr ve ailede tiroid hastalığı dışlandığında ise TSH serum derişimi bireylerin % 95'inde 0,3 ile 2,5 mIU/L arasındadır. 2,5 mIU/L'nin üstündeki bireylerde ilerde hipotiroidi gelişme riski yüksektir. AACC (American Association For Clinical Chemistry) kılavuzuna göre de TSH referans aralığı 0,3 ile 3,0 mIU/L değer aralığı olmalıdır.⁸ NACB National Academy of Clinical Biochemistry) kılavuzuna göre ise 3-4,5 mIU/L arasındaki kişilerin TSH değeri gizli tiroid yetmezliğine işaret eder.^{3,8}

Biz de çalışmamızda TSH değerleri 2,5-4,2 mIU/L arasında bulunan sağlıklı ve anti-TPO ve anti-TG düzeyleri pozitif ve negatif olan bireyler ile TSH değeri 0,237-2,5 mIU/L arasında tiroid otoantikoları negatif olan bireylerin subklinik hipotiroidi açısından riskini inceledik.

Çalışmamızda TSH düzeyi 2,5 mIU/L üzerinde olanlarda yıllara bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir



Şekil 2. TSH 2,5 - 4,2 mIU/L anti-TG, anti-TPO negatif olan grubun ilk ölçüm (gri sütunlar) ile ikinci ölçüm arasındaki farkın yıllara göre dağılımları (ortalama ± SS). *: İstatistiksel olarak ilk ölçüm ile son ölçüm arasındaki farklılık p<0,05 ise anlamlı kabul edilmiştir (eşleşmiş t-testi). **TSH:** Thyroid stimulating hormone, **anti-TG:** thyroglobulin antibody, **anti-TPO:** thyroid peroxidase antibody, **SS:** standart sapma.

Yaş Kişi Sayısı (55)	20 ve ↓ n=7	21-62 n=41	63 ↑ n=7
İlk ölçümde TSH (ortalama ± SS)	1,5±0,5	1,4±0,5	1,1±0,8
İkinci ölçümde TSH (ortalama ± SS)	1,7±0,6	1,7±0,8	1,2±0,6
Subklinik hipotiroidi %	0	0	0
Anti-TG+Anti-TPO %	0	0	0
p	0,4443	0,0229*	0,8367

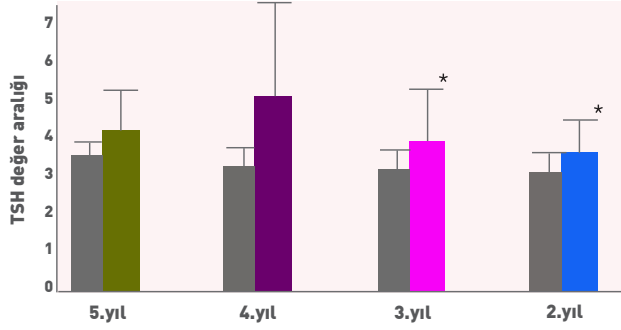
*: İstatistiksel olarak ilk ölçüm ile son ölçüm arasındaki farklılık p<0,05 ise anlamlı kabul edildi (eşleşmiş t-testi). **TSH:** Thyroid stimulating hormone, **anti-TG:** thyroglobulin antibody, **anti-TPO:** thyroid peroxidase antibody, **SS:** standart sapma.

Yaş Kişi sayısı (212)	Anti-TPO ve Anti-TG negatif (n:152)			Anti-TPO ve Anti-TG pozitif (n:60)		
	20 ve ↓ n=22	21-62 n=105	63 ↑ n=25	20 ve ↓ n=15	21-62 n=30	63 ↑ n=15
İlk ölçümde TSH (ortalama ± SS)	3,0±0,3	3,1±0,5	3,2±0,5	3,0±0,5	3,2±0,5	3,4±0,5
İkinci ölçümde TSH (ortalama ± SS)	3,8±1,1	3,0±1,0	3,6±1,0	3,5±0,6	4,5±1,9	3,7±1,5
Subklinik hipotiroidi %	28	21	25	20	38	20
Anti-TG+Anti-TPO %	4	5	12	80	91	97
p	0,0108*	<0,001*	0,0867*	0,0184*	0,0019*	0,3122

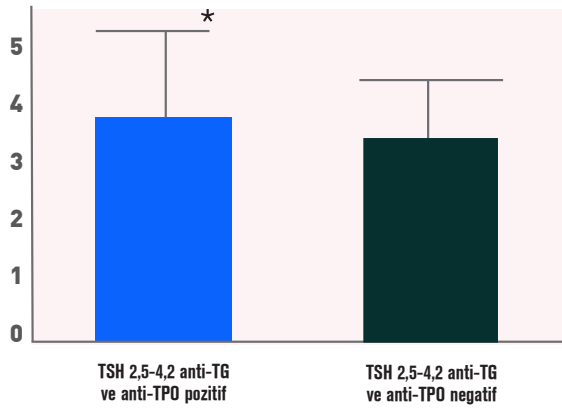
*: İstatistiksel olarak ilk ölçüm ile son ölçüm arasındaki farklılık p<0,05 ise anlamlı kabul edilmiştir (eşleşmiş t-testi) **TSH:** Thyroid stimulating hormone, **anti-TG:** thyroglobulin antibody, **anti-TPO:** thyroid peroxidase antibody, **SS:** standart sapma.

artış saptadık. TSH düzeyi 2,5 mIU/L üzerinde ve tiroid antikoları pozitif olan grupta toplamda %30, negatif olan grupta ise %23 oranında subklinik hipotiroidiye gidiş tespit ettik. TSH değeri 2,5 mIU/L'nin altındaki grupta ise %12 bireyde 2,5 mIU/L'nin üstünde saptandı ve hiçbirisi referans aralığının dışında değildi. Tedavi için klinisyenlerin kabul ettiği eşik değeri olan 10 mIU/L üstünde TSH düzeyi sadece bir bireyde saptandı. Bu birey de başlangıçta TSH değeri 2,5 mIU/L ve tiroid antikoları pozitif olan gruptan idi.

TSH DEĞERLERİ 2,5-4,2 mIU/L ARALIĞINDA BULUNAN BİREYLERİN SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ GELİŞTİRME RİSKİ



Şekil 3. TSH 2,5-4,2 mIU/L anti-TG, anti-TPO pozitif olan grubun ilk ölçüm (gri sütunlar) ile ikinci ölçüm arasındaki farkın yıllara göre dağılımları (ortalama ± SS).
*: İstatiksel olarak ilk ölçüm ile son ölçüm arasındaki farklılık $p < 0,05$ ise anlamlı kabul edilmiştir (eşleşmiş t-testi),
TSH: Thyroid stimulating hormone, **anti-TG:** thyroglobulin antibody, **anti-TPO:** thyroid peroxidase antibody,
SS: standart sapma.



Şekil 4. TSH 2,5-4,2 mIU/L anti-TG, anti-TPO negatif olan grup ile pozitif grubun son ölçümleri arasındaki fark (ortalama ± SS).
*: İstatiksel olarak ilk ölçüm ile son ölçüm arasındaki farklılık $p < 0,05$ ise anlamlı kabul edilmiştir (eşleşmiş t-testi),
TSH: Thyroid stimulating hormone, **anti-TG:** thyroglobulin antibody, **anti-TPO:** thyroid peroxidase antibody,
SS: standart sapma.

Tablo 5. TSH düzeyi 2,5 mIU/L üstündeki bireylerin cinsiyete göre ikinci ölçümdeki değerleri

Cinsiyet Kişi sayısı	Anti-TPO ve Anti-TG negatif (n:152)		Anti-TPO ve Anti-TG pozitif (n:60)	
	Kadın n=112	Erkek n=40	Kadın n=37	Erkek n=23
İlk ölçümde TSH (ortalama ± SS)	3,1±0,5	3,0±0,4	3,3±0,5	3,1±0,5
İkinci ölçümde TSH (ortalama ± SS)	3,6±1,1	3,5±0,8	4,0±1,8	3,9±1,0
Subklinik hipotiroidi %	23	19	28	26
Anti-TG, anti-TPO %	5	9	92	88
p	0,0018*	0,0061*	0,0210*	0,0030*

*: İstatiksel olarak ilk ölçüm ile son ölçüm arasındaki farklılık $p < 0,05$ ise anlamlı kabul edilmiştir (eşleşmiş t-testi), **TSH:** Thyroid stimulating hormone, **anti-TG:** thyroglobulin antibody, **anti-TPO:** thyroid peroxidase antibody, **SS:** standart sapma.

Meyerovitch ve ark. 422.242 kişinin katıldığı çalışmalarında TSH değeri 0,35 ile 5,5 mIU/L arasındaki bireyleri 5 yıl boyunca izlemişler ve bu 5 yıl sonunda bireylerin %1,2'sinde hipertiroidi, %3'ünde subklinik hipotiroidi ve %0,7'sinde aşikar hipotiroidi geliştiğini gözlemlemişlerdir.¹³ Norveç'te hastaların 11 yıl boyunca izlendi-

ği Hunt çalışmasında ise kadınlarda hipotiroidiye gidiş %3,5 erkeklerde ise %1,3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada TSH değerleri 0,35-5,5 mIU/L arasındaki tüm bireyler subklinik hipotiroidi açısından riskli olarak değerlendirilmiştir. Sağlıklı popülasyonda bireylerin %95 kadarının TSH değeri 0,3-2,5 mIU/L arasındadır. Bu gruptakilerin ileride subklinik hipotiroidiye ilerleme riski düşüktür. TSH değeri 2,5 mIU/L üstündeki grup subklinik hipotiroidi açısından risk altındadır. Bu çalışmada TSH değeri 2,5 mIU/L üstündeki bireylerin ayrı olarak subklinik hipotiroidiye gidişi hesaplanırsa idi bu oran daha yüksek çıkabilirdi.

Huber ve ark. 82 kadın bireyi 9,2 yıl boyunca izlemişler, çalışmalarına TSH değeri 4-6/6-12/12 mIU/L olan subklinik hipotiroidili bireyler almışlardır. 9,2 yılın sonunda 20 mIU/L üstüne sırasıyla bireylerin %0, %42,8, %76,9'u çıkararak aşikar hipotiroidi gelişmiştir.¹⁴ Tüm TSH gruplarında ilk ölçümlerine göre anlamlı artış tespit etmişlerdir.

Daha önce rapor ettiğimiz bu çalışmanın ilk aşamasında ise TSH değeri 2,5 olan anti-TG ve anti-TPO değeri negatif olan grupta 3 yıllık izlem sonucu %20 birey referans aralığın dışına çıkmıştır.¹⁵ Bu çalışmamız da ise hasta sayısının ve izlem süresinin artmasıyla bu oran 5 sene içinde %30'a çıkmıştır.

Whichham çalışmasında yirmi yıllık izlem çalışmasına göre TSH değeri 2 mIU/L üzerinde ve özellikle de anti-TPO'su pozitif olanlarda, tiroid antikorları negatif olsa bile ileride hipotiroidi gelişme riski olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada TSH değerinin 2,5 mIU/L üzerinde olması durumunda anti-TPO prevalansının arttığı saptanmıştır. Anti-TPO pozitif bireylerin %4,3, negatif bireylerin ise %2,6 oranında aşikar hipotiroidiye ilerlediğini tespit etmişlerdir.¹⁶

Bizim çalışmamızda sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur. TSH düzeyi 2,5 mIU/L saptanmış olan ve tiroid antikorları pozitif olan grupta negatif olan gruba göre daha fazla risk, iki grup arasında da TSH artışı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.

Whichham çalışmasında kadınlarda TSH düzeyi 6 mIU/L'nin üzerinde olanların oranı %7,5 erkeklerde ise %2,8 bulunmuştur.¹⁶ Kadınlarda TPO pozitifliğinin ve tiroid yetmezliğinin görülme sıklığının erkekler için daha fazla olduğu bildirilmiştir.¹⁷

Çalışmamızda TSH değeri 2,5 üzerinde olan ATG ve anti TPO değeri negatif olan grupta kadınların %23 erkeklerin %19'u TSH referans aralığının üzerine çıkarken, TSH değeri 2,5 üzerinde olan ATG ve anti TPO değeri pozitif olan grupta kadınların %28 erkeklerin ise %26'sı TSH referans aralığının üzerinde tespit edilmiştir.

NHANES III tarama çalışmasına göre tiroid otoantikorları tiroid otoimmünitesini göstermede bir belirteçtir.

Anti-TPO'nun toplumda görülme sıklığı %12 iken anti-TG'nin %10'dur. Her zaman anti-TPO'nun negatif olması otoimmün tiroid hastalığını dışlatmaz.¹¹ TSH değeri için referans aralığı 0,3-3,0 mIU/L arasında olan bireylerde anti-TPO pozitifliği çok nadirdir. TSH'nin 0,3'den daha da azalması veya 3'ün üstüne çıkması ile birlikte TPO pozitifliği artmaktadır.⁸

Vejbjerg ve ark'nın yaptığı 4.649 kişiyi kapsayan çalışmada; çeşitli nedenlerden dolayı USG çekilen kişilerin %15'inde hipoekojenite saptanmıştır.¹⁸ Sitolojik inceleme yapılan bu gruptakilerin %88'inde otoimmün tiroid hastalığı ve normal grupta ise %14'ünde otoimmün tiroid hastalığı saptanmıştır. Otoimmün hastalıklar içerisinde en sık görülen Hashimoto tiroiditidir. Hashimoto tiroiditinin önemli bir bulgusu olan lenfosit infiltrasyonu sağlıklı kadınların %40'ında gözlenmiştir.⁸

Çalışmamızda TSH referans aralığının üst kısmındaki (2,5-4,2 mIU/L) bireylerde, anti-TG ve anti-TPO düzeylerinden bağımsız olarak subklinik hipotiroidi riski gözlemledik.

Normal sağlıklı bireylerde, yaşla birlikte iyot alımına bağlı olarak TSH düzeyi artabilir veya azalabilir.^{5,19} Yaşın ilerlemesi ve anti tiroid antikorlarının artmasıyla birlikte subklinik hipotiroidi gelişme riski artar.²⁰ Sigara içen ve içmeyen bireylerde hipotiroidiye gidişte anlamlı bir fark saptanmamıştır.⁴ Amerikan Tiroid Birliği 35 yaşından sonra bireylerin her beş yılda bir serum TSH düzeyleri açısından taranmasını önermektedir.²¹

TSH referans aralığının üst sınırının gelişen teknoloji ve daha dar standartlara göre yeniden düzenlenmesi gerekmektedir. Böylece gözden kaçan birçok subklinik hipotiroidi vakası saptanabilecektir. Bunun için önerimiz serum TSH değerleri 2,5 mIU/L'den yüksek hastaların en az sene bir kez TSH tayini yapılarak takip edilmesidir.

*Çalışma 2009 yılında tez çalışması olarak sunulmuştur.

* Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.



C	İLETİŞİM İÇİN: Tülay Çevlik Mimar Sinan Caddesi, Fevzi Çakmak Mah. No: 41, Üst Kaynarca, Pendik, İstanbul tulaycevlik@gmail.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 09 / 06 / 2015 • KABUL TARİHİ: 02 / 10 / 2015

KAYNAKLAR

1. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004; 291: 228-238.
2. Baumgartner C, Blum MR, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. Swiss Med Wkly. 2014; [http://www.smw.ch/content/smw-2014-14058]
3. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid. 2003; 13:3-126.
4. Bjørn O, Åsvold, Lars J, Midtjell VK, Bjørn T. Serum TSH within the Reference Range as a Predictor of Future Hypothyroidism and Hyperthyroidism: 11-Year Follow-Up of the HUNT Study in Norway. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011; 1724: 93-99.
5. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. J Clin Endocr Metab 2005; 90: 5489-5496.
6. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. J Clin Endocr Metab 2005; 90: 5483-5488.
7. Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? Eur J Endocrinol 2006; 154: 633-637.
8. Spencer C FACB. Clinical implications of the new TSH reference range. AACC. 2006. [https://www.aacc.org/SiteCollectionDocuments]
9. Dickey RA, Wartofsky L, Feld S. Optimal thyrotropin level: normal ranges and reference intervals are not equivalent. Thyroid 2005; 15: 1035-1039.
10. Biondi B, Cooper DS, The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008; 29: 76-131.
11. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, 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 Endocr Metab 2002; 87: 489-499.
12. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000; 160: 526-534.
13. Meyerovitch J, Pikielny PR, Sherf M, et al. Serum Thyrotropin Measurements in the Community.Five-year follow-up in a large network of primary care physicians.Arch InternMed 2007; 167: 1533-1538.
14. Huber G, Saub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: Prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies J Clin Endocr Metab 2002; 87: 3221-3226.
15. Çevlik T, Aytakin M, Emerk K. TSH referans aralığı ve yüksek normaller grubuna yeni yaklaşım. Tıbbi Labaratuar Sempozyumu 2. Kalite ve Akreditasyon Sempozyumu. Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği Kongresi, 1-4 Kasım 2006 Girne, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, Kongre Kitabı s:83
16. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow up of the Whickam Survey. Clin Endocrinol 1995; 43: 55-69.
17. Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. Clin Chem 2005; 51: 1480-1486.
18. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, et al. The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern in general population ultrasonography and thyroid function in the general population. Eur J Endocrinol 2006; 155: 547-552
19. Bjoro T, Holmen J, Kruger O, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). Eur J Endocrinol 2000; 143: 639-647.
20. Alexandra P, Bremner, Feddema P, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1554-1562.
21. Gharib H, Tuttle MR, Baskin JH, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction: A joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. J Clin Endocr Metab 2005; 90: 581-585.

TSH DEĞERLERİ 2,5-4,2 mIU/L ARALIĞINDA BULUNAN BİREYLERİN SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ GELİŞTİRME RİSKİ