

Birinci basamakta tiroid disfonksiyonuna yaklaşım ve tarama

Screening and approach to thyroid dysfunction in primary care

✉ Baki Derhem

Bağlarbaşı Aile Sağlığı Merkezi, Kırıkkale, Türkiye

ÖZ

Fonksiyonel tiroid hastalıkları, birinci basamakta sıklıkla görülen endokrin hastalıklardır. Genellikle, hastaların ilk değerlendirmesini yapan ve biyokimyasal testlerini isteyen birinci basamak hekimidir. Birçok fizyolojik süreçte tiroid hormonları rol oynadığı için, tiroid disfonksiyonunda klinik bulgular ve belirtiler nonspesifiktir. Tanı için laboratuvar testleri (özellikle TSH) gereklidir. Primer hipotiroidi tedavisinde levotiroksin kullanılmaktadır ve hasta hangi ilaçla tedaviye başlamışsa onunla devam etmesi gerektiği savunulmaktadır. Türkiye’de tiroid fonksiyon anomalilerinin erken tanısı amacıyla, ailesinde tiroid hastalığı bulunanlarda ilk karşılaşmada olmak üzere 35 yaşın üzerindeki bireylere beş yılda bir TSH bakılması önerilse de semptomsuz hastalar ve gebe olmayanlar için tarama hala tartışmalıdır. Bu derlemede, tedavi ayrıntılı olarak anlatılmamış olup, özellikle birinci basamak hekimleri için, tiroid hastalıklarının tanısı ve taraması için yol gösterici olması hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Birinci basamak, tiroid hastalıkları, tiroid fonksiyon testleri

ABSTRACT

Functional thyroid diseases are commonly seen endocrinopathies in primary care services. Generally, primary care providers are often the first to evaluate these patients and order biochemical testing. Because of thyroid hormones have a role in a lot of physiological processes, the signs and symptoms of thyroid dysfunctions are nonspecific. To diagnose, biochemical tests (especially TSH) are necessary. Levothyroxine is used for treating hypothyroidism and it is considered that, the patient must continue with the initial drug. For early diagnosis of thyroid dysfunctions, screening to asymptomatic patients above 35 years old every five years with TSH and the patient who have a family history of thyroid dysfunction at first encounter is recommended in Turkey; but in the other countries, it is still controversial. In this review, the treatment is not described in detail and it is intended to be a guide for primary care physicians about most common thyroid diseases’ diagnoses and screening.

Keywords: Primary care, thyroid diseases, thyroid function tests

GİRİŞ

Fonksiyonel tiroid hastalıkları (hipotiroidizm ve hipertiroidizm), birçok durumda birinci basamak hekimleri tarafından yönetilen ve yaygın görülen hastalıklardır. Genellikle hastaların ilk değerlendirmesini yapan ve biyokimyasal testleri isteyen birinci basamak hekimidir. Birleşik Devletler 2013 Raporuna göre, yıllık tiroid stimulan hormon (TSH) testi 59

milyon, serbest tiroksin (sT4) testi ise 18 milyon kez istenmiştir. Sadece bu iki testin yıllık maliyeti 1,6 milyar dolardır (1).

Tiroid hastalıklarının uygun tanısı için, laboratuvar testlerinin kullanımı gereklidir, çünkü tiroid hastalıklarının belirti ve bulguları çoğu hastada görülmez veya çok silik olarak görülebilir. Bu yüzden, tüm hekimlerin tiroid hastalıklarının doğru tanısı ve ma-

Sorumlu Yazar: Baki Derhem, Bağlarbaşı Aile Sağlığı Merkezi, 71400, Kırıkkale, Türkiye

E-posta: dr.baki71@gmail.com

Geliş Tarihi: 21.03.2019 **Kabul tarihi:** 05.04.2019 **Makale ID:** 542706

Cite this article as: Derhem B. Birinci basamakta tiroid disfonksiyonuna yaklaşım ve tarama. Anadolu Güncel Tıp Derg 2019; 1(3): 72-76.

liyet etkin yönetimi için, laboratuvar testlerini nasıl yorumlayacağını ve ne zaman isteyeceğini bilmesi gereklidir (2).

TIROİD FİZYOLOJİSİNE GENEL BAKIŞ

Tiroid fonksiyonları, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı tarafından sıkı bir kontrol mekanizmasıyla düzenlenmektedir. Hipotalamustan salınan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) hipofiz bezinden TSH salınmasını uyarır. TSH, iyot alımından tiroid hormonlarının üretimine kadar gerçekleşen enzimatik sürecin çeşitli basamaklarını düzenler. Bezden salgılanan tiroid hormonlarının büyük çoğunluğu (yaklaşık %85) tiroksin (T4) olup, yaklaşık %15 kadarı triiyodotironin (T3)' dir. Bu hormonlar yüksek oranda (%99,8) proteinlere bağlanır, geri kalan çok düşük miktardaki serbest T3 ve T4, özgül reseptörlerine bağlanma yeteneğine sahiptir. Aktif tiroid hormonu T3' tür ve tüm dokularda deiyodinaz enzimi sayesinde T4-T3 dönüşümü düzenlenir. Burada, dokunun ihtiyacına göre dönüşüm olacak şekilde özelleşmiş doku düzenlemesi mevcuttur.

Serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) düzeyi ile hem hipotalamus hem de hipofiz düzeyinde bir negatif geri bildirim mevcuttur. Bu tiroid hormonları ile TSH arasındaki ilişki lineer değil logaritmiktir. Serbest T3 ve T4 düzeyindeki çok küçük değişiklikler TSH düzeyinde büyük değişikliklere yol açar (3).

Nontiroidal Hastalık

Özellikle akut hastalıkların ve bazı kronik hastalıkların gerek tiroid hormonlarını gerekse TSH'yi etkilediği 1970'lerden beri bilinmekte ve bu duruma önceleri "Ötiroid Hasta Sendromu" denilmekteydi. Nontiroidal hastalığın fizyolojik (adaptif) ya da patolojik bir değişiklik olup olmadığı konusunda hala tartışmalar mevcuttur (4).

Akut hastalığın ilk 24 saatinde biyokimyasal değişiklikler başlar. En sık görülen anormallik sT3 düşüklüğü ise de, sT3 ve sT4 yüksek veya normal de olabilir. TSH, hastaların yaklaşık yarısında düşük ya da normal seyreder. Ancak, akut hastalığın iyileşme dönemlerinde hafifçe yükselme gösterebilir. Bu yükselme genellikle 10 mIU/L'den küçüktür (5). Sonuç olarak, özellikle birinci basamak hekimi, hastaneden henüz taburcu olmuş veya akut hastalığı olan bireylerle karşılaştığında, tiroid fonksiyonlarını değerlendirilmede kafa karışıklığı yaşayabilir. Bu hastaların tiroid fonksiyon testleri birkaç hafta sonra tekrarlanmalıdır.

HİPOTİROİDİZM

Birinci basamak hekimlerinin sıklıkla karşılaştığı bir hastalık olan hipotiroidi, vücudun metabolik

ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli miktarda tiroid hormonunun, bez tarafından üretilmemesi olarak tanımlanır. Hastalığın prevalansı yaş ile birlikte artar ve kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Tedavi edilmemiş hipotiroidi; hipertansiyon, dislipidemi, infertilite, kognitif bozukluk ve nöromusküler disfonksiyon ile ilişkilidir.

Hipotiroidi, tiroid bezinin primer yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi hipotalamus ya da hipofiz bezinin yetersiz TSH uyarımına bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Primer tiroid bezi yetersizliğinin ana sebepleri; otoimmün yıkım (Hashimoto hastalığı), konjenital anomaliler, iyot eksikliği ve infiltratif hastalıklardır. Otoimmün tiroid hastalığı, bu nedenler arasında en sık görülendir. Primer hipotiroidi ayrıca tiroid cerrahisi, radyoiod tedavisi ve boyun radyoterapisi gibi iyatrojenik sebeplerle de gelişebilir (6).

Klinik Bulgular

Hipotiroidide belirti ve bulgular, tiroid hormon eksikliğinin neden olduğu metabolik olaylarda yavaşlama ve glukozaminoglikanların interstisyel dokuda birikmesi sonucu ortaya çıkar. Birçok fizyolojik süreçte önemli görevler üstlenen tiroid hormonlarının eksikliği, nonspesifik olarak pek çok belirti ile kendini gösterebilir (Tablo 1). Yaş ve cinsiyete göre semptomlar değişebilir. Yenidoğanlar ve çocuklar daha çok emme güçlüğü, letarji ve yorgunluk gibi semptomlar ile kendini gösterirken, kadınlar, menstrüel düzensizlik veya kısırlık şikayeti ile başvurabilirler. Yaşlı hastalarda ise bazen tek belirti kognitif fonksiyonlarda azalma olabilir. Tüm bu semptomların ciddiyeti, tiroid disfonksiyonunun derecesi ile orantılıdır.

Tablo 1. Hipotiroidinin Genel Semptomları

Artralji	Kuru Cilt	Kilo Artışı
Soğuk İntoleransı	Yorgunluk	Halsizlik
Kabızlık	Saç Dökülmesi	
Depresyon	Unutkanlık	
Konsantrasyon Güçlüğü	Menoraji	

Tanı ve Tedavi

Serum TSH düşüklüğü ile birlikte sT4 düşüklüğünün beraber olması, santral hipotiroidiyi akla getirmelidir. İzole TSH eksikliği çok nadir olduğundan, bu gibi olgularda diğer hipofiz hormonlarının da ölçülmesi uygun olur. Primer hipotiroidi tanısı düşük sT4 ve yüksek TSH düzeyi ile konulabilir (7). Primer hipotiroidi tanısı konulduktan sonra etiyolojik nedeni belirlemek için tiroid otoantikörlerine, özellikle anti tiroid peroksidaz (anti-TPO) bakılmalıdır (8).

Biyolojik aktif form sT3 olmasına karşın, büyük çoğunluğu T4'ten dönüştüğü için ve aynı zamanda T3'ün yarılanma ömrü çok kısa olduğundan tedavide hemen daima T4 kullanılır. Yarılanma ömrü yaklaşık bir haftadır ve günde tek doz kullanımı yeterlidir. FDA tarafından sentetik levotiroksin preparatları, gerek orijinal gerekse markalı ürünler olarak onaylanmış ve bu preparatların da birbirlerinin yerine kullanılabilmesi onaylanmıştır. Buna rağmen, Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AAACE), Endokrin Cemiyeti ve Amerikan Tiroid Birliği (ATA), FDA'nın bu kararını uygun görmediklerini, hastanın hangi ilaçla tedaviye başlamışsa onunla devam etmesi gerektiğini, eğer ilaç değişikliği yapılmışsa 6 hafta içinde tekrar TSH ve sT4 düzeyi bakılması gerektiğini belirtmiştir (9).

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZM

Serbest T4'ün normal, TSH'nin hafif yüksek olduğu durumlarda subklinik hipotiroididen söz edilir. TSH değeri genellikle 4,6-10 mIU/L arasındadır. Hipotiroidinin klinik bulguları nadiren eşlik edebilse de çoğu zaman tabloya eşlik etmez. Subklinik hipotiroidinin görülme sıklığı %3,5-%8,5 arasında değişir.

En iyi başlangıç basamağı, derhal replasman tedavisi vermek yerine yeniden değerlendirmektir. Birçok araştırma göstermiştir ki, subklinik hipotiroidisi olan hastalarda yıllık aşık hipotiroidi gelişme ihtimali %2,5 civarında iken, anti-TPO pozitif olan hastaların ihtimali yıllık %4,5 civarındadır (10,11). Dolayısıyla, özellikle yaşlı hastalar daha sık olmak üzere, subklinik hipotiroidi hastalarının, replasman tedavisi yerine düzenli TSH izlemi daha doğru bir yaklaşımdır.

HİPERTİROİDİZM VE TİROTOKSİKOZ

Dolaşımda artmış serbest tiroid hormonlarının varlığına tirotoksikoz denir. Tiroid bezinden fazla miktarda hormon sentez edilmesine bağlı durumlarda primer hipertiroididen veya gerçek hipertiroididen söz edilirken, tiroid bezi dışındaki patolojilerden kaynaklanan durumlarda hipertiroidisiz tirotoksikozdan söz edilir.

Yeterli iyot bulunan bölgelerde, hipertiroidinin en sık sebebi Graves hastalığıdır. Graves hastalığının nedeni multifaktöriyeldir. TSH reseptörüne bağlanarak, tiroid foliküler hücrelerini uyaran otoantikörlerin gelişimi ve immün toleransın azalması önemli rol oynar. Birçok çalışma, genetik yatkınlığa dair kanıtlar sunsa da, monozigot ikizlerde konkordansın %17-35 olduğu bildirilmiştir (12).

Graves hastalığı, hipertiroidinin yaklaşık %80 kadarını oluştursa da, iyot eksikliği olan bölgelerde yaklaşık %50 oranında toksik multinodüler guatr ve toksik

adenom görülebilir. Yaşlılarda bu daha sıktır. Otonom özellik kazanan nodüller, TSH bağımsız olarak tiroid hormonu üretirler.

Hipertiroidisiz tirotoksikoz daha az görülür ve genellikle radyoaktif iyot alımı (RAI-U) azalmıştır. Tirotoksikozun ve hipertiroidinin nedenleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hipertiroidi ve Tirotoksikoz Nedenleri

Hipertiroidili Tirotoksikoz (RAI-U normal ya da yüksek)

Graves hastalığı

TSH salgılatıcı hipofiz adenomu

Trofoblastik tümörler

Multinodüler Guatr

Hipertiroidisiz Tirotoksikoz (RAI-U azalmış)

Sessiz tiroidit

Postpartum tiroidit

Subakut tiroidit (De Quervain tiroiditi)

İlaça bağlı (Amiodoron, Lityum, İnterferon alfa)

Radyasyon tiroiditi

Fazla tiroksin alımı

Struma ovarii, tiroid kanser metastazları

TSH= Tiroid Stimulan Hormon; RAI-U= Radyoaktif İyot Uptake

Klinik Bulgular

Artmış tiroid hormonunun en sık sebep olduğu semptomlar; çarpıntı, yorgunluk, tremor, anksiyete, uyku bozukluğu, kilo kaybı, sıcak tahammülsüzlüğü, terleme ve su içme isteğinde artmadır (13).

Bazı özgül semptomlar, altta yatan duruma bağlı olarak ortaya çıkabilir. Graves orbitopatisi olarak da bilinen oftalmopati, Graves hastalığı olan hastaların %25'inde görülür. Ana bulgusu propitozis, periorbital ödem ve diplopidir. Bu bulguların görüldüğü hastalar, bir göz hastalıkları uzmanına sevk edilmelidir (14). Yine Graves hastalığında, tiroid dermopatisi ve akropati nadir olarak görülebilir.

Tanı ve Tedavi

Tiroid hastalıklarının tanısında, her zaman ilk yapılması gereken TSH ölçülmesidir. TSH baskılanmış durumlarda, sT4 ve/veya sT3 düzeylerinin artmış olması hipertiroidiyi gösterir. Artmış tiroid hormonlarıyla birlikte TSH düzeyinin normal ya da hafif artmış olarak ölçülmesi, TSH salgılayan hipofiz adenomu veya tiroid hormonlarına karşı gelişen periferik direnci gösterir (15). Etiyolojiye yönelik ayırıcı tanı için, birçok ülkede farklı yaklaşımlar geliştirilmiş olup, ülkemizde eğer Graves hastalığını destekleyen özellikle göz bulguları ve sonografik bulgular yoksa ilk test RAI tutulumunun ölçülmesidir. Tiroid

reseptör antikorları (TRab), TBG, tiroid sintigrafisi gibi tanısal testler, ikinci ve üçüncü basamakta değerlendirilecek testlerdir. Birinci basamak hekiminin yapması gereken, TSH, sT4 ve/veya sT3 düzeyleri ile hipertiroidi tanısını koyup hastayı ileri tetkik ve değerlendirme için sevk etmektir.

Hipertiroidi tedavisinde üç seçenek mevcuttur: anti-tiroidal ilaç (propiltiourasil, metimazol), radyoaktif iyot ablasyonu ve tiroidektomi. Tedaviye yönelik ileri okumalar için numaralandırılmış kaynaklar incelenebilir (8,16). Ek olarak, tirotoksikoz semptomlarında iyileşme için beta blokajı yapan ilaçlar kullanılabilir.

SUBKLİNİK HİPERTİROİDİZM

Subklinik hipertiroidi, normal sT4, normal serbest ya da total T3 ve düşük TSH düzeyleri ile karakterizedir. TSH düzeyi 0,1 mIU/L'nin altında ve 0,1-0,4 mIU/L arasında olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir. İyot yetersizliği olan bölgelerde, 70 yaşın üzerinde prevalansı %15'lere ulaşabilir. Subklinik hipertiroidi, en sık tiroid replasman tedavisi alan hastalarda görülür. Bu hastalarda prevalans %20'lere ulaşmaktadır (17).

Subklinik hipertiroidinin aşikar hipertiroidiye dönüşme ihtimali çok düşüktür. Prospektif bir çalışma, 60 yaşın üzerindeki subklinik hipertiroidi tanılı ve başlangıç TSH düzeyi 0,1-0,4 mIU/L olan kadın hastaları, 41 aya kadar izlemiş ve sadece %3 kadarının aşikar hipertiroidiye ilerlediğini bulmuştur (18). Bundan ziyade bir diğer çalışmada TSH düzeyi 0,1 mIU/L altında olan kadın hastaların aşikar hipertiroidiye ilerleme oranı %27 bulunmuştur (19). TSH düzeyi ne kadar düşükse riskin de o denli yüksek olduğu belirgindir.

Subklinik hipertiroidi hastalarının, artmış kalp hızı, atriyal aritmiler, kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler olaylar açısından artmış bir riski bulunmaktadır. Ayrıca kemik mineral dansitesinin ve özellikle kalça kırığı olmak üzere, genel kemik kırık insidansının da arttığı gözlenmiştir (20).

Tedavi kararında, hastanın yaşı, kalp hastalığı, osteoporozu, menopoza girip girmediği önemlidir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) yaş olarak 60'ın üzerini kabul etmekte, ATA ise 65 yaşın üzerinde TSH değeri önemli olmaksızın tedaviyi önermektedir. 65 yaşın altında ise, yukarıda sayılan durumların mevcudiyeti tedaviyi gerektirmektedir. 65 yaşın altında ek bir hastalığı veya risk faktörü olmayanlarda ise 6 ayda bir laboratuvar tetkikleri ile takip önerilmektedir (21).

GEBELERDE TİROİD HASTALIKLARI

Reproduktif çağıdaki kadınlarda tiroid hastalıkları, diabetes mellitustan sonra en sık karşılaşılan endokrinopatidir. Tiroid hastalıklarının semptomları, gebeliğe bağlı semptomlarla benzediğinden tanımak

güç olabilir. Kontrolsüz tiroid hastalıklarının, gebeliğin sonucu üzerine olumsuz birçok etkisi vardır ve hem anne hem bebek için tedavisinin eksiksiz yapılması gereklidir (22).

Gebelikte artan östrojene bağlı olarak, TBG miktarında artış olur. Gebeliğin 4. haftasına kadar, vücudun tiroksin ihtiyacı yaklaşık %20-40 artış gösterir (23). Serbest T4 ölçümü yanıltıcı olabildiğinden, gebelerde TSH ölçümü daha doğru bir değerlendirme sağlar. İlk trimester TSH hedefi 2,5 mIU/L altı, ikinci ve üçüncü trimester hedefi ise 3 mIU/L altıdır.

Stabil dozda levotiroksin kullanan ve ötiroid durumda olan kadın hastaların, adet gecikmesi (bir adet dönemi kadar) veya evde pozitif gebelik testi sonucu ile karşılaşması durumunda, ilaçlarının dozunu haftada iki doz artırması gerekmektedir (24). TEMD bu artışı %25 olarak öngörmektedir.

Özellikle ilk trimesterde, kontrolsüz hipertiroidi, konjenital malformasyonlarda artışa neden olur. Bunun yanında bilinen hipertiroidisi olan ve anti-tiroid ilaç tedavisi alan hastaların gebe kalması durumunda da, metimazol ile ilişkili çok iyi bilinen teratojenite nedeniyle propiltiourasil, özellikle ilk trimesterde tercih edilir. Semptomatik tedavi için beta bloker ilaçlar kullanılabilir. Ayrıca, bilinen otoimmün hastalığı olan gebelerin, postpartum tiroidit açısından dikkatle izlenmesi gerekir.

TİROİD HASTALIKLARI TARAMASI NE ZAMAN? - YAPILMALI MI?

Aile Hekimliği Uygulamasında Önerilen Periyodik Sağlık Muayeneleri ve Tarama Testleri Kılavuzu'nda tiroid fonksiyon anomalilerinin erken tanısı amacıyla ailesinde tiroid hastalığı öyküsü bulunanlara ilk muayenede olmak üzere ve 35 yaşın üzerindeki tüm erişkinlere beş yılda bir TSH bakılması önerilmiştir (25).

Amerikan Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF) ise, semptomsuz erişkinler ve gebe olmayanlarda, tiroid disfonksiyonu taraması için verilerin yetersiz olduğunu belirtmekte ve Amerikan Aile Hekimleri Akademisi (AAFP) de bu öneriyi desteklemektedir (26).

Semptomları olmayan olgularda rutin tarama yapılması tartışmalı bir konudur, ancak genellikle risk gurubu dışında önerilmemektedir. Hipotiroidi açısından risk taşıyan bazı semptomsuz hastalar, örneğin; otoimmün hastalığı, baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü, RAI tedavisi alan, guatrılı, tiroid hastalığı aile öyküsü olan ve tiroid işlevini etkileyebilecek ilaçları kullanan olgular bu açıdan değerlendirilmelidir (8).

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

KAYNAKLAR

- Thienpont LM, Uytendaele KV, Poppe K, Velkeniers B. Determination of free thyroid hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 689-700.
- Carvalho GAD, Perez CLS, Ward LS. The clinical use of thyroid function tests. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2013; 57: 193-204.
- Sheenan MT. Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed—a review for primary care. *Clinical Med Res* 2016, 14: 83-92.
- Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 816-25.
- Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol* 2010; 205: 1-13.
- Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. “Hypothyroidism: an update.” *South African Fam Practice* 2012; 54: 384-90.
- Spencer CA. Clinical utility and cost-effectiveness of sensitive thyro-tropin assays in ambulatory and hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 1988; 63 12: 1214-22.
- <http://temd.org.tr/Kilavuzlar> (Erişim tarihi: 19.03.2019)
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22: 1200-35.
- 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: 4890-987.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995;43: 55-68.
- Marinò M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P. Role of genetic and non-genetic factors in the etiology of Graves’ disease. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 283-94.
- Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32: 277-92.
- Bartalena L, Fatourechi V. Extrathyroidal manifestations of Graves’ disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest* 2014; 37: 691-700.
- Vaidya B, Pearce SH. Diagnosis and management of thyrotoxicosis. *BMJ* 2014; 349: g5128.
- De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet* 2016; 388: 906-18.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arc Intern Med* 2000; 160: 526-34.
- Rosario PW. Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0.1 and 0.4 mIU/l: a prospective study. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 685-8.
- Rosario PW. The natural history of subclinical hyperthyroidism in patients below the age of 65 years. *Clin Endocrinol* 2008, 68: 491-2.
- Blum MR, Bauer DC, Collet TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 2055-65.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26: 1343-421.
- DeGroot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of Thyroid Dysfunction During Pregnancy and Postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metabol* 2012; 97: 2543-65.
- Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3234-41.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081-125.
- Aile Hekimliği Uygulamasında Önerilen Periyodik Sağlık Muayeneleri ve Tarama Testleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Yayın No: 991, 2015, Ankara.
- LeFevre ML. Screening for thyroid dysfunction: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Internal Med* 2015; 162: 641-50.