

**T.C**  
**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**PREMENOPOZAL KADINLARDA KLİNİK VE SUBKLİNİK  
HİPERTİROİDİNİN KEMİK METABOLİZMASI VE KEMİK  
MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Zeynep ZENGİN**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç. Dr. Ayşe ÇIKIM SERTKAYA**

**MALATYA 2006**

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>I</b>
<b>TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>	<b>II</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ.....</b>	<b>III</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. Tiroit hastalıkları.....	2
2.1.1. Tiroit hormonlarının fizyolojik özellikleri.....	2
2.1.2. Tirotoksikoz.....	3
2.1.2.1. Graves hastalığı.....	4
2.1.2.2. Toksik multinodüler guatr .....	7
2.1.2.3. Toksik adenom.....	8
2.1.2.4. Subklinik hipertiroidizm.....	9
2.1.3. Hipertiroidinin iskelet sistemi üzerine etkileri.....	12
2.2. Osteoporoz .....	13
2.2.1. Osteoporozun tanımı .....	13
2.2.2. Osteoporozda etyoloji ve sınıflandırma.....	14
2.2.3. Osteoporozda risk faktörleri.....	15
2.2.4. Osteoporozda klinik bulgular.....	19
2.2.5. Osteoporozda tanı yöntemleri.....	20
2.2.6. Kemik kitlesini ölçme teknikleri.....	22
2.2.7. Osteoporozda biyokimyasal belirleyiciler.....	23
2.2.8. Osteoporozda korunma ve tedavi ilkeleri.....	27
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>28</b>
3.1. Hasta seçimi.....	28
3.2. İstatiksel değerlendirme.....	30
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>38</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>45</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>46</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>48</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>50</b>

## TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Tirotoksikoz nedenleri.....	<b>4</b>
<b>Tablo 2:</b> Subklinik hipertiroidizm nedenleri.....	<b>9</b>
<b>Tablo 3:</b> Eksojen subklinik hipertiroidisi olan hastalarda tiroksin dozunu azaltmayı gerektiren durumlar .....	<b>11</b>
<b>Tablo 4:</b> Sigaranın etki mekanizmaları.....	<b>18</b>
<b>Tablo 5:</b> Kemik yapım ve yıkımının biyokimyasal belirleyicileri.....	<b>23</b>
<b>Tablo 6:</b> Grupların demografik ve antropometrik özellikleri.....	<b>31</b>
<b>Tablo 7:</b> Grupların tiroit hormonları ve otoantikör düzeyleri.....	<b>32</b>
<b>Tablo 8:</b> Tiroit hormonları ve otoantikörler açısından gruplar arası farklılıklar.....	<b>32</b>
<b>Tablo 9:</b> Grupların metabolik göstergeleri.....	<b>33</b>
<b>Tablo 10:</b> Grupların kemik döngüsü parametreleri.....	<b>33</b>
<b>Tablo 11:</b> Kemik döngüsü parametreleri açısından gruplar arası farklılıklar..	<b>34</b>
<b>Tablo 12:</b> Grupların vertebral kemik dansitometri (DXA ile) değerleri.....	<b>34</b>
<b>Tablo 13:</b> Grupların femur kemik dansitometri (DXA ile) değerleri.....	<b>35</b>
<b>Tablo 14:</b> Hastaların sosyal özellikleri.....	<b>35</b>
<b>Tablo 15:</b> Serbest T3 ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler.....	<b>36</b>
<b>Tablo 16:</b> Serbest T4 ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler.....	<b>36</b>
<b>Tablo 17:</b> Serum ALP ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler.....	<b>36</b>
<b>Tablo 18:</b> Osteokalsin ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler.....	<b>37</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
Anti-TG	: Anti-tiroglobulin
Anti-TPO	: Anti-tiroit peroksidaz
BKO	: Bel Kalça Oranı
BMC	: Kemik mineral içeriği
BMD	: Kemik mineral yoğunluğu
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
CTX	: Karboksiterminal çapraz bağlı telopeptit
DXA	: Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometre
DPA	: Dual Photon Absorpsiyometri
DPD	: Deoksipiridinolin
FSH	: Follikül stimulan hormon
GGHYL	: Glukozil-galaktozil-hidroksilizin
GHYL	: Galaktozil- hidroksilizin
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
hsCRP	: High sensitif C- Reaktif Protein
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
LH	: Luteinizan hormon
MNG	: Multinodüler Guatr
NTX	: Aminoterminal çapraz bağlı telopeptit
OC	: Osteokalsin
OP	: Osteoporoz
PD	: Piridinolin
PICP	: Prokollajen karboksiterminal propeptit
PINP	: Prokollajen aminoterminal propeptit
PTH	: Parathormon
QCT	: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
RAI	: Radyoaktif İyot
SD	: Standart sapma

SERM	: Seçici Östrojen Reseptör Modölatörü
SPA	: Single Photon Absorbsiyometri
ST3	: Serbest Triiyodotironin
ST4	: Serbest Tiroksin
SXA	: Single Enerji X-Ray Absorbsiyometri
TMNG	: Toksik Multinodüler Guatr
TRAC	: Tiroit Stimulan Hormon Reseptör Antikoru
TRAP	: Tartarata Rezistan Asit Fosfataz
TRH	: Tirotropin Releasing Hormon
TSH	: Tiroit Stimulan Hormon
TT3	: Total Triiyodotironin
TT4	: Total Tiroksin

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertiroidizm tiroit bezinden aşırı tiroit hormonu salgılanmasıyla oluşan klinik tabloya denir (1). Subklinik hipertiroidizm ise tiroit stimulan hormon (TSH) düzeyini düşüren tiroit dışı bir hastalığın veya ilacın tespit edilmediği şartlarda, düşük TSH düzeyine rağmen, serbest T4 (ST4) ve serbest T3 (ST3)'ün normal sınırlar içinde bulunması halidir (2).

Tiroit hormonlarının fizyolojik düzeyleri, kemiğin sağlıklı gelişimi ve olgunlaşması için gereklidir. Hipertiroidi kemik döngüsünü hızlandırır. Kortikal kemik porozitesini artırır. Kortikal ve trabeküler kemik kütlelerinde azalma yapar. Etki kortikal kemikte daha belirgindir (3).

Subklinik hipertiroidinin semptom ve bulguları klinik hipertiroidideki kadar belirgin olmadığından, genel sağlık ve hayat kalitesi üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda; klinik hipertiroidiye ilerleme, kalp ve kemik üzerine olumsuz etkileri gibi üç potansiyel riskinden bahsedilmektedir (4).

Klinik hipertiroidinin kemik yapım ve yıkımını hızlandırarak osteoporozu arttırdığı bilinmektedir. Özellikle hipertiroidik postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunun anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir (5). Ancak premenopozal kadınlarda subklinik hipertiroidinin kemik yoğunluğu üzerine etkisi yeteri kadar aydınlatılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, premenopozal kadınlarda klinik ve subklinik hipertiroidinin kemik metabolizması ve kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkilerinin incelenmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TİROİT HASTALIKLARI

Tiroit bezi, başlıca tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonlarını salgılayarak organizmada çeşitli metabolik olaylara aracılık eder. Tiroit hastalıkları, tiroit hormonlarının salgılanma bozuklukları veya tiroit dokusunun büyümesi (guatr) ya da her ikisinin birlikte bulunması ile kendini gösterebilir. Yetersiz hormon salgılanması hipotiroidizm veya miksödem; aşırı hormon salgılanması hipertiroidizm veya tirotoksikoz denilen ve tipik klinik bulgular gösteren hastalıkları meydana getirir. Tiroit bezinin büyümesi, diffüz veya nodüler olabilir. Guatr; hipertiroidizm, hipotiroidizm veya ötiroidizm (hormon sekresyonunun normal olması) ile birlikte olabilir (6).

#### 2.1.1. TİROİT HORMONLARININ FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

**Kalorijenik etkiler:** Tiroit hormonları oksijen tüketimi ve ısı üretimini arttırlar. Bu etkinin Na-K ATPaz enziminin stimülasyonu ile bağlantılı olduğu sanılmaktadır. Beyin, dalak ve testis dışındaki tüm dokularda kalorijenik etki görülür. Tiroit hormonları dokularda superoksit dismutaz enzim düzeyini düşürerek serbest radikal üretiminde artışa neden olurlar.

**Sempatik sinir sistemi üzerine olan etkiler:**  $\beta$  adrenerjik reseptör sayısını arttırlar ve katekolaminlerin postreseptör etkilerini şiddetlendirirler. Hipertiroidide katekolaminlere duyarlılık belirgin şekilde artar.

**Kardiyovasküler etkiler:** Kalpte pozitif inotrop ve kronotrop etki gösterirler. Hipertiroidide kardiyak debi ve kalp atım hızı artar, hipotiroidide ise azalır.

**Pulmoner etkiler:** Tiroit hormonları solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlarlar, ağır hipotiroidililerde mekanik ventilasyon gerektirecek derecede hipoventilasyon oluşur.

**Hematopoetik etkiler:** Hipertiroidide artmış olan oksijen ihtiyacını karşılamak üzere eritropoez hızlanır ancak hemodilüsyon ve eritrosit döngüsündeki hızlanma nedeniyle kan volümünde artış olmaz. Tiroit hormonları eritrosit 2–3 difosfogliserat miktarını arttırarak dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırır.

**Gastrointestinal etkiler:** Gastrointestinal sistem motilitesini arttırırlar, bunun sonucunda hipertiroidide ishal ortaya çıkar. Hipotiroidide ise motilite azalır ve konstipasyon oluşur.

**Nöromusküler etkiler:** Tiroit hormonları yapısal proteinlerin sentezini arttırır da, hipertiroidide protein döngüsü artar ve kas dokusunda kayıp olur. Kas kontraksiyonu ve relaksasyonu hipertiroidide hızlanır, hipotiroidide yavaşlar. Tiroit hormonları sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Fetal dönemde tiroit hormon yetersizliği mental retardasyona yol açar. Erişkinlerde hipertiroidi hiperaktiviteye, hipotiroidi hareketlerde yavaşlamaya yol açar.

**Lipid ve karbohidrat metabolizmasına etkileri:** Hepatik glukoneogenez, glikojenoliz ve intestinal glikoz emilimini arttırırlar. Kolesterol sentezi ve degradasyonu artar, lipolizde de artış olur.

**Kemik metabolizmasına etkileri:** Kemik rezorbsiyonunu ve az miktarda da formasyonunu arttırarak kemik döngüsünü arttırırlar. Bu etkilere bağlı olarak uzun süreli hipertiroidide osteopeni, hafif hiperkalsemi ve hiperkalsiüri olur, idrarda hidroksiprolin ve piridinolin artar (7).

### 2.1.2. TİROTOKSİKOZ

Tirotoksikoz dolaşımında tiroit hormonlarının artması sonucu, kendisini başlıca metabolizmanın hızlanması ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile gösteren bir hastalıktır. Hipertiroidizm ve tirotoksikoz birbiri yerine kullanılırsa da, hipertiroidizm sadece tiroit bezinden aşırı tiroit hormonu salgılanmasıyla oluşan klinik tablodur. Tiroit hormonları bazen ektopik olarak struma ovarii ve metastatik folliküler kanser gibi dokulardan da salgılanır. Bu nedenle hepsine tirotoksikoz adı verilir (1).



Tirotoksikozun en sık nedeni Graves hastalığı (%70-85), toksik multinodüler guatr (%5-15) ve tiroititlerdir (%5-10). Diğer nedenler nadir görülür. Hipertiroidizm toplumda %1 oranında görülür. Bunların da %90'nını subklinik hipertiroidizm oluşturur. Hipertiroidizm kadınlarda erkeklere göre 3-5 kat daha fazla görülür. İyot yetmezliği olan ülkelerde iyot profilaksisi sonrası tirotoksikoz prevalansı artar. Türkiye'de de tuzların iyotlanmaya başladığı 1999 yılından bu yana tirotoksikozlu hasta sayısında artış olmuştur (1).

**Tablo 1. Tirotoksikoz nedenleri**

<p><b>A- I<sup>131</sup> uptake yüksek olan tirotoksikozlar</b></p> <p>Diffüz toksik guatr (Graves hastalığı) (%70-85)</p> <p>Toksik soliter nodül (Plummer hastalığı)</p> <p>Toksik multinodüler guatr (Marine-Lenhard sendromu) (%5-15)</p> <p>Mol hidatiform</p> <p>TSH salgılayan hipofiz adenomu (TSHoma)</p> <p>Hipofizer tiroit hormon rezistansı</p> <p><b>B- I<sup>131</sup> uptake düşük olan tirotoksikozlar</b></p> <p>Subakut tiroitit, sessiz tiroitit, postpartum tiroitit (%5-10)</p> <p>Aşırı iyot alımına bağlı tirotoksikoz (İyot-Basedow)</p> <p>Aşırı tiroit hormon alımına bağlı (tirotoksikozis factitia)</p> <p>Metastatik tiroit folliküler kanseri</p> <p>Struma ovarii</p>
---

### 2.1.2.1 GRAVES HASTALIĞI

Toksik diffüz guatrın yanısıra infiltratif oftalmopati, dermopati (pretibial miksödem) ve nadiren tiroit akropakisi ile karakterize bir hastalıktır. Her yaşta görülebilirse de en sık 20-50 yaşlar arasında meydana çıkar.

**Patogenez:** Graves hastalığında, T lenfositler tiroit bezindeki antijenlere karşı duyarlı hale gelir ve bu antijenlere karşı antikor üretmek için B lenfositleri uyarır. Antikor, tiroit hücre membranındaki TSH reseptörüne karşı meydana gelir ve tiroit hücrelerinin aşırı büyümesine ve fonksiyon yapmasına sebep olur (TRAC).

Dolaşımdaki bu antikorun mevcudiyeti aktif hastalıkla ve hastalığın tekrarlamasıyla pozitif korelasyon gösterir. Hastalığa kalıtsal yatkınlık vardır, fakat hastalığın akut olarak başlamasını neyin tetiklediği açık olarak belli değildir (8).

**Klinik:** Tirotoksikozun şiddeti hastalığın süresine, dolaşımdaki hormon miktarına, bireysel duyarlılığa ve hastanın yaşına bağlıdır. Yaşlılarda tirotoksikozun belirti ve bulguları maskelenmiş olabilir. Başlıca belirtiler yorgunluk ve kilo kaybı olabilir. Buna “apatetik hipertiroidizm” ismi verilir.

Tirotoksikoz artan iştaha rağmen açıklanamayan kilo kaybına neden olabilir. Bununla birlikte iştah artımına bağlı kilo artımı hastaların %5-10’unda görülür. Diğer göze çarpan belirtiler hiperaktivite, sinirlilik, huzursuzluk ve kolay yorulmadır. Uykusuzluk ve konsantrasyon bozukluğu sıktır. İnce tremor çok sık görülen bir bulgudur. Sık görülen nörolojik bulgular hiperrefleksi, kas erimesi ve fasikülasyonsuz proksimal myopatidir.

En sık rastlanılan kardiyovasküler bulgu sinüs taşikardisi olup, ekseri çarpıntı hissi ile birlikte dir. Yüksek kalp debisi nabız basıncının artmasına, sıçrayıcı nabıza ve aortik sistolik üfürüme neden olur. Yaşlılar ile önceden kalp hastalığı olanlarda anjinaya veya kalp yetmezliğine yol açabilir. Yaşı 50 den fazla olan hastalarda atrial fibrilasyon daha sık görülür.

Deri genellikle ılık ve nemlidir. Hastalar terleme ve sıcağa tahammülsüzlükten şikayet eder. Palmar eritem, onikoliz, daha az sıklıkla kaşıntı, ürtiker ve yaygın hipermelanoz görülebilir. Saçlar ince ve yumuşak olup, hastaların bir kısmında diffüz alopesi vardır ve ötiroidizmin sağlanmasıdan sonra aylarca devam edebilir. Gastrointestinal geçiş zamanının kısalmasına bağlı sıklıkla hiperdefekasyon, bazen diyare ve ara sıra hafif steatore olabilir. Kadınlarda oligomenore veya amenore, erkeklerde ise seksüel işlev bozukluğu ve jinekomasti görülebilir. Tiroit hormonlarının kemik rezorpsiyonunu arttırmaları uzun süreli tirotoksikozda osteoporozu neden olur. Hafif hiperkalsemi vakaların %20 kadarında görülebilir, ancak hiperkalsiüri daha sıktır. Önceden tirotoksikoz öyküsü olan hastaların kırık oranında az bir artış vardır(6).

Graves hastalığında tiroit bezi normal büyüklüğün 2-3 misli diffüz olarak büyümüştür. Kıvamı orta sertliktedir. Bu hastalarda, bezin damarlanmasındaki artışa ve hiperdinamik dolaşıma bağlı thrill veya üfürüm olabilir. Canlı bakışa neden olan üst göz kapağı çekilmesi her sebepten tirotoksikozda meydana çıkabilir ve sempatik sinir sistemi hormonlarına aşırı duyarlılıktan kaynaklanır.

Oftalmopatinin en erken belirtileri gözlerde batma hissi, ağrı ve aşırı yaşarmadır. Hastaların 1/3'ünde propitozis görülür. Şiddetli vakalarda propitoz özellikle uykuda gözlerin açık kalmasına ve korneanın hasarlanmasına neden olabilir. Periorbital ödem, skleral injeksiyon ve kemozis sık görülür. Hastaların %5-10'unda göz kaslarının otoimmün tutulmasına bağlı diplopi olur.

Tiroit dermopatisi hastaların %5'inden azında görülür. Hemen daima orta veya şiddetli oftalmopatiye eşlik eder. Dermopati en sık alt bacağıın ön ve dış taraflarında yerleşirse de, deri değişiklikleri özellikle travmadan sonra diğer yerlerde de görülebilir. Tipik lezyon koyu pembe veya mor renkli inflamasyon göstermeyen, sert bir plaktan ibarettir. Tiroit akropakisi hastaların %1'inden azında görülür. Tiroit dermopatisi ile çok sık birliktelik gösterdiğinden, aynı anda deri ve göz tutulması yoksa çomak parmağın diğer bir sebebi araştırılmalıdır (8).

**Laboratuvar bulguları:** Yüksek ST4 ve baskılanmış TSH tirotoksikoz tanısını koydurur. Eğer göz bulguları mevcutsa, daha fazla teste gerek kalmaksızın Graves hastalığı tanısı konulur. Eğer göz bulguları yoksa ve hasta guatrılı veya guatrsız tirotoksik ise, I<sup>131</sup> uptake yapılmalıdır. Yüksek uptake, Graves hastalığı veya toksik noduler guatr için tanısal değer taşır. Düşük uptake, spontan olarak iyileşen subakut tiroidit veya akut dönemdeki Hashimoto tiroiditinde görülür. Düşük uptake, aşırı iyot alan veya nadiren struma ovarili hastalarda da bulunabilir. Eğer ST4, TSH ve uptakelerin hepsi birden yüksekse TSH salgılayan hipofiz adenomu veya tiroit hormonlarına genel ya da hipofizer duyarsızlık düşünülür. Eğer ST4 normal, TSH baskılıysa, ST3 ölçülmelidir. ST3 yüksekse başlangıç Graves hastalığı veya T3 salgılayan tiroit adenomu akla gelmelidir. Düşük ST3 ötiroid hasta sendromunda veya glukokortikoit veya dopamin alan hastalarda görülür (8).

Tiroit otoantikorları Graves hastalarında ve Hashimoto tiroiditi vakalarında büyük çoğunlukta pozitiftir. Ancak TRAC Graves hastalığı için özgündür. Bu antikorun ölçümü apatetik hipertiroit hastalarda veya Graves hastalığının aşık klinik ve laboratuvar bulguları olmayan tek veya iki taraflı egzoftalmuslu hastalarda tanısal testtir.

**Tedavi:** Graves hastalığını ortaya çıkaran temel patogenetik mekanizmalara yönelik bir tedavi şekli henüz yoktur. Graves hastalığının gerek tirotoksik bulguları gerekse oftalmopatisi için uygulanmakta olan tedavi yöntemleri, palyatif bir tedavi sağlayarak bulguların iyileşmesini gerçekleştirir, ancak hastalıkta gerçek bir şifa oluşturmaz. Tedavinin hedefleri hastayı olabildiğince erken ötiroid yapmak, uzun süreli ilaç kullanma zorunda bırakmamak, tedavinin komplikasyonlarından kaçınmak ve oftalmopatinin gelişmesini veya kötüleşmesini önlemeye çalışmaktır. Tedaviye başlamadan önce hastaya, hastalığı ve tedavi seçenekleri ile ilgili bilgi verilmeli, desteği alınmalıdır. Hipertiroidizmin tedavisinde üç seçenek vardır: 1) Antitiroit ilaçlar, 2) Radyoaktif iyot tedavisi ve 3) Cerrahi tedavi.

### **2.1.2.2 TOKSİK MULTİNODÜLER GUATR**

Toksik multinodüler guatr (TMNG), uzun süreden beri mevcut bulunan ötiroid multinodüler guatr (MNG) zemininde hipertiroidizmin gelişmesi ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. Toksik multinodüler guatrın patogenezi, öncüsü sayılan ötiroid MNG'den farklı değildir. Hastalığın başlıca iki özelliği olan, yapısal ve fonksiyonel heterojenite ve fonksiyonel otonomi, zaman içinde gelişir. Otonom fonksiyonun daha yaygın hale gelmesiyle, klinik tabloda nontoksik dönemden toksik döneme geçiş olur. Bu değişimin mekanizması tam olarak bilinmez.

TMNG'de tiroit hormonlarının artışı ve klinik bulguları, Graves hastalığına göre daha hafiftir. Uzun süreli MNG zemininde geliştiği için, yaşlılarda görülme olasılığı daha fazladır. Kadınlarda daha fazla görülür. Serum T4 ve T3 düzeyleri normalin üst sınırında veya hafif üstündedir. Bazı hastalarda sadece TSH düşüklüğü ile kendini gösterebilir. İnfiltratif oftalmopati TMNG'de görülmez. Oftalmopatinin varlığı, MNG yanında Graves hastalığının bulunduğunu gösterir. Klinik bulguları, Graves hastalığından farklılıklar gösterir. Kardiyovasküler bulgular, atrial fibrilasyon ve atrial

taşikardi, kalp yetmezliği bulguları, Graves hastalığına göre daha ön plandadır. Digital tedavisine cevapsızlık, tirotoksikoz tanısını düşündürmelidir. Yorgunluk ve kas güçsüzlüğü sıktır. Retrosternal guatr ve bası belirtilerine, Graves hastalığına göre daha fazla rastlanır.

TMNG tanısı laboratuvar bulguları ile kesinleştirilir. ST4 ve ST3 yüksek, TSH düşük ise hipertiroidi tanısı kesindir. Ancak hastaların önemli bir kısmında tiroit hormonları normalin üst sınırında veya biraz üstünde olabilir ve böyle hastalarda düşük TSH veya TRH'ya yetersiz TSH yanıtı, tirotoksikoz tanısını koydurur.

TMNG tedavisinde genellikle RAI-131 tercih edilir. Graves hastalığının aksine 20-30 mCi gibi daha yüksek dozlar kullanılır. Radyasyon tiroiditine bağlı tirotoksikoz alevlenmesini önlemek için, hastaların ötiroid oluncaya kadar, antitiroit ilaçlar ile hazırlanması gerekir. Retrosternal guatr ve bası belirtileri olan TMNG'de cerrahi tedavi tercih edilir (6).

### **2.1.2.3. TOKSİK ADENOM ( PLUMMER HASTALIĞI )**

Yüksek miktarlarda tiroit hormonu yaparak serum ST3 ve/veya ST4 düzeylerinde yükselme ve TSH düzeylerinde baskılanmaya neden olan otonom fonksiyonlu tiroit nodülüdür. Toksik adenom, gerçek foliküler adenomdur. Büyük bölümünde temel patogenetik mekanizma, TSH-R genindeki somatik nokta mutasyonudur.

Toksik adenom uzun yıllar içinde gelişir. Başlangıçta palpe edilemeyen veya güçlkle bulunabilen bir adenom halinde iken zamanla büyür ve salgıladığı tiroit hormon miktarı artar. TMNG'ye göre daha genç yaşta (30-40 yaşları arasında) rastlanır. Hastaların çoğunda, boyunda yavaş büyüyen bir şişlik hikayesi vardır. Adenomlar genellikle 2.5-3 cm'lik büyüklüğe ulaştıktan sonra hipertiroidiye yol açarlar. Adenom içinde nekroz ve kanama gelişerek, tirotoksikozun iyileşmesine ve etraf dokunun supresyondan kurtulmasına yol açabilir. Nodül içine kanama sintigrafide soğuk bir alan olarak belirebilir ve tiroit kanseri izlenimi verebilir.

Toksik adenomun klinik bulguları, Graves hastalığından daha hafiftir, oftalmopati ve myopati yoktur. Kardiyovasküler bulgular ön planda olabilir. Laboratuvar bulguları hastalığın dönemi ile ilgilidir. Başlangıçta tiroit hormonları normal veya üst sınırdadır, TSH düşüktür. Daha sonraki dönemlerde, palpe edilen nodül sintigrafide otonom bölge (sıcak nodül) görünümünü kazanır. Nodül büyüdükçe, aşırı hipertiroidizm ve tiroit hormonlarının artışı gerçekleşir. Bazı hastalarda serum T4 normal, T3 ise yüksek bulunur. Toksik adenom, T3 toksikozunun en sık rastlanan nedenidir.

Toksik adenomda antitiroit ilaçlar ile köklü bir tedavi yapılamaz, ancak ablatif tedavi öncesi ötiroidizmin sağlanması için kullanılır. Kesin tedavi, RAI-131 veya cerrahidir. Bası belirtisi gösteren büyük nodüllerde ve 20 yaşın altındaki hastalarda cerrahi tercih edilir. Yirmi yaşın üstünde ve 5 cm veya daha küçük nodülü olan hastalarda RAI-131 uygun bir tedavi şeklidir (6).

#### 2.1.2.4. SUBKLİNİK HİPERTİROİDİZM

TSH düzeyini düşüren tiroit dışı bir hastalığın veya ilacın tespit edilmediği şartlarda, düşük TSH düzeyine rağmen, ST4 ve ST3'ün normal sınırlar içinde bulunması haline subklinik hipertiroidizm adı verilir. Subklinik hipertiroidizm tanısı konulmadan önce, en az iki defa TSH analizi yapılmalı ve TSH düşüklüğüne yol açabilen diğer nedenler gözden geçirilmelidir (2).

**Tablo 2. Subklinik hipertiroidizm nedenleri**

<b>A- Subklinik hipertiroidizm</b>	<b>B- Diğer düşük TSH nedenleri</b>
Graves hastalığı	Ötiroid hasta sendromu
Sessiz / postpartum tiroidit	İlaçlar (dopamin, kortikosteroidler)
Toksik multinodüler guatr	Hipofiz hastalığı
Toksik otonom nodül	Gebeliğin ilk üç ayı
Levotiroksin tedavisi	Laboratuvar hatası

Subklinik hipertiroidizmde, etyolojik nedenlerin klinik hipertiroidizmden farkı yoktur. Klinik hipertiroidiye neden olabilen hastalıkların erken dönemlerinde subklinik bir dönem olabilir. Tirotoksikozu için antitiroit ilaç tedavisi başlanan bir hastada, tiroit hormonları normal değerler içine girdikten sonra, belirli bir süre TSH supresyonu devam edebilir. Sessiz veya postpartum tiroiditin yine ikinci evresinde 3-4 hafta sürebilecek subklinik hipertiroit bir dönemle karşı karşıya kalınabilir. Levotiroksin tedavisinin replasman amacı ile yapıldığı durumlarda, çoğu kez doz aşımı ve buna bağlı olarak subklinik hipertiroidi gelişebilir. Tiroid kanserlerinde ise bu tablo istenen bir durumdur (2).

Birinci dekadın sonlarında ortaya çıkan, ikinci dekatta belirgin olmaya başlayan guatrın boyutları kırklı yaşlarda iyice belirgin olur. Guatrın boyutları büyüdükçe otonom nodüller de büyür ve sayıları artar. Bu durumda subklinik ve klinik hipertiroidi de ortaya çıkmaya başlar (9).

Subklinik hipertiroidizmin tedavi edilmesi, zaman içinde gelişebilecek hipertiroidinin engellenmesi ve iyi bilinen atrial fibrilasyon ve osteoporoz risklerinden korunmak için düşünülmelidir. Framingham çalışması (10) ile 60 yaş üstü 2007 vaka 10 yıl takip edilmiş, TSH değeri 0,1 mU/L altında olan grupta, TSH 0,1-0,4 mU/L arasında olan grupta, 0,4-5 mU/L arasında olan gruba göre atrial fibrilasyon riskinin artmış olduğu görülmüştür. Hastaların çoğunda artmış tiroit hormonları, hiperdinamik bir dolaşım sistemine neden olur (11). Atrial fibrilasyon gelişme riski yaklaşık %10-30'dur (12).

Hipertiroidizmin kemik yapım ve yıkımını hızlandırarak osteoporozu artırdığı bilinmektedir. Ancak subklinik hipertiroidinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi yeteri kadar aydınlatılmamıştır. Graves hastalığında T3 ve T4 normale dönmesine rağmen TSH'nın baskılı kaldığı süre içinde kemik döngüsündeki artış devam etmektedir (13). İki farklı çalışmada multinodüler guatr zeminindeki subklinik hipertiroidi de femur boynu ve radiusta aynı yaş grubu sağlıklı kontrollere göre kemik mineral yoğunluğunda azalma tespit edilmiş, ancak bu çalışmalarda kırık riskinin artışı ile olan ilişki belirlenememiştir (14,15). Multinodüler guatr zemininde subklinik hipertiroidik postmenopozal kadınlarda yıllık %2 kemik mineral kaybı olmakta ve bu kayıp tedavi ile geri dönmektedir (16,17).

Tüm bu veriler ışığında subklinik hipertiroidizm tespit edildiğinde öncelikle 1995’de “ American Thyroid Association ” tarafından öngörülen protokol uygulanabilir: Levotiroksini replasman tedavisi olarak alan hastalarda doz klinik ötiroidizmi ve TSH ve T4’ün normal sınırlar dahilinde tutulmasını sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır (18). Eğer tiroit kanseri gibi bir nedenle TSH supresyonu isteniyorsa, fakat atrial fibrilasyon ve benzeri patolojiler ortaya çıkarsa, doz hastanın tolere edebileceği ve TSH’yı supresyonda tutacak minimum düzeye azaltılmalıdır (19).

**Tablo 3. Eksojen subklinik hipertiroidisi olan hastalarda tiroksin dozunu azaltmayı gerektiren durumlar**

Yeni gelişen atrial fibrilasyon, angina veya kalp yetmezliği
Giderek artan kemik mineral yoğunluğu kaybı
Oligomenore, amenore veya infertilite
Yorgunluk, hiperdefekasyon veya palpitasyon gibi nonspesifik bulgular

Tiroit hastalığı bulgusu yokken (radyoizotop görüntüleme ve antitiroit antikolar ile tanı konamamış) subklinik hipertiroidi tespit edilirse, tiroit dışı hastalıklar, kullanılan ilaçlar, tiroit otoimmunitesi veya tiroititlerin başlangıç dönemi olasılıkları, 8 hafta sonra tiroit fonksiyon testleri tekrarlanarak değerlendirilmelidir. Bu durumlarda TSH’nın yükseliyor olması yada normale gelmiş olması, tiroit dışı hastalığın gerilediğini veya tiroititin hipotiroidik fazını gösterir. Eğer hala TSH supresyonu sürüyorsa antitiroit ilaç verilmesi veya ilaçsız takip kararı verilmelidir.

Endojen subklinik hipertiroidi eğer ciddi semptomlar yoksa genellikle tedavi gerektirmez, ancak 6 ayda bir T3, T4 ve TSH değerlerine bakılmalıdır. Bazen T4’den önce T3 yükselebilir. Eğer halsizlik, yorgunluk gibi müphem semptomlar varsa 5-10 mg/ gün gibi küçük doz metimazol tedavisi ve ardından radyoaktif iyot ablasyonu önerilebilir. Yaşlı hastalarda hafif tiroit hormon yüksekliği ile gelişecek veya ağırlaşacak atrial fibrilasyon ve osteoporoz nedeniyle radyoaktif iyot ablasyonu ilk



tercih olarak önerilmektedir (19). Sonuç olarak subklinik hipertiroidi, tedavisi ve komplikasyonları ile hala üzerinde tartışılan bir konudur.

### **2.1.3. HİPERTİROİDİNİN İSKELET SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Tiroit hormonlarının fizyolojik düzeyleri, kemiğin sağlıklı gelişimi ve olgunlaşması için gereklidir. Hipertiroidi ise, kemik döngüsünü hızlandırır. Kortikal kemik porozitesini artırır, kortikal ve trabeküler kemik kütlelerinde azalma yapar. Etki kortikal kemikte daha belirgindir. Tiroit hormonlarının kemiğin yeniden yapılanmasını hangi mekanizma ile etkilediği tam bilinmese de, yeniden yapılanma ünite sayısını ve aktivasyonunu artırdığı bilinmektedir (3).

Kemik döngüsü hızlandığı için, yapım (serum alkalin fosfataz ve osteokalsin) ve yıkımın biyokimyasal belirleyicileri (idrarda hidroksiprolin, piridinium çapraz bağları) yükselir. Sayılan biyokimyasal belirleyiciler tiroit fonksiyon testleri ile ilişkilidir.

Hipertiroidinin kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisi de önemlidir. Kemik mineralinin açığa çıkması ile hafif hiperkalsemi ve parathormon (PTH)'da baskılanma olur. Sonuçta böbreklerden kalsiyum kaybı artar. Bu arada kemikten açığa çıkan fosfor da çoğalır. PTH baskılanmış olduğu için, böbreklerden fosfat geri emilimi artar ve serum fosfat düzeyi yükselir. Baskılanmış PTH, hiperkalsemi ve hiperfosfatemi 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D yapımını azaltarak barsaktan kalsiyum emilimini azaltır. Böylece kemik, böbrek ve barsak düzeyindeki etkilenmeler sonucunda net kalsiyum dengesi negatifleşir.

Hipertiroidi de hem vertebra, hem de kalçada kemik mineral yoğunluğu azalır. Hipertiroidinin tedavi edilmesinden yaklaşık 2 yıl sonra normale ulaşmasa da, kemik mineral yoğunluğunda artış gözlenir. Günümüzde hipertiroidiye bağlı kemik kaybı, hipertiroidi zamanında ve etkin bir şekilde tedavi edilebildiği için hafiftir.

Son yıllarda esas ilgi, klinik hipertiroidinin kemik ve mineral metabolizması üzerindeki etkisinden çok, değişik tiroit hastalıklarının tedavisinde eksojen tiroit hormonu kullanımı sonucu gelişen subklinik hipertiroidinin kemik üzerindeki olası etkilerine yönelmiştir. Konvansiyonel L-tiroksin (T<sub>4</sub>) tedavisi replasman amaçlı dahi

verilse, olgularda çoğu zaman subklinik hipertiroidi oluşmaktadır. Ayrıca basit guatr ve özellikle opere tiroit kanserli olgularda tedavinin temel hedefi, TSH'ı baskılayacak dozda T4 vermek olduğu için bu olgularda eksojen subklinik hipertiroidi kaçınılmazdır. Uzun süreli eksojen tiroit hormonu tedavisine ikincil gelişen subklinik hipertiroidinin kemik kaybı oluşturup oluşturmadığı hala tartışılan bir konudur. Ayrıca henüz klinik hipertiroidi oluşturmamış otonom hiperaktif tiroit nodülü olan olgularda da, endojen subklinik hipertiroidi vardır. Kesitsel çalışmalar, özellikle hipertiroidik postmenopozal olguların kontrollere göre, kemik mineral yoğunluğunun anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermektedir (5).

## **2.2. OSTEOPOROZ**

### **2.2.1. Osteoporozun Tanımı**

Osteoporoz (OP), düşük kemik kütlesi ve kemik mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık riskinin artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır.

Preklinik dönemde, hastalık kırık olmaksızın düşük kemik kütlesi ile karakterizedir. Bu asemptomatik dönem, osteopeni olarak adlandırılmaktadır. Bu kavram kargaşasının önlenmesi için, 1996 yılında Amsterdam'daki Dünya OP Kongresi sonunda OP tanımı yeniden düzenlenmiştir. Buradaki tanımlama, tanı yöntemlerinden Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometre (DXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır (20).

**Normal:** Genç erişkine göre kemik mineral yoğunluğunun (BMD) veya kemik mineral içeriğinin (BMC) 1 standart sapmanın (SD) altında olmasıdır.

**Osteopeni (Düşük kemik kütlesi):** BMD'nin genç erişkine göre -1 ile -2.5 SD arasında olmasıdır.

**Osteoporoz:** BMD'nin genç erişkine göre -2.5 SD'den düşük olmasıdır.

**Yerleşmiş osteoporoz:** BMD'nin genç erişkine göre -2.5 SD'den düşük olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık saptanması

Bu son tanımlamaya göre, OP tanımı için kırık olması şart değildir ve tanı koyabilmek için DXA kullanılmalıdır.

### 2.2.2. Osteoporozda Etiyoloji ve Sınıflandırma

Günümüzde en sık kullanılan sınıflandırma, etyolojik faktörlere göre yapılandır. Etiyolojisine göre primer ve sekonder olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır.

#### I-Primer Osteoporoz:

a-İdyopatik osteoporoz

-Juvenil idyopatik osteoporoz

-Erişkin idyopatik osteoporoz

b-İnvolyonel osteoporoz

-Tip 1 (postmenopozal) osteoporoz

-Tip 2 (senil) osteoporoz

#### II-Sekonder Osteoporoz:

1-Endokrin nedenler

-Hipertiroidi

-Hipogonadizm

-Hiperparatiroidi

-Hiperprolaktinemi

-Diabetes mellitus

-Over agenezisi

-Cushing hastalığı

2- Bağ dokusu hastalıkları

-Romatoid artrit

-Ehler – Danlos sendromu

-Osteogenesis imperfekta

-Homosistinüri

-Marfan sendromu

3- Malign hastalıklar

-Multiple myeloma

-Lösemi

-Lenfoma

-Sistemik mastositoz

4- Beslenme bozuklukları

-Diyette kalsiyum azlığı

-Artmış protein tüketimi

-Yüksek sodyum ve fosfat alımı

#### 5- Hepatik ve gastrointestinal nedenler

- Subtotal gastrektomi
- Malabsorpsiyon
- Ağır malnutrisyon
- Primer bilier siroz
- İnflamatuvar barsak hastalıkları

#### 6-İlaçlar

- Glikokortikoidler
- Heparin
- Antikonvulsanlar
- Etanol
- Kemoterapötikler
- Alüminyum
- Tiroit hormonu
- Lityum

#### 7- İmmobilizasyon

#### 8- Diğer nedenler

- Alkolizm
- Sigara
- KOAİ
- Skorbüt

### 2.2.3. Osteoporozda Risk Faktörleri

Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin belirlenmesi, yüksek risk altındaki bireylerin tespiti, etyolojinin anlaşılması ve koruyucu tedavilerin gelişmesine yardımcı olur. Koruyucu tedavi, kemik kaybını yavaşlatıp kaybı durdurduğu için çok önemlidir. Osteoporotik risk faktörlerinin bir kısmı değiştirilemez (yaş, ırk, genetik yapı gibi), bir kısmı ise değiştirilebilir (beslenme, sedanter yaşam ve sigara gibi) faktörlerdir (21).

#### Değiştirilemeyen risk faktörleri:

- Geçirilmiş kırık öyküsü
- Birinci derece akrabalarda kırık öyküsü
- Yaş
- Beyaz ırk
- Kadın cinsiyet
- Erken menopoz (<45 yaş)
- Demans

#### Değiştirilebilen risk faktörleri:

##### 1-Beslenme

- Kalsiyum ve D vitamininden fakir diyet
- Yüksek proteinli diyet
- Aşırı sodyum alımı

## 2-Yaşam tarzı

- İnaktif ve sedanter yaşam
- Sigara
- Alkol
- Aşırı kahve tüketimi

## 3-İlaç kullanımı

- Glukokortikoid kullanımı
- Antikonvulsan ilaçlar
- Tiroit hormonu
- Heparin
- Alüminyum

## 4-İmmobilizasyon

## 5-Düşük vücut ağırlığı (< 57.5 kg)

**a. Düşük Kemik Kütlesi ve Kemik Kalitesi:** Düşük kemik kütlesi, kırık açısından en iyi incelenmiş risk faktörüdür. Kemik mineral yoğunluğu azaldıkça kırık riski artmaktadır. Kemik kalitesinin de kemik mineral yoğunluğundan bağımsız bir faktör olarak osteoporotik kırık oluşumunda etkili olduğunu gösteren pek çok yayın bulunmaktadır. Bu çalışmalarda KMY'nin %50-75 oranında etkili olduğu belirtilmektedir (22).

Kemik kalitesini etkileyen faktörler; kemiğin boyutları ve geometrisi, mineral içeriği, organik matriksin yapısı, trabeküler yapı, trabeküler devamlılık, kemik döngüsünün hızı ile mikrohasarlar olarak sıralanabilir (22).

**b.Yaş-Cinsiyet-Irk:** Genel olarak siyah ırkta KMY en yüksektir, bunu sırayla sarı ve beyaz ırk izlemektedir. Siyah ırkta PTH ve Vitamin D'nin rezorptif etkisine direnç yüksek bulunmuştur. Ek olarak kas kuvveti ve yağ kütlesinin yüksek oluşu da koruyucu rol oynamaktadır.

Genellikle kemik kütlesi 20 yaş civarına kadar artmakta ve doruk kemik kütlesine erişilmektedir. Doruk kemik kütlesi bir insanın yaşamı boyunca sahip olduğu en yüksek kemik miktarıdır. Daha sonra doruk kemik kütlesi 40 yaş civarına kadar korunmakta, 40 yaşından sonra ise fizyolojik olarak kemik kaybı başlamaktadır. Bu

fizyolojik kayıp erkeklerde ve menopoz öncesi kadınlarda yaklaşık olarak yılda %0.25-1 düzeyinde gerçekleşmektedir (21). Menopoz sonrası kadınlarda ilk 5 yılda yıllık %1-3 oranında hızlı bir kemik kaybı meydana gelmektedir. Daha sonraki yıllarda kemik kaybı hızı azalmakta ancak yaşam boyu devam etmektedir (23).

Her iki cinsten artan yaşla birlikte kemik kütlesi azalmaktadır. Bütün kırıklardaki insidans hayatın erken dönemlerinde (45 yaş altında) erkeklerde daha fazla iken, 45-50 yaşlarında bu eğilim tersine döner. Hayatın erken dönemlerinde erkeklerde izlenen kırıklar sıklıkla travmatik kırıklardır. Osteoporotik kırıklar ise kadınlarda daha yaygındır ve yaş ilerledikçe giderek artar (21).

**c. Üreme ile ilgili (reprodüktif) faktörler:** Menopoz ile ortaya çıkan gonadal yetersizliğe bağlı gelişen östrojen eksikliği, kadınlardaki hızlı kemik kaybından sorumludur. Östrojen düzeyleri düştüğünde kemik yıkımı hızlanır. Reprodüktif dönemin kısa sürmesi (geç menarş, erken menopoz) ve bilateral ooforektomi kemik kaybını ve kırık riskini artırır. Kısa süreli laktasyon, az doğum yapmak ve 6 aydan uzun süreli amenore de düşük kemik yoğunluğu ile ilişkili olabilir (24).

**d. Genetik:** Erişkin kişide kırık hikayesi ve birinci derecede akrabalarda kırık hikayesi osteoporotik kırık riskini artırmaktadır. Anne ve babasında osteoporotik kırık olan kadın ve erkeklerde kemik mineral yoğunluğu düşük bulunmuştur (25).

**e. Vücut tipi:** Düşük vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi, her iki cinsten tüm lokalizasyonlarda kemik kütlesinde azalmaya ve kırıklarda artışa yol açar. Vücut ağırlığının 57,5 kg altında olması OP riskini artırmaktadır. Kadınlarda ağırlık iskelet üzerine yük bindirerek KMY'yi artırır. Ayrıca yağ dokusundan salgılanan östrojenlerin de kemik yoğunluğu üzerine faydalı etkileri vardır. Şişmanlık kemik kütlesini korumakta ve osteoporotik fraktür riskini azaltmaktadır. Bu sahip oldukları yüksek kemik kütlesi ile birlikte düşmelerde koruyucu yağ dokusunun zayıflara göre daha kalın olmasından kaynaklanmaktadır (21).

**f. Sigara:** Aşırı sigara kullanımı OP'nin en önemli risk faktörlerinden birisidir (23). Sigara içenlerde, içmeyenlere göre menopoz yaşı 1-2 yıl daha erken olarak tespit edilmiştir (26).

**Tablo 4. Sigaranın Etki Mekanizmaları**

-Östrojenin hepatik metabolizmasında değişiklik
-Düşük vücut ağırlığı
-Erken menopoz
-Barsak kalsiyum emiliminin azalması
-Seks hormon bağlayıcı globulin artışı

**g.Alkol:** Fazla miktarda kronik alkol kullanımı, kemik kütlesinde azalma ve kırıklarda artışa neden olmaktadır. Ayrıca alkol kullanımı düşme riskini de artırmaktadır (27).

Etanolün osteoblastlar üzerine direkt etkisi ile formasyon azalır. Kemikte mineralizasyon ve trabeküler volüm azalır. Barsak emiliminin bozulması ve hepatik yıkımın artması sonucu serum vitamin D düzeyi azalır. Kronik alkolizmde serum kortizol düzeyleri artar. Hipogonadizm, idrar kalsiyum artışı, immobilité ve karaciğer fonksiyon bozuklukları eşlik edebilir (27).

**h. Kahve:** Aşırı miktarda kahve tüketimi idrar ve barsak kalsiyum atılımını arttırmaktadır. Günde 150 mg kafein (yaklaşık 1 bardak nescafé) idrar kalsiyumunu günde 5 mg arttırmaktadır. Düşük dozlarda kafeinin etkisi önemsizdir (21).

**i. Beslenme:** Diyetle yüksek protein ve aşırı sodyum alımı, idrarla kalsiyum kaybını arttırabilir. K ve C vitaminlerinin; çinko, magnezyum, bakır ve demir gibi eser elementlerin eksikliğinde de kemik metabolizması olumsuz etkilenmektedir (21).

**i. Kalsiyum ve vitamin D:** Kalsiyum alımı ile KMY arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Çocukluk ve adolesan dönemde optimal doruk kemik kütlesine erişmede, postmenopozal dönemde ise kemik kayıp hızının yavaşlatılmasında etkilidir (23).

Yaşlandıkça barsaktan kalsiyum emilimi azalır. 70 yaş ve üzerinde bu oran % 50 kadardır. Serum kalsiyumunda azalma PTH seviyesinde artışa neden olur. Bu da kemik döngüsünü ve kemik kaybını arttırır (28).

Yaşlanma ile birlikte D vitamininin emilimi (%40) ve deride üretimi azalır. Yaşlıların yaklaşık %80'inde D vitamini eksikliği bildirilmiştir. Bunda diğer faktörlerin yanısıra güneş ışınlarından yeterince faydalanamama da etkindir (28).

Postmenopozal osteoporotik kadınlarda D vitamini desteği; barsaktan kalsiyum emilimini arttırarak, negatif kalsiyum dengesini düzeltir. Ancak yaşlandıkça barsaktaki vitamin D reseptörleri de azaldığından vitamin D'ye yanıt azalmaktadır.

**j. Egzersiz:** Fiziksel aktivite iskelet üzerinde koruyucu etkiye sahiptir. Çocukluk ve adolesan dönemde orta derecede egzersiz uygulaması, doruk kemik kütlelerinde artışa neden olur (29). Yetişkinlerde ise egzersizin etkisi büyüme dönemindeki kadar çarpıcı değildir. Erken menopozal kadınlarda egzersiz kemik kaybını yavaşlatmakta, yaşlı erişkinlerde ise kemik kütleleri kayıplarını geciktirmektedir. Egzersizin mekanik yüklenme yaptığı bölgelerde KMY'de %1-3 oranında artışlar tespit edilmiştir (30). Ayrıca düzenli egzersiz kalça kırığı riskini de azaltmaktadır (31). İmmobilizasyon sonrası kısa sürede (1 ay) anlamlı kemik kaybı meydana gelmesi, osteoporozun önlenmesinde egzersizin önemini ortaya koymaktadır.

**k. Boy:** Uzun boy kalça kırığı için bağımsız bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunda kalça aks uzunluğu da etkili bulunmuştur (32).

**m. İlaçlar:** Antikonvülsan ilaç kullanan epileptiklerde KMY %10-30 azalmaktadır. Antikonvülsanlar hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu yaparak D vitamini metabolizmasını hızlandırır ve barsaklardan kalsiyum emilimini azaltırlar (33).

#### **2.2.4. Osteoporozda Klinik Bulgular**

OP'nin major klinik bulgusu kırıktır. Ağır OP'ye bağlı kırılabilirlik artışı sonucunda, normal kişide kırık oluşturmayacak kadar düşük enerjili bir travma, bu kişilerde kırık oluşturabilir. En ciddi fraktür bölgesi kalça olmakla beraber el bileği ve vertebra kırıkları da ciddi derecede ağrı, deformite ve hareket kısıtlanmasına yol açmaktadır.



Ciddi bir travma olmaksızın 50 yaşından sonra meydana gelen herhangi bir kırık durumunda akla OP gelmelidir. OP'nin çok uzun bir subklinik dönemi vardır. Bu dönemde hiçbir şikayet ve bulgu yoktur (kemiklerin sessiz hırsızı).

Genellikle ilk belirti sırt ağrısıdır. Bazen bu ağrı birden ve ön belirti olmaksızın başlayabilir. Genellikle ağır bir şey kaldırdıktan sonra ortaya çıkar. Keskin veya yanıcı karakterdedir; ağırlık kaldırmakla veya hareketle artmaktadır. Genellikle bu durum vertebrada kompresyon fraktürü olduğunda ortaya çıkar. En çok 12.toraksik veya 1. lomber vertebra etkilenmektedir. Kronik dejeneratif disk ağrısı ise daha çok alt lomber bölgede hissedilmektedir. Kırık iyileştikten sonra ağrı geçer. Paravertebral kas spazmına bağlı künt ağrı daha uzun süre devam edebilir.

Üst üste tekrarlayan vertebra fraktürlerine bağlı deformiteler, dorsal kifoz oluşması ve boy kısalması tipiktir. Normal bir insanda boy ile kulaç mesafesi eşitken, osteoporotik fraktürü olan insanlarda boy, kulaca göre kısadır. Toraksın genişlemesi kısıtlanacağından vital kapasite ve egzersiz toleransı azalır; restriktif akciğer hastalığı ve pulmoner komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Abdominal boşluk daralacağı için hiatus hernisi, nonspesifik gastrointestinal şikayetler olur. Abdominal protrüzyon dikkati çeker.

OP'nin en ağır komplikasyonu kalça fraktürüdür. Kalça fraktürlerinin erken hastane mortalitesi %4 civarındadır. İlk yılda mortalite %20-30'lara ulaşmaktadır. Kalça fraktürü sonrası vakaların yarısı kendi kendine yürüyemez hale gelir. Hastaların üçte biri tamamen bir başkasına bağımlı hale gelmektedir (34).

Ön kırıklarının komplikasyonları elde kuvvetsizlik, kavrama güçlüğü, post-travmatik osteoartrit ve refleks sempatik distrofidir. İntra-artiküler kırıklardan sonra median ve ulnar sinir sıkışmaları olabilir.

### **2.2.5. Osteoporozda Tanı Yöntemleri**

Primer OP'li hastalarda rutin laboratuvar bulguları genellikle normal sınırlar içindedir. Ancak sekonder OP'de belirgin değişiklikler görülür. Sekonder OP olasılığını

dışlamak için aşağıdaki laboratuvar testlerinin mutlaka yapılması gereklidir (35).

Bunlar:

- Eritrosit sedimentasyon hızı
- Hemoglobin
- Lökosit ve lökosit formülü
- Açlık kan şekeri
- Kreatinin
- Serumda kalsiyum, fosfor
- Total alkalen fosfataz
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Tam idrar tetkiki

Yukarıdaki testler yapılarak sekonder OP nedenlerinden diabetes mellitus, kronik karaciğer hastalıkları, nefropati, hematolojik maligniteler, kemik metastazı yapmış kanserler dışlanabilir. Ancak bu testlerin yeterli olmadığı daha başka hastalıkların düşünüldüğü durumlarda, aşağıdaki testler de yapılmalıdır. Bunlar:

- 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarı veya sabah idrarında kalsiyum / kreatinin oranı

- Serum ve/veya idrar elektroforezi
- 25(OH) D vitamini, gerektiğinde 1.25(OH)<sub>2</sub> D vitamini
- TSH, serbest T3, serbest T4
- İntakt parathormon
- LH, FSH, prolaktin
- Plasma testosteron veya östradiol düzeyleri
- Serum kortisol düzeyi
- Bence Jones proteini

Bu testler de yapılarak hipertiroidi, hiperparatiroidi, hipogonadizm, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, multipl myeloma, renal osteodistrofi gibi hastalıklar dışlanabilir.

## 2.2.6. Kemik Kütlesini Ölçme Teknikleri

Kemik yoğunluk ölçümünde kullanılan teknikler şu şekilde sıralanabilir (36):

- 1- Radyograflar
- 2- Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DXA)
- 3- Single Photon Absorbsiyometri (SPA)
- 4- Dual Photon Absorbsiyometri (DPA)
- 5- Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT)
- 6- Speed Of Sound (SOS) ve Broad Band Ultrasonic Attenuation (BUA) parametrelerini içeren ultrasonik ölçüm
- 7- Single Enerji X-Ray Absorbsiyometri (SXA)

Biz çalışmamızda Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DXA) tekniğini kullandığımız için, burada sadece DXA'dan bahsedilecektir.

### Dual Enerji Absorbsiyometri Yöntemi

DXA, kemik mineral yoğunluğu ölçümünde altın standart olarak kabul edilmektedir. OP tanısında, kırık riskini saptamada, tedaviye cevabın takibinde yüksek doğruluk oranına sahiptir. Bu teknikle kemiğin birim alanı başına düşen kemik dansitesi ölçülür ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ). KMY ölçümlerinde her bir standart sapma (SD) azalması, kırık riskini ikiye katlar, kemik frajilitesi artar.

DXA'nın üstünlükleri; yüksek doğruluk oranı, kullanım kolaylığı, minimal radyasyon maruziyeti (1-5 milirem), hızlı tarama zamanı, apendiküler ve aksiyal iskeletten hem kortikal hem de trabeküler kemik kütlesini ölçebilme yeteneği olarak sayılabilir. Cihazın pahalı olması ve kemik kalitesi hakkında yeterli bilgi vermemesi ise tekniğin dezavantajlarıdır (36).

Ölçüm sonucu bulunan hasta değerlerinin aynı yaş ve cinsteki normal kişilerle kıyaslanması ile Z skoru elde edilir. Hastaya ait değerlerin aynı ırk ve cinsiyetten 20-40 yaş arasındaki normal kişilere ait ortalama kemik kütlesi ile kıyaslanması ile T skoru elde edilir.

DXA kullanılarak yapılan ölçümlerde KMY değerlendirmesi Dünya Sağlık Örgütü kriterleri esas alınarak T skoruna göre yapılmaktadır. Ancak çocuklarda ve 65 yaş üzerinde Z skoru önem kazanır. Yaşlılarda Z skorunda 1 SD azalma, fraktür riskini 2 kat arttırır. Z skorunun 2 SD azaldığı durumlarda, sekonder OP nedenleri araştırılmalıdır (37).

Amerikan Ulusal Osteoporoz Vakfı'nın (National Osteoporosis Foundation) OP tanısı ve hastalık şiddetinin belirlenmesi amacıyla DXA önerdiği grup; tüm postmenopozal 65 yaş ve üstü kadınlar, bir veya daha fazla risk faktörü taşıyan 65 yaş altı kadınlar, kırık ile gelen tüm postmenopozal kadınlardır. Eğer yeni risk faktörleri yoksa takip taramaların en az iki sene aralıklarla yapılması önerilmektedir (38).

### 2.2.7. Osteoporozda Biyokimyasal Belirleyiciler

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri; OP patogenezinin değerlendirilmesinde, hızlı kemik kaybı olan ve osteoporotik kırık riski taşıyan hastaların saptanmasında, bireysel olarak erken hastalık tanısı koymak, tedaviye yanıtları değerlendirmek ve ilaçların etkinliğini izlemek için kullanılır. Toplumsal bazda ise, epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilir (35).

**Tablo 5. Kemik yapım ve yıkımının biyokimyasal belirleyicileri**

<p><b>1-Kemik Yapımının Belirleyicileri (serumda)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Total alkalin fosfataz</li><li>-Kemiğe spesifik alkalin fosfataz</li><li>-Osteokalsin</li><li>-Tip I kollajen propeptitler</li></ul> <p><b>2-Kemik Yıkımının Belirleyicileri</b></p> <p><b>a) Serumda:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Tartarata rezistan asit fosfataz (TRAP)</li><li>-Serbest piridinolin ve deoksipiridinolin</li><li>-Tip I kollajenin N ve C telopeptit yıkım ürünleri ( NTX-I, CTX-I )</li></ul> <p><b>b) İdrarda:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Piridinolin ve deoksipiridinolin</li><li>-Tip I kollajenin N ve C telopeptit yıkım ürünleri ( NTX-I, CTX-I )</li><li>-Hidroksiprolin</li><li>-Hidroksilizin glikozidleri</li></ul>
--

Biyokimyasal belirleyicilerin sadece yapım ve yıkımdaki net değişiklikleri yansıtmaları, trabeküler ve kortikal kemik gibi özel iskelet bölgelerindeki döngü değişikliklerini ayırt edememeleri ve dolaşımdaki düzeylerinin kemik döngüsünden başka biyolojik değişkenliklerden etkilenmesi ve teknik kısıtlanmalar, en önemli dezavantajlarıdır (35).

## **1-Kemik Yapımının Biyokimyasal Belirleyicileri**

### **a.Total Alkalen fosfataz:**

Total alkalen fosfatazın (ALP) %50'si kemik kökenli olmak üzere, karaciğer, böbrek, bağırsak ve plasenta kaynaklı izoenzimleri mevcuttur. Yıllarca kemik yapımının tek uygun belirleyicisi olarak kullanılmıştır. Ancak total ALP'nin duyarlılık ve özgünlüğü yetersizdir (35).

### **b.Kemiğe Spesifik Alkalen Fosfataz:**

Paget hastalığı, osteomalasi, primer hiperparatiroidi, osteodistrofi, osteoporoz ve kemik metastazlı hastalarda değerli bilgiler verir (35). Serum kemik ALP ölçümü daha sensitif ve spesifiktir. Bu ölçümlerin kemik mineralizasyonu ile korele olduğu bildirilmektedir (39).

### **c.Osteokalsin (OC):**

Osteoblastlar tarafından sentezlenir ve kemik GLa proteini olarak da isimlendirilir. Kemik matriksinin kollajen olmayan en önemli proteinlerinden biridir. OC'nin çoğu hidroksiapatit kristallerine bağlanarak kemik matriksine katılır. Küçük bir kısmı ise ( %10-25 ) dolaşıma salınır. Dolaşımdaki OC'nin yarı ömrü 5 dakikadır (40).

Serum OC düzeyleri, pubertede, hızlı iskelet gelişimi sırasında, hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, kırıklar, renal osteodistrofi gibi kemik döngüsünün arttığı durumlarda genellikle yüksektir. OP'de tedavinin izlenmesinde faydalıdır (35).

### **d.Tip 1 Prokollajen Peptitler:**

Kemikte bulunan proteinlerin %90-95'ini kollajen oluşturur. Kollajen sentezinde, prokollajen peptitlerin C ve N terminalleri, yeni oluşmakta olan molekülden ayrılıp dolaşıma geçerler. Bu peptitler, prokollajen karboksiterminal propeptit (PICP), aminoterminal propeptit (PINP) olarak bilinirler ve yeni kollajen sentezinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedirler. Yarı ömrü 6-8 dakikadır. Renal fonksiyonlardan etkilenmez. Ancak birçok klinik çalışmada PICP ölçümleri, serum kemik ALP ve osteokalsine göre daha az duyarlı bulunmuştur (35,41).

## **2-Kemik Yıkımının Biyokimyasal Belirleyicileri**

### **a. Tartarata Rezistan Asit Fosfataz (TRAP) :**

Asit fosfataz primer olarak kemik, prostat, trombosit, eritrosit ve dalakta olmak üzere birçok dokuda bulunan lizozomal bir enzimdir. Kemikte ise hem osteoblast, hem de osteoklastlarda mevcuttur. Sadece osteoklastlardan salgılanır ve kan dolaşımında bulunur. Matriks yıkım ürünlerine ait piridinolin, deoksipiridinolin, tip 1 kollajenin telopeptitleri (NTX, CTX) gibi biyokimyasal belirleyiciler kadar spesifik değildir ve bu nedenle rutin kullanım için fazla önerilmemektedir (42).

### **b. Hidroksiprolin:**

Kollajen aminoasit içeriğinin %13'ünü oluşturur. Kemik yıkımında kollajenin parçalanması ile hidroksiprolin dolaşıma geçer. Klinik açıdan idrarda hidroksiprolin atılımı, kemik yıkımı ile aynı yönde değişiklik göstermektedir. Kemik yıkımının iyi bilinen göstergesi olmasına rağmen güvenilirliği tartışmalıdır (35).

### **c. Hidroksilizin:**

Kollajende bulunan diğer bir aminoasittir. Kollajen yıkımı sonucu galaktozil-hidroksilizin (GHYL) ve glukozil-galaktozil-hidroklizin (GGHYL) halinde idrarla atılır (35). Yapılan çalışmalarda, GHYL'nin hidroksiproline göre daha spesifik ve sensitif olduğu gösterilmiştir (43). GHYL, kemik yıkımının sensitif bir göstergesi olmasına karşın, halen kullanımı yaygınlaşmamıştır, sadece araştırma laboratuvarlarında kullanılmaktadır (35).

### **d. İdrar Piridinolin ve Deoksipiridinolin (PD ve DPD):**

Olgun kollajende bulunan ve indirgenemeyen çapraz bağlardır. Kemik yıkımı sırasında olgun kollajenden salınırlar. PD eklem kıkırdağı, kemik, tendonlar ve vasküler yapılarda, DPD ise büyük oranda kemik ve dentinde bulunur. Özellikle PD kemik rezorpsiyonu hakkında iyi bir göstergedir. Menopozda %50'den %100'e kadar değişen oranlarda artmaktadır. Primer hiperparatiroidili, hipertiroidili, osteomalazili ve Paget'li hastalarda belirgin olarak yükselmektedir (44).

#### **e. Serumda Piridinolin ve Deokspiridinolin:**

Serumda yapılan ölçümlerde, biyolojik değişikliklerin daha az olduğu düşünülmektedir (45).

#### **f. Tip 1 Kollajenin Telopektitleri:**

Tip 1 kollajen, helix şeklinde bir proteindir. Molekül uçlarındaki aminoterminal (NTX) ve karboksiterminalleri (CTX) ile çapraz bağlantı yapar. Kemik yıkımı sırasında çapraz bağların %40'ı serbest piridinyum, geri kalan %60'ı peptite bağlı çapraz bağlar olarak salınır. NTX ve CTX idrar ve serumda ölçülebilir (46).

Tip 1 kollajenin telopeptitleri, kemik rezorbsiyon oranını gösterir. Klinikte KMY ölçümünden bağımsız olarak kemik kaybını ve kırık riskini belirlemek için kullanılır. Ayrıca OP'de antirezorptiflerle tedavide, erken etkinliği ve kompliyansı izlemede ve tedaviye alınacak hastaların saptanmasında değerli bilgiler verir (47).

### **3-Osteoporozlu Hastaların Takibinde Kullanılan Diğer Parametreler**

#### **a. Homosistein:**

Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve tiol içeren bir aminoasittir. Homosisteinin doğum defektleri, hamilelik komplikasyonları, psikiyatrik hastalıklar, kognitif yetersizlikler, kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı bildirilmektedir (48-56). Son yıllarda homosisteinin OP etyopatogeneğinde de rolü olabileceğini gösteren kanıtlar elde edilmiş ve homosisteinin yaşlılarda görülen OP'de bağımsız bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (57-58).

#### **b. Beta 2 mikroglobulin:**

Beta 2 mikroglobulinin osteoklastik aktiviteyi stimüle ederek kemik metabolizması üzerinde düzenleyici bir fonksiyon yaptığına inanılmaktadır (59-60). Yaklaşık 11.000–12.000 dalton moleküler ağırlığa sahip olan bu polipeptid başlıca karaciğerde sentez edilir (61). Beta 2 mikroglobulin düzeyinin OP'li kadınlarda anlamlı derecede yüksek olması ve TRAP ile arasındaki kuvvetli pozitif ilişki, her iki parametrenin de kemik rezorbsiyonu ve/veya remodellinginin biyolojik belirleyicileri olduğunu düşündürmektedir (59).

### **c. C-reaktif protein (CRP) :**

CRP, bir akut faz reaktanıdır. Başlıca karaciğerde üretilir. Özellikle interlökin 6 gibi inflamatuvar sitokinlere cevap olarak hepatositler tarafından sentez edilir. Akut yaralanma, enfeksiyon, travma, malignensi, nekroz, aşırı duyarlılık reaksiyonları ve inflamatuvar reaksiyonlara yanıt olarak salınır. Ferrari ve arkadaşlarının (62) yaptığı bir çalışmada postmenopozal kadınlarda azalmış kemik mineral dansitesi ile yüksek CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

### **2.2.8. Osteoporozda Tedavi ve Korunma İlkeleri**

Bir ilacın koruyucu olarak nitelenebilmesi için; postmenopozal henüz OP gelişmemiş bireylerde oluşacak kemik kaybını önlemesi şartı aranmaktadır. OP'nin tedavisinden ise; OP'li olduğu KMY ölçümü ile kanıtlanmış bireylerde yada osteoporotik kırığı olan bireylerde, yeni kırık oluşumunu önlemesi anlaşılmaktadır.

Elli yaşın üzerinde tüm bireylere, diyetle ilave farmakolojik kalsiyum verilmelidir (1200 mg/gün)(63). Kalsiyum ile D vitamini (400 İÜ/gün) birlikte daha etkilidir. D vitamini dozu, yaşla arttırılarak maksimum 800 İÜ/gün'e çıkarılabilir (64). Hastalara yaşam boyu düzenli ağırlık taşıma ve kas güçlendirme egzersizleri tavsiye edilmelidir. Risk faktörleri azaltılmalıdır (sigara, alkol vb.).

Lomber ve/veya kalça T skoru -2.5 olan tüm bireylere ya da osteoporotik kırığı olanlara, farmakolojik tedavi yapılması zorunludur. Osteopenik (T skoru -1 ile -2.5 arasında) bireyler; önemli risk faktörleri taşıyorlar ise (ileri yaş, maternal kırık, önceki osteoporotik kırık, kortizon kullanımı vb.) farmakolojik tedavi başlanmalıdır.

OP'den korunmada onaylanmış farmakolojik tedaviler (Bisfosfonatlar, Hormon Replasman Tedavisi, Seçici Östrojen Reseptör Modülatörleri), tedavide onaylanmış farmakolojik ilaçlar (Bisfosfonatlar, HRT, SERM'ler, Kalsitonin) bireyin gereksinimine göre kullanılır. OP tedavisinde kullanılacak farmakolojik tedavi, hastanın yaşı, kırık öyküsü ve yan etkileri gözönüne alınarak tasarlanmalıdır (65).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışma protokolü İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya alınan tüm olgulara araştırma ile ilgili bilgi verilerek hasta onan formu alındı.

Ocak- Eylül 2006 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji polikliniğine başvuran ve menopozda olmayan 23 subklinik hipertiroidi, 16 klinik hipertiroidi ve 22 ötiroid kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Vakaların ağırlıkları, boyları, bel-kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Osteoporoz için bilinen risk faktörleri olan sigara, kafein, doğum öyküsü, kapalı giyinme şekli, laktasyon durumu ve ilaç öyküsü sorgulandı. Kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, Cushing hastalığı veya sendromu, anemi ve hiperparatiroidi gibi kemik mineral yoğunluğu üzerinde etkisi olabilecek herhangi bir hastalık öyküsü olanlar ve yine kalsiyum ve kemik metabolizması üzerinde herhangi bir etkiye sahip olan ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya katılanların boyları; ayakkabısız olarak, kiloları kalın giysiler çıkarılarak ölçüldü. Bel çevresi yan kosta sınırı ile iliak tepe arasındaki en ince yer, kalça çevresi ise kalça üzerindeki en geniş yer üzerinden ölçüldü. Bel kalça oranı

(BKO); bel çevresinin, kalça çevresine bölümüyle hesaplandı. Vücut kitle indeksi (BMI) vücut ağırlığı boyun karesine bölünerek ( $\text{kg/m}^2$ ) hesaplandı.

Tüm olguların 10-12 saatlik açlıktan sonra sabah 8:00-10:00 arasında biyokimyasal ve endokrinolojik tetkikleri yapılmak üzere venöz kan örnekleri alındı. Serum açlık kan şekeri (AKŞ), kreatinin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP, total protein ve albumin düzeyleri spektrofotometrik yöntemle (Olympus AU 600; Olympus Diagnostica GmbH, Hamburg, Germany) ölçüldü. TSH, TT3, TT4, ST3, ST4, tiroit otoantikörleri, FSH, LH, östradiol ve intakt PTH düzeyleri “chemiluminescent enzyme immunoassay” yöntemiyle (Immulate 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) ölçüldü.

Osteokalsin düzeyi mikroELİSA yöntemiyle (Brio SEAC ve Biotek ELX 800; BioSource Europe S.A, Nivelles, Belgium) ölçüldü. TRAC düzeyi mikroELİSA yöntemiyle (Brio SEAC ve Biotek ELX 800; DLD Diagnostica GmbH, Hamburg, Germany) ölçüldü. 25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D<sub>3</sub> düzeyi HPLC yöntemiyle (Shimadzu; Chromsystems Instruments Chemicals GmbH, Munich, Germany) ölçüldü. Hastalardaki osteomalasiyi ekarte etmek amacıyla Vitamin D<sub>3</sub> düzeyine bakıldı. Homosistein düzeyleri HPLC yöntemiyle (Shimadzu; Recipe Chemicals Instruments GmbH, Munich, Germany) ölçüldü. hsCRP ve Beta-2 mikroglobulin düzeyleri nefelometrik yöntemle (Dade Behring BN II; Dade Behring Marburg GmbH, USA) ölçüldü. Hastaların 24 saatlik idrarları toplanarak kalsiyum atılımına ve deoksipiridinolin (DPD) düzeyine bakıldı. İdrarda DPD düzeyleri “chemiluminescent enzyme immunoassay” yöntemiyle (Immulate 2000 Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) ölçüldü. Bulunan değerler idrar kreatinin düzeyine göre düzenlenmiş olup kadınlarda normal aralık 3,0–7,4 nM DPD/ mM kreatinin olarak kabul edilmiştir.

Kemik mineral yoğunluğu, “dual enerji X ray absorpsiyometre” (DXA) yöntemiyle [Hologic QDR 4500 W (SIN 49584), Waltham, MA, USA] ölçüldü. Omurga ölçümleri lomber omurgadan (L1-L4) alındı. Kalça ölçümleri ise sol kalçadan; femur boynu, trokanterik bölge, intertrokanterik bölge ve Ward’s üçgeninden yapıldı.

### 3.2 İstatiksel Değerlendirme

İstatistikler Windows uyumlu SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 13.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Shapiro-Wilk testi ile çalışmaya alınan parametrelerin normal dağılım gosterdikleri tespit edildi. Üç grup arasında bağımsız parametrelerin farklılığının hesaplanmasında ANOVA testi kullanıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak farklı olan parametrelerin değerlendirilmesinde LSD testi uygulandı. Sigara içimi, kafein kullanımı, kapalı giyinme şekli, doğum ve laktasyon öyküsü gibi nonparametrik parametrelerin farklılığını araştırmak için Pearson ki-kare analizi yapıldı. Çalışma parametreleri arasındaki bağıntıları belirlemek için Pearson korelasyon testi uygulandı. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 59 kadından 20'sini kontrol grubu, 23'ünü subklinik hipertiroidi grubu ve 16'sını klinik hipertiroidi grubu oluşturdu. Hastaların demografik ve antropometrik özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Üç grup arasında yaş, boy, vücut ağırlığı, BMI, bel ve kalça çevresi, BKO açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 6: Grupların demografik ve antropometrik özellikleri**

	Kontrol	Subklinik hipertiroidi	Klinik hipertiroidi	p değeri
Yaş (yıl)	31,70±8,08	33,70±7,30	31,38±9,45	AD
Boy (cm)	159,60±5,39	160,69±5,20	162,31±6,03	AD
Ağırlık (kg)	59,43±9,98	66,71±13,36	63,85±14,49	AD
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,39±4,13	25,80±4,65	24,15±4,48	AD
Bel çevresi (cm)	78,75±11,30	83,95±11,19	82,50±11,91	AD
Kalça çevresi (cm)	97,25±7,87	102,91±9,39	100,93±9,86	AD
BKO	0,80±0,08	0,81±0,05	0,81±0,54	AD

BMI: Vücut kitle indeksi ("Body mass index")

BKO: Bel-kalça oranı

AD: Anlamlı değil

Tiroit hormonları ve TRAC düzeyi açısından her 3 grup arasında anlamlı fark bulunurken; Anti-TPO ve Anti-Tg düzeyleri gruplar arasında farklı değildi. Tablo 7’de grupların tiroit hormonları ve tiroid otoantikörleri düzeyleri gösterilmiştir. Tablo 8’de ise tiroit hormon ve TRAC düzeyleri açısından gruplar arası farklılık gösterilmiştir.

**Tablo 7: Grupların tiroit hormonları ve otoantikör düzeyleri**

	Kontrol	Subklinik hipertiroidi	Klinik hipertiroidi	p
TSH (mIU/mL)	1,14±0,97	0,20±0,10	0,03±0,04	0,0001
TT3 (ng/dL)	135,89±33,46	146,05±34,43	326,06±138,54	0,0001
TT4 (ug/dL)	8,72±1,54	8,72±2,39	15,77±4,02	0,0001
ST3 (pg/mL)	3,27±0,43	3,02±0,53	8,28±4,15	0,0001
ST4 (ng/dL)	1,33±0,18	1,36±0,21	2,98±1,24	0,0001
Anti-TPO (IU/mL)	68,49±220,69	112,59±288,68	255,29±333,69	AD
Anti-TG (IU/mL)	135,97±360,54	297,31±815,69	140,22±234,40	AD
TRAC (U/L)	2,82±1,29	2,63±1,49	10,92±13,31	0,001

AD: Anlamlı değil

**Tablo 8: Tiroit hormonları ve TRAC açısından gruplar arası farklılıklar**

	Kontrol-Subklinik Hipertiroidi	Kontrol-Klinik Hipertiroidi	Subklinik Klinik Hipertiroidi	Hipertiroidi-
TSH (mIU/mL)	0,0001	0,0001	AD	
TT3 (ng/dL)	AD	0,0001	0,0001	
TT4 (ug/dL)	AD	0,0001	0,0001	
ST3 (pg/mL)	AD	0,0001	0,0001	
ST4 (ng/dL)	AD	0,0001	0,0001	
TRAC (U/L)	AD	0,001	0,001	

AD: Anlamlı değil

Grupların metabolik profilleri incelendiğinde, AKŞ ve serum kreatinin düzeyi açısından farklılık bulundu. Klinik hipertiroidi grubunda, subklinik hipertiroidi ve kontrol grubuna göre AKŞ yüksek, serum kreatinin düzeyi ise yüksek bulundu. Ancak subklinik hipertiroidi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Tablo 9’da metabolik göstergeler açısından gruplar arası farklılık gösterilmiştir.

**Tablo 9: Grupların metabolik göstergeleri**

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
	Kontrol	Subklinik hipertiroidi	Klinik hipertiroidi	
AKŞ (mg/dL)	92,85±9,19	93,78±9,76*	101,94±9,75**	0,01
Kreatinin (mg/dL)	0,77±0,10	0,77±0,11 <sup>a</sup>	0,65±0,09 <sup>aa</sup>	0,001
Albümin (g/dL)	4,22±0,29	4,22±0,26	4,16±0,41	AD

\* p= 0,011 Grup 2 ile Grup 3

\*\* p= 0,006 Grup 1 ile Grup 3

<sup>a</sup> p= 0,001 Grup 2 ile Grup 3

<sup>aa</sup> p= 0,002 Grup 1 ile Grup 3

AD: Anlamlı değil

Her 3 grupta kemik döngüsü parametrelerine bakılmıştır ve veriler Tablo 10'da sunulmuştur. Klinik hipertiroidi grubunda serum kalsiyumu, serum ALP, osteokalsin, β-2 mikroglobulin ve idrar DPD düzeyi subklinik hipertiroidi ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Ancak subklinik hipertiroidi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kemik döngüsü açısından gruplar arası farklılık Tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 10: Grupların kemik döngüsü parametreleri**

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
	Kontrol	Subklinik hipertiroidi	Klinik hipertiroidi	
Fosfor (mg/dL)	3,42±0,51	3,69±0,44	3,67±0,72	AD
Magnezyum (mg/dL)	1,95±0,19	1,98±0,22	1,92±0,28	AD
iPTH (pg/mL)	67,46±25,43	70,36±58,92	80,38±55,68	AD
İdrar Kalsiyum (mg/dL)	10,49±5,28	11,31±5,88	11,44±6,86	AD
Homosistein (umol/L)	10,15±3,17	10,66±3,77	14,59±11,58	AD
25 (OH) <sub>2</sub> vitamin D <sub>3</sub> (ng/mL)	16,83±11,44	18,17±11,94	13,76±11,69	AD
hsCRP (mg/L)	3,31±2,56	3,60±4,13	3,58±2,96	AD

iPTH: intact parathormon, hsCRP: high sensitivity C-reactive protein

AD: Anlamlı değil

**Tablo 11: Kemik döngüsü parametreleri açısından gruplar arası farklılık**

	Kontrol-Subklinik Hipertiroidi	Kontrol-hipertiroidi	Klinik Subklinik Hipertiroidi-Klinik hipertiroidi
Serum Kalsiyum (mg/dL)	AD	0,003	0,002
Alkale fosfataz (U/L)	AD	0,0001	0,0001
Osteokalsin (ng/mL)	AD	0,0001	0,0001
$\beta$ -2 mikroglobulin (mg/L)	AD	0,03	0,02
Deoksipiridinolin (nMol/mMol cr )	AD	0,04	0,04

AD: Anlamli değil

Kemik dansitometrisinde hastaların lumbar vertebra ve femur T- skorlarına ve BMD değerlerine bakılmıştır. Ancak 3 grup arasında anlamli fark bulunmamıştır. Tablo 12’de lumbar vertebra dansitometri değerleri ve Tablo 13’de femur kemik dansitometri değerleri gösterilmiştir.

**Tablo 12: Grupların vertebral kemik dansitometri (DXA ile) değerleri**

(T değerlerinin birimi standart deviasyon, BMD (g/cm<sup>2</sup> dir)

	Kontrol	Subklinik hipertiroidi	Klinik hipertiroidi	p
L1 T- Skoru	-0,44±1,33	-0,56±0,90	-0,90±1,09	AD
L2 T- Skoru	-0,36±1,32	-0,38±0,89	-1,04±1,07	AD
L3 T- Skoru	-0,36±1,46	-0,33±1,05	-1,17±1,11	AD
L4 T- Skoru	-0,76±1,47	-0,51±1,21	-1,45±1,34	AD
L Total T-skoru	-0,49±1,34	-0,45±0,95	-1,18±1,06	AD
L1 BMD	0,87±0,14	0,86±0,10	0,82±0,12	AD
L2 BMD	0,98±0,14	0,98±0,09	0,90±0,11	AD
L3 BMD	1,04±0,16	1,04±0,11	0,95±0,12	AD
L4 BMD	1,03±0,16	1,05±0,13	0,95±0,14	AD
L Total BMD	0,99±0,14	0,99±0,10	0,91±0,11	AD

L: lumbar vertebra; BMD: kemik mineral yoğunluğu (“bone mineral density”)

AD: Anlamli değil

**Tablo 13: Grupların femur kemik dansitometri (DXA ile) değerleri (T değerlerinin birimi standart deviasyon, BMD (g/cm<sup>2</sup> dir)**

	Kontrol	Subklinik hipertiroidi	Klinik hipertiroidi	p
Femur boynu T- Skoru	-0,61±0,85	-0,24±1,11	-0,80±1,09	AD
Trokanter T- Skoru	-0,43±0,82	-0,29±0,93	-0,78±0,99	AD
İntertrokanterik saha T- Skoru	-0,32±0,97	-0,02±1,05	-0,73±1,20	AD
Femur Total T-Skoru	-0,28±1,03	0,07±1,23	-0,76±1,21	AD
Ward's üçgeni T-Skoru	-0,21±1,06	-0,01±1,42	-0,85±0,91	AD
Femur boynu BMD	0,78±0,09	0,82±0,12	0,76±0,12	AD
Trokanter BMD	0,65±0,08	0,67±0,09	0,62±0,09	AD
İntertrokanterik saha BMD	1,04±0,15	1,09±0,16	0,98±0,18	AD
Femur Total BMD	0,90±0,12	0,94±0,16	0,84±0,14	AD
Ward's üçgeni BMD	0,70±0,12	0,74±0,16	0,63±0,10	AD

BMD: Kemik mineral yoğunluğu ("Bone mineral density")

AD: Anlamli değil

Sigara içimi, kafein kullanımı, kapalı giyinme şekli, doğum ve laktasyon öyküsü için Pearson ki-kare analizi yapılmıştır. Ancak her 3 grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tablo 14'de hastaların sosyal özellikleri verilmiştir.

**Tablo 14: Hastaların sosyal özellikleri**

	Kontrol	Subklinik Hipertiroidi	Klinik Hipertiroidi	p
Sigara	7 (%35)	4 (%14,7)	4 (%25)	AD
Kafein	4 (%20)	2 (%8,7)	2 (%12,5)	AD
Kapalı giyinme	7 (%35)	13 (%56,5)	7 (%43,8)	AD
Doğum	12 (%60)	18 (%78,3)	9 (%56,3)	AD
Laktasyon	12 (%60)	17 (%73,9)	8 (%50)	AD

AD: Anlamli değil



Tiroit hormonları (ST3 ve ST4) ile serum ALP, Ca, osteokalsin, Beta-2 mikroglobulin arasında pozitif korelasyon, lumbar vertebra ve femur BMD arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

**Tablo 15: Serbest T3 ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler**

	Serum ALP	Serum Ca	Osteokalsin	Beta-2 mikroglobulin	Lumbar BMD	Femur BMD
r	0,674	0,427	0,578	0,485	-0,289	-0,278
p	0,0001	0,001	0,0001	0,0001	0,026	0,033

**Tablo 16: Serbest T4 ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler**

	Serum ALP	Serum Ca	Osteokalsin	Beta-2 mikroglobulin	Lumbar BMD	Femur BMD
r	0,664	0,503	0,653	0,351	-0,287	-0,305
p	0,0001	0,0001	0,0001	0,006	0,027	0,019

Serum ALP düzeyi ile TT3, TT4, ST3, ST4, TRAC, osteokalsin, homosistein, idrar DPD ve  $\beta$ -2 mikroglobulin arasında pozitif korelasyon, lumbar vertebra ve femur BMD arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

**Tablo 17: Serum ALP ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler**

	r	p
TT3	0,641	0,0001
TT4	0,567	0,0001
ST3	0,674	0,0001
ST4	0,664	0,0001
TRAC	0,284	0,029
Osteokalsin	0,557	0,0001
Homosistein	0,533	0,0001
$\beta$ -2 mikroglobulin	0,305	0,019
İdrar DPD	0,453	0,0001
Lumbar Total BMD	-0,468	0,0001
Femur Total BMD	-0,371	0,004

Serum osteokalsin düzeyi ile TT3, TT4, ST3, ST4, Anti-TPO, serum Ca, ALP arasında pozitif korelasyon; TSH, lumbar vertebra ve femur BMD arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

**Tablo 18: Osteokalsin ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler**

	r	p
TSH	-0,275	0,035
TT3	0,574	0,0001
TT4	0,521	0,0001
ST3	0,578	0,0001
ST4	0,653	0,0001
Anti-TPO	0,289	0,026
Serum Ca	0,342	0,008
Serum ALP	0,557	0,0001
Lumbar Total BMD	-0,370	0,004
Femur Total BMD	-0,366	0,004

TRAC düzeyi ile serum ALP ( $r = 0,284$ ,  $p = 0,029$ ) ve  $\beta$ -2 mikroglobulin ( $r = 0,394$ ,  $p = 0,002$ ) arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

İdrar DPD düzeyi ile serum ALP ( $r = 0,453$ ,  $p = 0,0001$ ) ve homosistein ( $r = 0,426$ ,  $p = 0,001$ ) arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

Beta-2 mikroglobulin düzeyi ile serum ALP ( $r = 0,305$ ,  $p = 0,019$ ), idrar Ca ( $r = 0,276$ ,  $p = 0,034$ ) ve TRAC ( $r = 0,394$ ,  $p = 0,002$ ) arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

Homosistein düzeyi ile serum ALP ( $r = 0,533$ ,  $p = 0,0001$ ) ve idrar DPD ( $r = 0,426$ ,  $p = 0,001$ ) arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

Lumbar vertebra BMD ile serum ALP ( $r = -0,468$ ,  $p = 0,0001$ ) ve osteokalsin ( $r = -0,370$ ,  $p = 0,004$ ) arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur.

Femur BMD ile serum ALP ( $r = -0,371$ ,  $p = 0,004$ ), osteokalsin ( $r = -0,366$ ,  $p = 0,004$ ) ve homosistein ( $r = -0,288$ ,  $p = 0,027$ ) arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur.

## 5. TARTIŞMA

Klinik hipertiroidinin kemik yapım ve yıkımını hızlandırarak osteoporozu arttırdığı bilinmektedir. Özellikle hipertiroidik postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunun anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir (5). Ancak premenopozal kadınlarda subklinik hipertiroidinin kemik yoğunluğu üzerine etkisini gösteren çalışmalar çelişkilidir. Bu çalışmanın amacı, premenopozal kadınlarda klinik ve subklinik hipertiroidinin kemik metabolizması ve kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkilerinin incelenmesidir.

Çalışmamızda serum kalsiyum düzeyi açısından klinik hipertiroidili hastalarda, subklinik hipertiroidi ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Fakat subklinik hipertiroidi ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Serum fosfor, magnezyum düzeyi ve idrarda Ca düzeyi açısından 3 grup arasında farklılık bulunmamıştır.

Akkoyun ve arkadaşlarının (66) subklinik hipertiroidili hastalarda antitiroit tedavinin etkilerini araştırdığı bir çalışmada, antitiroit tedavi öncesi ve sonrasında kontrol grubuna göre serum Ca düzeyinde farklılık bulunmamıştır. Kısakol ve arkadaşlarının (67) subklinik hipertiroidili hastalarda değerlendirdiği çalışmada, serum Ca ve fosfor düzeyi normal bulunmuş ancak idrar Ca düzeyi yüksek bulunmuştur. Kumeda ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada ise serum Ca, fosfor düzeyi ile idrar Ca düzeyi normal bulunmuştur. Bu çalışmada idrarda Ca düzeylerinin normal olmasının

nedeni, hastaların antitiroit tedavi kullanımına bağlanmıştır. Lee ve arkadaşlarının (68) premenopozal ve postmenopozal subklinik hipertiroidili hastalarda yaptığı çalışmada da, serum ve idrar Ca düzeyi açısından farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da subklinik hipertiroidik grupta serum ve idrar Ca düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmaması genel olarak diğer çalışmaları destekler niteliktedir. Klinik hipertiroidik grupta ise serum Ca düzeylerinin yüksek, idrar Ca düzeylerinin normal olmasının nedeni, hastalarımızın genç yaşta olması ve hipertiroidi süresinin kısa olması olabilir.

Çalışmamızda serum ALP düzeyi klinik hipertiroidili hastalarda, subklinik hipertiroidi ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak subklinik hipertiroidi ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hipertiroidili hastalarda karaciğer biyokimyasal testlerindeki bozukluklar daha önceki çalışmalarda tanımlanmıştır ve hipertiroidizme bağlı görülen değişikliklerin prevalansı %15 ile %76 arasındadır (69-72). ALP yüksekliği en sık tespit edilen anormal parametredir ve artmış osteoblastik aktiviteye bağlı kemik kaynaklı ALP izoenziminin bu anormallikten sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (69-73). Her ne kadar biz kemik ALP düzeyine bakmamış olsak da, total ALP düzeyi kemik yıkımını göstermektedir. Çalışmamızda da hipertiroidik grupta kemik döngüsü artışını ifade etmektedir.

Faber ve arkadaşları (74) subklinik hipertiroidisi bulunan, nontoksik guatrılı premenopozal kadınlarda serum ALP düzeyini yüksek bulmuştur. Akkoyun ve arkadaşları (66) premenopozal subklinik hipertiroidili hastalarda serum ALP düzeyini normal referans aralığında bulmasına rağmen kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Tedavi sonrası da serum ALP düzeyi normal sınırlarda olmasına rağmen, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yine anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Cooper ve arkadaşları (72) ile Huang ve arkadaşları (70) da hipertiroidili hastalarda antitiroit ilaçlarla tedavi sonrasında serum ALP düzeyini kontrol grubundan yüksek saptamışlar ve bunun da kemik izoenziminden kaynaklandığını belirtmişlerdir. Ayrıca çalışmamızda serum ALP düzeyi ile osteokalsin, homosistein,  $\beta$ -2 mikroglobulin ve idrar DPD arasında pozitif korelasyon; lomber vertebra ve femur BMD arasında negatif korelasyon bulunması enzimin kemik döngüsü ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

TSH reseptörü Graves hastalığından sorumlu tutulan otoantijenidir. TSH reseptörüne karşı gelişen otoantikolar (TRAC), hastalığın tanısını kesinleştirmek veya aktivitesini değerlendirmek için faydalıdır. Çalışmamızda TRAC düzeyi klinik hipertiroidili hastalarda, subklinik hipertiroidi ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bildiğimiz kadarıyla literatürde hipertiroidili hastalarda ki TRAC düzeyi ile osteoporozun ilişkisini inceleyen çok az sayıda çalışma vardır.

Kumeda ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada, Graves'li hastalarda antitiroit tedavi sonrasında TSH'sı normal olanlar ile TSH'sı en az 10 ay baskılı kalan hastaların kemik döngüsüne bakılmıştır. TSH'sı baskılı grupta TRAC düzeyi, TSH'sı normal gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. TRAC düzeyi ile kemik ALP, idrar PD ve DPD gibi metabolik kemik parametreleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Wakasugi ve arkadaşları (75) ise hipertiroidik Graves'li hastalarda TRAC ile serum osteokalsin düzeyi arasında önemli korelasyon bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise TRAC düzeyi ile total ALP ve  $\beta$ -2 mikroglobulin arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Bu nedenle TRAC'ın hipertiroidik hastalarda artan kemik döngüsünü dolaylı olarak gösteren bir marker olabileceği kanaatindeyiz.

Serum PTH düzeyleri her 3 grupta da normal olarak bulunmuştur. Bizim çalışmalarımız Kumeda ve arkadaşları (13) ile Tauchmanova ve arkadaşlarının (76) yaptığı çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda serum osteokalsin düzeyi klinik hipertiroidili hastalarda, subklinik hipertiroidi ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak subklinik hipertiroidi ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Gürlek ve arkadaşı (77) ile Faber ve arkadaşları (74) premenopozal subklinik hipertiroidili hastalarda yürüttükleri çalışmalarda, OC düzeyini normal bulmuşlardır. Ancak Kısakol ve arkadaşları (67) ise aynı grup hastada OC düzeyini yüksek bulmuştur. Yine Tauchmanova ve arkadaşlarının (76) premenopozal ve postmenopozal subklinik hipertiroidili hastalarda yaptığı başka bir çalışmada ise OC düzeyi kontrol grubuna göre özellikle postmenopozal grupta premenopozal gruba göre daha yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda OC ile TSH arasında negatif korelasyon; TT3, TT4, ST3, ST4 ve Anti-TPO arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Yine OC ile lumbar

vertebra BMD ve femur BMD arasında negatif korelasyon, total ALP ve serum Ca arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bizim sonuçlarımız da gerek subklinik gerekse klinik hipertiroidik gruplarda kemik yapımının arttığını desteklemekte ve osteokalsin erken dönemde güçlü bir göstere olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızda idrar DPD düzeyi, klinik hipertiroidik grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak kontrol ile subklinik hipertiroidik grup arasında ve subklinik ile hipertiroidik grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Premenopozal subklinik hipertiroidik hastalarda Gürlek ve arkadaşı (77) idrar DPD düzeyini normal bulurken, Kısakol ve arkadaşları (67) ise yüksek bulmuşlardır. Yine Tauchmanova ve arkadaşlarının (76) premenopozal ve postmenopozal subklinik hipertiroidili hastalarda yaptığı çalışmada ise idrar DPD düzeyi kontrol grubuna göre özellikle postmenopozal grupta premenopozal gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda idrar DPD ile serum ALP ve homosistein arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu verilere dayanarak DPD'nin en azından genç ve subklinik grupta çok hassas bir göstere olmadığı tartışılabilir. Ancak bu sonuç daha fazla vaka ile yapılmış yeni çalışmalarla desteklenmelidir.

Yapılan çalışmalar  $\beta$ -2 mikroglobulinin kemik dönüşümü özellikle de kemik rezorbsiyonunu yansıtmak açısından yararlı bir biyolojik marker olabileceğini düşündürmektedir (60,78). Rico ve arkadaşlarının (59) yaptığı bir çalışmada,  $\beta$ -2 mikroglobulin düzeyinin OP'li kadınlarda anlamlı biçimde yüksek olması ve TRAP ile arasındaki kuvvetli pozitif ilişki, her iki parametrenin de kemik rezorbsiyonu ve/veya remodellinginin biyolojik belirleyicileri olduğunu düşündürmüştür. Cantatore ve arkadaşlarının (79) yaptığı başka bir çalışmada ise postmenopozal OP'li kadınlara antirezorptif bir ajan olan salmon kalsitonin tedavisi uygulanmış ve bu tedavi ile  $\beta$ -2 mikroglobulin düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğunu bulmuştur. Literatürde subklinik ve klinik hipertiroidili ve/veya premenopozal grupta  $\beta$ -2 mikroglobulin düzeyine bakılan bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda  $\beta$ -2 mikroglobulin düzeyi klinik hipertiroidili hastalarda, subklinik hipertiroidi ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Subklinik hipertiroidi ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak  $\beta$ -2 mikroglobulin ile serum ALP, idrar Ca ve TRAC arasında pozitif bir korelasyon

bulduk. Bu bulgularla, hipertiroidide  $\beta$ -2 mikroglobulin düzeyinin artmış kemik döngüsünü yansıtarak, yükseldiği kanaatindeyiz. Bu nedenle premenopozal hipertiroidik kadınlarda kemik döngüsünü göstermek adına yüksek  $\beta$ -2 mikroglobulin düzeyleri yol gösterici olabilir.

Homosisteinin yüksek düzeylerinin, osteoklast aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir (80). Gjestal ve arkadaşlarının (81) çalışmasında, artmış homosistein düzeyi azalmış BMD ile ilişkili bulunmuştur. Herrmann ve arkadaşları (82) ise osteopenik, osteoporotik ve kontrol grupları arasında fark bulmamıştır. Ancak homosistein ile serum Ca ve idrar DPD arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda Hermann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumlu olarak homosistein ve BMD ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca homosistein ile serum ALP ve idrar DPD arasında pozitif korelasyon saptandı. Bunun homosisteinin osteoklast aktivitesini dolayısıyla da kemik yıkımını arttırmasından kaynaklanıyor olabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda hsCRP düzeyleri açısından 3 grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Lee ve arkadaşları (83) da klinik ve subklinik hipertiroidili hastalarda CRP düzeylerini farklı bulmamışlardır. Ferrari ve arkadaşları (62) ise postmenopozal kadınlarda azalmış kemik mineral dansitesi ile yüksek CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda hsCRP düzeyleri ile kemik döngüsü parametreleri ve BMD arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. hsCRP'nin ateroskleroz gibi inflamatuvar olaylara direkt olarak katkıda bulunduğu bilinmektedir. Postmenopozal kadınlarda yaşla birlikte inflamatuvar süreçlerin sıklığının artmış olmasının bu yükseklikten sorumlu olabileceğini düşünmekteyiz.

Klinik hipertiroidili hastalarda artmış kemik döngüsü söz konusudur ve OP açısından risk altındadırlar. Tiroit fonksiyonunun normalleşmesi, kemik mineral dansitesindeki artmayı izleyen kemik döngüsündeki azalmayla birlikte (84). Son yıllarda dikkatler subklinik hipertiroidizme odaklanmış, kemik mineral dansitesinin azalması ve artan kemik döngüsü için muhtemel risk olduğu düşünülmüştür. Ancak subklinik hipertiroidizmin kemik üzerine olan etkileri ile ilgili veriler çelişkilidir.

Uzun süreli LT4 kullanımı ile TSH'yı baskılayıcı tedavinin hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda BMD'yi azalttığı çalışmalar bildirilmiştir (13,85-87). Ancak endojen subklinik hipertiroidili hastalarda yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Foldes ve arkadaşları (15), Lee ve arkadaşları (68) ile Gürlek ve arkadaşının (77) premenopozal subklinik hipertiroidili hastalarda yaptığı çalışmada, femur boynu ile lomber vertebra BMD değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma saptanmamıştır. Faber ve arkadaşlarının (74) yaptığı çalışmada ise yine BMD'de anlamlı azalma saptanmamış ancak kemik döngüsünü gösteren parametrelerde artış tespit edilmiştir.

Premenopozal endojen subklinik hipertiroidili kadınlarda antitiroit tedavi öncesi ve sonrası BMD değerlerine bakıldığında; Yonem ve arkadaşları (88) femur boynu ve lomber vertebra BMD değerlerinde farklılık bulmamışlardır. Akkoyun ve arkadaşları (66) ise tedavi öncesi femur boynu BMD değerini, kontrol grubundan anlamlı olarak düşük tespit etmişlerdir. Tedavi sonrası kontrol grubuyla arasında fark bulunamaması ve başlangıçta femur boynu BMD değerinde azalmayla ilişkili olan serum ALP yüksekliği, artmış kemik döngüsü lehine değerlendirilmiştir. Ancak lomber vertebra BMD değerlerinde tedavi öncesi ve sonrasında 3 grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda hastaların lomber vertebra ve femur T-skorlarına ve BMD değerlerine bakılmıştır ve 3 grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Lomber vertebra BMD ile osteokalsin ve serum ALP arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Yine femur BMD ile osteokalsin, serum ALP ve homosistein arasında da negatif korelasyon bulunmuştur.

Faber ve arkadaşlarının (17) subklinik hipertiroidili postmenopozal kadınlarda her yıl % 2 oranında kemik kaybı olduğunu bildirdiğinden, premenopozal kadınlarda BMD değerlerinin yaşla ilgili olarak azalmadığı kanaatindeyiz. Çalışmamızın prospektif bir çalışma olması nedeniyle hastalardaki hipertiroidi süresini bilmediğimiz için BMD değerlerinde azalma saptanmamış olabilir. Çalışmamızda kemik yapım ve yıkım parametrelerinde artış tespit etmemize rağmen BMD değerlerinde değişiklik olmaması ve BMD değerleri ile osteokalsin ve serum ALP arasında negatif korelasyon bulunması; bu hastaların daha sonraki takipleri sırasında BMD değerlerinde azalma olabileceğini düşündürmektedir.



Bütün bu gözlemlere dayanarak subklinik hipertirodili hastaların tedavisi konusunda kemik kaybı adına yeterince kanıtımız yoktur. Subklinik hipertiroidizm tanısı konulmadan önce 6-8 hafta arayla en az iki defa TSH analizi yapılmalı ve TSH düşüklüğüne yol açabilen diğer nedenler gözden geçirilmelidir. Eğer TSH düşüklüğü sebat eder ancak klinik hipertiroidiye ilerlemezse, kemik ve kalp üzerine belirgin olumsuz etkiler yapmazsa, antitiroit ilaçlarla tedaviden ziyade dikkatli takip belki de bu hastaların izlenmesinde en iyi yol olarak önerilebilir. Premenopozal kadınlarda endojen subklinik hipertiroidizmin tedavisi ile ilgili çelişkili sonuçlara ışık tutacak ve geniş vaka gruplarını içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

1. Klinik hipertiroidik grupta AKŞ ve serum Ca, subklinik hipertiroidi ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek, serum kreatinini ise anlamlı olarak düşük bulundu.
2. Serum fosfor, magnezyum düzeyi ve idrarda Ca düzeyi açısından 3 grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı.
3. Tiroit hormonları (TT3, TT4, ST3, ST4), TRAC, serum ALP, osteokalsin,  $\beta$ -2 mikroglobulin ve idrar DPD düzeyleri klinik hipertiroidik grupta, subklinik hipertiroidi ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
4. İntakt PTH, homosistein ve hsCRP açısından 3 grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı.
5. Lumbar vertebra ve femur T- skoru ve BMD değerleri açısından 3 grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı.
6. Tiroit hormonları (ST3 ve ST4) ile serum ALP, Ca, osteokalsin, Beta-2 mikroglobulin arasında pozitif korelasyon, lumbar vertebra ve femur BMD arasında negatif korelasyon bulunmuştur.
7. Serum ALP ile TT3, TT4, ST3, ST4, TRAC, osteokalsin, homosistein,  $\beta$ -2 mikroglobulin ve idrar DPD düzeyi arasında pozitif korelasyon; lumbar vertebra ve femur BMD arasında negatif korelasyon saptandı.
8. Osteokalsin ile TT3, TT4, ST3, ST4, Anti-TPO, serum ALP ve Ca arasında pozitif korelasyon; TSH, lumbar vertebra ve femur BMD arasında negatif korelasyon saptandı.
9. TRAC düzeyi ile serum ALP ve  $\beta$ -2 mikroglobulin arasında pozitif korelasyon saptandı.
10. İdrar DPD düzeyi ile serum ALP ve homosistein arasında pozitif korelasyon saptandı.
11. Beta-2 mikroglobulin ile serum ALP, idrar Ca ve TRAC arasında pozitif korelasyon saptandı.
12. Homosistein ile serum ALP ve idrar DPD düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı.
13. Lumbar vertebra ile serum ALP ve osteokalsin arasında; femur BMD ile serum ALP, osteokalsin ve homosistein arasında negatif korelasyon saptandı.

## 7. ÖZET

### PREMENOPAZAL KADINLARDA KLİNİK VE SUBKLİNİK HİPERTİROİDİNİN KEMİK METABOLİZMASI VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİLERİ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, premenopozal kadınlarda klinik ve subklinik hipertiroidinin kemik metabolizması ve kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkilerinin incelenmesidir.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya 16 klinik hipertiroidi (yaş ort:31.3±9.5), 23 subklinik hipertiroidi (yaş ort:33.7±7.3) ve 20 sağlıklı (yaş ort:31.7±8.1) olgu dahil edildi. Dual enerji X ray absorpsiyometre (DXA) yöntemi ile lumbar vertebra ve femur kemik mineral dansitesi (BMD) ölçüldü. Serumda total alkale fosfataz (ALP), osteokalsin,  $\beta$ -2 mikroglobulin, hsCRP, homosistein ve 24 saatlik idrarda kalsiyum ve deoksipiridinolin (DPD) düzeyleri ölçüldü. Gruplar demografik ve antropometrik özellikleri ile osteoporotik risk faktörleri açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Subklinik hipertiroidi ve kontrol grupları arasında çalışma paramereleri açısından fark bulunmadı. Klinik hipertiroidik grupta serum kalsiyum, ALP, osteokalsin,  $\beta$ -2 mikroglobulin, idrar DPD, tiroit hormonları ve tiroit reseptör antikor (TRAC) diğer iki gruptan anlamlı olarak farklı bulundu. BMD subklinik ve klinik hipertiroidik grupta, kontrol grubundan farklı bulunmadı. Tiroit hormonları (ST3, ST4) osteokalsin (p=0.0001 ST3ve ST4 için),  $\beta$ -2 mikroglobulin (p=0001; p=0.006 sırasıyla), tALP (p=0.0001 her ikisi için); lumbar vertebra BMD (p=0.026; p=0.027 sırasıyla) ve femoral BMD (p=0.03; p=0.02 sırasıyla) ile korele bulundu. Osteokalsin ve ALP ile lumbar vertebra BMD (p=0.004 and p=0.0001 sırasıyla) ve femoral BMD (p=0.004 her ikisi için) arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu. Ayrıca kemik resorpsiyon markeri olan  $\beta$ -2 mikroglobulin, klinik hipertiroidik grupta hafif ama anlamlı olarak yüksekti. hsCRP gruplar arasında farklı bulunmadı ve çalışılan parametrelerle korele değildi. Homosistein için gruplar arasında fark olmamasına rağmen ALP (p=0,0001) and DPD (p=0,001) ile anlamlı olarak korele bulundu.

**Sonuç:** Premenopozal dönemde subklinik hipertiroidin kemik metabolizması üzerine olan etkilerini gösteren veriler sınırlı ve çelişkilidir. Subklinik hipertiroidik ve kontrol grupları arasında kemik döngüsü markerleri açısından farklılık bulunmamasına rağmen tiroid hormonları ile sıkı korelasyon bulunmuştur. Bu nedenle subklinik hipertiroidili hastalarda osteoporoz eğilim olduğu sonucuna varabiliriz. Ancak hastaların tanı konduğunda hipertiroidik sürenin bilinmiyor olması ve tanı konduktan sonra kemik mineral yoğunluğunun takip altına alınarak izlenmemiş olması çalışmamızın sınırlı kaldığı noktalar. İlave olarak hastaların genç yaşta olması da kemik mineral dansitesi üzerine koruyucu etki yapabilir. Bunlar göz önüne alındığında özellikle subklinik olguların uzun vadeli takiplerinin yapıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 8. SUMMARY

### **BONE MINERAL DENSITY IN PREMENOPAUSAL SUBCLINICAL AND CLINICAL HYPERTHYROID WOMEN**

**Objective:** The aim of this study is to evaluate the effects of subclinical hyperthyroidism (SH) and clinical hyperthyroidism (H) on bone metabolism, and mineral density (BMD) in premenopausal women.

**Materials and methods:** Sixteen H (31.3±9.5 yrs), 23 SH (33.7±7.3 yrs) and 20 healthy (31.7±8.1 yrs) premenopausal women were enrolled into the study. BMD was assessed by DXA through lumbar vertebrae and femur. Osteocalcin, total alkaline phosphatase (tALP), homocysteine and  $\beta$ -2 microglobulin, hsCRP were assessed in serum samples; and deoxypyridinoline (DPD) and calcium in urinary. The groups were matched for demographic, anthropometrical parameters; and osteoporotic risk factors.

**Results:** None of the parameters were different between control and SH groups. Serum calcium, tALP, osteocalcine,  $\beta$ -2 microglobulin and thyroid receptor antibody (TRAb) as well as thyroid hormones, DPD were significantly different in H group than both SH and control groups. BMD was not different either in SH or even H groups than controls. Thyroid hormones (FT3 and FT4) were correlated with osteocalcin ( $p=0.0001$  for both FT3, FT4),  $\beta$ -2 microglobulin ( $p=0.0001$ ;  $p=0.006$  respectively), tALP ( $p=0.0001$  for both); lumbar vertebrae BMD ( $p=0.026$ ;  $p=0.027$  respectively) and femoral BMD ( $p=0.03$ ;  $p=0.02$  respectively). Both osteocalcine and tALP were significantly and negatively correlated with vertebrae ( $p=0.004$  and  $p=0.0001$  respectively) and femoral BMD ( $p=0.004$  for both). Additionally  $\beta$ -2 microglobulin; as marker of bone resorption, was slightly but significantly higher in H group. hsCRP was neither different within groups nor correlated with any study parameters. Despite homocysteine was not different within groups; it was significantly correlated with ALP ( $p=0.0001$ ) and DPD ( $p=0.001$ ).

**Conclusions:** There is limited and conflicting data about the effects of subclinical hyperthyroidism on bone turnover in premenopausal period. Despite we could not establish any difference for bone turnover markers between control group and

subclinical hyperthyroid patients; with tight correlations between thyroid hormones; we can conclude that SH patients are prone to osteoporosis. The limitation of this study was the lack of longitudinal follow up of these patients in long period of time and the awareness of the condition until diagnose. Additionally younger age could possibly be a preventive factor on bone mineral density.

## 9. KAYNAKLAR

1. Özata M. Tirotoksikoz. Editör: Özata M, Tiroit Hastalıklarına Güncel Yaklaşım, Epsilon Yayınevi, İstanbul, 2005: 167-212.
2. Alagöl F. Subklinik Tiroit Hastalıkları. Editörler: Özata M, Yöner A, Endokrinoloji, Metabolizma ve Diabet, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006: 203-8
3. Biberöğlu S. Sekonder Osteoporoz. Editör: Gökçe Kutsal Y, Osteoporoz, Güneş Kitabevi, Ankara, 2005: 61-80.
4. Samuels MH. Subclinical thyroid disease in the elderly. Thyroid 1998;803-13.
5. Wakasugi M, Wakao W, Tawata M, Gan N. Bone mineral density in patients with hyperthyroidism measured by dual energy X-ray absorptiometry. Clin Endoc (Oxf.) 1993; 38: 283-6.
6. Alagöl F. Tiroit Hastalıkları. Editör: Ergin S, Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001: 93-158.
7. Sayınalp S. Tiroit Hastalıklarına Giriş. Editörler: İliçin G, Biberöğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, İç Hastalıkları, Cilt 2, Güneş Kitabevi, Ankara, 2003: 2164-2174.
8. Kemal N. Tirotoksikoz. Editörler: Özata M, Yöner A, Endokrinoloji, Metabolizma ve Diabet, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006: 123-39.
9. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. İnterrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. Am J Med, 1990; 89: 602-8.
10. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum thyrotrophin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older patients. N Eng J Med, 1994; 331: 1249-52.
11. De Groot WJ, Leonard JJ. Hyperthyroidism as a high cardiac output state. Am Heart J, 1970; 79: 265-75.
12. Presti CF, Hart RG. Thyrotoxicosis, atrial fibrillation and embolism, revisited. Am Heart J, 1989; 117: 976-7.
13. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, Kurioka Y, Ishikawa T, Morii H, Nishizawa Y. Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Met, 2000; 85: 4157-61.
14. Mudde AH, Reijnders FJ, Kruseman AC. Peripheral bone density in women with untreated multinodular goitre. Clin Endocrinol (Oxf), 1992; 37: 35-9.

15. Foldes J, Tarjan G, Szathmari M, Varga F, Krasznai I, Horvath C. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1993; 39: 521-7.
16. Mudde AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994; 41: 421-4.
17. Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedus L, Siersbaek-Nielsen K. Normalization of serum thyrotropin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998; 48: 285-90.
18. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Brawerman LE, Daniels G, Greenspan FS, McDougall IR, Nicolai TF. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA*, 1995; 273: 808-12.
19. Toft AD. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med*, 2001; 345(7): 512-6.
20. Eryavuz Sarıdoğan M. Osteoporozun Tanımı ve Sınıflandırılması. Editör: Gökçe Kutsal Y, Osteoporoz, Güneş Kitabevi, Ankara, 2005: 1-4.
21. Eryavuz Sarıdoğan M. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Editör: Gökçe Kutsal Y, Osteoporoz, Güneş Kitabevi, Ankara, 2005: 5-36.
22. Akarırmak Ü. Kemik Kalitesinin Önemi ve Değerlendirilmesi. 19. Ulusal FTR Kongresi, Konferans Metinleri Kitapçığı, 2003: 93-102.
23. Tüzün F, Akarırmak Ü. Osteoporoz Risk Faktörleri. Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz, Aventis, İstanbul, 2002: 37-45.
24. Sowers MF. Changes in bone density with lactation. *JAMA*, 1993; 269: 3130-5.
25. Ralston SH. The genetics of osteoporosis. *Q.J. Med*, 1997; 90: 2460-6.
26. Slemenda CW. Cigarettes and the skeleton. *N Eng J Med*, 1994; 330: 430-1.
27. Holbrook TL, Brett-Connor E. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *Br Med J*, 1993; 306: 1509-10.
28. Gensens P, Vandevyver C, Vanhoof J, Raus J. Low physical performance in healthy elderly women associated with low calcium intake, low serum vitamin D and low bone mineral density. *J Bone Miner Res*, 1995; 10: Suppl 1s, 465.
29. Bass S, Pierce G, Hedrich E, et al. Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood : studies in activeprepubertal and retired female gymnasts. *J Bone Miner Res* , 1998; 13: 500-7.



30. Danz AM, Zitterman A, Schiedermaier U, et al. The effect of a spesific strenght development exercise on bone mineral density in perimenopausal and postmenopausal women. J Woments Health, 1998; 7 (6): 701-9.
31. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. N Eng J Med, 1995; 332: 767-73.
32. Arden NK, Spector TD: Risk factors for hip fractur. OsteoporosisRev, 1996; 4: 1-2.
33. Sindel D. Sekonder Osteoporoz. Editör: Gökçe Kutsal Y, Osteoporoz, Güneş Kitabevi, Ankara, 2001: 66-81.
34. Tanakol R. Metabolik Kemik Hastalıkları. Editör: Ergin S, Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001: 631-47.
35. Sepici V. Osteoporoz Tanı ve Takibinde Laboratuvar Yöntemleri. Editör: Gökçe Kutsal Y, Osteoporoz, Güneş Kitabevi, Ankara, 2005: 125-45.
36. Gökçe Kutsal Y. Osteoporoz Tanısında Görüntüleme Yöntemleri ve Histomorfometri. Editör: Gökçe Kutsal Y, Osteoporoz, Güneş Kitabevi, Ankara, 2005: 103-24.
37. Sindel D. Görüntüleme Yöntemleri. 1. Ulusal Osteoporoz Kongresi. Konuşma Özetleri Kitabı, Antalya, 2002:18-21.
38. ACOG Committee Opinion 270. Bone density screening for osteoporosis. American College of Obstetricians and Gynecologist. Obstet Gynecol , 2002; 99: 523-5.
39. Price CP, Thompson PW. The role of biochemical tests in the screening and monitoring of osteoporosis. Ann Clin Biochem, 1995; 32: 244-60.
40. Kaniz JA. Assesment of bone mass and osteoporosis. Blackwell Science LTD, London, 1997: 114-47.
41. Delmas PD. Biochemical markers for the assesment of bone turnover. Riggs BL, Melton J (eds). Osteoporosis: etiology, diagnosis and management. Second edition. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1995: 319-33.
42. Mazzuoli G, Romagnoli E, Carnevale V, Pacitti MT, Rosso R, Scarnecchia L and Minisola S. The measurement of serum tartrate-resistant acid phosptatase to evaluate bone turnover. Revis Clin Esp, 1991; 188: 31-2.

43. Taylor AK, Lueken SA, Libanats C, et al. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism. *Rheum Dis North Am*, 1994; 20: 589-607.
44. Seyedin SM, Kung VT, Daniloff YN et al. Immunoassay for urinary pyridinoline: The new marker of bone resorption. *J Bone Miner Res* 1993; 6: 637-41.
45. Ristelli J, Elomaa I, Niemi S, Novamo A and Ristelli L. Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen: a new serum marker of bone collagen degradation. *Clin Chem* 1993; 39: 635-40.
46. Hanson DA, Weis MAE, Bollen AE, Malsan SL, Singer FR, Eyre DR. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: Quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1251-8.
47. Delmas PD. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs. *Osteoporos Int* 2000; 6: 66-76.
48. Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. *Placenta* 1999; 20: 519-29.
49. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications and adverse outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 962-8.
50. Nilsson K, Gustafson L, Faldt R, et al. Hyperhomocysteinaemia-a common finding in a psychogeriatric population. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 853-9.
51. Smith AD. Homocysteine, B vitamins and cognitive deficit in the elderly (editorial). *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 785-6.
52. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28.
53. Berwanger CL, Jeremy JY, Stansby GD. Homocysteine and vascular disease. *Br J Surg* 1995; 82: 726-31.
54. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 1049-57.
55. Brattstrom LE, Hardebo JE, Hultberg BL. Moderate hyperhomocysteinemia: a possible risk factor for arteriosclerotic cerebrovascular disease. *Stroke* 1984; 15: 1012-16.

56. Clarke R. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015-22.
57. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004; 350: 2042-9.
58. Van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004; 350: 2033-41.
59. Rico H, Ripoll E, Revilla M, et al. Beta-2 microglobulin in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 78-80.
60. Ripoll E, Arribas I, Relea M, et al. Beta-2 microglobulin in diseases with high bone remodelling. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 272-6.
61. Canalis E, McCarthym T, Centrelle M. Growth factors from adult bovine bone. *Calcif Tissue Int* 1988; 43: 346-51.
62. Ferrari SL, Ahn-Luong L, Garnero P, et al. Two promoter polymorphisms regulating interleukin-6 gene expression are associated with circulating levels of C-reactive protein and markers of bone resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 88: 255-9.
63. Devine A, Dick IM, Heal SJ, Criddle Ra, Prince RL. A 4-year follow up study of the effects of calcium supplementation on bone density in elderly postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 23-9.
64. Dawson-Hughes B, Harris SS, Kral EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 ears of age or older. *New Engl J Med* 1996; 337: 670-6.
65. Dinçer G. Osteoporozda Medikal Tedavi Yaklaşımları. Editör: Gökçe Kutsal Y, Osteoporoz, Güneş Kitabevi, Ankara, 2005: 231-58.
66. Akkoyun M, Tarkun İ, Arslan B, Cantürk Z. Subklinik hipertiroidizmde metabolik parametrelerin değerlendirilmesi ve antitiroit tedavinin etkileri. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003; 23: 450-8.
67. Kısakol G, Kaya A, Gönen S, Tunc R. Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine Journal* 2003; 50: 657-61.
68. Lee WY, Oh KW, Rhee EJ, Jung CH, Kim SW, Yun EJ, Tae HJ, Baek KH, Kang M, Choi MG, Yoo HJ, Park SW. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women. *Archives of Medical Research* 2006; 37: 511-6.

69. Gürlek A, Çobankara V, Bayraktar M. Changes in biochemical tests at diagnosis and after propylthiouracil therapy for hyperthyroidism. *Materia Medica Polona* 1996; 28: 103-6.
70. Huang MJ, Li KL, Wei JS, Wu SS. Sequential liver and bone biochemical changes in hyperthyroidism: Prospective controlled follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1071-6.
71. Chen FW. Liver function in thyrotoxicosis. *J Formosam Med Assoc* 1963; 62: 130-9.
72. Cooper DS, Kaplan MM, Ridgway EC, Maloof F. Alkaline phosphatase isoenzyme patterns in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1979; 90: 164-8.
73. Fong TL, McHutchison JG, Reynolds TB. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction: A case series analysis. *J Clin Gastroenterol* 1992; 1: 240-4.
74. Faber J, Overgaard K, Jarlov AE, Christiansen C. Bone metabolism in premenopausal women with nontoxic goiter and reduced serum thyrotropin levels. *Thyroidology* 1994; 6: 27-32.
75. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, et al. Changes in bone mineral density in patients with hyperthyroidism after attainment of euthyroidism by dual energy x-ray absorptiometry. *Thyroid* 1994; 4: 179-82.
76. Tauchmanova L, Nuzzo V, Del Puente A, Fonderico F, Del Puente AE, Padulla S, Rossi A, Bifulco G, Lupoli G, Lombardi G. Reduced bone mass detected by bone quantitative ultrasonometry and DEXA in pre- and postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism. *Maturitas* 2004; 48: 299-306.
77. Gurlek A, Gedik O. Effect of endogenous subclinical hyperthyroidism on bone metabolism and bone mineral density in premenopausal women. *Thyroid* 1999; 9: 539-43.
78. Rico H, Ripoll E, Arribas I, et al. Beta-2 microglobulin in Paget's bone disease. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 389-91.
79. Cantatore FP, Loperdifo MC, Mancini L, et al. Effect of calcitonin or the anabolic steroid Decadurabolin on serum beta-2 microglobulin in osteoporotic postmenopausal women. *J Rheumatol* 1992; 19: 1753-5.
80. Herrmann M, Widmann T, Colaianni G, Colucci S, Zallone A, Herrmann W. Increased osteoclast activity in the presence of increased homocysteine concentrations. *Clin Chem* 2005; 51: 2348-53.

81. Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, Refsum H, Drevon CA, Gjessing HK, Tell GS. Plasma total homocysteine level and bone mineral density: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 88-94.
82. Hermann M, Kraenzlin M, Pape G, Sand-Hill M, Hermann W. Relation between homocysteine and biochemical bone turnover markers and bone mineral density in peri- and post-menopausal women. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 1118-23.
83. Lee WY, Suh Jy, Rhee EJ, Park JS, Sung KC, Kim SW. Plasma CRP, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B and Lp(a) levels according to thyroid function status. *Archives of Medical Research* 2004; 35: 540-5.
84. Answerz J, Bouillon R. Mineral and bone metabolism in thyroid disease. A review. *QJ Med* 1986; 232: 737-52.
85. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA* 1988; 259: 3137-41.
86. Diamond T, Nery L, Hales JA. A therapeutic dilemma: Suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol and Metab* 1991; 72: 1184-8.
87. Nuzzo V, Lupoli G, Esposito Del Puente A, Rampone E, Carpinelli A, Del Puente AE, Oriente P. Bone mineral density in premenopausal women receiving levothyroxine suppressive therapy. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 333-7.
88. Yonem O, Dokmetas HS, Aslan SM, Erselcan T. Is antithyroid treatment really relevant for young patients with subclinical hyperthyroidism? *Endocr J* 2002; 49: 307-14.