

Subklinik Hipertiroidi Subclinical Hyperthyroidism

Gülseren Pamuk¹, Mahmut Muzaffer İlhan²

¹ Uzm.Dr., Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Koordinatörlüğü, İzmir, Türkiye

² Uzm.Dr., Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Polikliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Subklinik hipertiroidi serumda normal düzeydeki serbest tiroksin (sT4) ve serbest triiyodotironin (sT3) düzeylerine, düşük veya ölçülemez düzeydeki serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin eşlik etmesidir. Graves, toksik nodüler guatr gibi endojen veya fazla dozda levotiroksin tedavisine bağlı, ekzojen olarak gelişebilir. Subklinik hipertiroidi yaşlı hastalarda artmış atriyal fibrilasyon riski ve postmenopozal kadınlarda düşük kemik dansitesi ile ilişkilidir. Bununla beraber subklinik hipertiroidinin tedavi edilmesinin bu durumları önlemedeki etkisi henüz açıklığa kavuşmamıştır ve prospektif, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hipertiroidi, hormon, iyot, replasman

Abstract

Subclinical hyperthyroidism is defined that; normal levels of serum free thyroxine (FT4) and free triiodothyronine (FT3) levels with low or undetectable levels of serum thyroid stimulating hormone (TSH) levels. It became from endogenous reasons like Graves and toxic nodular goiter or exogenous reasons like more doses depending on levothyroxine therapy. Subklinik hyperthyroidism is related with increased atrial fibrillation risk in elderly patients and low bone density in postmenopausal women. However, the effect of treatment of subclinical hyperthyroidism to prevent these situations has not yet been clarified and prospective randomized, controlled trials are needed.

Key words: Hyperthyroidism, hormone, iodine, replacement

Kabul Tarihi: 01.05.2015

Subklinik hipertiroidi

Subklinik hipertiroidi (SH) serumda normal düzeydeki serbest tiroksin (sT4) ve serbest triiyodotironin (sT3) düzeylerine, düşük veya ölçülemez düzeydeki serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin eşlik etmesidir (1). SH, ölçüm metodlarının hassasiyetinin artmasıyla daha sık karşılaşılan bir durum olmuştur. 2. jenerasyon ölçüm metodlarıyla subnormal TSH'lı hastaları, normal bireylerden ayırt etmek mümkün hale gelmiştir. 3. jenerasyon ölçüm metodları ise TSH'ı 0,01-0,02 mIU/L düzeylerine kadar ölçebilmeyi sağlamıştır (2).

Subklinik hipertiroidi 2 kategoriye ayrılabilir: 1) Düşük fakat ölçülebilir TSH düzeyleri (0,1-0,4 mIU/L) 2) Suprese TSH düzeyleri (<0,1 mIU/L). Özellikle yaşlı hastalarda suprese TSH düzeyinin tedavi edilmesine yönelik tatmin edici kanıtlar bulunsa da, düşük fakat ölçülebilir TSH düzeyi olan hastaların tedavi edilmesi tartışmalı bir konudur.

Prevelans

SH prevelansı genel popülasyonda %0,7-12,4 arasında bildirilmiştir (3). SH preveleansı, çalışmalarda belirlenen TSH düzeyine, yaşa ve kullanılan tiroid hormon tedavisine göre farklılıklar göstermektedir. 70 yaş üstü hastalarda özellikle iyot eksiliği olan bölgelerde SH prevelansı %15'e kadar ulaşabilmektedir (4). Tiroid hormon replasman tedavisi alan hastalarda ise %20'e kadar bildirilmiştir (5).

Etiyoloji

Genel olarak SH, endojen veya ekzojen sebeplerden kaynaklanabilir. SH'nın en sık sebebi ekzojen, hipotiroidi replasman tedavisine bağlı olarak TSH'nın aşırı supresyonudur (6). Endojen SH ise en sık olarak Graves hastalığı, toksik adenom ve toksik multinodüler guatr (MNG)'da olduğu gibi otonom tiroid disfonksiyonu ile ilişkilidir (6). Geçici TSH supresyonu ise subakut tiroidit, ağrısız veya

postpartum tiroidit sebebi ile oluşabilir. SH, tiroid hiperaktivitesi ile ilişkili olmayan dopamin ve steroid kullanımı, nontiroidal hastalık (ötiroid hasta sendromu), hipotalamik ve hipofizer TSH yetmezliği ve affektif bozukluklar gibi psikiyatrik hastalıklardan ayrılmalıdır. sT4 ve sT3 düzeyleri tiroid dışı hastalıklarda düşük veya alt sınırdaki iken, SH'lı hastalarda üst sınırdaki olmaya eğilimlidir.

Subklinik Hipertiroidinin Doğal Seyri

SH'lı birçok hasta aşikar hipertiroidiye ilerlemez. Hastalığın seyrini etkileyen en önemli faktörler TSH supresyonunun derecesi ve etiyojodur. TSH düzeyi 0,1-0,4 mIU/L arasında olan 102 hastanın dahil edildiği, prospektif bir çalışmada ortalama 41 aylık takipte 3 hasta (%2,9) aşikar hipertiroidiye ilerlemiş, 4 hastanın (%3,9) TSH düzeyi 0,1 mIU/L altına gerilemiş, 24 hastanın (%23,5) TSH'ı normale gelmiş, ve 71 hastanın (%69,5) aynı seviyede kalmıştır (7). Bu çalışma yıllık %1 aşikar hipertiroidiye ilerleme riskini göstermiştir. Aşikar hipertiroidiye ilerlemede en önemli faktör ise TSH düzeyinin <0,2 mIU/L olması bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise TSH düzeyi 0,1 mIU/L altında olanların %27'i ise 2 yılda aşikar hipertiroidiye ilerleme göstermiştir (8).

SH progresyonunda diğer önemli bir faktör ise etiyojodur. Graves hastalığında, SH herhangi bir tedavi verilmeden spontan gerileyebileceği gibi, antitiroid tedavi sırasında geçici veya tiroid otonomisine bağlı olarak kalıcı olabilir. Toksik MNG ve adenomlu hastalarda ise spontan düzelme Graves hastalığına göre daha nadir bir durumdur ve aşikar hipertiroidiye ilerleme daha sıktır (9). Ek olarak subklinik hipertiroidi multinoduler guatrli yaşlı hastalarda özellikle iyottan eksik bölgelerde daha sıktır ve bu hastalarda iyot replasmanı sonrası aşikar hipertiroidiye ilerleyebilir (10). Mevcut bulgular, SH'lı hastaların hastalığın progresyonu açısından düzenli aralıklarla takip edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Semptomlar ve Yaşam Kalitesi

SH'lı hastalar adrenerjik hiperaktiviteye bağlı olarak çeşitli derecelerde semptom ve bulgulara sahip olabilirler. SH tedavi kararında belirti ve bulgular yol göstericidir. Özellikle yaşlı hastalarda aşikar hipertiroidi semptom ve bulguları bile maskelenebileceği için semptom ve

bulgular dikkatlice gözden geçirilmelidir. Bununla beraber SH'a bağlı gelişen komplikasyonlar yaşlı hastalarda genç hastalardan daha dramatik olmaktadır.

Levotiroksin tedavisi gören hastalarda yapılan bazı çalışmalarda ötiroid hastalara göre düşük TSH düzeyine sahip hastalarda çarpıntı, sinirlilik, tremor, ısıya intolerans ve terleme prevalansı daha yüksek bulunmuştur (11,12). Her iki çalışmada da sT4 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak endojen SH'lı hastalarda yapılan çalışmalar, SH'lı hastalarda mental ve fiziksel yaşam kalitesi skorlarının daha düşük olduğunu ve tirotoksikoz semptomları ile yaşam kalitesi skorlarının ters korele olduğunu düşündürmektedir (12).

Düşük TSH düzeyi ile demans arasındaki ilişki ise ayrı bir tartışma konusudur. Populasyon bazlı, prospektif 55 yaş üzerindeki 1846 hastanın dahil edildiği Rotterdam çalışmasında TSH seviyesinin 0,4 mIU/L altında olması Alzheimer ve demans riskinde 3,5 kat artmış riskle ilişkili bulunmuştur. Bu risk özellikle düşük TSH düzeyi ve tiroid peroksidaz antikor titresi ile anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (13). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise 5 yıl takipte böyle bir ilişki gösterilememiştir (14). SH'nin kognitif fonksiyon üzerine etkisi henüz netliğe kavuşmamıştır ve ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç olarak yapılan çalışmalar hem ekzojen hem endojen sebeplere bağlı SH'lı hastaların adrenerjik hiperaktivite semptom ve bulgularına sahip olabileceklerini göstermektedir. Ek olarak bu belirti ve bulgulara bağlı olarak yaşam kalitesinde sağlıklı bireylere göre azalma izlenmektedir. Özellikle düşük riskli tiroid papiller karsinomlu hastalarda olduğu gibi ekzojen SH'lı hastalarda hedef TSH düzeyi belirlenirken hastanın belirti ve bulguları dikkatlice gözden geçirilmelidir.

Kardiyovasküler Risk

SH kardiyovasküler sistemde kalp hızında artış, atriyal aritmilere eğilim, sol ventrikül hipertrofisi ve azalmış kalp hızı değişkenliği ile ilişkilidir (12,15). Subklinik ve aşikar hipertiroidili hastalarda sağlıklı grupla karşılaştırıldığında 24 saat holter monitorizasyonunda azalmış kalp hızı değişkenliği, kardiyak olay risk artışı ile ilişkili

bulunmuştur. 65 yaş üstü hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada atriyal fibrilasyon prevalansı TSH düzeyi 0,4 mIU/L olan hastalarda %12,7 iken, TSH düzeyi normal olan kişilerde %2,3 bulunmuştur (16).

Subklinik hipertiroidinin kardiyovasküler ve tüm sebeplere bağlı mortalite üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda birbiriyle çelişkili sonuçlar dikkat çekmektedir. Yapılan bir meta-analizde TSH düzeyi 0,5 mIU/L altında olan hastalarda koroner arter hastalığı ve mortalite riski anlamlı olmayan şekilde artmış bulunmuştur (17). Bununla beraber diğer bir meta-analizde ise SH'lı hastalarda tüm sebeplere bağlı mortalite, ötiroid hastalara göre %41 artmış bulunmuştur (18). Diğer taraftan son dönemde yapılan iki çalışmadan birinde TSH düzeyi 0,25 mIU/L olan hastalarda 8,5 yıllık takipte tüm sebeplere bağlı mortalitede anlamlı fark görülmemiştir. Diğer çalışmada ise TSH düzeyi 0,45 mIU/L altında olan, ortalama 60 yaş hastalarda 7,5 yıllık takipte tüm sebeplere bağlı mortalite %20,3 anlamlı olarak artmışken, kardiyovasküler riskte artış saptanmamıştır (19,20).

Mevcut kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda SH değerlendirilmesi ve tedavisi özellikle önem taşımaktadır. Yapılan bir çalışmada SH'lı hastaların TSH değerinin metimazol ile normale getirilmesinin 6 aylık takipte kalp hızını, atriyal ventriküler prematüre atımları ve sol ventrikül duvar kalınlığını azalttığı gösterilmiştir (21). Toksik MNG'li hastalara radyoaktif iyot tedavisi ile TSH normalizasyonunun sağlandığı diğer bir çalışmada ise 224 günlük ortalama takipte kalp hızı ve kardiyak output sırasıyla %11 ve %19 azalmış, sistemik vasküler direnç ise %30 artış göstermiştir (22).

Sonuç olarak mevcut çalışmalar SH'nın hem genç hem yaşlı popülasyonda kardiyovasküler sistemde olumsuz etkilerini ortaya koymaktadır. Genç popülasyonda SH sol ventrikül hipertrofisi ve kalp hızında artış ile ilişkili olmasına rağmen, her hastada tedavi başlanmasına yönelik bu etkilerin uzun dönem sonuçları ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır. SH'lı, yaşlı hastaların ise artmış atriyal fibrilasyon riskinden dolayı tedavi edilmesi önerilmektedir.

Kemik ve Mineral Metabolizması

SH özellikle kortikal kemikte azalmış kemik mineral yoğunluğu (KMD) ile sonuçlanabilir. Bu azalma hastalık süresi ve TSH supresyonunun derecesi ile ilişkili gibi görünmektedir. Hipertiroidizmde kemik kitlesi kaybı kemik döngüsünde artış ile ilişkilidir (23). Aşikâr hipertiroidinin artmış kemik kırık riskiyle ilişkisi net olmasına rağmen, SH konusunda çelişkili bulgular mevcuttur.

SH'nın kemik kitlesi üzerinde etkisi en net olarak postmenopozal kadınlarda gösterilmiştir. Ötiroid kontrollerle karşılaştırıldığında, TSH düzeyi 0,1-0,001 mIU/L olan postmenopozal hastalarda hem femur hem lomber bölgede KMD anlamlı olarak düşük bulunmuşken, premenopozal kadınlarda KMD'de femur bölgesinde hafif bir azalma tespit edilmiştir (24). 12 çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizde ise erkek veya premenopozal kadınlarda SH ile KMD arasında ilişki bulunmazken, postmenopozal kadınlarda KMD'de azalma gösterilmiştir (25).

SH'nın osteoporotik kemik fraktürlerine sebep olup olmadığı konusunda karar verebilmek için ise yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bauer ve ark. düşük TSH düzeyine sahip 686 postmenopozal kadında yaptıkları bir çalışmada, TSH düzeyi <0,1 mIU/L olan hastalarda femur kırık riskinde 3 kat, vertebral kırık riskinde 4 kat artış saptamışlardır (26). Fakat bu çalışmada fT4 ve fT3 düzeyleri bakılmadığı için bu hastaların subklinik veya aşikâr hipertiroidi olup olmadığı konusunda yorum yapılamamıştır. Diğer bir çalışmada ise levotiroksin tedavisi erkek hastalarda femoral kırık riski ile ilişkili bulunmuştur (27); ancak bu çalışmada da TSH düzeyi ölçüt olarak değerlendirilmemiştir ve net bir çıkarım yapmak zordur.

SH'lı postmenopozal kadınların tedavi edilmesinin fayda sağlayacağına yönelik çeşitli kanıtlar bulunmaktadır. TSH düzeyi 0,2 mIU/L altında olan postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada, radyoaktif iyot tedavisiyle TSH düzeyi normale getirilen hastalarda 2 yıllık takipte KMD'de gerileme izlenmemişken, TSH düzeyi düşük kalan hastalarda kemik kitlesinde %1-2'lik kayıp olduğu gösterilmiştir (28). Diğer bir çalışmada ise SH'lı ve aşikâr hipertiroidili hastalarda tedavi sonrasında 6. ayda KMD'de

sırasıyla %1,5 ve %2,8'lik artış bulunmuştur (29).

Sonuç olarak SH özellikle postmenopozal kadınlarda dikkatle değerlendirilmeli ve postmenopozal osteoporozlu kadınlarda tedavi düşünülmelidir. SH'nın uzun dönemde osteoporotik kırıklar üzerine etkisi için ise ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

SH Tedavi Önerileri ve Hasta Yaklaşımı

Eksojen SH: Hipotiroidi sebebiyle replasman tedavisi alan hastalarda TSH normal düzeylerde tutulmalı ve periyodik olarak takip edilmelidir. Nontoksik solid nodülleri küçültmek için uygulanan TSH supresyonu etkinliğinin düşük olması ve potansiyel yan etkilerinden dolayı seçilmiş hastalar dışında artık önerilmemektedir (30). TSH supresyonu için tiroid hormonu kullanması gereken hastalarda hedeflenen TSH düzeyi güncel kılavuzlara göre belirlenmeli ve mümkün olan en düşük doz levotiroksin tedavisi ile hasta takip edilmelidir (31). Supresyon tedavisi alan postmenopozal hastalarda kemik yoğunluğunun idamesi için özellikle kalsiyum ve d vitamini takviyesi sağlanmalı, osteoporoz periyodik olarak takip edilmelidir.

Endojen SH: Levotiroksin tedavisi almayan ve düşük veya saptanamaz düzeyde TSH'ı olan hastalarda öncelikle tiroiditler, nontiroidal hastalık, gebelik ve ilaçlar gibi diğer etiyojiler ekarte edilmelidir. Tanıyı doğru koyabilmek için tiroid sintigrafisi çekilmeli ve özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde nodüler guatr için tiroid usg istenmelidir.

Endojen SH'lı hastaların tedavi edilmesi için karar vermeyi yönlendiren yerleşmiş bilgi sınırlıdır. Tedavinin olası faydaları kardiyovasküler parametrelerde ve kemik mineral yoğunluğunda düzelmeyi içermektedir. Bununla beraber SH'nın tedavi edilmesinin kardiyovasküler veya fraktür riski açısından uzun dönemde faydasını gösteren çalışma bulunmamaktadır. Diğer taraftan prospektif ama kontrol grubu bulunmayan çalışmalarda hem antitiroid ilaçların hem radyoaktif iyot tedavisinin kalp hızı, ektopik atımlar, sol ventriküler duvar indeksi, interventriküler septal kalınlık ve sol ventrikül arka duvar kalınlığı üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (21,22). Randomize olmayan çalışmalarda kemik mineral

yoğunluğu üzerine ise antiroid ve radyoaktif iyot tedavisiyle düzelme bildirilmiştir (32).

Randomize, kontrollü çalışmalarla SH tedavisinin uzun dönemde etkinliği net olarak aydınlatılincaya kadar, hasta bazlı olarak (hastanın komplikasyonlarına ve TSH düzeyi derecesine göre) karar verilmesi önerilmektedir. >60 yaş, postmenopozal, kalp hastalığı öyküsü, osteoporoz veya hipertiroidi semptomları olan hastalarda TSH<0,1 mIU/L olması durumunda altta yatan hastalığa göre kesin tedavi önerilmektedir (36). Bu hastalarda TSH 0,1-0,4 mIU/L arasında ise de tedavi düşünülebilir. Bu durumda uygulanabilecek tedavi yaklaşımı aşikar hipertiroidi gibidir. Uygun tedavinin seçimi etyoloji, yaş, gebelik isteği/durumu gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Başlangıç tedavisi olarak Gravesli hastalarda 1-1,5 yıl süre antitiroid tedavi uygulanabilirken, toksik nodüler guatrli hastalarda radyoaktif tedavisi daha uygundur. Gebelik ve emzirme dönemi radyoaktif tiroid tedavisi için mutlak kontrendikasyondur. Bunun dışında hastanın 20 yaş altında olması, ileri oftalmopati, büyük guatr, intratoraksik guatr ve mutlak cerrahi gerektiren (malignite kuşkusu, bası belirtisi gibi) durumlarda radyoaktif iyot tedavisi önerilmez ve cerrahi uygulanması daha uygundur.

TSH düzeyi 0,1 mIU/L altında olan ve bu kriterleri taşımayan hastaların kanıt düzeyi düşük olmakla beraber takibi uygun gibi görünmektedir. Çarpıntı şikayeti olan hastalarda EKG ve 24 saat holter monitorizasyonu ile olası aritmiler değerlendirilmelidir. TSH düzeyi 0,1 mIU/ altında olan, genç ve orta yaşlı hastalarda 3-6 ay süre ile antitiroid tedavi denenip, semptomlardaki düzelme takip edilebilir. Bu amaçla metimazol tablet 5-15 mg/g veya propiltiourasil tablet 50-150 mg/g genellikle TSH düzeyini normale getirmede yeterli olur. Ancak altta yatan kalp hastalığı, atriyal fibrilasyon veya sol ventrikül hipertirofisi olan hastalarda altta yatan sebebe göre küratif tedavi hedeflenmelidir.

Kaynaklar

1. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *Jama* 2004; 291:228-38.

2. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, MacKenzie F, Beckett GJ, Wilkinson E: Interlaboratory/intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays of thyrotropin (TSH) and impact on reliability of measurement of subnormal concentrations of TSH. *Clinical Chemistry* 1995; 41:367-74.
3. Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 1998;27:37-49.
4. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Balestrieri A, Pinchera A. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84:561-6.
5. De Whalley P. Do abnormal thyroid stimulating hormone level values result in treatment changes? A study of patients on thyroxine in one general practice. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners* 1995;45:93-5.
6. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *European Journal of Endocrinology* 2005;152:1-9.
7. Rosario PW. Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0.1 and 0.4 mIU/l: a prospective study. *Clinical Endocrinology* 2010;72:685-8.
8. Rosario PW. The natural history of subclinical hyperthyroidism in patients below the age of 65 years. *Clinical Endocrinology* 2008;68:491-2.
9. Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92:3-9.
10. Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P, Todd C, Oken E, Tonglet R, Vidor G, Braverman LE, Medeiros-Neto G. Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. *Thyroid. Official Journal of the American Thyroid Association* 1998;8:83-100.
11. Mercurio G, Panzuto MG, Bina A, Leo M, Cabula R, Petrini L, Pigliaru F, Mariotti S. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85:159-64.
12. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Sacca L, Filetti S, Lombardi G, Perticone F. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;85:4701-5.
13. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clinical Endocrinology* 2000; 53:733-7.
14. De Jong FJ, Den Heijer T, Visser TJ, Ee Rijke YB, Drexhage HA, Hofman A, Breteler MM. Thyroid hormones, dementia, and atrophy of the medial temporal lobe. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:2569-73.
15. Petretta M, Bonaduce D, Spinelli L, Vicario ML, Nuzzo V, Marciano F, Camuso P, De Sanctis V, Lupoli G. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2001;145:691-6.
16. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *American Heart Journal* 2001;142:838-42.
17. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gusekloo J, Cornuz J, Rodondi N. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Annals of Internal Medicine* 2008;148:832-45.
18. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *European Journal of Endocrinology* 2008; 159:329-41.
19. Sgarbi JA, Matsumura LK, Kasamatsu TS, Ferreira SR, Maciel RM. Subclinical thyroid dysfunctions are independent risk factors for mortality in a 7.5-year follow-up: the Japanese-Brazilian thyroid study. *European Journal of Endocrinology* 2010;162:569-77.
20. Ittermann T, Haring R, Sauer S, Wallaschofski H, Dorr M, Nauck M, Volzke H. Decreased serum TSH levels are not associated with mortality in the adult northeast German population. *European Journal of Endocrinology* 2010;162:579-85.
21. Sgarbi JA, Villaca FG, Garbeline B, Villar HE, Romaldini JH: The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88:1672-7.

22. Faber J, Wiinberg N, Schifter S, Mehlsen J. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2001; 145:391-6.
23. Abe E, Marians RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003;115:151-62.
24. Rosario PW. Bone and heart abnormalities of subclinical hyperthyroidism in women below the age of 65 years. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2008;52:1448-51.
25. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996;81:4278-89.
26. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL, Study of Osteoporotic Fractures Research G. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Annals of Internal Medicine* 2001;134:561-8.
27. Sheppard MC, Holder R, Franklyn JA. Levothyroxine treatment and occurrence of fracture of the hip. *Archives of Internal Medicine* 2002;162:338-43.
28. Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedus L, Siersbaek-Nielsen K. Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clinical Endocrinology* 1998;48:285-90.
29. Greenlund LJ, Nair KS, Brennan MD. Changes in body composition in women following treatment of overt and subclinical hyperthyroidism. *Endocrine Practice* 2008; 14:973-8.
30. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM, American Thyroid Association Guidelines T. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16:109-42.
31. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010; 20:135-46.
32. Mudde AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology* 1994;41:421-4.

İletişim:

Dr. Gülseren Pamuk
İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi
Bozyaka, İzmir, Türkiye
Tel: +90.553.6262596
E-mail: drgulpmk@gmail.com