



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ, DİŞ ve ÇENE RADYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**HİPERTİROİDİ VE HİPOTİROİDİ
HASTALARINDA ÇENE KEMİKLERİNDE
GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLERİN
RADYOGRAFİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hümeýranur DAL

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Saadettin KAYIPMAZ

TRABZON-2021



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ, DİŞ ve ÇENE RADYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**HİPERTİROİDİ VE HİPOTİROİDİ
HASTALARINDA ÇENE KEMİKLERİNDE
GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLERİN
RADYOGRAFİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hümeýranur DAL
ORCID: 0000-0002-6896-9243

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Saadettin KAYIPMAZ
ORCID: 0000-0002-3978-2113

TRABZON-2021

ONAY

Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim uzmanlık öğrencisi Araş. Gör. Dt. Hümeýranur DAL'ın hazırladığı “Hipertiroidi ve Hipotiroidi Hastalarında Çene Kemiklerinde Görülen Değişikliklerin Radyografik Olarak Değerlendirilmesi” başlıklı tez Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek oy birliği ile Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 13/07/2021

Prof. Dr. Saadettin KAYIPMAZ
(Danışman)

Dr.Öğr.Üy.Senem TUĞRA DÖNMEZ

Doç. Dr. Murat Emin CANGER

Bu çalışma jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer TAŞDEMİR
Dekan

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak hazırlanarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

13.07.2021
Hümeyranur DAL
(İmza)

İthaf

Bu yüksek lisans / doktora tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan sevgili babam Üzeyir DAL, annem Emine DAL, ablam Hacer ALTUN, abim Muhammet Emin DAL'a ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübeleri ile yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, eğitim alanı başta olmak üzere her konuda sonsuz anlayış sahibi olan değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Saadettin Kayıpmaz'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve yaklaşımları ile hep yardımcı ve destek olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ömer Said Sezgin ve Dr. Öğr. Üyesi Senem Tuğra Dönmez'e

Uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri destek ve anlayış için değerli asistan arkadaşlarım Arş. Gör. Dt. Ramazan Berkay Peker, Arş. Gör. Dt. Baki Meşe'ye, Karadeniz Teknik Üniversitesi Ağız Diş Çene Radyolojisi Anabilim Dalı çalışanlarından Tayfun Dereli, Tayfur Dülger, Gürcan Ekşi, Ebru Akbaba'ya,

Beni bu zamana kadar büyütüp yetiştiren, ne olursa olsun koşulsuz destekleyen, her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve bir parçaları olmaktan her zaman gurur duyduğum babam Üzeyir Dal, annem Emine Dal, ablam Hacer Altun, Abim Muhammet Emin Dal ve varlıklarıyla evlerimizi şenlendiren sevgili canım yeğenlerime,

Üniversite yıllarımdan ilk gününden bu zamana yan yana durduğum sevgili dostlarım Dt. Hilal Yumurtacı, Dt. Tuba Açar Dt. Seda Kanca ve Sümeyye Gönez'e

Tezimin hasta seçim kriterlerinde ve birçok alanında yardımcı olan Arş. Gör. Dr. Ferhat Açıkyürek'e

Öğrencilik hayatım ve Fakülte'deki çalışma sürem boyunca desteklerini bir an bile eksik hissetmediğim sevgili dostlarım Ayşenur Yavuz ve Yeşim Sağır'a

Fakültenin bana kazandırdığı en değerli dostlarım olan sevgili Arş. Gör. Dt. Elif Balkan ve Arş. Gör. Dt. Safiye Pelin Türkyılmaz'a gönülden teşekkürlerimi sunarım.

Hümeýranur DAL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK SAYFASI	
ONAY	
BEYAN	
İthaf	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	Vi
TABLolar DİZİNİ	Viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	İx
RESİMLER DİZİNİ	X
KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ	Xi
ÖZET	Xii
ABSTRACT	Xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Bezi	3
2.1.1. Tiroid Bezi Anatomisi	3
2.1.2. Tiroid Bezi Fizyolojisi	3
2.1.3. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri	4
2.1.4. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları	5
2.1.5. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi	5
2.2. HİPERTİROİDİ	6
2.2.1. Tanım	6
2.2.2. Etiyoloji	6
2.2.2.1. Tiroid Hormonunun Aşırı Üretimi	6
2.2.2.2. Tiroid Bezinin Yıkımı	8
2.2.3. Semptomları ve Klinik Bulgular	8
2.2.4. Hipertiroidizmin Kemik Üzerine Etkisi	10
2.2.4.1. Aşkar Hipertiroidizm	10
2.2.4.2. Subklinik Hipertiroidizm	11
2.3. Hipotiroidi	11

2.3.1. Tanım	11
2.3.2. Etiyoloji	12
2.3.2.1. Primer Hipotiroidizm	12
2.3.2.2. Sekonder Hipotiroidizm ve Tersiyer Hipertiroidizm	14
2.3.3. Semptomlar ve Klinik Bulgular	14
2.3.4. Hipotiroidinin Kemik Üzerine Etkisi	15
2.4. Radyomorfometrik İndeksler	16
2.4.1. Mental İndeks	17
2.4.3. Panoramik Mandibular İndeks	18
2.4.2. Mandibular Kortikal İndeks	19
2.5. Fraktal Boyut Analizi	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	25
3.1. Hasta seçimi	26
3.2. Radyografik Görüntülerin Elde Edilmesi	26
3.3. Radyomorfometrik Analizler	26
3.3.1. Mental İndeks	27
3.3.2. Panoramik Mandibular İndeks	27
3.3.2. Mandibular Kortikal İndeks (MKI)	27
3.4. Fraktal Boyut Analizi	27
3.5. İstatistiksel Yöntem	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	36
6. KAYNAKLAR	45
EKLER	62
EK 1. Etik Kurul Onayı	63
ÖZGEÇMİŞ	66

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. Serum TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı	6
Tablo 2. Kontrol ve hipotiroidi gruplarına göre yaşın karşılaştırılması	29
Tablo 3. Kontrol ve hipertiroidi gruplarına göre yaşın karşılaştırılması	29
Tablo 4. Gruplara göre mandibular kortikal indeksin karşılaştırılması	30
Tablo 5. Kontrol ve hipotiroidi gruplarına göre kadınların mental indeks, panoramik mandibular indeks ve fraktal boyut analizi değerlerinin karşılaştırılması	31
Tablo 6. Kontrol ve hipertiroidi gruplarına göre kadınların mental indeks, panoramik mandibular indeks ve fraktal boyut analizi değerlerinin karşılaştırılması	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No		Sayfa
Şekil 1.	Kontrol grubunda mandibular kortikal indeksin yüzdesel dağılımı	30
Şekil 2.	Hipotiroidi grubunda mandibular kortikal indeksin yüzdesel dağılımı	30
Şekil 3.	Hipertiroidi grubunda mandibular kortikal indeksin yüzdesel dağılımı	31
Şekil 4.	Kontrol grubu ve hipotiroidi hastalarında ortalama mental indeks değerleri	32
Şekil 5.	Kontrol grubu ve hipotiroidi hastalarında ortalama panoramik mandibular indeks değerleri	32
Şekil 6.	Kontrol grubu ve hipotiroidi hastalarında ortalama fraktal boyut analizi değerleri	33
Şekil 7.	Kontrol grubu ve hipertiroidi hastalarında ortalama mental indeks değerleri	34
Şekil 8.	Kontrol grubu ve hipertiroidi hastalarında ortalama panoramik mandibular indeks değerleri	34
Şekil 9.	Kontrol grubu ve hipertiroidi hastalarında ortalama fraktal boyut analizi değerleri	35

RESİMLER DİZİNİ

Resim No		Sayfa
Resim 1.	Mental indeks	17
Resim 2.	Mental indeks	17
Resim 3.	Panoramik mandibular indeks C/B	18
Resim 4.	Panoramik mandibular indeks A/B	19
Resim 5.	Mandibular kortikal indeks	20
Resim 6.	Mandibular kortikal indeks	21
Resim 7.	Retromolar bölgede seçilen ROI	22
Resim 8.	Fraktal boyut analizinin aşamaları	23

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

BT	Bilgisayarlı Tomografi
DIT	Diiyodotirozin
DXA	X-ışını Absorpsiyometrisi
FBA	Fraktal Boyut Analiz
hCG	Gonadotropinin
IL-6	İnterlökin-6
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
MI	Mental İndeks
MKI	Mandibular Kortikal İndeks
MIT	Monoiyodotirozin
PTH	Paratiroid hormon
PMI	Panoramik Mandibular İndeks
PMI-İ	Panoramik Mandibular İndeks İnfierior
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TRH	Tirotropin-Releasing Hormon
T3	Tirotksin
TPO	Tiroidal Peroksidaz Antikor
T4	Triiyodotironin
US	Ultrasonografi

Simgeler

kVp	Kilovoltaj
mA	Miliamper
mm	Milimetre
mU/L	Miliünite/litre
sn	Saniye

ÖZET

Hipertiroidi ve Hipotiroidi Hastalarında Çene Kemiklerinde Görülen Değişikliklerin Radyografik Olarak Değerlendirilmesi

Bu tez çalışmasında amacımız; fakültemiz Oral Diagnoz ve Radyoloji kliniklerine başvurmuş ve çeşitli sebeplerle panoramik radyografi çekilmiş hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının mandibulalarında muhtemel osteoporotik değişiklikler açısından değerlendirmektir. Bu amaçla 18-60 yaş aralığında 29 hipertiroidi 60 hipotiroidi 55 sağlıklı kadının panoramik radyografileri değerlendirildi. Değerlendirmeler için mental indeks (MI), panoramik mandibular indeks inferior (PMI-İ) mandibular kortikal indeks (MKI) ve fraktal boyut analizi (FBA) kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İkili gruplara göre normal dağılan nicel verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız iki örnek t testi kullanıldı. Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Önem düzeyi $p<0,050$ olarak alındı.

Kontrol grubunun MI ortalaması 4.65 iken hipertiroidi grubunun ortalaması 3.90, hipotiroidi grubunun ortalaması 4.12 olarak elde edildi. Kontrol grubunun ortalaması 0.47, hipertiroidi grubunun ortalaması 0.39, hipotiroidi grubunun ortalaması 0.41 olarak elde edildi. Kontrol grubunun %81.8'inin, hipotiroidi grubunun %53.3'ünün ve hipertiroidi grubunun %58,6'sının MKI'i C1 bulundu. Kontrol grubunun %18.2'sinin, hipotiroidi grubunun %41.7'sinin ve hipertiroidi grubunun %31'inin MKI'i C2 bulundu. Hipotiroidi grubunun %5'inin, hipertiroidi grubunun %10.3'nün C3 MKI'i görülürken, kontrol grubunda bu sınıf görülmedi. Kontrol grubuna göre, hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının FBA ölçümlerinde farklılık bulunmadı.

MI, PMI-İ MKI ve FBA gibi panoramik radyografi üzerinde değerlendirilmesi kolay olan indeksler, hipertiroidi ve hipotiroidi gibi kemik yoğunluğunun azalmasına neden olan rahatsızlıkların erken dönemde belirlenebilmesinde yardımcı olabilir. Bu olası bulgular ile tanı almamış bireylerin ilgili disiplinlere yönlendirilmesi veya tanısı mevcut olan hastaların ek bir veri ile tedavilerine devam etmeleri sonucu muhtemel komplikasyonların önüne geçebileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidizm, Hipotiroidizm, Osteoporoz, Fraktaller

ABSTRACT

Radiographic Assessment of Changes in Jaw Bones Patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism

The aim of this thesis is to evaluate the patients with hyperthyroidism and hypothyroidism possible osteoporotic changes in their mandibles who applied to our faculty Oral Diagnosis and Radiology clinics and had a panoramic radiography for various reasons. For this purpose, panoramic radiographs of 29 hyperthyroidism, 60 hypothyroid and 55 healthy women between the ages of 18-60 were examined. Mental index (MI), panoramic mandibular index inferior (PMI-I) mandibular cortical index (MKI) and fractal dimension analysis (FBA) were used. Kolmogorov-Smirnov test was used to control for normal distribution. Chi-square test was used to compare categorical variables according to groups. Independent two sample t test was used to compare the quantitative data distributed normally according to paired groups. Mann-Whitney U test was used to compare data without normal distribution. The statistical significance was set at $p < 0,050$

While the MI mean of the control group was 4.65, it was obtained 3.90 for the hyperthyroid group and 4.12 for the hypothyroid group. The average of the control group was 0.47, while 0.39 for the hyperthyroid group, and 0.41 for the hypothyroid group. The MKI of 81.8% of the control group, 53.3% of the hypothyroid group and 58.6% of the hyperthyroid group was found as C1. The MKI of 18.2% of the control group, 41.7% of the hypothyroid group and 31% of the hyperthyroid group was found as C2. While 5% of the hypothyroid group and 10.3% of the hyperthyroid group were C3 classification in the MKI, no C3 was observed in the control group. No difference was found in FBA measurements of patients with hyperthyroidism and hypothyroidism compared to the control group.

Indexes such as MI, PMI-I, MKI and FBA, which are easy to examine on panoramic radiography, can aid in early detection of conditions that cause reduced bone density such as hyperthyroidism and hypothyroidism. It is predicted that referring undiagnosed individuals to relevant disciplines through the possible findings obtained or continuing their treatment with additional data of patients with a diagnosis may prevent possible complications.

Keywords: Hyperthyroidism, Hypothyroidism, Osteoporosis, Fractals

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormonları büyüme ve gelişim, vücut hemodinamisi, bazal metabolizma, vücut sıcaklığı, sindirim sistemi, sinir sistemi, iskelet sistemi gibi birçok sistemi etkilemektedir (1). Tiroid hastalıkları temelde hormon üretiminin fazla ya da az olmasına bağlı gelişen hastalıklardır. Toplumda tiroid disfonksiyonlarına sıklıkla rastlanmaktadır (2). Laboratuvar testleriyle kesin olarak tanı koyulabilmektedir. Fonksiyonlarını değerlendirmede en hassas ve ilk tercih edilen test TSH ölçümüdür (3) .

Hipertiroidi tiroid bezinden artmış hormon sentezi ve salınmasından kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder. Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr, Toksik adenomlar, iyatrojenik nedenler gibi birçok faktör etken olabilmektedir (4). Bazal metabolizma hızlanır, oksijen ihtiyacı artar. Hastalarda genellikle yorgunluk, anksiyete, titreme, kilo kaybı, çarpıntı ve ısı duyarlılığı bulunur. Taşikardi, tremor, ishal, bulantı, kusma ve terlemede artış gibi semptomlar vardır. Oftalmopati belirtileri sık görülmektedir (5).

Tiroid hormonlarının iskelet gelişimi, büyüme ve kemik metabolizmasının düzenlenmesi üzerinde önemli etkileri vardır. Aşırı hipertiroidizmde kemik remodilinginin hızlanması, kemik yoğunluğunun azalması, osteoporoz, kırık sıklığında artış görülmüştür. Kortikal porözite artar, kortikal kalınlık ve kemik mineral densitesi azalır (6). Hipertiroidizm kemik bulguları olan hastaların çoğu, kırık oluşmadıkça asemptomatiktir (7). Tirotoksikoz hastalarında çürük sıklığında artma kserestomi dişlerin erken sürmesi ve çenelerde yaygın osteoporoz görülebilir (8).

Hipotiroidi çeşitli nedenlere bağlı olarak tiroid bezinin fonksiyonlarının ve tiroid hormonlarının azalması olarak tanımlanmaktadır (9). Hipotiroidizm, hipotalamik-hipofiz-tiroid yolağının herhangi bir yerindeki bir problemten kaynaklanabilir. İyot eksikliği, otoimmün tiroid hastalığı, ilaç kullanımı gibi nedenleri mevcuttur. Hastalığın etkenine göre primer, sekonder, tersiyer hipotiroidi çeşitleri görülebilir. Hipotiroidizm metabolik olaylarda genel bir yavaşlama ile karakterizedir (3). Yorgunluk, hareketlerde yavaşlama, kabızlık, kilo alımı, bradikardi, ödem, unutkanlık, cilt kuruluğu, saçlarda dökülme, üşüme, kabızlık, seste kabalaşma, düzensiz ve yoğun adet kanamaları, infertilite, kas sertliği, kas ağrıları, karpal tünel sendromu, depresyon ve demans gibi anomalilere yol açabilir (10).

Hipotiroidili erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda kemik yoğunluğunda artış olduğu görülmektedir ancak kemiğin kalitesini düşük olduğundan kırık riski artmıştır. Hipotiroidili hastalarda levotiroksin ile replasman tedavisi, tedavi başlangıcından sonra kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalmaya yol açabilir (11). Çocukluk çağında boy kısalığının en önemli nedenlerinden biri hipotiroidizmdir. Kemik büyümesi yavaşlamıştır. Tiroid hormonunun eksikliği epifizlerin ve kafatası suturlarının kapanmasında gecikmeye neden olur. Ağır vakalarda doğum sonrası büyüme durması, iskelet displazisine neden olabilmektedir (6). Dişlerde gecikmiş sürme, makroglossi, kısa kökler ve lamina durada incelme görülür. Maksilla mandibulaya göre göreceli olarak küçüktür (12).

Bu tez çalışmasında amacımız; fakültemiz Oral Diagnoz ve Radyoloji kliniklerine çeşitli şikayetlerle panoramik radyografi çekilmiş hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının mandibulalarını osteoporotik değişiklikler açısından değerlendirmektir. Bu araştırma da sıfır hipotezimiz hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarında görülen kemik densitesindeki ve kortikal yapıdaki değişiklik olmayacağı şeklindedir. Osteoporotik değişikliklerin belirlenmesi durumunda ise bu olası bulgular, tanı almamış bireylerin ilgili disiplinlere yönlendirilmesi veya tanısı mevcut olan hastaların ek bir veri ile tedavilerine devam etmeleri açısından önemli olabilmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

2.1.1. Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi C5-T1 vertebralar hizasında boynun anterior yüzünde bulunan ortalama 25 gram ağırlığında bir bezdir (13). İyot eksikliği olmayan sağlıklı yetişkinlerde normal bir tiroid bezi yaklaşık 4.5 x 1.5 x 1 cm boyutlarındadır (14). Ultrasonografi (US) ile ölçülen tiroid hacmi erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazladır, yaş ve vücut ağırlığı ile artar ve artan iyot alımı ile azalır (15). İki lobdan oluşur ve bu iki lob birbirine bir isthmus yardımı ile bağlanır. Tiroid bezi ön yüzde sternohyoid, sternothyroid ve omohyoid kaslar ile yan tarafta ise sternokleidomastoid kasları ile komşuluk etmektedir (16). Bağ dokusundan oluşan, bezi lobüllere ayıran capsula fibrosa adı verilen ince bir kapsül ile örtülüdür (13).

2.1.2. Tiroid Bezi Fizyolojisi

Tiroid bezi, 0-2 yaşta beyin ve somatik gelişim için, yetişkinlerde metabolik aktivitenin düzenlenmesi için kritik bir öneme sahiptir. Tiroid hormonlarının vücutta bulunması çoğu organın işlevini etkilemektedir (17). Hipotalamus, tirotropin-releasing Hormonu (TRH) üreterek hipofiz bezindeki tirotropik hücrelerden tiroid stimulan hormon (TSH) salınmasını sağlar. TSH tiroid hormonlarının yapımını ve salınımını kontrol eder. Bu hormonlar tiroksin (T4), triiyodotironin (T3) ve kalsitonindir (18).

Tirozin aminoasitinden tiroglobulin foliküler hücrelerde sentezlenir ve kolloid içinde depolanır. Tiroid hormonları fazla miktarda iyot içerir. Vücuttaki iyodun büyük çoğunluğunu tiroid bezi kullanmaktadır. İyot tiroid folikül hücresine Na-I simporter taşıyıcısı ile kan yolu ile alınır. İyodür bazal membranda organik iyota dönüşerek aktive edilir, böylece tiroglobulinlere bağlanır. İhtiyaç durumunda tiroglobülininden monoiyodotirozin (MIT) ile diiyodotirozin (DIT) olarak adlandırılan iyotlu tirozil türevleri oluşur. Tiroid-peroksidaz enzimi MIT ve DIT birleştirerek 3,5,3'- triiyodotironin (T3) ve tiroksinin (T4) hormonunun sentezlenmesini sağlamaktadır (19). TSH, T3 ve T4 tarafından negatif feed-back mekanizması ile kontrol edilir. Kontrol mekanizması üzerinde baskın olarak etkili olan TSH ve dolaşımda bulunan levotiroksindir. Serumdaki T3, T4 miktarının fazlalığı ile ters orantılı etki oluştururken, TSH doğru orantılı etkilidir (20).

Hormonlar sadece serbest haldeyken aktiftirler. Tiroid hormonlarının çok küçük bir kısmı serbest halde bulunurken büyük bölümü serumda albümin, transtiretin, tiroksin bağlayıcı globülin gibi proteinlere ve lipoproteinlere bağlı olarak taşınmaktadır. Plazmada herhangi bir taşıyıcıya bağlanmadan bulunan, vücudumuzda etki gösteren T3 ve T4'ün az miktardaki serbest formudur (21).

T3 karaciğer böbrek gibi vücudun birçok yerinden plazmaya geçebilir ancak T4 sadece tiroid bezinden salınabilmektedir. Tiroid bezinin 24 saatlik tiroid hormon üretimi yaklaşık 100 nmol T4, 5 nmol T3 ve 5 nmol da metabolik olarak inaktif olan reverse T3' ten oluşur, ancak T3'ün tiroid hormon reseptörlerine olan ilgisi T4'ten çok daha yüksektir. Dokulara gelen T4 5' deiyodinaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla T3 formuna çevrilebilir (22).

2.1.3. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri

Literatürde T3 aktif hormon T4 prohormon olarak geçmektedir. Bu T4 ün etkin olmadığı anlamına gelmez. T4 tek başına aktif bir hormondur ve vücutta bol miktarda bulunur. T3 az miktarda bulunmasına rağmen birim başına çok daha güçlü biyolojik etkilere sebep olmaktadır (23).

Tiroid hormonları çekirdek düzeyinde etki gösterir. DNA'daki başlıca etkisi mRNA sentezini sağlamak ya da hızlandırmaktır (24). Tiroid hormonlarının plazma düzeyinin artması bazal metabolizmayı hızlandırır. Oksijen tüketimini artırır, NA-K ATPaz pompasının etkinliğini artırır. Vücut sıcaklığı yükselir. Sindirim sistemi motilitesi artar, iştahı ve besin alınımını artırır. Katabolizmayı baskın hale getirir. Yağların, karbonhidratların ve proteinlerin yıkımı artar. Hücrelerin glikoz alımı ve glikoz yıkımı artar. Yağ asidi oksidasyonu yükselir. Plazma trigliserid, kolesterol ve fosfolipid seviyeleri azalır. Kas dokusundaki proteinlerin yıkımını artırarak, kas kütesinin azalmasına neden olur (1). Kalpte pozitif inotrop ve kronotrop etkilere sebep olur. Solunum derinliği ve sayısı artar (2).

Tiroid hormonları, kadın üreme sisteminin düzgün çalışması için hayati öneme sahiptir. Over, rahim ve plasenta dokularının metabolizmasının ve gelişiminin düzenlenmesinde görevlidir. Kısırlığa neden olabilir. Menstrual siklusun düzenlenmesinde rol alır (25). Testis gelişimini düzenlediği bilinmektedir. Erkeklerde impotans gözlenebilir. Tiroid hormonlarının azlığında libido ve infertilite her iki cinsten de azalmıştır (26).

Tiroid hormonları beyin gelişimi sürecinde önemli rol oynar. Normal büyüme ve gelişim için primer faktörlerdendir. Fetüste beyin ve sinir sisteminin gelişimi tiroid hormonlarının varlığına bağlıdır. Fetüsün bilişsel gelişimi üzerine etkilidir (27). Tiroid hormonlarının eksikliği veya iyot alımındaki bozukluk çocukta ciddi zeka geriliğine neden olabilir. Fetal dönemde tiroid hormonlarındaki eksikliğin geri dönülmez zararlar verdiği bilinmektedir (28).

Tiroid hormonları iskelet gelişimi için gereklidir. Yetişkinlerde kemik metabolizmasının en önemli düzenleyicilerindendir. Tiroid hormonu kemik gelişimini ve olgunlaşmasını uyarır. Tiroid hormonunun eksikliği bozulmuş endokondral ossifikasyon sebebiyle kemik gelişimin bozulması iskelet gelişiminin gecikmesine, büyüme geriliğine ve boy kısalığına neden olur (29). Epifizlerin ve kafatası suturlarının kapanmasında gecikme görülür (20). Tiroid hormonlarının azlığı kemik kırıkları için risk faktörü olabilmektedir. Ağır vakalarda, doğum sonrası büyüme durması ve iskelet displazisine neden olabilmektedir (30).

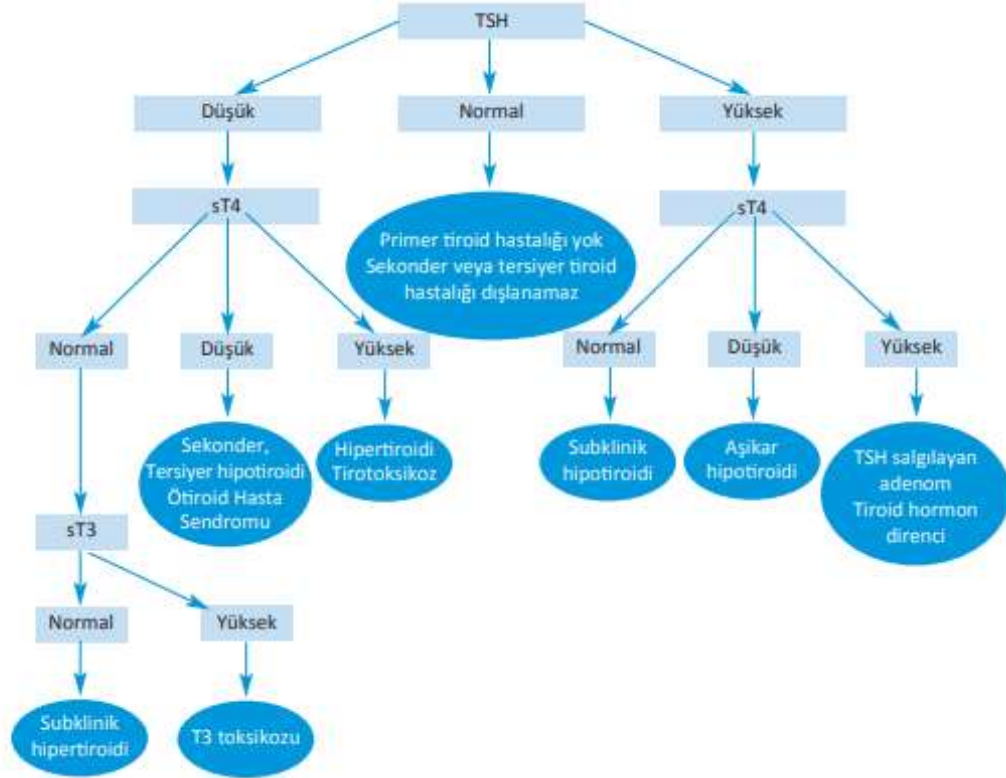
2.1.4. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları

Tiroid hastalıkları temelde hormon üretiminin fazla ya da az olmasına bağlı gelişen hastalıklardır. Toplumda sıklıkla görülmektedir (2). Tiroid hastalıklarının çoğu kadınlarda erkeklere oranla fazla görülmektedir. Tiroid hastalıklarının semptomları spesifik değildir. Birçok hastalıkta görülen bulgularla benzer semptomlar vermektedir. Özellikle hipotiroidizmin yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Ayırıcı tanı ve tedavide dikkate alınmalıdır (31).

2.1.5. Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

TSH tiroid hormonlarının salınmasını kontrol eder. Tiroid hormonları negatif feedback mekanizması ile düzenlenir. Serum T3 ve T4'deki küçük azalmalar TSH'da büyük farklılıklar yaratır (20). Bu sebeple tiroid hastalığı şüphelenilen kişilerde bezin fonksiyonlarını değerlendirmede en hassas, ilk tercih edilen test TSH ölçümüdür. Normal aralıktaki TSH değerleri 0.4 ve 2.5 mU/L dir. Bu hormonun hipertiroidi de düzeyi düşükken hipotiroidi de yüksektir (3). İkinci yararlı test ise serbest T4 ve T3 düzeyinin ölçülmesidir. Serbest T4 düşüklüğü hipotiroidinin bulgularındandır. Hipotiroidinin şiddeti arttıkça serbest T4 düzeyinin düştüğü görülmektedir. Plazma serbest T3 düzeyi de ölçümde kullanılan testlerdendir, fakat serbest T4 düzeyinin ölçümlerine göre güvenilirliğinin daha az olduğu

düşünülmektedir. Serbest T3 ölçümleri klinik hipertiroidi ya da hipotiroidi ile az korelasyon gösterir (32).



Tablo 1. Serum TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı (TEMD'den, 25)

2.2. HİPERTİROİDİ

2.2.1. Tanım

Hipertiroidi tiroid bezinden artmış hormon sentezi ve salınmasından kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder. Tirotoksikoz tanımı, plazmada anormal düzeyde artan tiroid hormonlarının dokularda klinik ve metabolik olarak yarattığı farklılıklara denir (4). Kadınlarda hipertiroidizm sıklığı % 0.5-2 arasında olup, erkeklerde göre 10 kat daha fazla görülmektedir (33). İleri yaş ve sigara içimi de hipertiroidinin görülme sıklığını artırmaktadır (34, 35).

2.2.2. Etiyoloji

2.2.2.1. Tiroid Hormonunun Aşırı Üretimi

Hipertiroidizmin en yaygın nedeni Graves hastalığıdır. Graves hastalığı, TSH reseptör oto antikorlarının tiroid foliküler hücrelerinden fazla miktarda T3 ve T4 salınımını situmule etmesidir (36). Yüksek iyot alımı ve stres gibi faktörler risk faktörüdür (37, 38). En önemli semptomları diffüz guatr, oftalmopati, tirotoksikoz ve dermopatidir. Graves hastalığı olan hastaların aile bireylerinde insidansın artması genetik faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir (39).

Hashitoksikoz, hipertiroidizm ve Graves hastalığına benzer TSH-reseptör antikorlarının neden olduğu yüksek radyoiyot alımı ile ortaya çıkan otoimmün tiroid hastalığıdır (40). Daha sonra bezin lenfosit infiltrasyonu sonucu otoimmün tiroid dokusu yıkımı olur. Hashimoto tiroidine benzer tablo olabilir. Bu yüzden hastalığın adı Hashimoto ve tritoksikozun birleşimidir.

Toksik multinodüler guatr tiroid foliküllerinin fokal ya da diffüz hiperplazisi sonucu tiroid bezinin büyümesidir (41). Tiroid bezinin uzun süre düşük doz stimulan ile uyarılması sonucu oluşur. İlk başta tiroid bezi normal fonksiyon verir ancak daha sonra büyüyen alanların aktif hale gelmesi ile tirotoksikoz tablosu oluşur (10). 50 yaşından sonra daha sık görülür (42). Toksik multinodüler guatr, iyot alımının düşük olduğu bölgelerde daha yaygın görülmektedir (37).

Toksik adenomlar, hiperfonksiyonel soliter nodül, toksik nodül veya Plummer hastalığı olarak isimlendirilir. Tiroid içinde çok sayıda o adenomun meydana getirdiği hipertiroidizm için kullanılır. 30-50 yaş aralığında olan hastalarda görülür (37). Toksik adenomlar çoğunlukla 3 cm'den büyüktür. Büyüyen bu adenomlarda tiroid hormon sentezi gerçekleşir ve fazla miktarda tiroid hormonu oluşur (43).

Anjiyografi veya bilgisayarlı tomografi (BT) için kullanılan kontrast ajanlarının veya amiodaron gibi iyot bakımından zengin ilaçların uygulanmasından sonra hipertiroidizm gelişebilir. Bu oldukça nadirdir (44).

Trofoblastik hastalık ve germ hücre tümörleri, koryokarsinom ve mol hidatiform kadınlarda veya testis germ hücresi tümörlü erkeklerde TSH reseptörünün doğrudan uyarılması yoluyla ortaya çıkabilir. Gonadotropinin (hCG) yüksek seviyelerde oluşu hipertiroidizmden sorumludur (45).

Hipofizer adenomları aşırı TSH salınımına neden olarak hipertiroidi tablosuna neden olabilir ancak bu oldukça nadirdir (46). Hipofizer duyarsızlık ise TSH üretimin yolağındaki

negatif feed-back mekanizmasındaki bozukluk sonucu oluşur hipofiz bezinde TSH hormonuna direnç oluşur hipertiroidizm tablosu gelişebilir (47).

2.2.2.2. Tiroid Bezinin Yıkımı

Tiroidit, tiroid bezinin enfeksiyonu ile karakterize çeşitli klinik semptomlar gösteren genel bir terimdir. Radyasyon, travma, otoimmün olaylar, ilaçlar ve idopatik fibrotik sürece bağlı gelişebilir (48). Önceden üretilen hormonun kolloid boşluktan salınması ile hipertiroidizm oluşur. Hastalarda ötiroidizm, hipertiroidizm veya hipotiroidizm olabilir veya zamanla bir durumdan diğerine geçebilir (10). Hashimoto hastalığı, subakut granümatöz tiroidit, postpartum tiroidit, subakut lenfositik tiroidit ve ilaca bağlı (amiodaron, interferon alfa, interlökin-2, lityum), paratiroid cerrahisi sırasında ortaya çıkan palpasyon tiroiditi tiroiditin en yaygın nedenleridir (49).

Tiroid hormonlarının yapay olarak yutulması, fazla dozda levotiroksin kullanılması, struma ovarii, fonksiyonel tiroid kanseri metastazları gibi tiroid bezinden kaynaklanmayan dışarıdan fazla alımı veya tiroid bezi dışında tiroid hormonlarının üretimi sonucu da hipertiroidizm gelişebilir (50).

2.2.3. Semptomları ve Klinik Bulgular

Tiroid hormonları termogenezi ve bazal metabolizmayı artırır. Hipertiroidizmin klinik bulguları T3 ve T4 hormonlarının fizyolojik etkilerinin yüksek düzeyde görülmesidir. Semptomlar hastanın yaşı hastalığın süresi çeşidi gibi faktörlerden etkilenir. Asemptomatikten ölüme kadar değişebilen bir yelpazede görülmektedir (51). Yaşlı hastalarda fazla klinik belirti görülmezken genç hastalarda tremor anksiyete huzursuzluk gibi belirtiler daha sık izlenmektedir (5).

Hipertiroidizm sinir sistemi üzerinde etkilidir. Bilişsel bozukluk demans konfüzyon nöbetler sinirlilik kaygı, tremor çabuk duygusal değişkenlik gibi semptomlar görülebilir (52). Tiroid hormonları tek başına kardiyak metabolizmayı değiştirir. Kalpte pozitif kronotropik ve inotropik etkiler oluşturur, sol ventriküler ejekülasyon ve kalp debisi artar. (2, 53). Artmış kardiyak aktivite sol ventrikül hacminde artışa yol açabilir (54). Tritoksikozun neden olduğu kardiyak bozukluklar akciğerleri etkileyebilir. Solunum sayısını artırır, solunum kaslarını zayıflatır, hava yolu direncini artırır, ve akciğer uyumunu azaltarak

akciğer fonksiyonunu değiştirir (55). Solunum kaslarının güçsüzlüğü dispneye neden olmaktadır (56).

Gastrointestinal bulgular artan metabolizma hızına ve bağırsak hareketlerinin artmasına bağlı olarak gerçekleşir. İshal bulantı kusma disfaji kilo kaybı görülebilmektedir (57). Daha yaşlı hipertiroidi hastalarında anoreksi belirgin bir bulgu olabilir (58). Hipertiroidizmde idrar sıklığı ve miktarı artmıştır (59).

Üreme sisteminde önemli problemlere yol açabilir. Kadınlarda kısırlık, anovülasyon, adet görememe ya da adet düzensizliği anormal uterin kanamaları görülebilir. Erkeklerde jinekomastiye libido azalmasına ve erektile disfonksiyona neden olabilir. Serum östrojen konsantrasyonları yüksektir (60).

Hipertiroidizmde artan kan akışı nedeniyle cilt nemli, keratin tabakasındaki azalma nedeniyle pürüzsüzdür (61). Terleme artar, ısıya karşı tolerans azalır, tırnak yatağından ayrılabilir, tırnaklar yumuşar, saçta incelme, hemosiderin depolanması ve bazal melanozise bağlı olarak hiperpigmentasyon görülebilir (62). Gravesli hastalarda kaşıntı ve ürtiker görülebilir. Deri portakal kabuğu gibi kabarık ve pürüklüdür (63).

Hastaların çoğunda göz ile ilgili anomaliler mevcuttur. Sempatik sistemin alfa adranerjik reseptörlerindeki aktivite artışı bakış ve göz kapağı takibinde gecikmeye göz kırpmada seyrekleşmeye neden olur (64). Graves hastalığı olanlarda oftalmopati görülür. Lenfosit, mukopolisakkarit ve ödem sıvısı birikimine bağlı proptozis izlenir. Gözde ağrı göz kapağında kızarıklık görme keskinliğinde azalma meydana gelir. Göz küresi göz yuvasından dışarı doğru çıkarak şişkin görünüm alır (65). Ciddi graves oftalmopatisinde optik sinire baskı sebebiyle körlük oluşabilir. Periorbital dokularda ve konjunktivada ödem ve eritem, gözlerde basınç hissi, kornea ülseri ve kompresif optik nöropati görülebilir. Sigara içenlerde semptomların daha şiddetli seyrettiği görülmüştür (66).

Hipertiroidizmli hastaların plazma LDL, HDL ve total kolesterol, trigliserid düzeyleri düşüktür. Tedavi sonrası bu değerler yükselir (67). Tiroid hormonları glikoz metabolizması üzerinde de etkilidir. Pankreastaki beta hücrelerinin glikoza duyarlılığını artırır. İnsülin sekresyonu artar ve periferik insülin direncine oluşur (68). Hipertiroidizm karaciğerde glukoneogenezisi bağırsaklardan karbonhidrat emilimini ve insülin yıkımını artırır, glikojen depolarının yıkımını hızlandırır (69). Tiroid hormonları protein sentezi mRNA ve DNA sentezini artırarak büyüme ve gelişim üzerine etkilidir (70).

Hipertiroidizmde bazal metabolizma ve oksijen ihtiyacı artmaktadır (71). Bu nedenle alyuvar miktarı artar, fakat plazma hacmi daha fazla artarak normositik bir anemi meydana gelir (72). Graves hastalarında nötropeni görülmektedir. Bazı tirotoksikozlu hastalarda atipik lenfositler görülebilir. Monosit ve eozinofil sayıları genellikle normaldir (72). Ortalama trombosit hacmi hipertiroidide artmış ve platelet dağılım genişliği azalmıştır (73). Trombosit adezyonunun tirotoksikozda önemli ölçüde arttığı görülmüştür (74). Tiroid hormonu artışının faktör VIII, IX, fibrinojen, Von Willebrand faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 gibi protrombotik faktörleri artırdığı bildirilmektedir (75).

2.2.4. Hipertiroidizmin Kemik Üzerine Etkisi

Tiroid hormonlarının iskelet gelişimi, büyüme ve kemik kütlesinin ve gücünün korunması üzerinde önemli etkileri vardır (76). Tiroid hormonu, kültür kemik erimesini doğrudan uyarır (77). Tiroid hormonu, kemik kalsiyum metabolizmasını osteoblastlar ya da osteoklastları direk uyararak etkileyebilmektedir (78). Ayrıca TSH reseptörü aracılığı ile osteblast ya da osteoklast öncülerini etkileyerek de işlev gösterebilmektedir (79). Hipertiroidi hastalarında artmış serum interlökin-6 (IL-6) konsantrasyonları, kemik kaybını etkilemektedir. IL-6, osteoklast üretimini ve paratiroid hormonunun (PTH) kemik üzerindeki etkisini arttırabilmektedir (80).

2.2.4.1. Aşık Hipertiroidizm

Aşık hipertiroidizmde kemik remodelinginin hızlanması, kemik yoğunluğunun azalması, osteoporoz, kırık sıklığında artış görülmüştür. Hipertiroidide kemik yıkımı kemik turnoverı lehine artmıştır (81). Yaklaşık 200 günlük normal döngü süresi yarıya iner. Kemik turnoverının hızlanması yaklaşık %10'luk kemik kaybı ile sonuçlanmaktadır. (82, 83). Artmış turnover hızı trabeküler yapının incelmesine trabeküler perforasyon riskinin artmasına neden olur. Kortikal porözite artar, kortikal kalınlık azalır. Kemik mineral densitesi azalır (82). Tedavi ile kemik kaybının geri döndürülebilirliğinin miktarı belirsizdir (84). Hipertiroidizmin hastaların iliak krest kemik biyopsilerinin histomorfometrik çalışmaları, trabeküler kemikte azalma izlenmektedir (85). Aşık hipertiroidizmde osteoklastik rezorpsiyon, osteoblastik remineralizasyonla orantısız olarak uyarılır (86). 0.1 mU / L veya daha düşük serum TSH konsantrasyonlarına sahip kadınlar, hem kalça hem de vertebra kırığı için artmış risk altındadır (87). Hipertiroidizm kemik bulguları olan hastaların çoğu, kırık oluşmadıkça asemptomatiktir (7).

Kemik rezorpsiyonunda görülen artışa bağlı olarak plazmada kalsiyum miktarı artmaktadır. Hipertiroidi hastalarında negatif kalsiyum ve fosfor dengesi oluşur (88). Serum iyonize kalsiyum konsantrasyonundaki artışlar yaygın olarak görülür. Hiperkalsemi, paratiroid hormonunun (PTH) salgılanmasını baskılayarak hiperkalsemiye karşı negatif kalsiyum dengesi sağlar (89). Düşük plazma PTH seviyesi, 25-hidroksivitamin D'nin 1,25-dihidroksivitamin D'ye (kalsitriol) dönüşümünü azaltır (90). Düşük plazma kalsitriol seviyeleri bağırsakta kalsiyum absorpsiyonunu düşürerek fekal kalsiyum atılımına sebep olur. Oluşan bu malabsorpsiyon gaitada lipid oluşumunu ve bağırsak hareketlerini artırabilir (91). Alkalın fosfataz, osteokalsin, osteoprotegerin ve fibroblast büyüme faktörü-23 gibi kemik ve mineral metabolizmasının biyokimyasal belirteçlerinin serum konsantrasyonları aşikar hipertiroidizmde artmıştır (92, 93). Tirotoksikoz hastalarında çürük insidansından artma kserestomi dişlerin erken sürmesi ve çenelerde yaygın osteoporoz görülebilir (8).

2.2.4.1. Subklinik Hipertiroidizm

Subklinik hipertiroidizm plazmada serbest T4 ve T3 normal düzeyde ancak TSH düzeyinin düşük olması durumudur (94). Subklinik hipertiroidizm genellikle endojen kaynaklıdır. Sıklıkla multinodüler guatrli yaşlı hastalarda veya Graves hastalığı olanlarda görülür. Eksojen olarak ise tiroid hormonu tedavisine bağlı olarak oluşabilir (30). Subklinik hipertiroidizm ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) veya kırık riski arasındaki ilişki araştırılmıştır (95). Çalışmalar heterojen sonuçlar verse de özellikle menopoz sonrası kadınlarda kemik döngüsünde artış, KMY'de azalma ve kırık riskinde artış olduğunu göstermiştir (96). Belirgin olmasa da kemik yoğunluğunun azalmasına neden olduğu osteoporoz için bir risk faktörü olduğu görülmüştür (29). Subklinik hipertiroidi olan postmenopozal kadınlar, Metimazol ile tedavi edildiğinde tedavi edilmeyen kadınlara göre daha yüksek distal önkol kemik yoğunluğuna sahip olduğu görülmüştür (97).

2.3. Hipotiroidi

2.3.1. Tanım

Hipotiroidi çeşitli nedenlere bağlı olarak tiroid bezinin fonksiyonlarının ve tiroid hormonlarının azalması olarak tanımlanmaktadır (9). Hipotiroidizm metabolik olaylarda genel bir yavaşlama ile karakterizedir. Hastalığın yerine göre primer, sekonder, tersiyer hipotiroidi hastalıkları olabilir (3). Aşikar hipotiroidizm sıklığı % 0.1-2 arasında görülürken,

subklinik hipotiroidizm erişkinlerde % 4-10 arasında izlenmektedir. Bu oran yaşlı kadınlarda daha fazladır. TSH düzeyleri erkeklerde yaşa göre değişmezken, 45 yaşından sonra kadınlarda belirgin şekilde artmıştır. Guatr, kadınlarda erkeklere göre dört kat daha fazla izlenmektedir (98).

2.3.2. Etiyoloji

Hipotiroidi tanısı konulan her olguda, hipotiroidinin nedeni mutlaka belirlenmelidir. Hipotiroidizm, hipotalamik-hipofiz-tiroid yolunun herhangi bir yerindeki bir problemden kaynaklanabilir. İyot eksikliği, otoimmün tiroid hastalığı, ilaç kullanımı gibi nedenleri mevcuttur (3).

2.3.2.1. Primer Hipotiroidizm

Primer hipotiroidizm tiroid bezine ait faktörler nedeniyle tiroid hormonlarının tiroid bezinden salınımının azalmasıdır. T3 ve T4 salınımının azalması bu hormonların plazma düzeylerinin düşmesine yol açar. Azalan plazma konsantrasyonu TSH salgısının artmasına neden olur (99). İki çeşidi vardır.

Aşkar hipotiroidizm serbest T4 konsantrasyonunun düşük TSH konsantrasyonunun ise artmış olmasıdır. Bu hastalar hipotiroidizm semptomlarını genellikle gösterirler.

Subklinik hipotiroidizmde serbest T4 konsantrasyonu normal düzeyde iken TSH konsantrasyonu artmıştır. Bu hastalarda hipotiroidizm semptomları ve bulguları çok azdır (100).

Hashimoto tiroiditi iyot eksikliği bulunmayan bölgelerde hipotiroidinin en sık nedenidir. Tiroid dokusunun hücre ve antikor aracılı yıkımına neden olur. Tiroidal peroksidaz antikor (TPO) etkisi ile tiroid bezine yaygın lenfositik infiltrasyonu gerçekleştirir (101). Genetik kökeni olan immün sistemdeki T supresör lenfositlerdeki bozukluk sonucu tiroid bezi tahrip olur. Sitotoksik T hücreleri, tiroid hücrelerini doğrudan yok edebilir (102). Hashimoto tiroiditinin erken döneminde bez büyük sert lastik kıvamında ve nodüledir hastalık ilerledikçe bez küçülür atrofik ve fibrotik bir hale gelir. Hashimoto tiroiditinin olağan seyri, kademeli olarak tiroid fonksiyonlarının kaybolmasıdır (103). Hashimoto tiroiditi kadınlarda ve yaşlandıkça daha yaygın görülmektedir. Ayrıca çocuklarda hipotiroidizmin en yaygın nedenidir (104). Görülme sıklığı farklı etnik gruplara göre değişmektedir. Turner sendromu ve Down sendromu olan hastalarda daha yüksek oranda

görülmektedir (105, 106). Hashimoto tiroiditi fazla iyot alımı ile ilişkilidir. Endemik guatr görülen bölgelerinde diyetle iyot alımı artarken, plazmada TPO konsantrasyonları artar. Fazla miktarda iyot hipotiroidiye neden olabilir (107). Selenyum eksikliği, çocukluk çağında aşırı kilo alımı ve obezitenin de Hashimoto tiroiditini arttırdığı görülmektedir(108, 109).

İyot 'un hem eksikliği hem de fazlalığı hipotiroidiye neden olabilir. İyot eksikliği, dünya çapında hipotiroidizmin en yaygın nedeni olmaya devam etmekte, ancak bazı bölgelerde iyotlu sofraya tuzu kullanımı ve diğer gıdalara iyot ilave edilmesi ile insidansı azaltılmaktadır (110). Fazla iyot alımı Wolff-Chaikoff etkisi ile geçici hipotiroidizme yol açabilir (111). Tiroid dokusu normal fizyolojide olan bireyler fazla iyot alımını tolere edebilir. Kronik otoimmün tiroiditi, kısmi tiroidektomi, radyoiyot tedavisi öyküsü gibi tiroid bezi dokusunun hasarlı olduğu hastalarda fazla iyot sonucu hipotiroidizm gelişebilir. Wolff-Chaikoff etkisi Graves hastalığında ameliyata öncesi veya tirotoksikoz tedavisinde kullanılabilir (112).

Radyoaktif iyot hipertiroidizm, iyot bağımlı tiroid kanserleri, tiroidektomi sonrası kalan tiroid dokularının ablasyonu gibi birçok tedavide kullanılmaktadır. Ancak bu tedavi ömür boyu tiroid replasmanı gerektiren hipotiroidizm oluşmasına neden olur (113). Tiroid kanseri dışında baş boyun kanserlerinde alınan radyoterapi sonucu hipotiroidizm gelişebilir. Etki doza bağlı olarak değişebilir ve birçok hastada aşırı hipotiroidizm gelişmeden önce birkaç yıl boyunca subklinik hipotiroidizm görülebilmektedir (114).

Total tiroidektomi sonrası iki ile dört hafta sonra hipotiroidizm gelişir subtotal tiroidektomi sonrası ise süreç daha değişken olabilir. Hastaların çoğunda ilk yılda hipotiroidizm gelişir (115).

Hipertiroidizm tedavisinde kullanılan tiroid salgılanmasını azaltmak amacıyla verilen metimazol ve propiltiyourasil gibi ilaçlar hipotiroidiye neden olabilir. Etyonamid de tüberküloz tedavisinde kullanılan metimazole yapı olarak benzeyen bir ilaçtır. Hipotiroidizme ender de olsa neden olabilir (116). Tirozin kinaz inhibitörü kullanan hastaların % 36 ila % 71'inde hipotiroidizm geliştiği gösterilmiştir (117). Polybrominated diphenyl ethers gibi bazı çevresel toksinler ve kontaminantlara maruz kalmak hipotiroidizm riskinin yükseltebilmektedir (118).

Hemokromatoz, lenfoma, sarkoidoz ve Riedel tiroiditi gibi infiltratif hastalıklar da hipotiroidizmin nadir etkenleridir (119–122). Pneumocystis jiroveci gibi patojenlerle

enfeksiyonlarında, bezin kadar görmesi yetersiz tiroid hormonu üretimine neden olabilir (122) .

Bebeklerde ve çocuklarda görülen Konjenital hipotiroidizmin en yaygın nedenleri tiroid agenezisi ve disgenezidir (123). Mental retardasyonun önemli nedenlerindendir. Kız çocuklarında erkeklere oranla daha fazla izlenmektedir. Olguların çoğu sporadiktir. T4 sentezinde doğuştan gelen bir bozukluk mevcuttur (103).

Hipotiroidizm, çeşitli tiroidit tiplerinin seyri sırasında geçici olarak ortaya çıkar. Tiroiditte tiroidin enflamatuvar yıkımı, ilk etapta bezden tiroid hormonunun salınmasıyla geçici tirotoksikoza yol açar. Hormon depoları tükendiğinde, enfeksiyon azalınca kadar geçici bir hipotiroidi aşaması izlenir (124).

2.3.2.2. Sekonder Hipotiroidizm ve Tersiyer Hipertiroidizm

Hipotiroidizm TSH'nin yetersiz salınımı sonucu gelişirse sekonder hipotiroidi, hipotalamik TRH salgısında eksiklik sonucu gelişirse tersiyer hipotiroidi olarak adlandırılır. Ancak pratikte sekonder ve tersiyer hipotiroidi ayrımı kolay olmadığından genel olarak santral hipotiroidizm olarak değerlendirmek daha uygundur. Santral hipotiroidizm, toplumda 20 000 - 80 000 de birden az görülmektedir Hipotiroidili hastaların yüzde 1'inden azı santral hipotiroidizm kaynaklıdır (125).

Hipofizier (sekonder) hipotiroidizmde hipofiz bezinde fonksiyon gören tirotropların sayısında azalma ile nicel TSH sekresyonunda azalma gelişir (103). Sekonder hipotiroidizm, genellikle hipofiz tümörü gibi hipofiz bezindeki herhangi bir sorundan kaynaklanabilir. Santral hipotiroidizmi olan hastalarda sıklıkla başka hipofiz hormonu eksikliği vardır. Merkezi hipotiroidizmin klinik belirtileri, primer hipotiroidizminkine benzer, genellikle daha hafiftir (126) .

Tersiyer (üçüncül) hipotiroidizm, hipotalamusa zarar veren veya hipotalamik-hipofiz portal kan akışını engelleyen ve böylelikle TRH'nin hipofize verilmesini engelleyen herhangi bir bozukluktan kaynaklanabilir. Hipotalamik hasar, tümörler, travma, radyasyon tedavisi veya infiltratif hastalıklardan kaynaklanabilir. TSH eksikliği ve TRH eksikliği biyokimyasal testlerle ayırt edilemez ayrımın klinik açısından bir önemi yoktur (126).

2.3.3. Semptomlar ve Klinik Bulgular

Hipotiroidizm'in genel bulguları metabolizmanın yavaşlamasıdır. Yorgunluk, hareketlerde yavaşlama, konstipasyon, kilo alımı, bradikardi, ödem, unutkanlık gibi

anomalilere yol açar (10). Dokuların interstisyel boşluklarına glikozaminoglikanlar birikir. Glikozaminoglikanların birikmesi su ve sodyumun birikmesine neden olur. Bu durum gode bırakmayan yaygın şişlik, saç ve deride anomalilere, yüz ve dilin şişmesine ve ses kısıklığına yol açar. Miksödem şiddetli hipotiroidizmde ortaya çıkar. Kaba yüz görünümü oluşur.

Hipotiroidizmli hastalarda kan akışının azalması nedeniyle cilt soğuk ve soluktur. Ciltte kuruluk, pürüzlülük ve hiperkeratoz görülebilir. Terleme azalır, hiperpigmentasyon oluşur. Saçlar kalın, saç dökülmesi yaygın ve tırnaklar kırılmalıdır (61).

Hipotiroidizmde görülen metabolizma hızının düşmesi kalp atım hızı, kalp debisi ve kontraktilitedeki azalmaya neden olur. Periferik vasküler direncin artması nedeniyle hipertansiyon görülebilir. Miksoödem sonucu hiperkolesterolemi ve yağ asidi mobilizasyonu bozulur ve ateroskleroz risk faktörleri oluşur. Azalmış kalp debisi, egzersiz kapasitesinin azalmasına ve egzersiz sırasında nefes darlığına sebep olur. Hastalarda hiperkapni ve hipoksi görülür (127).

Bağırsak hareketliliğinin azalması, hipotiroidizmli hastaların en yaygın semptomlardan biridir. Bu durum kabızlığa neden olur (128). Hipotiroidizmi olan kadınlarda adet gecikmesine veya fazla ve uzun süreli kanamaya neden olabilir. Bu adet düzensizlikleri doğurganlığın azalmasına neden olur (129). Hipotiroidili erkeklerde libido azalması, erektil disfonksiyon ve gecikmiş ejakülasyon görülür. Serum serbest testosteron konsantrasyonları düşük bulunmaktadır (130).

Tiroid nörolojik gelişim için önemli rol oynar. Hipotiroidizmde mental retardasyon görülür. Myelizasyon bozulur, sinapslar anormal gelişir. Yetişkinlerde metal durum yavaşlar unutkanlık ve işitme azlığı görülür. Derin tendon refleksleri yavaşlar, miksoödeme bağlı karpal tünel sendromu gibi nöropatiler görülür (103). Kas fonksiyon bozuklukları, gecikmeli kasılma ve gevşeme, kas gücünde azalma, ağrı, kramp ve myaljiler görülebilmektedir. Miksödemde izole kas atrofisi vakaları bildirilmiştir. Serum kreatin kinaz sıklıkla yükselir (131).

Hipotiroidizmli hastalarda kırmızı kan hücresi üretiminde azalma ve normokrom, normokromik anemi vardır. Bu durum dokulara oksijen dağılımının azalmasına yol açar. Hipotiroidide görülen çeşitli hormonal dengesizlik ve emilim bozukluğu sonucu ortaya çıkan menorajiye bağlı mikrositik anemi de ortaya çıkabilir. Hipotiroidizmi olan hastalarda normalden 20 kat daha sık pernisiyoz anemi ortaya çıkar (132).

2.3.4. Hipotiroidinin Kemik Üzerine Etkisi

Hipotiroidinin genel belirti ve bulguları hipertroidinin tam tersi olarak görülmektedir. Ancak kemik metabolizmasında direk ters bir ilişki yoktur. Normal kemik yoğunluğuna rağmen hipotiroidide kırık riski artmıştır Hipotiroidili premenapozal hastalarda kemik döngüsü hipotiroidizm ile yavaşlamaktadır (133). Hipotiroidili erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda kemik yoğunluğunda artış olduğu görülmekte ancak kemiğin kalitesi düşük olduğundan kırık riski artmıştır. Hipotiroidili hastalarda levotiroksin ile replasman tedavisi, tedavi başlangıcından sonra KMY’nda azalmaya yol açabilmektedir (11).

Çocukluk çağında boy kısalığının en önemli nedenlerinden biri hipotiroidizmdir. Büyüme hormonu sentezi için tiroid hormonu gereklidir. Kemik büyümesi yavaşlamıştır Epifizlerin ve kafatası suturlarının kapanmasında gecikmeye neden olur. Ağır vakalarda doğum sonrası büyüme durması, iskelet displazisine neden olabilmektedir (6).

Konjenital hipotiroidili çocuklarda kemik mineral yoğunluğunun daha az olduğu görülmüştür (134). Dişlerde gecikmiş sürme, makroglossi, kısa kökler ve lamina durada incelmeye görülür. Maksilla mandibulaya göre göreceli olarak küçüktür (mikrognati superior). Periodontitis ve hipotiroidizm arasında da pozitif bir ilişki olduğu görülmüştür (12).

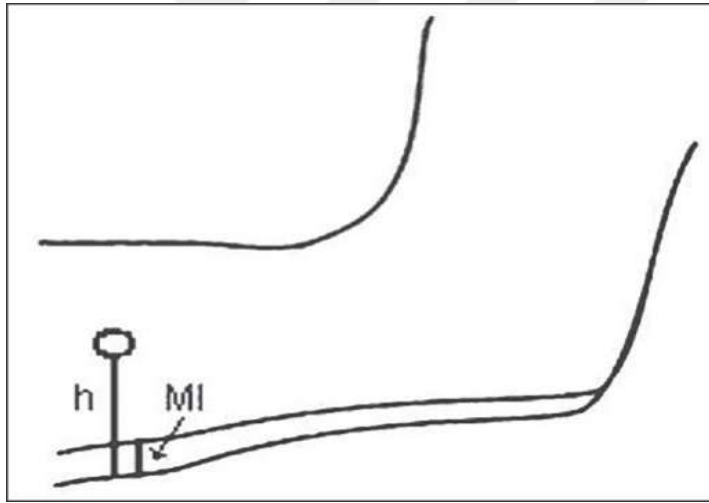
2.4. Radyomorfometrik İndeksler

Dental panoramik radyografiler, mevcut diş yapısını, temporomandibular eklemi, çene kemiklerini ve ilgili yapıları inceleme konusunda uzun bir geçmişe sahiptir. Son klinik çalışmalarda osteoporotik hastaların veya düşük KMY’na sahip hastaların diş hekimleri tarafından tanımlanmasında ve değerlendirilmesinde kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir. Panoramik radyografilerde mandibular kemiğin radyomorfometrik ölçümleri yapılabilmektedir. Radyomorfometrik indeksler, radyografik olarak kortikal kemiğin trabeküler kemikten daha iyi görüntülenebilmesinden dolayı, daha çok kortikal kemik ölçümlerine dayanır (135). Mental foramen üstünde kalan alveolar kemikte rezorpsiyon olmaktadır ancak, mandibulanın alt sınırı ile mental foramen arasındaki mesafenin sabit olduğu düşünülmektedir. Mandibular kemikte birçok çiğneme kasının origo ve insertio bölgeleri bulunmaktadır. Yalnız mental bölgede ana çiğneme kaslarının origo ve insertio bölgeleri bulunmaz bu nedenle çalışmaların çoğu mental bölgede gerçekleştirilmektedir (136). Panoramik radyograflarda ölçülen mental indeks (MI), mandibular kortikal indeks

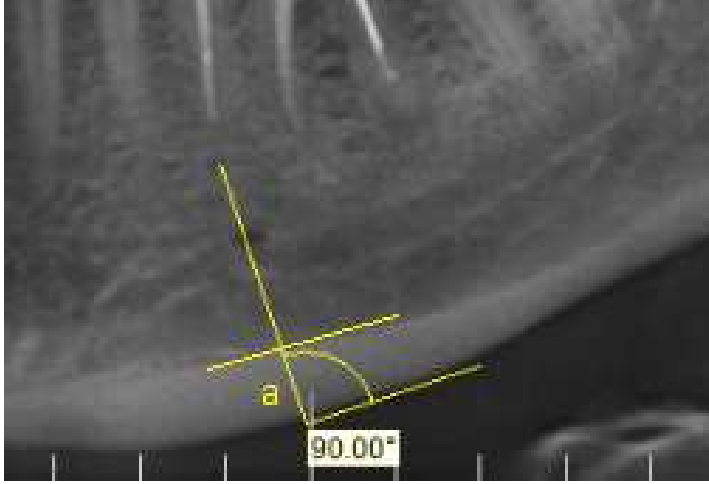
(MKI) ve panoramik mandibular indeks (PMI), genel iskelet ve osteoporoz riski ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir (137).

2.4.1. Mental İndeks

Mental indeks veya mandibular kortikal kalınlık olarak da adlandırılır. Ledgerton ve Ark'ları tarafından belirtilen yönteme göre radyografi üzerinde mental foramen belirlenir. Mandibulanın alt sınırına ve mandibular kortikal tabakanın üst sınırına teğet olacak şekilde paralel iki doğrular çizilir. Mental foramen merkezi ve mandibulanın alt sınırının teğetine dik bir çizgi indirilir. Bu çizgi üzerinde kemik kortikal tabakasına ait iki paralel çizginin arasında kalan uzunluk mental indekstir. Bu indeks foramen mentalenin altında kalan kortikal genişliğe eşdeğerdir (138).



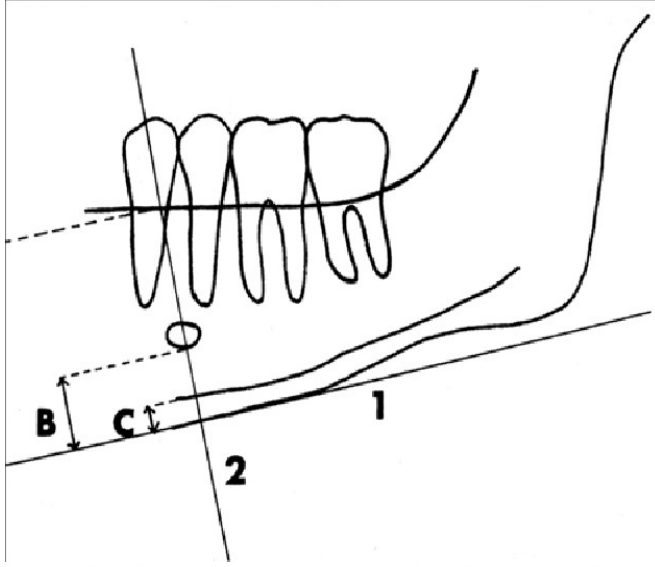
Resim 1. Mental indeks (Waghray S'den, 139)



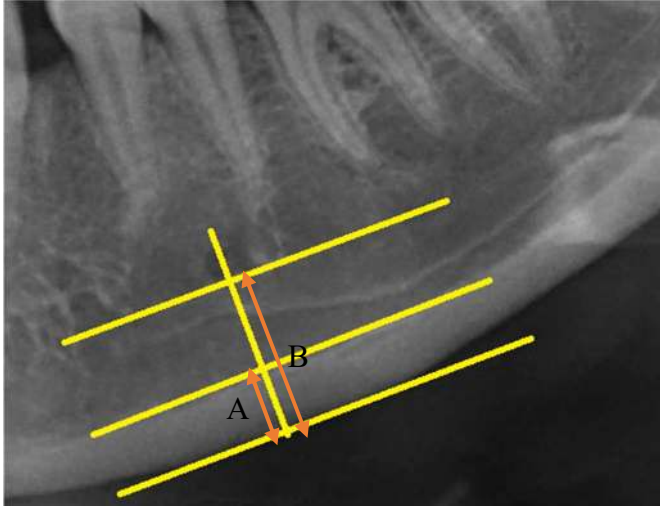
Resim 2. Mental indeks

2.4.3. Panoramik Mandibular İndeks

Benson ve ark. tarafından bulunan panoramik radyografide uygulanan bir indekstir. Mandibulanın premolar bölgesinin alt sınırına teğet olacak şekilde bir doğru çizilir. Mental foramenin üzerinden geçen bir doğru ile bu teğete dik indirilir. Mandibular korteks kalınlığının, mental foramen ve alt mandibular korteks arasındaki uzaklığa olan oranının alınmasına panoramik mandibular indeks denir. Süperior ve inferior olarak ikiye ayrılır. Lokal kemik kaybının net bir göstergesi olduğu görülmüştür. PMI değerlerini ölçen araştırmalar, değerlerin yaşla birlikte azaldığını, beyaz ırkta siyah ırka göre kadınlarda erkeklere göre daha küçük olduğu görülmüştür. Osteoporozlu kadın hastalarda sağlıklı kadınlara göre daha az olduğu bulunmuştur (140).



Resim 3. Panoramik mandibular indeks C/B (Marandi S'den, 143)



Resim 4. Panoramik mandibular indeks A/B

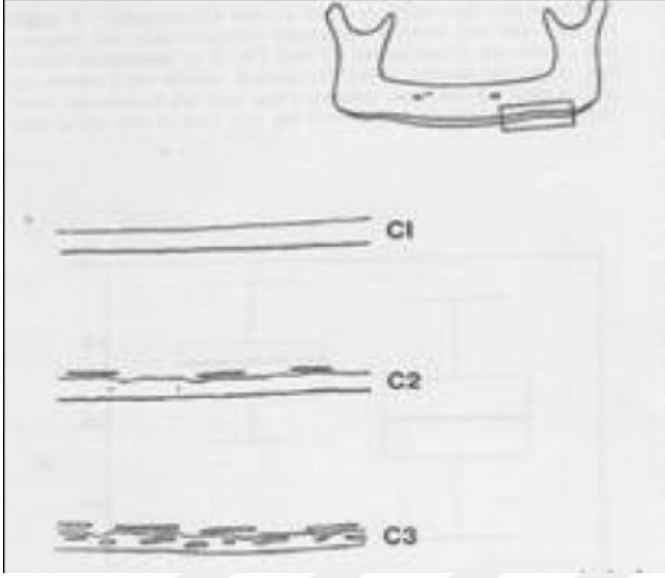
2.4.2. Mandibular Kortikal İndeks

Mandibular kortikal indeks (MKI), Klemetti arkadaşları tarafından bulunan bu sınıflama, panoramik radyografilerde mandibula kortikal yapısının incelenmesi şeklindedir. Kolay uygulanabilir ancak elde edilen veriler subjektiftir. Çift taraflı mental foramenin distali incelenerek kortika değerlendirilir. Buna göre;

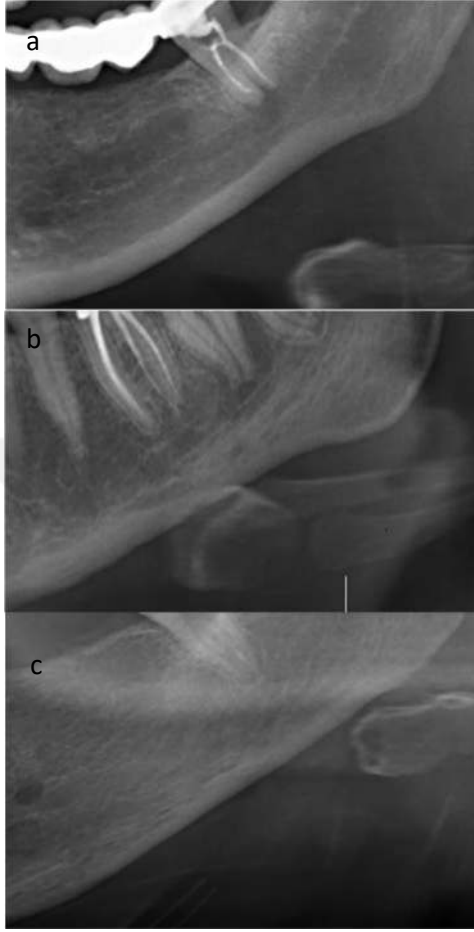
C1: Korteksin endosteal marjınları net düzgün ve keskindir.

C2: Endosteal marjınlar yarım ay şeklinde defektler göstermektedir (lakunar rezorpsiyon) ve/veya bir veya iki tarafta endosteal kortikal artıklar bulunmaktadır.

C3: Kortikal tabaka açıkça poröz yapılıdır (142).



Resim 5. Mandibular kortikal indeks (Vijay G'den, 141)



Resim 6. Mandibular kortikal indeks

(a) C1 **(b)** C2 **(c)** C3

2.5. Fraktal Boyut Analizi

Fraktal geometri terimi birbiri ile ilişkisi bulunmayan dağınık noktalar, yüzeyler ve standart geometride benzeri bulunmayan amorf yapıları tanımlamak için kullanılmaktadır. Düzensiz ayrıntılar ya da desenler giderek küçülen ölçeklerde yinelenir ve tümüyle soyut nesnelerde bu olay sonsuza kadar sürebilir; tam tersi olarak da her parçanın her bir parçası büyütüldüğünde yine cismin bütününe benzer (144). Medikal alanda radyografik görüntüler üzerinde uygulanan fraktal boyut analizi ise, trabeküler kemikte meydana gelen değişiklikleri değerlendirebilen dijital matematiksel görüntü analizi yöntemlerindendir. Fraktal boyut analizi karmaşık şekillerin numaralandırılarak değerlendirilmesini sağlar

(145). Diş Hekimliğinde radyografik görüntüler üzerinde fraktal boyut analizi, çoğunlukla kutu sayma yöntemine göre uygulanmaktadır (146–148).

1990’lardan beri radyolojide glandüler dokuların değerlendirilmesinde neoplastik dokuların ve kalsifikasyonların belirlenmesinde fraktal boyut analizi kullanılmaktadır. Fraktal boyut analizi bize yapının normalden ne kadar değiştiğini göstererek tanıya yardımcı olmaktadır. Trabeküler kemiğin yapısı kompleks bir geometriye sahiptir. Trabeküler kemik yüksek bir metabolik aktiviteye sahiptir bu nedenle kemik yapısındaki değişiklikleri belirlemede kullanılabilmektedir. Fraktal boyut analizi iki boyutlu radyografilerde gri tonlarını en yakın siyah veya beyaza indirgeyerek trabeküllerin ve arasındaki kemik iliği boşluklarının dizilimini gösterir. Diş hekimliğinde implant cerrahisi sonrası osteointegrasyonun değerlendirilmesi, apikal lezyonlu dişlerde kanal tedavisini takiben iyileşmenin değerlendirilmesi, çeşitli sistemik hastalıkların çene kemiklerine etkisinin değerlendirilmesi ve çürük tayini gibi birçok alanda kullanılabilmektedir (8). Bu tür uygulamalardaki analiz aşamaları şöyledir

İlgili alan (region of interest, ROI) seçilir. Her görüntüde standart büyüklükte olacak şekilde ayarlanır. Görüntü 8 bit gri değerine çevrilir

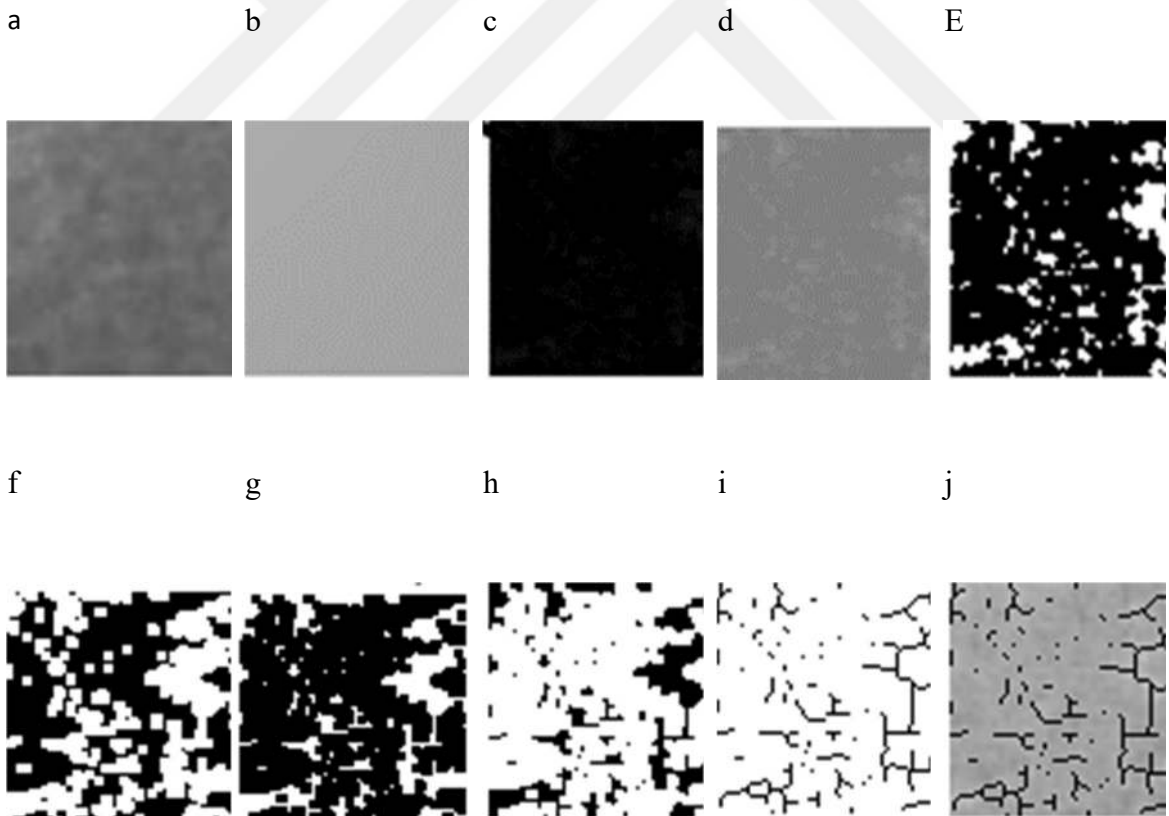


Resim 7. Retromolar bölgede seçilen ROI

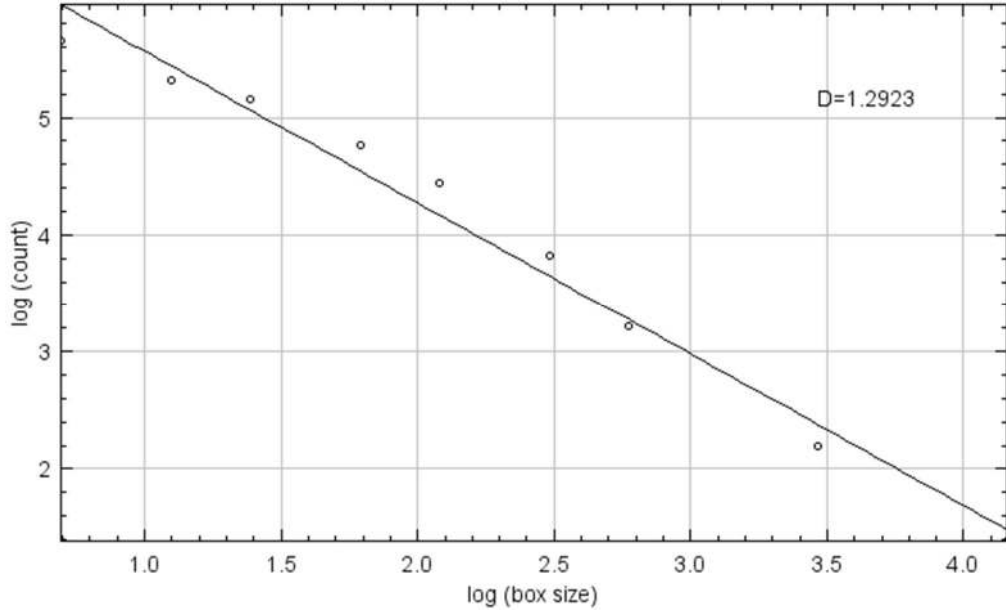
Seçilen ilgili alan duplike edilir. Duplike edilen görüntü, Gauss filtresi ile bulanıklaştırılır (sigma değeri 35). Bu işlem ile objenin kalınlık farkları, yumuşak dokuların varlığı nedeniyle filtrasyon sonucu oluşan densite değişiklikleri ortadan kaldırılır. Ortaya

ıkan bulanık görüntü daha sonra orijinal görüntüden çıkarılır ve 128 gri piksel her piksele ilave edilir.

Buradaki amaç trabekül ve kemik iliğinin parlaklık farklarını yansıtan bir görüntü oluşturmaaktır. Daha sonra görüntü binarize edilir 128 parlaklık eşik değeri eklenir. Kemik iliği ve trabekülleri temsil eden siyah ve beyaz alanlar elde edilmiş olur. Gürültüyü azaltmak için görüntü aşındırılır (erozyon). Kalan yapıların belirgin hale gelmesi için genişletilir (dilatasyon). Görüntünün tersine çevrilmesi ile trabeküler kemiği temsil eden alanlar beyazdan siyaha, kemik iliği boşluklarını temsil eden alanlar siyahtan beyaza çevrilir. Daha sonra, iskeletleştirilmiş görüntü ile ilgili kemik yapısının tek bir piksel çizgisini göstermesi sağlanır. Elde edilen bu görüntü üzerinde yazılım yardımı ile kutu sayma yöntemi kullanılarak fraktal boyutlar hesaplanır (146).



k



Resim 8. Fraktal boyut analizinin aşamaları

(a) ilgili alının seçilmesi (ROI) (b) 35 piksel çapındaki Gaussian filtresi kullanılarak bulanıklaştırılan görüntü (c) subtraktion (d) görüntüye 128 piksel eklenmesi (e) 128 parlaklık eşik değeri ile görüntünün siyah-beyaz hale getirilmesi (f) erode (g) dilate (h) invert (i) iskeletleştirme (j) orijinal trabekülleri göstermek için i resmine a resminin eklenmesi (k) sonuç tablosu

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma 2020 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma için gerekli olan etik kurul onayı Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan alındı. (Ek 1)

3.1. Hasta seçimi

Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'na 2012-2020 tarihleri arasında rutin dental muayene olmak için başvuran ve çeşitli nedenlerle panoramik radyografi çekimi yapılmış olan hastaların kayıtları incelenerek hipertiroidi ve hipotiroidi varlığı açısından sorgulandı. Daha sonra belirlenen hastaların medikal kayıtları incelendi. TSH için normal değerlerin sınırlarını 0.35-4.5 mU/mL arasında vermektedir. Fakat genç yetişkin, orta yaş birey için normal TSH sınırları 0.5-2.5 mU/L arasındadır. Yaşla TSH fizyolojik olarak yükselir hipotiroidi tanısı konulması için olması gereken değerler yaşla değişir. 20-29 yaş arasında TSH üst sınırı 3.5 mU/mL, 50-70 yaş arası 4.5 mU/mL, 80 yaş üzeri 7.5 mU/mL'dir. Bu değerlerin üstü hipotiroidi olarak tanı alır. Aşıkâr hipertiroidi tanısı baskılı TSH ($<0,1$ mU/L), yüksek sT4 ve/veya sT3 ile konur. Subklinik hipertiroidide baskılanmış TSH ($<0,4$ mU/mL) ile normal sT3 ve sT4, aşıkâr hipertiroidide ise baskılanmış TSH, yüksek sT4 ve/veya sT3 vardır. Hipotiroidi ilaç kullanımı ile klinik ve biyokimyasal değerlerin değişkenlik göstermesi nedeniyle hipertiroidi ve hipotiroidi sınıflaması üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli bir hekimin önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi. 18-60 yaş aralığında 29 hipertiroidi 60 hipotiroidi 55 sağlıklı kadının panoramik radyografileri değerlendirildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekildedir.

- 18-60 yaş arası birey olması

- Hipertiroidizm ya da hipotiroidizm hariç sistemik açıdan kemik döngüsünü etkileyecek bir hastalığı bulunmaması
- Foramen mentalenin sınırlarının tam olarak izlenebildiği, kortikal kemiğin alt ve üst sınırlarının net olarak görüldüğü, ölçülecek sahalarda artefakt bulunmayan, mandibula sınırlarının açıkça takip edilebilir olduğu radyograflerin olması

3.2. Radyografik Görüntülerin Elde Edilmesi

Gruplara ait tüm hastaların radyografik görüntüleri iki panoramik cihaz (Kodak 9000 Extraoral Imaging System, Carestream Health, Inc, US ve Sirona Orthophos XG3, Dr. med. Dent. Paul Rau, Edenkoben, DEU) ile elde edildi.

Kodak 9000 Extraoral Imaging System röntgen cihazı için voltaj 70 kVp, akım 10 mA, ışınlama süresi 14,3 sn., fokal spot büyüklüğü 0.5 mm, total filtrasyon 2.5 mm, magnifikasyon değeri 1.27, gri skala 14 bit değerindedir.

Sirona Orthophos XG3 Panoramik röntgen cihazı için voltaj 64 kVp, akım 8 mA, ışınlama süresi 14,1 sn, fokal spot büyüklüğü 0.5 mm, total filtrasyon 2.5 mm, magnifikasyon değeri 1.25, gri skala 14 bit değerindedir.

Çene desteği ve ısırma çubuğu kullanılarak hastanın anteroposterior yöndeki pozisyonu ayarlandı. Isırma çubuğu üzerindeki çentik, alt-üst kesici dişlerin insizal kenarları arasına gelecek şekilde hastaya ısırtıldı. Çekim esnasında hastaların Frankfurt horizontal düzlemi yere paralel ve sagittal düzlemi yere dik olacak şekilde, servikal vertebraların mandibula ön gövdesine süperpoze olmasını önlemek için hastalar ski pozisyonunun uygun olarak pozisyonlandırıldı. Hastaya dilini damağına değdirmesi ve dudaklarını kapatması söylendi.

3.3. Radyomorfometrik Analizler

Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının kortikal kemik değerlendirmeleri için mental indeks, mandibular kortikal indeks ve panoramik mandibular indeks kullanıldı. Mandibular kortikal indeks, panoramik mandibular indeks, mental indeks ve fraktal boyut analizi hesaplamaları için NIH görüntü analiz programından (Image J, 1.53 e versiyon, National Institutes of Health, Bethesda, MD) yararlanıldı. Analizler sağ ve sol çene için ayrı

ayrı hesaplanarak ortalaması alındı. Tüm analiz işlemleri aynı kişisel bilgisayarda ve aynı kişi tarafından gerçekleştirildi.

3.3.1. Mental İndeks

Ledgerton ve Ark'ları tarafından belirtilen yöntemle göre radyografi üzerinde mental foramen belirlendi.

Mandibulanın alt sınırına teğet ve mandibular kortikal tabakanın üst sınırına paralel iki doğru çizildi. Mental foramen merkezi ile mandibulanın alt sınırından geçecek şekilde teğete dik indirildi. Bu çizgi üzerinde kortikal tabakanın üst ve alt sınırına ait iki paralel çizginin arasında kalan mesafe ölçüldü (138).

3.3.2. Panoramik Mandibular İndeks

Benson ve ark. tarafından kullanılan yöntemle göre mandibulanın premolar bölgesinin alt sınırına teğet olacak şekilde bir doğru çizildi. Mental foramenin orta noktasından geçen bir doğru bu teğete dik olarak indirildi. Daha sonra mental foramenin inferior sınırı ile mandibulanın korteksin alt sınırı arası mesafe ölçüldü. Son aşama olarak, mandibular korteks kalınlığı ile, mental foramenin inferiorunun sınırı mandibular korteksin alt sınırı arasındaki uzaklığa olan oranının hesaplanması yoluyla panaormik mandibular indeks inferior (PMII) hesaplanmış oldu (140).

3.3.2. Mandibular Kortikal İndeks

Klemetti arkadaşları tarafından bulunan bu sınıflama panoramik radyografi ile mandibula alt sınırının kortikal yapısının incelendi.

C1: Korteksin endosteal marjinleri net düzgün ve keskindir.

C2: Endosteal marjinler yarım ay şeklinde defektler göstermektedir (lakunar rezorpsiyon) ve/veya bir veya iki tarafta endosteal kortikal artıklar bulunmaktadır.

C3: Kortikal tabaka açıkça poröz yapılıdır (142).

3.4. Fraktal Boyut Analizi

Trabeküler kemiğin strüktürel farklılıklarının değerlendirilmesi için fraktal boyut analizi uygulandı. White ve Rudolph'un çalışmalarında yararlandığı kutu sayma yöntemi (box counting metodu) kullanılarak fraktal boyut analiz (FBY) işlemleri gerçekleştirildi. Her bir panoramik görüntüde retromolar bölgelerde sağ ve solda olmak üzere ve her bir görüntü için standart büyüklükte olacak şekilde 50*50 piksel boyutunda seçili alan belirlendi. Seçili alan duplike edildi. Duplike edilen görüntü, Gauss filtresi ile sigma değeri 35 değerinde bulanıklaştırıldı. Ortaya çıkan bulanık görüntü daha sonra orijinal görüntüden çıkarılıp, 128 gri piksel her piksele ilave edildi. 128 parlaklık eşik değeri eklenmiş oldu. Daha sonra görüntü binarize edildi. Gürültüyü azaltmak için görüntü aşındırıldı (erozyon). Kalan yapıların belirgin hale gelmesi için genişletildi (dilataşyon). Görüntü tersine çevrildi ve iskeletleştirildi. Elde edilen bu görüntü üzerinde kutu sayma yöntemi kullanılarak fraktal boyutlar hesaplandı (146).

3.5. İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İkili gruplara göre normal dağılan nicel verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız iki örnek t testi kullanıldı. Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama $\pm$ s. sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde kategorik veriler frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 18-60 yaşları arasında değişen hipertiroidi hastalığına sahip 29, hipotiroidi hastalığına sahip 60 ve herhangi bir hastalığı bulunmayan sağlıklı 55 kadın hastanın panoramik radyografileri incelendi. Panoramik filmler üzerinde MI, PMII, MKI ve FBY yapıldı.

Gruplara göre kadınların yaş gruplarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0,001$) (tablo 2). Kontrol grubunun yaş ortancası 31.00 iken hipotiroidi grubunun ortancası 42.50 olarak elde edilmiştir.

Tablo 2. Kontrol ve hipotiroidi gruplarına göre yaşın karşılaştırılması

Kontrol		Hipotiroidi		Test istatistiği	p
Ort. $\pm$ S. Sapma	Ort. (min. -maks.)	Ort. $\pm$ S. Sapma	Ort. (min. -maks.)		
32,25 $\pm$ 10,72	31,00 (19,00- 58,00)	42,75 $\pm$ 8,65	42,50 (25,00- 60,00)	U=740,5	<0,001

U: Mann-Whitney U test istatistiği

Gruplara göre kadınların yaş gruplarının dağılımları kontrol ve hipertiroidi gruplarına göre yaş ortanca değerleri farklılık göstermemektedir ($p=0,230$) (tablo 3). Kontrol grubunun yaş ortancası 31.00 iken hipertiroidi grubunun ortancası 36.00 olarak elde edilmiştir

Tablo 3. Kontrol ve hipertiroidi gruplarına göre yaşın karşılaştırılması

Kontrol		Hipertiroidi		Test istatistiği	p
Ort. $\pm$ S. Sapma	Ort. (min. -maks.)	Ort. $\pm$ S. Sapma	Ort. (min. -maks.)		
32,25 $\pm$ 10,72	31,00 (19,00- 58,00)	35,69 $\pm$ 12,16	36,00 (18,00- 57,00)	U=670,0	0,230

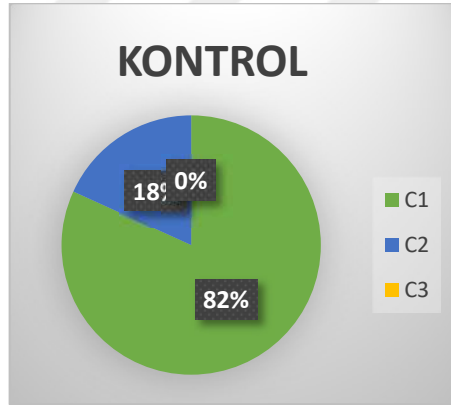
U: Mann-Whitney U test istatistiği

Radyomorfometrik indekslere bakıldığında gruplara göre kadınların MKI'nın dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0,001$) (tablo 4). Kontrol grubunun %81.8'inin, hipotiroidi grubunun %53.3'ünün ve hipertiroidi grubunun %58.6'sının kortikal indeksi korteksin endosteal marjınları net düzgün ve keskin olarak (C1) elde edilmiş, kontrol grubunun %18.2'sinin, hipotiroidi grubunun %41.7'sinin ve hipertiroidi grubunun %31'inin kortikal indeksi endosteal marjınlar yarım ay şeklinde defektler göstermekte (C2) ve hipotiroidi grubunun %5'inin, hipertiroidi grubunun % 10.3'nün kortikal tabaka açıkça poröz yapıları (C3) görülürken kontrol grubunda bu sınıf görülmemiştir.

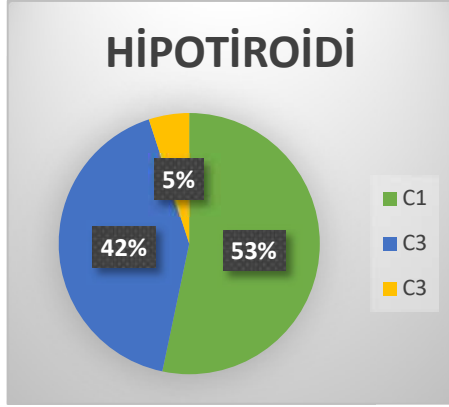
Tablo 4. Gruplara göre mandibular kortikal indeksin karşılaştırılması

	Kontrol	Hipotiroid	Hipertiroid	Toplam	Test istatistiği	P
MKI						
C1	45(81,8) ^a	32 (53,3) ^b	17 (58,6) ^{ab}	94 (65,3)	$\chi^2=14,04$	0,007
C2	10(18,2) ^a	25 (41,7) ^b	9 (31) ^{ab}	44 (30,6)		
C3	0 (0) ^a	3 (5) ^{ab}	3 (10,3) ^b	6 (4,2)		

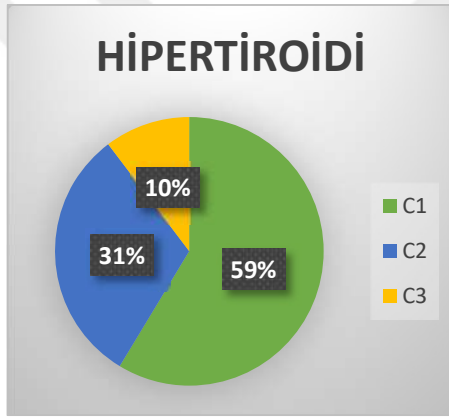
t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, parantez içi değerler % göstermektedir.



Şekil 1. Kontrol grubunda mandibular kortikal indeksin yüzdesel dağılımı



Şekil 2. Hipotiroidi grubunda mandibular kortikal indeksin yüzdesel dağılımı



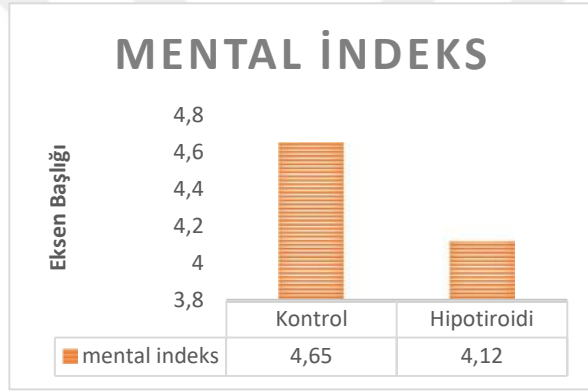
Şekil 3. Hipertiroidi grubunda mandibular kortikal indeksin yüzdesel dağılımı

Kontrol ve hipotiroidi gruplarına göre kadınların MI ortalama değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0,001$) (Tablo 5). Kontrol grubunun ortalaması 4.65 iken hipotiroidi grubunun ortalaması 4.12 olarak elde edilmiştir. Kontrol ve hipotiroidi gruplarına göre kadınların PMI değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0,001$) (Tablo 5). Kontrol grubunun ortalaması 0.47 iken hipotiroidi grubunun ortalaması 0.41 olarak elde edilmiştir. Kontrol ve hipotiroidi gruplarına göre FBY'nin ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,254$) (Tablo 5). Kontrol grubunun ortalama 1.20 iken hipotiroidi grubunun ortalama 1.19 olarak elde edilmiştir.

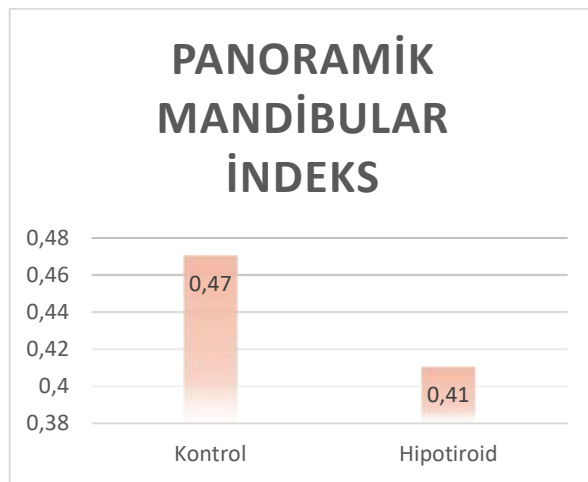
Tablo 5. Kontrol ve hipotiroidi gruplarına göre kadınların mental indeks, panoramik mandibular indeks ve fraktal boyut analizi değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol		Hipotiroidi		Test istatistiği	p
	Ort. $\pm$ S. Sapma	Ort. (min. -maks.)	Ort. $\pm$ S. Sapma	Ort. (min. -maks.)		
Mental İndeks Ort.	4,65 $\pm$ 0,51	4,61 (3,77- 6,34)	4,12 $\pm$ 0,62	4,12 (3,13- 6,14)	t=4,950	<0,001
Panoramik Mandibular İndeks	0,47 $\pm$ 0,07	0,46 (0,37- 0,65)	0,41 $\pm$ 0,06	0,41 (0,29- 0,59)	t=5,050	<0,001
Fraktal Boyut Analizi	1,20 $\pm$ 0,08	1,20 (1,01- 1,37)	1,19 $\pm$ 0,09	1,18 (1,04-1,53)	t=1,146	0,254

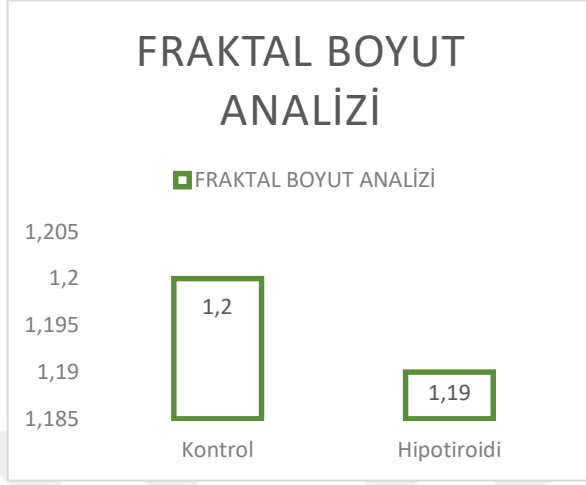
t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği



Şekil 4. Kontrol grubu ve hipotiroidi hastalarında ortalama mental indeks değerleri



Şekil 5. Kontrol grubu ve hipotiroidi hastalarında ortalama panoramik mandibular indeks değerleri



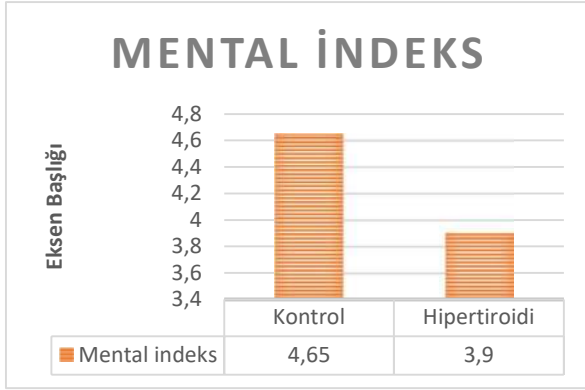
Şekil 6. Kontrol grubu ve hipotiroidi hastalarında ortalama fraktal boyut analizi değerleri

Kontrol ve hipertiroidi gruplarına göre kadınların MI ortalama değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0,001$) (Tablo 6). Kontrol grubunun ortalaması 4.65 iken hipertiroidi grubunun ortalaması 3.90 olarak elde edilmiştir. Kontrol ve hipertiroidi gruplarına göre kadınların PMI değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0,001$) (Tablo 6). Kontrol grubunun ortalaması 0.47 iken hipertiroidi grubunun ortalaması 0.39 olarak elde edilmiştir. Kontrol ve hipertiroidi gruplarına göre kadınların FBA'nın ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,075$) (Tablo 6).

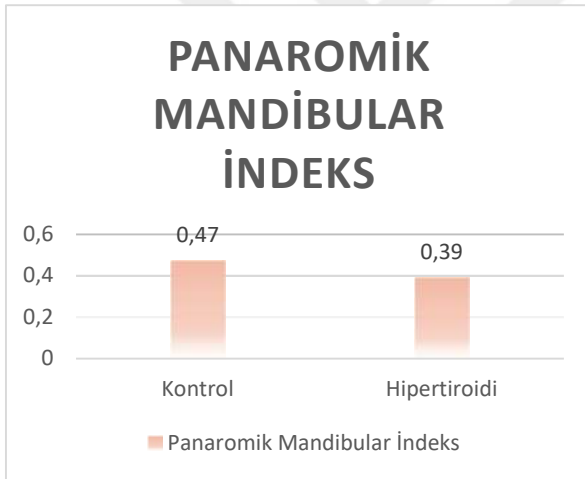
Tablo 6. Kontrol ve hipertiroidi gruplarına göre kadınların mental indeks, panoramik mandibular indeks ve fraktal boyut analizi değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol		Hipertiroidi		Test istatistiği	p
	Ort. $\pm$ S. Sapma	Ort. (min. -maks.)	Ort. $\pm$ S. Sapma	Ort. (min. -maks.)		
Mental İndeks Ort.	4,65 $\pm$ 0,51	4,61 (3,77- 6,34)	3,90 $\pm$ 0,59	3,91 (2,83- 5,23)	t=6,089	<0,001
Panoramik Mandibular İndeks	0,47 $\pm$ 0,07	0,46 (0,37- 0,65)	0,39 $\pm$ 0,07	0,39 (0,28- 0,56)	t=5,191	<0,001
Fraktal Analiz	1,20 $\pm$ 0,08	1,20 (1,01- 1,37)	1,17 $\pm$ 0,08	1,18 (1,02- 1,36)	t=1,806	0,075

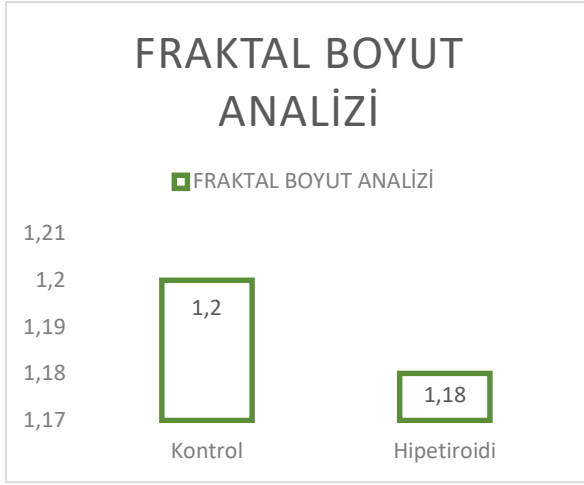
t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği



Şekil 7. Kontrol grubu ve hipertiroidi hastalarında ortalama mental indeks değerleri



Şekil 8. Kontrol grubu ve hipertiroidi hastalarında ortalama panoramik mandibular indeks değerleri



Şekil 9. Kontrol grubu ve hipertiroidi hastalarında ortalama fraktal boyut analizi değerleri

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu araştırmada hipertiroidi ve hipotiroidi hastalığına bağlı olarak mandibuladaki oluşabilecek morfolojik değişiklikler panoramik radyografik görüntüler üzerinde incelendi. Bu patolojilerin baş boyun bölgesi kemiklerine literatürde bilinen etkilerine küçük bir katkısı olması düşüncesiyle hipertiroidi ile hipotiroidi hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun panoramik radyografik görüntüleri üzerinde MI, PMI-İ, MKI ve FBA analizleri yoluyla çene kemikleri üzerindeki değişikliklerin incelenmesi planlandı. Sonuç olarak kontrol grubu ile hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının MI, PMI-İ karşılaştırılmış, hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının MI, PMI-İ değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Diğer gruplara göre kontrol grubunda C1'in yüzdesi anlamlı olarak yüksek görülürken, hipertiroidi ve hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre C2 ve C3 oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kontrol grubuna göre, hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının FBA ölçümlerinde farklılık bulunmamıştır.

Hasta seçimindeki kriterlere bakıldığında, TSH için normal değerlerin aralığı 0.35-4.5 mU/mL arasındadır. Yaşla TSH fizyolojik olarak yükselir hipotiroidi tanısı konulması için olması gereken değerler yaşla değişir. 20-29 yaş arasında TSH üst sınırı 3.5 mU/mL, 50-70 yaş arası 4.5 mU/mL, 80 yaş üzeri 7.5 mU/mL'dir. Bu değerlerin üstü hipotiroidi olarak tanı alır. Aşıkâr hipertiroidi tanısı baskılı TSH ($<0,1$ mU/L), yüksek sT4 ve/veya sT3 ile konur. Subklinik hipertiroidide baskılanmış TSH ($<0,4$ mU/mL) ile birlikte normal sT3 ve sT4, aşıkâr hipertiroidide ise baskılanmış TSH, yüksek sT4 ve/veya sT3 vardır (10). İlaç kullanımı ile klinik ve biyokimyasal değerlerin değişkenlik göstermesi nedeniyle hipertiroidi ve hipotiroidi sınıflaması İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli bir hekimin önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi.

Tiroid hormonu iskelet gelişimi ve kemik döngüsünün en önemli düzenleyicisidir (29). Kemik dokusu osteoblast osteteoisit osteoklast ve kondrositler olmak üzere 4 ana hücreden oluşur. Kondrositler osteoblastlar ve osteositler mezenkimal hücrelerden üretilir, osteoklastlar ise monosit/makrofaj ana hücrelerinden farklılaşmaktadır. Tiroid hormonları osteoblast ve kondrositleri doğrudan etkilemektedir. Osteoklastlar üzerine etkisi vardır ancak dolaylı bir etki olduğu düşünülmektedir (95). Yassı kemikler pelvis ve klavikula gibi kemiklerin bir kısmı mezenkimal hücrelerin doğrudan osteoblastlara farklılaşması ile oluşan intramembranöz kemikleşme ile oluşur. Uzun kemikler ve vertebralara ise mezenkimal hücrelerin kondrositlere farklılaşması ile kıkırdak şablon oluşturarak, endokondral

kemikleşme ile oluşur (149). Çalışmamızda incelediğimiz mandibulanın kondil bölgesi endokondral, kondil bölgesi dışında kalan tüm bölgeleri intramembranöz geliştiği için her iki mekanizmanın bozukluğundan etkilenmektedir. Bu nedenle çene kemiklerinden mandibulanın incelenmesi düşünülmüştür.

Tiroid hormonlarının kemiğe etkisi düşünüldüğünde, tiroid hormonları osteoklastlar ve osteoblastlar üzerinde bulunun nükleer t3 reseptörü aracılığı ile kemik erimesini doğrudan uyarır. Büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) salgılanmasını artırarak dolaylı yoldan kemik hücreleri üzerinde etki edebilir (150). TSH osteoblast ve osteoklast aktivitesini baskılayarak kemik döngüsünü inhibe eder. T3 kondrosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını destekler, minerlizasyon ve anjiyogenezi indükler. Tip II, X kollagen alkalın fosfataz, ve IL-6 yapımını uyarır (151). Tiroid hormonlarındaki artış ya da azalış kemik metabolizmasını doğrudan etkilemektedir. Çalışmamızda hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarında kemik üzerindeki değişiklikleri mandibulada yaptığımız analizler ile inceledik.

Panoramik radyografiler mandibulanın incelenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Radyografiler üzerinde kemik morfolojisi incelenebilir ve farklı ölçümler ve analizler uygulanabilir. Panoramik radyografi ile geniş anatomik bölgenin görüntülenebilmesi, hastanın radyasyon dozunun düşük olması, kullanımın kolay, hasta uyumunun iyi ve ulaşılabilirliğinin kolay olması gibi avantajlara sahiptir. Dezavantajı ise radyografilerdeki magnifikasyon ve distorsiyonun boyutsal doğruluğu sınırlandırmasıdır. Panoramik film üzerinde horizontal boyutlar özellikle anterior bölgede güvenilirmezdir (152). Panoramik radyografilerde sağ ve sol tarafı kapsayan orta hattı geçmeyen lineer ölçümlerin gerçek ölçümlere çok yakın olduğu gösterilmiştir (153). Bu sebeple çalışmamızda mandibulanın posterior bölgesinde ölçümler ve analizler yapılmıştır. Kullandığımız Image J programı ile lineer mesafe ölçümlerinde, radyografik görüntülerin elde edildiği cihazların lineer magnifikasyon oranları göz önünde bulundurulmuştur. Cihazlar arasındaki magnifikasyon farkını ortadan kaldırmak ve kortikal ölçümlerden magnifikasyon faktörünü ekarte etmek için Image J yazılımının tools barında bulunan ilgili uygulamalar ile görüntü üzerindeki dijital cetvel kalibre edilerek gerçek lineer ölçümler elde edilmiştir.

Panoramik radyografik görüntülerde radyomorfometrik indekslerin kullanımına bakıldığında, bu indekslerin güvenilirliği, dolayısıyla KMY’i ölçmek için, altın standart kabul edilen yöntem çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisidir (DXA). Ancak pahalı, ulaşılabilirliği

ve uygulanabilirliği zordur. Çalışmalar, azalmış KMY'nin radyografilerde mandibular kemiği morfometrik olarak etkileyebileceğini göstermiştir. Singh S.V ve ark (154) yaptığı çalışmada dijital panoramiklerin finansal olarak uygun olmadığı durumlarda tanı konulmamış hastalarda osteoporoz veya osteopeniyi tanı dışı bırakmak için ekonomik ve güvenilir bir tanı aracı olabileceğini bildirmişlerdir. Pavicin S ve ark (155) dijital panoramik görüntüler üzerinde yaptıkları çalışmada panoramik radyografik indekslerle azalmış KMY'nin tespit edilebildiğini, osteoporoz teşhisinde uygulanabileceğini ifade etmişlerdir. Corten ve ark. (156) yaptığı çalışmada mandibulanın DXA sonuçları ile bireylerden elde edilen lumbar omurga, femur ve ön-kol kemiklerinin KMY'sini karşılaştırmış her iki bölgenin değerlerinin yakın sonuçlar verdiğini bulmuştur. Mandibulanın alt kortikal bölümünün genel iskeletsel DXA değerleri ile uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır. Mandibulanın KMY'i ölçmek için uygun olduğu düşünülmüştür. MI, PMI-İ, MKI, kortikal yapıyı baz alarak kemik kalitesini inceleyen en önemli indekslerdendir. MI ve MKI, osteoporoz tahmininde en iyi panoramik radyografik parametreler olarak gösterilmiştir. Valerio CS ve ark (157) menopoz sonrası kadınlarda DXA, MI ve MKI analizlerini karşılaştırmış, bu radyomorfometrik indekslerin, düşük kemik yoğunluğuna sahip menopoz sonrası kadınları tanımlamak ve bunlar için yeterli tıbbi tedavi sağlamak için kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Bu sebeple çalışmamızda hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarındaki osteoporozun incelenmesinde panoramik radyografiler üzerinde bu radyomorfometrik indeksler kullanması uygun görülmüştür

Mandibular kemikte osteoporotik değişikliklerin inceleneyeceği bölge seçiminde bazı faktörler göz önüne alınmıştır. Mandibulada birçok çiğneme kasının origo ve insertio bölgeleri bulunmaktadır. Yalnız mental bölgede ana çiğneme kaslarının başlangıç ve bitiş bölgeleri bulunmaz. Bu nedenle çalışmaların çoğu mental bölgeyi incelemektedir (136). Papamantinos MK. ve ark. (158) 45-75 yaş arası 343 kadın üzerinde standart osteoporoz tanısı için kalça ve lomber omurganın (L1-L4) DXA analizi yapılarak, kontroller, osteopenik ve osteoporotik kadınlar olarak sınıflandırma yapmışlardır. Bu sınıflar arasında yapılan MI değerlerinin karşılaştırılması, bu değerlerin üç grup arasında, özellikle normal ve osteoporotik denekler arasında açıkça farklı olduğunu gösterdiği görülmüştür. MI indeksinin bir hastada osteoporoz varlığının güvenilir bir göstergesi olduğunu söylemişlerdir.

MI, osteoporozda tipik farklılık gösterebilecek bir bölge analizidir. Mansour ve ark. (159) 30 yaş ve üzeri 100 sağlıklı kadında yaptıkları çalışmada lomber omurgaların t skoru

ile panoramik radyografi de MI, PMI-İ ve MKI bakarak, t skoru ile panoramik radyomorfometrik analizler arasında pozitif korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Kribbs PJ ve ark. (160) osteoporozu bulunan 112 kadın hastada yaptıkları çalışmada MI'nın osteoporozlu grupta sağlıklı bireylere göre daha düşük değerlere sahip olduğunu bildirmişlerdir. Osteoporozu olan grubun mandibular kemik kütlesi ve yoğunluğu azalmış ve normal gruba göre daha ince bir korteks olduğunu bildirilmiştir. Bu çalışmalara benzer olarak çalışmamızda kontrol grubunun ortalaması 4.65 iken hipertiroidi grubunun ortalaması 3.90, hipotiroidi grubunun ortalaması 4.12 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubu ile hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının MI karşılaştırılmış hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının MI değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

PMI yine kasların origo ve insertio bölgesi olmaması dolayısıyla, osteoporozda sık kullanılan indekstir. Wical KE ve ark (161) mental foramenin üst sınırının her zaman rahatlıkla belirlenememesi nedeniyle alt sınırının kullanımının daha etkili olduğunu savunmuşlardır. Bu yüzden biz araştırmamızda inferior panoramik mandibular indeks ölçümünü kullandık. Duncea ve ark. (162) osteoporozlu postmenopozal kadınlarda PMI-İ ölçümleri yapmışlar, osteoporotik olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptamışlardır. L1-L4, femur başı ve kalça KMY ile PMI-İ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar tespit edildiğini, KMY ne kadar düşüğe PMI-İ o kadar azaldığını bulmuşlardır. Benzer bir şekilde çalışmamızda kontrol grubunun ortalaması 0.47, hipertiroidi grubunun ortalaması 0.39, hipotiroidi grubunun ortalaması 0.41 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubu ile hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının PMI-İ karşılaştırılmış hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının PMI-İ değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

MKI güven oranı yüksek tekrarlanması kolay indeks olarak tanımlanmıştır. Klemetti ve ark. mandibulanın alt kortikal sınırının morfolojisinin sınıflamasını yapmışlar ve ince veya aşınmış alt korteksin, teşhis edilmemiş düşük KMY'u veya osteoporozu olan kadınları tanımlamak için yararlı olduğunu öne sürmüşlerdir (142). Akgünlü ark. (163) MKI ve osteoporoz arasındaki korelasyonu incelemişlerdir ve önemli farklılıklar tespit edilmiştir. İndekslerden C3 kategorisi için osteoporoz riski C2 kategorisine göre 12.6 kat, C1 kategorisine göre 142.8 kat daha fazla bulunurken, riskin C2 kategorisi için C1 kategorisine göre 12 kat daha fazla bulunmaktadır. Çakur ve ark. (164) osteoporozlu 80 kadına mandibular dual-energy X-ray absorptiometri (m-DXA), MKI, femur ve lomber vertebranın toplam KMY değerlerini belirlemişlerdir. Osteoporozlu kadınlarda mandibular ve

mandibular olmayan ölçümler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı sonucuna varmışlardır. Bu çalışmalar gibi olarak çalışmamızda da kontrol grubunun %81.8'inin hipotiroidi grubunun %53.3'ünün ve hipertiroidi grubunun %58.6'sının C1, kontrol grubunun %18.2'sinin, hipotiroidi grubunun %41.7'sinin ve hipertiroidi grubunun %31'inin C2, hipotiroidi grubunun %5'inin, hipertiroidi grubunun %10.3'nün C3 görülürken kontrol grubunda bu sınıf görülmemiştir. Diğer gruplara göre kontrol grubunda C1'in yüzdesi anlamlı olarak yüksek görülürken hipertiroidi ve hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre C2 ve C3 oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

FBA ile çok sayıda sistemik hastalığın çene kemiklerine etkisi incelenmektedir. White ve ark. (146) maksilla ve mandibulanın trabeküler kemiklerinin morfolojik özelliklerinin osteoporozlu hastalar ve normal kontroller arasında farklılık gösterip göstermediğini belirlemek için FBA kullanmışlardır. Osteoporotik hastaların FBA değerlerinde, kontrol bireylerine kıyasla bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. FBA yöntemiyle osteoporoz hastalarının çene kemiklerindeki değişimleri incelemek için anterior maksillada kesici dişlerin apekslerinin süperioru, anterior mandibuladaki kesici dişlerin inferioru, posterior maksilladaki son moların posterioru ve posterior mandibuladaki son molar dişin posterioru olmak üzere standart olarak 4 alanı kullanmışlardır. Maksilla anterior ve mandibula posterior bölgeye ait değerlerin daha güvenilir olduğunu belirtmişlerdir. Bu sebeple çalışmamızda mandibula posterior bölgede bulunan retromolar alan kullanılmıştır. Akgünlü Y ve ark. (163) 48 postmenopozal kadında yaptıkları çalışmada osteoporoz hastaları ve kontrol grubu arasında FBA değerlerinde anlamlı bir fark bulamamışlardır. Çalışmamızda da hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının FBA ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermemektedir.

Hipertiroidizm ve hipotiroidizm ile ilgili çalışmalarda KMY'nin değişimi hastalığın süresi ile doğru orantılı olarak görülmüştür. Özellikle bir yıldan uzun süren hastalık süresinin, kemik kütleindeki azalmanın nedeni olabileceğini söylenmektedir. Çalışımızdaki hasta gruplarındaki hastaların tümü bir yıldan uzun süredir hastalığa sahip olan hastalardan seçilmiştir ancak hastalık süreleri net olarak bilinmemektedir (165, 166). Hipertiroidizm ve hipotiroidizmdeki değişiklikler kısa süreli yaş farklılıklarından etkilenmemektedir. Kadınlarda asıl parametre menopoz dönemidir. Steroid hormonlarındaki değişiklikler kemik kütleindeki düşüslere neden olabilmektedir (167). Bu sebeple çalışmalar genellikle premenopoz ve postmenopozal kadınlar olarak ayrılarak yapılmıştır (165, 168, 169). Beş yıl

on yıl gibi kısa süreli zaman aralıklarında tiroid hastalıklarının kemiğe etkisi göz ardı edilebileceği için, çalışmamızda hasta gruplarının ayrıca yaşa göre gruplara ayrılarak incelenmesi planlanmadı. Çalışmamızdaki tüm hasta gruplarının yaş ortalamaları premenopoz dönemi içerisindeydir.

Hipertiroidinin mekanizması gereği, yetişkinlerde kemiğin remodeling süreci üç boyutlu olarak incelendiğinde, hipertiroidizmde hem kemik rezorpsiyonunun hem de sentezinin hızlandığını görülmüştür, ancak osteoblast hücreleri ile osteoklast hücrelerinin aynı oranda etkilenmedikleri görülmüştür. Rezorpsiyon fazının süresi %60 azalmakta ve sentez fazının süresi %30 kısalmaktadır. Bu durum yaklaşık normal süresi 200 gün kemik döngüsünün süresinin yarıya inmesine neden olur. Kısalan her döngü %9,6 mineralize kemik kaybı ile sonuçlanmaktadır (170). Hipertiroidi hastalarında trabeküler kemik hacminde % 2.7'lik bir azalma, kortikal kemikte osteoklast rezorpsiyon yüzeylerinde % 40 ve kortikal kemik gözenekliliğinde % 32'lik artış görülmüştür (171). Svare ve ark. hipertiroidi hastalığına sahip 5778 kadının serum TSH'sini ölçmüşler ve ön kolun distal bölgesinde DXA analizi yapmışlardır. Hipertiroidizm öyküsü olan kadınlarda yüksek bir osteoporoz prevalansı bulunmuştur. Osteoporoz prevalansı hipertiroidizm bildiren kadınlarda tiroid hastalığı olmayan kadınlara göre oldukça yüksektir (172). Mosekilde ve Ark'ının (85) çalışmalarında, tedavi edilmemiş 40 hipertiroidi hastasından iliak-krest biyopsileri alınmış, histomorfometrik analizler sonucu hipertiroidi hastalarında hem kemik rezorpsiyonunda hem de kemik oluşumunda artış olduğu görülmüş, kemik döngüsünün hızlandığı, serum alkalın fosfataz düzeyinin yükseldiğı, trabeküler kemik miktarının azaldığı, kortikal kemikte osteoklastik aktivitede belirgin bir artış olduğu ve gözenekli yapının arttığı belirlenmiştir. Çalışmamızda biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması kapsam içerisine alınmamış, sadece retrospektif kayıtlar üzerinde anamnez ve biyokimyasal değerlerin yardımıyla hipotiroidi ve hipertiroidi ayırımı yapılarak, bu bireylere ait panoramik görüntüler üzerinde mandibula kortikal ve trabeküler yapısının analiz edilmesi planlanmıştır. Zira, MI PMI-İ ve MKI FBA osteoporozun tanısında kullanabilen yöntemlerdir. Sonuç olarak, bu incelemelerde MI PMI-İ ve MKI hipertiroidi hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük görülmüştür. Bu durum hipertiroidi hastalarında osteoporotik değişikliklerin varlığını göstermektedir.

Hipertiroidi tedavisinde kullanılan ilaçların etkisi irdelendiğinde, Grant ve ark. (173) daha önce hipertiroidizmi olan ve radyoiyot ile tedavi edilen kadınlarda, tiroksin alıp almadığına bakılmaksızın KMY'nin azaldığını bulmuşlardır. Tedaviden bir yıl sonra kemik

yoğunluğu yüzde 6 arttığı bununla birlikte, kemik yoğunluğunun kontrollerin altında kaldığı belirtilmiştir. Osteoporoz hastaları radyolojik olarak değerlendirildiğinde mandibular inferior korteksin kalınlığı ve densitesinde azalma görülmektedir. Mandibulada spongiyoz kemik yapısında değişiklikler daha zor belirlenmektedir (174). FBY trabeküler kemiğin strüktürel farklılıklarının değerlendirilmesi kullanılan analizdir Çalışmamızda hipertiroidi hastalarında görülen FBA değeri ile kontrol grubunun FBA değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu durum hastaların tedavi sonucu kemik yoğunluğunun artışı ve mandibulada spongiyoz kemikteki değişikliklerin zor belirlenmesi sebebiyle olduğu düşünülmektedir.

Hipotiroidi mekanizmasına bağlı olarak ise osteoklastik rezorpsiyon süresinde 2 kat, osteoblastik kemik oluşumunda 4 kat ve ikincil kemik mineralizasyonunda 4 kat artış vardır. Kemik remodelinginin uzunluğu, % 17 artışla yaklaşık 700 gündür olmuştur (170) Hastalarda genellikle normal kemik yoğunluğu görülmesine rağmen, hipotiroidizmi olan hastalarda kırık riski daha yüksek olabilir. Hipotiroidizmin kemik üzerindeki yaptığı değişiklikler tam olarak bilinmemektedir bu durumla ilgili az çalışma bulunmaktadır. Thévenon ve ark. (175) yaptığı primer hipotiroidizmi olan 20 yetişkin hastayı içeren prospektif bir çalışmada hastaların kan ve idrarında kalsiyum veya fosfor metabolizmasında değişiklik bulunmamıştır ve kandaki parathormon, 25-hidro, 125-dihidro ve 24-25-dihidroksikolekalsiferol konsantrasyonları normaldir. Hastaların iliak krest kemik biyopsisinin histolojik olarak incelemesi sonucunda kemik trabekülasyon hacmi, rezorpsiyon yüzeyi ve kalsifikasyon oranlarının normal olduğu ancak osteoid hacmi arttığı ve çok daha yüksek bir osteoid kalınlığının görüldüğü ifade edilmiştir. Konca Değertekin ve ark. Hashimoto tiroiditi bulunan hastalarda yaptığı çalışmada RANKL / OPG gibi kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri incelenerek kemik turnoverının hipotiroidizm ile yavaşladığını bulmuşlardır (176). Tuchendler ve ark (177) 38 hipertiroidili kadın, 40 hipotiroidili kadın ve 41 sağlıklı kadında yapılan çalışmada hormonal, immünolojik ve biyokimyasal testler uygulanmış, kemik döngüsü belirteçlerinin konsantrasyonlarının ölçümü yapılmış hipotiroidizimli hastalarda femur boynu daha düşük KMY saptanmıştır tedaviden 12 ay sonra KMY’de artış görülmüştür, ancak yine de kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Hipotiroidizmi olan hastalarda femur boynunda, lomber, omurga kemik mineral yoğunluğunda anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

Hipotiroidiye yönelik tedavide kullanılan ilaçların etkisi bakımından, hipotiroidili hastalarda levotiroksin ile replasman tedavisi, tedavi başlangıcından sonra kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açabildiği ifade edilmiştir (11). Coindre ve ark (178) primer hipotiroidili hastalarda yüksek doz replasman tedavisi uygulamışlardır. Transiliak kemik örnekleri üzerinde histomorfometrik olarak incelemişlerdir. Tedavinin ilk ayından itibaren, trabeküler kemikte rezorpsiyon yüzeyleri ve kortikal gözeneklilik normalden daha çok olduğu görülmüştür. Bu osteoporoz, hipertiroidizmde görülenle benzerdir. Ribot ve ark. (179) replasman dozları ile tedavi edilen hipotiroid femoral ve vertebral KMY’i prospektif olarak değerlendirmişler. 1 yıllık tedaviden sonra vertebral kemik mineral yoğunluğu için ortalama % 5.4 , trokanter için % 7.3 ve femur boynu için % 7 azalma gözlemlendi. Bu sonuçlar; birincil hipotiroidizm durumunda, uygun tiroid replasman tedavisi uygulanması durumunda bile, tedavinin ilk yılında, vertebral ve femoral KMY’nda önemli bir azalmaya yol açabileceğini göstermektedir. Kung ve ark.(166) tarafından uzun süreli fizyolojik dozlarda levotiroksin sodyum replasman tedavisi alan Hashimoto tiroiditi olan 26 premenopozal kadında toplam vücut ve bölgesel KMY seviyeleri belirlenmiş ve yaşa uygun normal kontrolleri kemik mineral yoğunluğu seviyelerinin ortalaması ile karşılaştırılmıştır. Levotiroksin tedavisi alan kadınlar toplam vücut kemik mineral seviyeleri normal fakat femur boynu femoral trokanter Ward üçgeni her önemli ölçüde düşük KMY sahip olduğu görülmüştür. Hastaların femur boynunun DXA z skoru, serum serbest tiroksin indeks seviyeleri ile anlamlı negatif orantı göstermiştir. Fizyolojik dozlarda levotiroksin alan hastaların kemik yoğunluğunun azalmış olabileceği, uzun süreli levotiroksin tedavisi alan hastalarda tiroid fonksiyonları yakından izlenmesi gerekliliği ve osteoporoz riski taşıyan hastalarda kemik dansitometrisi yapılması gerektiği söylenmiştir. Bizim hasta grubumuzda tiroid replasmanı fizyolojik düzeylerdeydi. MI, PMI-İ, MKI ve FBA osteoporozun tanısında kullanabildiği için hipotiroidizmde de kullanılabileceği düşüncesiyle yöntem olarak belirledik. Sonuç olarak MI, PMI-İ ve MKI hipotiroidi hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük görülmüştür. FBA değerleri arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalında uzmanlık tezi olarak hazırlanan, panoramik radyografiler üzerinde hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının çenelerinde görülen değişiklikleri belirlemek amacıyla yapılan bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir;

- 1) Hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, MI değerleri anlamlı olarak düşüktür.
- 2) Kontrol grubu ile hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının PMI-İ karşılaştırılmış hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının PMI-İ değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.
- 3) Diğer gruplara göre kontrol grubunda C1'in yüzdesi anlamlı olarak yüksek görülürken hipertiroidi ve hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre C2 ve C3 oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Başka bir deyişle, lakunar rezorpsiyon ve kortikal porözite belirgindir.
- 4) Kontrol grubuna göre, hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının FBA ölçümlerinde farklılık bulunmamıştır. Trabeküler yapıdaki değişiklikler saptanamadığı sonucu çıkarılabilir.

Diş hekimliğinde rutin olarak kullanılan panoramik radyografiler ile mandibulanın kemik morfolojisi, alt kortikal kalınlığı ve trabeküler kemik yapısı değerlendirilebilmektedir. Azalmış KMY'na sahip hastaların teşhis edilebilmesi için kullanılan testler pahalıdır. Öte yandan MI, PMI-I MKI ve FBA gibi panoramik radyografi üzerinde değerlendirilmesi kolay olan indeksler hipertiroidi ve hipotiroidi gibi kemik yoğunluğunun azalmasına neden olan rahatsızlıkların erken dönemde belirlenebilmesinde avantaj sağlar. Bu olası bulgular ile tanı almamış bireylerin ilgili disiplinlere yönlendirilmesi yoluyla tanılarının konması veya tanısı mevcut olan hastaların ek bir veri ile tedavi ve takiplerine devam etmeleri sonucu birçok komplikasyonun önüne geçebileceği öngörülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. John E. Hall P. (2011). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 12th Ed [PDF][tahir99] VRG. Saunders, an imprint of Elsevier Inc* (Vol. 12).
2. Klein I, Danzi S (2007). Thyroid disease and the heart. *Circulation* 116.
3. L M Demers CAS (n.d.). Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2: 138–40.
4. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, *et al.* (2016). 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 26.
5. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA (2010). Older Subjects with Hyperthyroidism Present with a Paucity of Symptoms and Signs: A Large Cross-Sectional Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95: 2715–2726.
6. Kota SK, Jammula S, Kota SK, Krishna SVS, Modi KD (2012). Effect of thyroid disorders on skeletal health. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 16: 19–25.
7. Meunier PJ, Bianchi GGS, Edouard CM, Bernard JC, Courpron P, Vignon GE (1972). *diş. Orthopedic Clinics of North America* 3: 745–774.
8. İ ABÖ (2017). *Diş Hekimliğinde Radyolojinin Esaları*. (Ö. İ, editor) *Diş Hekimliğinde Radyolojinin Esaları* İstanbul Medikal Sağlık Yayıncılık.
9. PINTO A, GLICK M (2002). Management of patients with thyroid disease. *The Journal of the American Dental Association* 133: 849–858.
10. TEMD (2019). *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*.
11. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jorde R (2008). The Relationship between Serum TSH and Bone Mineral Density in Men and Postmenopausal Women: The Tromsø Study. *Thyroid* 18: 1147–1155.
12. White, Stuart C and MJP (2019). *Oral Radiology: Principles and Interpretation*.

13. Sancak B CM (1999). *Fonksiyonel Anatomi Baş Boyun ve İç Organlar*.
14. Pankow BG, Michalak J, McGee MK (1985). Adult human thyroid weight. *Health Physics* 49.
15. Hegedüs L (1990). Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Danish medical bulletin* 37.
16. Gritzmann N, Koischwitz D, Rettenbacher T (2000). Sonography of the thyroid and parathyroid glands. *Radiologic Clinics of North America* 38.
17. Brent GA (2012). Mechanisms of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation* 122.
18. Brent GA (2000). Tissue-Specific Actions of Thyroid Hormone: Insights from Animal Models. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 1.
19. Scott DA, Wang R, Kreman TM, Sheffield VC, Karniski LP (1999). The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. *Nature Genetics* 21.
20. McPhee SJ, Ganong WF (2006). Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine, 5th Edition*.
21. Mendel CM, Weisiger RA, Jones AL, Cavalieri RR (1987). Thyroid hormone-binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues: A perfused rat liver study. *Endocrinology* 120.
22. İliçin G., Biberoglu K., Süleymanlar G. ÜS (2003). *İç Hastalıkları* ANKARA: Güneş Kitabevi.
23. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Burelli A, Grasso L, Dell'Unto E, Manetti L, Martino E (1997). L-thyroxine directly affects expression of thyroid hormone-sensitive genes: Regulatory effect of RXR β . *Molecular and Cellular Endocrinology* 134.
24. Hulbert AJ (2000). Thyroid hormones and their effects: A new perspective. *Biological Reviews* 75.
25. Silva JF, Ocarino NM, Serakides R (2018). Thyroid hormones and female reproduction. *Biology of Reproduction* 99.

26. Zamoner A, Pessoa-Pureur R, Silva FRMB (2011). Membrane-initiated actions of thyroid hormones on the male reproductive system. *Life Sciences* (Vol. 89).
27. Andersen SL, Carlé A, Karmisholt J, Pedersen IB, Andersen S (2017). Neurodevelopmental disorders in children born to mothers with thyroid dysfunction: Evidence of fetal programming? *European Journal of Endocrinology* 177.
28. Pemberton HN, Franklyn JA, Kilby MD (2005). Thyroid hormones and fetal brain development. *Minerva Ginecologica* 57.
29. Williams GR, Bassett JHD (2018). Thyroid diseases and bone health. *Journal of Endocrinological Investigation* 41.
30. Kota SK, Jammula S, Kota SK, Krishna SVS, Modi KD (2012). Effect of thyroid disorders on skeletal health. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 16.
31. De Luise MA (2003). Thyroid Disease in the Elderly. *Journal of Pharmacy Practice and Research* 33.
32. McPhee SL v (2006). *pathophysiology of diseases*.
33. Łacka K, Fraczek MM (2014). [Classification and etiology of hyperthyroidism]. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego* 36.
34. Hollowell JG (2002). Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87.
35. Åsvold BO, Bjørø T, Nilsen TIL, Vatten LJ (2007). Tobacco smoking and thyroid function: A population-based study. *Archives of Internal Medicine* 167.
36. Brent GA (2008). Clinical practice. Graves' disease. *The New England journal of medicine* 358.
37. LAURBERG P, PEDERSEN KM, VESTERGAARD H, SIGURDSSON G (1991). High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *Journal of Internal Medicine* 229.
38. Radosavljević VR, Janković SM, Marinković JM (1996). Stressful life events in the

- pathogenesis of Graves' disease. *European Journal of Endocrinology* 134.
39. Davies TF LP (2008). *Williams Textbook of Endocrinology*, 11 th ed.
 40. Fatourechi V, McConahey WM, Woolner LB (1971). Hyperthyroidism associated with histologic Hashimoto's thyroiditis. *Mayo Clinic Proceedings* 46.
 41. Duprez L, Hermans J, Van Sande J, Dumont JE, Vassart G, Parma J (1997). Two Autonomous Nodules of a Patient with Multinodular Goiter Harbor Different Activating Mutations of the Thyrotropin Receptor Gene 1 . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82.
 42. Kraiem Z, Glaser B, Yigla M, Pauker J, Sadeh O, Sheinfeld M (1987). Toxic multinodular goiter: A variant of autoimmune hyperthyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 65.
 43. Thomas CG, Croom RD (1987). Current Management of the Patient with Autonomously Functioning Nodular Goiter. *Surgical Clinics of North America* 67: 315–328.
 44. Douglas S Ross (2019). Disorders that cause hyperthyroidism.
 45. Yoshimura M, Pekary AE, Pang XP, Berg L, Goodwin TM, Hershman JM (1994). Thyrotropic activity of basic isoelectric forms of human chorionic gonadotropin extracted from hydatidiform mole tissues. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 78: 862–866.
 46. Wynne AG, Gharib H, Scheithauer BW, Davis DH, Freeman SL, Horvath E (1992). Hyperthyroidism due to inappropriate secretion of thyrotropin in 10 patients. *The American Journal of Medicine* 92: 15–24.
 47. RÖSLER A, LITVIN Y, HAGE C, GROSS J, CERASI E (1982). Familial Hyperthyroidism due to Inappropriate Thyrotropin Secretion Successfully Treated with Triiodothyronine. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 54: 76–82.
 48. Slatosky J, Shipton B, Wahba H (2000). Thyroiditis: Differential diagnosis and management. *American Family Physician* 61.
 49. Bindra A, Braunstein GD (2006). Thyroiditis. *American Family Physician* 73.

50. COHEN JH, INGBAR SH, BRAVERMAN LE (1989). Thyrotoxicosis due to Ingestion of Excess Thyroid Hormone*. *Endocrine Reviews* 10: 113–124.
51. Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, Greenhouse J, Levey GS (1989). Graves' disease: An analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *The American Journal of Medicine* 87: 558–561.
52. Kudrjavcev T (1978). Neurologic complications of thyroid dysfunction. *Advances in neurology* 19.
53. MINTZ G, PIZZARELLO R, KLEIN I (1991). Enhanced Left Ventricular Diastolic Function in Hyperthyroidism: Noninvasive Assessment and Response to Treatment*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 73: 146–150.
54. Danzi S, Klein I (2012). Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. *Medical Clinics of North America* 96: 257–268.
55. Dahl P, Danzi S, Klein I (2008). Thyrotoxic cardiac disease. *Current Heart Failure Reports* 5: 170–176.
56. AYRES J, REES J, CLARK TJH, MAISEY MN (1982). THYROTOXICOSIS AND DYSPNOEA. *Clinical Endocrinology* 16: 65–71.
57. Pustorino S, Foti M, Calipari G, Pustorino E, Ferraro R, Guerrisi O, Germanotta G (2004). [Thyroid-intestinal motility interactions summary]. *Minerva gastroenterologica e dietologica* 50.
58. DAVIS PJ, DAVIS FB (1974). HYPERTHYROIDISM IN PATIENTS OVER THE AGE OF 60 YEARS. *Medicine* 53: 161–182.
59. Evered DC, Hayter CJ, Surveyor I (1972). Primary polydipsia in thyrotoxicosis. *Metabolism* 21: 393–404.
60. Ridgway EC, Maloof F, Longcope C (1982). Androgen and oestrogen dynamics in hyperthyroidism. *Journal of Endocrinology* 95: 105–115.
61. Heymann WR (1992). Cutaneous manifestations of thyroid disease. *Journal of the American Academy of Dermatology* 26: 885–902.
62. Kirkeby K, Hangaard G, Lingjaerde P (2009). The Pigmentation of Thyrotoxic Patients. *Acta Medica Scandinavica* 174: 257–259.

63. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M (2017). Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 72.
64. BILEZIKIAN JP, LOEB JN (1983). The Influence of Hyperthyroidism and Hypothyroidism on α and β -Adrenergic Receptor Systems and Adrenergic Responsiveness*. *Endocrine Reviews* 4: 378–388.
65. Bauer AJ (2011). Approach to the Pediatric Patient with Graves' Disease: When Is Definitive Therapy Warranted? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96: 580–588.
66. Wiersinga WM, Bartalena L (2002). Epidemiology and Prevention of Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid* 12: 855–860.
67. O'Brien T, Katz K, Hodge D, Nguyen TT, Kottke BA, Hay ID (1997). The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII and E. *Clinical Endocrinology* 46: 17–20.
68. Hoenig M, Peterson ME, Ferguson DC (1992). Glucose tolerance and insulin secretion in spontaneously hyperthyroid cats. *Research in Veterinary Science* 53: 338–341.
69. Chandra K, Mukherjee AK (1985). Glucose Metabolism Hypothyroid in Insulin Administered and Hyperthyroid Rats * Department of Physiology MBB College Agartala Tripura India Principal Presidency College Calcutta-700 073 India acid In a hyperthyroid state the concentration of glucose in blo 32: 447–453.
70. Rosato R, Jahn G, Gimenez M (1992). Amelioration of Some Metabolic Effects Produced by Hyperthyroidism in Late Pregnant Rats and their Fetuses. *Hormone and Metabolic Research* 24: 15–20.
71. DAS KC, MUKHERJEE M, SARKAR TK, DASH RJ, RASTOGI GK (1975). Erythropoiesis and Erythropoietin in Hypo- and Hyperthyroidism*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 40: 211–220.
72. Nightingale S, Vitek PJ, Himsworth RL (1978). The haematology of hyperthyroidism. *The Quarterly journal of medicine* 47: 35–47.
73. Ratge D, Hansel-Bessey S, Wisser H (1985). Altered plasma catecholamines and

- numbers of α - and β -adrenergic receptors in platelets and leucocytes in hyperthyroid patients normalized under antithyroid treatment. *Acta Endocrinologica* 110: 75–82.
74. Hellem AJ, Seggaard E, Solem JH (2009). THE ADHESIVENESS OF HUMAN BLOOD PLATELETS AND THYROID FUNCTION. *Acta Medica Scandinavica* 197: 15–17.
 75. Stuijver D, Zaane B van, Romualdi E, Brandjes D, Gerdes V, Squizzato A (2012). The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors. *Thrombosis and Haemostasis* 108: 1077–1088.
 76. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR (2002). Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases. *Endocrine Reviews* 23: 38–89.
 77. Mundy GR, Shapiro JL, Bandelin JG, Canalis EM, Raisz LG (1976). Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *Journal of Clinical Investigation* 58: 529–534.
 78. Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR, Nicholson GC (1994). Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 134: 169–176.
 79. Abe E, Mariani RC, Yu W, Wu X-B, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, *et al.* (2003). TSH Is a Negative Regulator of Skeletal Remodeling. *Cell* 115: 151–162.
 80. Lakatos P, Foldes J, Horvath C, Kiss L, Tatrai A, Takacs I, Tarjan G, Stern PH (1997). Serum Interleukin-6 and Bone Metabolism in Patients with Thyroid Function Disorders 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82: 78–81.
 81. KISAKOL G, KAYA A, GONEN S, TUNC R (2003). Bone and Calcium Metabolism in Subclinical Autoimmune Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Endocrine Journal* 50: 657–661.
 82. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P (1990, March 1). Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 19.

83. Mosekilde L, Melsen F (1978). EFFECT OF ANTITHYROID TREATMENT ON CALCIUM-PHOSPHORUS METABOLISM IN HYPERTHYROIDISM. *Acta Endocrinologica* 87: 751–758.
84. Jyotsna V, Ksh S, Gupta N, Sahoo A, Sreenivas V (2012). Bone mineral density in patients of Graves disease pre- & post-treatment in a predominantly vitamin D deficient population. *The Indian Journal of Medical Research* 135: 36.
85. Mosekilde L, Melsen F, Bagger JP, Myhre-Jensen O, Sørensen NS (1977). BONE CHANGES IN HYPERTHYROIDISM: INTERRELATIONSHIPS BETWEEN BONE MORPHOMETRY, THYROID FUNCTION AND CALCIUM-PHOSPHORUS METABOLISM. *Acta Endocrinologica* 85: 515–525.
86. ERIKSEN EF (1986). Normal and Pathological Remodeling of Human Trabecular Bone: Three Dimensional Reconstruction of the Remodeling Sequence in Normals and in Metabolic Bone Disease*. *Endocrine Reviews* 7: 379–408.
87. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL (2001). Risk for Fracture in Women with Low Serum Levels of Thyroid-Stimulating Hormone. *Annals of Internal Medicine* 134: 561.
88. Pantazi H, Papapetrou PD (2000). Changes in Parameters of Bone and Mineral Metabolism during Therapy for Hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85: 1099–1106.
89. Frizel D, Malleson A, Marks V (1967). PLASMA LEVELS OF IONISED CALCIUM AND MAGNESIUM IN THYROID DISEASE. *The Lancet* 289: 1360–1361.
90. Jastrup B, Mosekilde L, Melsen F, Lund B, Lund B, Sørensen OH (1982). Serum levels of vitamin D metabolites and bone remodelling in hyperthyroidism. *Metabolism* 31: 126–132.
91. THOMAS FB (1973). Steatorrhea in Thyrotoxicosis. *Annals of Internal Medicine* 78: 669.
92. Amato G, Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Lalli E, Biondi B, Iorio S, Molinari A, Giustina A, Carella C (2004). High serum osteoprotegerin levels in patients with hyperthyroidism: effect of medical treatment. *Bone* 35: 785–791.

93. Park SE, Cho MA, Kim SH, Rhee Y, Kang ES, Ahn CW, Cha BS, Lee EJ, Kim KR, Lee HC, *et al.* (2007). The adaptation and relationship of FGF-23 to changes in mineral metabolism in Graves' disease. *Clinical Endocrinology* 66: 854–858.
94. Biondi B, Cooper DS (2018). Subclinical Hyperthyroidism. (C. G. Solomon, editor) *New England Journal of Medicine* 378: 2411–2419.
95. Bassett JHD, Williams GR (2016). Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocrine Reviews* 37: 135–187.
96. Yang R, Yao L, Fang Y, Sun J, Guo T, Yang K, Tian L (2018). RETRACTED ARTICLE: The relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of fracture or low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 36: 209–220.
97. Mudde AH, Houben AJHM, Kruseman ACN (1994). Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clinical Endocrinology* 41: 421–424.
98. TUNBRIDGE WMG, EVERED DC, HALL R, APPLETON D, BREWIS M, CLARK F, EVANS JG, YOUNG E, BIRD T, SMITH PA (1977). THE SPECTRUM OF THYROID DISEASE IN A COMMUNITY: THE WHICKHAM SURVEY. *Clinical Endocrinology* 7: 481–493.
99. Almandoz JP, Gharib H (2012). Hypothyroidism: Etiology, Diagnosis, and Management. *Medical Clinics of North America* 96.
100. Macedo Silva S, Carvalho A, Lopes- Pereira M, Fernandes V (2018). Hipotiroidismo Subclínico no Idoso. *Acta Médica Portuguesa* 31: 766.
101. Rapoport B (1991). Pathophysiology of Hashimoto's Thyroiditis and Hypothyroidism. *Annual Review of Medicine* 42: 91–96.
102. Ban Y, Greenberg DA, Davies TF, Jacobson E, Concepcion E, Tomer Y (2008). 'Linkage Analysis of Thyroid Antibody Production: Evidence for Shared Susceptibility to Clinical Autoimmune Thyroid Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93: 3589–3596.
103. Yazar:McPhee SJ , Lingappa VR GV (2000). *Hastalıkların Patofizyolojisi* Palme Yayınları.

104. Foley TP, Abbassi V, Copeland KC, Draznin MB (1994). Hypothyroidism Caused by Chronic Autoimmune Thyroiditis in Very Young Infants. *New England Journal of Medicine* 330: 466–468.
105. Chiovato L, Larizza D, Bendinelli G, Tonacchera M, Marinò M, Mammoli C, Lorini R, Severi F, Pinchera A (1996). Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner’s syndrome. *European Journal of Endocrinology* 134: 568–575.
106. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson S-A, Anneren G (1998). Thyroid dysfunction in Down’s syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Archives of Disease in Childhood* 79: 242–245.
107. BOUKIS MA, KOUTRAS DA, SOUVATZOGLOU A, EVANGELOPOULOU A, VRONTAKIS M, MOULOPOULOS SD (1983). Thyroid Hormone and Immunological Studies in Endemic Goiter*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 57: 859–862.
108. Wu Q, Rayman MP, Lv H, Schomburg L, Cui B, Gao C, Chen P, Zhuang G, Zhang Z, Peng X, *et al.* (2015). Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 100: 4037–4047.
109. Ong KK, Kuh D, Pierce M, Franklyn JA (2013). Childhood Weight Gain and Thyroid Autoimmunity at Age 60–64 Years: The 1946 British Birth Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98: 1435–1442.
110. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG (2002). Epidemiology and Prevention of Clinical and Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid* 12: 839–847.
111. WOLFF J, CHAIKOFF IL, GOLDBERG RC, MEIER JR (1949). THE TEMPORARY NATURE OF THE INHIBITORY ACTION OF EXCESS IODIDE ON ORGANIC IODINE SYNTHESIS IN THE NORMAL THYROID 1. *Endocrinology* 45: 504–513.
112. BRAVERMAN LE, INGBAR SH, VAGENAKIS AG, ADAMS L, MALOOF F (1971). Enhanced Susceptibility to Iodide Myxedema in Patients with Hashimoto’s Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 32: 515–521.

113. Singer PA (1995). Treatment Guidelines for Patients With Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 273: 808.
114. Vogelius IR, Bentzen SM, Maraldo M V., Petersen PM, Specht L (2011). Risk factors for radiation-induced hypothyroidism. *Cancer* 117: 5250–5260.
115. Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, Fauchet R, DeGroot LJ (1984). Long-Term Follow-up Study of Compensated Low-Dose ¹³¹I Therapy for Graves' Disease. *New England Journal of Medicine* 311: 426–432.
116. McDonnell ME, Braverman LE, Bernardo J (2005). Hypothyroidism Due to Ethionamide. *New England Journal of Medicine* 352: 2757–2759.
117. Torino F, Corsello SM, Longo R, Barnabei A, Gasparini G (2009). Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: An emerging toxic effect of targeted therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology* 6.
118. Pearce EN, Braverman LE (2009). Environmental pollutants and the thyroid. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 23: 801–813.
119. Edwards CQ (1983). Thyroid Disease in Hemochromatosis. *Archives of Internal Medicine* 143: 1890.
120. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, Barbier Y, Callet-Bauchu E, Felman P, Berger F, Ducottet X, Martin C, Salles G, *et al.* (2002). Primary Thyroid Lymphoma Is a Heterogeneous Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87: 105–111.
121. Porter N, Beynon HL, Randeva HS (2003). Endocrine and reproductive manifestations of sarcoidosis. *QJM: An International Journal of Medicine* 96: 553–561.
122. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE (2003). Thyroiditis. *New England Journal of Medicine* 348: 2646–2655.
123. Fisher DA, Klein AH (1981). Thyroid Development and Disorders of Thyroid Function in the Newborn. *New England Journal of Medicine* 304: 702–712.
124. Sweeney LB, Stewart C, Gaitonde DY (2014). Thyroiditis: An integrated approach. *American Family Physician* 90: 389–396.

125. Persani L (2012). Central Hypothyroidism: Pathogenic, Diagnostic, and Therapeutic Challenges. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97: 3068–3078.
126. Samuels MH, Ridgway EC (1992). Central Hypothyroidism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 21: 903–919.
127. Klein I, Ojamaa K (1994). Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 78: 1026–1027.
128. Shafer RB, Prentiss RA, Bond JH (1984). Gastrointestinal transit in thyroid disease. *Gastroenterology* 86: 852–5.
129. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, H. Duntas L (1999). Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clinical Endocrinology* 50: 655–659.
130. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, Jannini EA (2005). Multicenter Study on the Prevalence of Sexual Symptoms in Male Hypo- and Hyperthyroid Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90: 6472–6479.
131. KARL-ERIK ASTROM, KUGELBERG E, MULLER R (1961). Hypothyroid Myopathy. *Archives of Neurology* 5: 472–482.
132. Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Wagdy M, Soliman N (2017). Chronic anemia and thyroid function. *Acta Biomedica* 88.
133. Vestergaard P, Mosekilde L (2002). Fractures in Patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism: A Nationwide Follow-Up Study in 16,249 Patients. *Thyroid* 12: 411–419.
134. Demartini A de AC, Kulak CAM, Borba VC, Cat MNL, Dondoni RS, Sandrini R, Nesi-França S, Lacerda Filho L de (2007). Densidade mineral óssea de crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 51: 1084–1092.
135. Drozdowska B, Pluskiewicz W, Tarnawska B (2002). Panoramic-based mandibular indices in relation to mandibular bone mineral density and skeletal status assessed by dual energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound.

- Dentomaxillofacial Radiology* 31: 361–367.
136. Nakamoto T, Taguchi A, Ohtsuka M, Suei Y, Fujita M, Tsuda M, Sanada M, Kudo Y, Asano A, Tanimoto K (2008). A computer-aided diagnosis system to screen for osteoporosis using dental panoramic radiographs. *Dentomaxillofacial Radiology* 37: 274–281.
 137. Elliot-Gibson V, Bogoch ER, Jamal SA, Beaton DE (2004). Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. *Osteoporosis International* 15.
 138. Ledgerton D, Homer K, Devlin H, Worthington H (1999). Radiomorphometric indices of the mandible in a British female population. *Dentomaxillofacial Radiology* 28.
 139. Waghray S, Velpula N, Dara BB, Duddu M, Narayen V, Allam NJ (2015). Mandibulo-osseous predictors of osteoporosis: A double-blind study on the correlation and comparison of mental index with bone mineral density in post-menopausal women. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology* 27: 183.
 140. Benson BW, Prihoda TJ, Glass BJ (1991). Variations in adult cortical bone mass as measured by a panoramic mandibular index. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 71: 349–356.
 141. Marandi S, Bagherpour A, Imanimoghaddam M, Hatef M, Haghighi A (2010). Panoramic-based mandibular indices and bone mineral density of femoral neck and lumbar vertebrae in women. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)* 7: 98–106.
 142. Klemetti E, Vainio P (1993). Effect of bone mineral density in skeleton and mandible on extraction of teeth and clinical alveolar height. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 70: 21–25.
 143. Vijay G, Chitroda P, Katti G, Shahbaz S, Baba I, Bhuvaneshwari (2015). Prediction of osteoporosis using dental radiographs and age in females. *Journal of Mid-life Health* 6: 70.
 144. Geraets WGM, Van der Stelt PF (2000). Fractal properties of bone. *Dentomaxillofacial Radiology* 29.

145. Chen J, Zheng B, Chang YH, Shaw CC, Towers JD, Gur D (1994). Fractal analysis of trabecular patterns in projection radiographs: An assessment. *Investigative Radiology* 29.
146. White SC, Rudolph DJ (1999). Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 88: 628–635.
147. Kayipmaz S, Akc S (2017). Osteoporotic mandibular changes caused by type 2 diabetes mellitus : a comparative study by cone beam computed tomography imaging 108–116. doi:10.1007/s11282-016-0252-x.
148. Sener E BB (2016). Sağlıklı Ve Osteoporoz Tanılı Hastalarda Fraktal Boyut Ve Mandibular Kortikal İndeks Değerlendirilmesi Fractal Dimension And Mandibular Cortical Bone Index Evaluations In Normal And Osteoporotic Patients 159–167.
149. Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C (2009). Genetic Control of Bone Formation. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 25: 629–648.
150. Abu EO, Bord S, Horner A, Chatterjee VKK, Compston JE (1997). The expression of thyroid hormone receptors in human bone. *Bone* 21.
151. Ishikawa Y, Genge BR, Wuthier RE, Wu LNY (1998). Thyroid Hormone Inhibits Growth and Stimulates Terminal Differentiation of Epiphyseal Growth Plate Chondrocytes. *Journal of Bone and Mineral Research* 13: 1398–1411.
152. Stramotas S (2002). Accuracy of linear and angular measurements on panoramic radiographs taken at various positions in vitro. *The European Journal of Orthodontics* 24: 43–52.
153. Amir Ć, Asja Č, Melita VP, Adnan Ć, Vjekoslav J, Muretić I (1998). Evaluation of the precision of dimensional measurements of the mandible on panoramic radiographs. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 86.
154. Singh S V., Aggarwal H, Gupta V, Kumar P, Tripathi A (2016). Measurements in Mandibular Pantomographic X-rays and Relation to Skeletal Mineral Densitometric Values. *Journal of Clinical Densitometry* 19: 255–261.
155. Savic Pavicin I, Dumancic J, Jukic T, Badel T, Badanjak A (2014). Digital

- orthopantomograms in osteoporosis detection: mandibular density and mandibular radiographic indices as skeletal BMD predictors. *Dentomaxillofacial Radiology* 43: 20130366.
156. Corten FGA, van't Hof MA, Buijs WCAM, Hoppenbrouwers P, Kalk W, Corstens FHM (1993). Measurement of mandibular bone density ex vivo and in vivo by dual-energy X-ray absorptiometry. *Archives of Oral Biology* 38.
 157. Valerio CS, Trindade AM, Mazzeiro ÊT, Amaral TP, Manzi FR (2013). Use of digital panoramic radiography as an auxiliary means of low bone mineral density detection in post-menopausal women. *Dentomaxillofacial Radiology* 42: 20120059.
 158. Papamanthos MK, Varitimidis SE, Dailiana ZH, Kogia EI, Malizos KN (2014). Computer-assisted evaluation of Mandibular Cortical Width (MCW) index as an indicator of osteoporosis. *Hippokratia* 18.
 159. Mansour S, Khan EA, AlGhamdi AST, Javed F, Marzouk H (2013). Panoramic Radiomorphometric Indices as Reliable Parameters in Predicting Osteoporosis. *The American Journal of the Medical Sciences* 346: 473–478.
 160. Kribbs PJ (1990). Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 63: 218–222.
 161. Wical KE, Swoope CC (1974). Studies of residual ridge resorption. Part I. Use of panoramic radiographs for evaluation and classification of mandibular resorption. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 32.
 162. Duncea I, Pop A, Georgescu CE (2013). The relationship between osteoporosis and the panoramic mandibular index. *Human and Veterinary Medicine* 5: 14–18.
 163. Yaşar F, Akgünlü F (2006). The differences in panoramic mandibular indices and fractal dimension between patients with and without spinal osteoporosis. *Dentomaxillofacial Radiology* 35: 1–9.
 164. Çakur B, Dagistan S, Şahin A, Harorli A, Yilmaz A (2009). Reliability of mandibular cortical index and mandibular bone mineral density in the detection of osteoporotic women. *Dentomaxillofacial Radiology* 38: 255–261.
 165. Ilic J, Kovacev B, Todorovic-Djilas L (2004). Effects of hyperthyroidism on bone mass in women of reproductive age. *Medicinski pregled* 57: 111–115.

166. Kung AWC, Pun KK (1991). Bone Mineral Density in Premenopausal Women Receiving Long-term Physiological Doses of Levothyroxine. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 265.
167. Karlamangla AS, Burnett-Bowie S-AM, Crandall CJ (2018). Bone Health During the Menopause Transition and Beyond. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 45: 695–708.
168. Uygur MM, Yoldemir T, Yavuz DG (2018). Thyroid disease in the perimenopause and postmenopause period. *Climacteric* 21: 542–548.
169. Schindler AE (2003). Thyroid function and postmenopause. *Gynecological Endocrinology* 17.
170. Gogakos AI, Duncan Bassett JH, Williams GR (2010). Thyroid and bone. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 503: 129–136.
171. Meunier PJ, Bianchi GGS, Edouard CM, Bernard JC, Courpron P, Vignon GE (1972). Bony Manifestations of Thyrotoxicosis. *Orthopedic Clinics of North America* 3: 745–774.
172. Svare A, Nilsen TIL, Bj ro T, Forsmo S, Schei B, Langhammer A (2009). Hyperthyroid levels of TSH correlate with low bone mineral density: the HUNT 2 study. *European Journal of Endocrinology* 161: 779–786.
173. Grant DJ, McMurdo MET, Mole PA, Paterson CR (1995). Is previous hyperthyroidism still a risk factor for osteoporosis in post-menopausal women? *Clinical Endocrinology* 43: 339–345.
174. Bartl R FB (2006).  ok önemli bir tanısal parametre. içinde: Tan AA, editor. *Osteoporoz te his korunma tedavi. Ortado u Reklam Tanıtım ve Yayıncılık A * (Vol. 1. baskı), ANKARA.
175. Th venon A, Hardouin P, Wemeau JL, Hubaud P, Decoulx M, Delcambre B, Duquesnoy B (1986). [Bone involvement in hypothyroidism in adults. Apropos of 20 patients]. *Annales de medecine interne* 137: 212–5.
176. Konca Degertekin C, Turhan Iyidir O, Aktas Yılmaz B, Elbeg S, Pasaoglu OT, Pasaoglu H, Cakır N, Arslan M (2016). RANKL/Osteoprotegerin System and Bone Turnover in Hashimoto Thyroiditis. *Calcified Tissue International* 99.

177. Tuchendler D, Bolanowski M (2013). Assessment of bone metabolism in premenopausal females with hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endokrynologia Polska* 64.
178. Coindre JM, David JP, Rivière L, Goussot JF, Roger P, de Mascarel A, Meunier PJ (1986). Bone Loss in Hypothyroidism With Hormone Replacement: A Histomorphometric Study. *Archives of Internal Medicine* 146.
179. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles Jm, Louvet Jp (1990). Bone Mineral Density And Thyroid Hormone Therapy. *Clinical Endocrinology* 33: 143–154.





EKLER

Ek 1 Etik Kurul Onayı



T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KTÜ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI

Sayı : 24237859- 772
Konu: Etik Kurul onay belgesi

21.12.2020

Sayın Prof. Dr. Sandettin KAYIPMAZ
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi ABD.

"Hipertroidi ve Hipotroidi Hastalarında Çene Kemiklerinde Görülen Değişikliklerin Radyografik Olarak Değerlendirilmesi" başlıklı etik kurul 2020/253 protokol numaralı çalışma önerisi raporlar ve etik kurul görüşleri doğrultusunda; tıbbi etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilginizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Furuk AYDIN
Etik kurul Başkanı

Ek: 1 adet onay belgesi

Ek 1 (Devam)

KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Hipertroidi ve Hipotroidi Hastalarında Çene Kemiklerinde Gözlenen Değişikliklerin Radyografik Olarak Değerlendirilmesi"		
	ARAŞTIRMANIN PROTOKOL/PLAN KODU	2020 / 255		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sandettin KAYIPMAZ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi		
	TEZ SAHİBİ/DİĞER ARAŞTIRICILAR, UNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör.Hilmeysanur DAL		
	DESTEKLEYİCİ			
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	TEZ ☒ AKADEMİK AMAÇLI ☐		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEZ MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUNAL ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOL/PLANI			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BELİTLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLAR FORMU/			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	TÜRKİYE ETKİMLİ ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU/	☐		
	İLAN	☐		
	YELİK BİLDİRİM	☐		
	KONAK RAPORU/	☐		
	GÖNÜLLÜLÜK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER	☐			

Ek 1 (Devam)

KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 1	Tarih: 14.12.2020
	Prof.Dr.Sundettin KAYIPMAZ'ın soruşturulduğunda yürütülmesi planlanan Arş.Gör.Hüseyin DAL'a ait "Hipertroidi ve Hipotroidi Hastalarında Çene Kemiklerinde Görülen Değişikliklerin Radyografik Olarak Değerlendirilmesi" başlıklı 2020/255 no.lu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma/tez başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına; toplantıyla ilgili etik kurul kararlarının oy birliği ile karar verilmiştir.	

KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU	
CALISMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hükümlerine Yınatılmak, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Faruk AYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kuruma	Çalıştır	İzlet *	Kabul **	İmza
Prof. Dr. Faruk AYDIN Başkan:	Tıbbi Mikrobiyoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Murat LİVAOĞLU Başkan Yrd.:	Plastik, Rekonstr. ve Estetik Cerr.	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. S. Murat KESİM Haberleş:	Tıbbi Farmakoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Yılmaz BÜLBÜL Üye:	Göğüs Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Murat ÇAKIR Üye:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Şahin ERGÖZ Üye:	Tıbbi Parafizyoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Nuzen Erçilment BÜYÜK Üye:	Halk Sağlığı	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Deniz SAGLAM AYKUT Üye:	Rah Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin YAMAN Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* :Araştırma ile ilgili
** :Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı :DAL, Hümeýranur

Uyruđu :T.C

Doğum Tarihi ve Yeri :

Telefon (İş) :

E-Posta :

Yazışma Adresi (İş) :

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisan	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi	2016
Lise	Fatsa Anadolu Öğretmen Lisesi	2011

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
1. Diş Hekimi	Şahinbey Ağız Diş Sağlığı Merkezi	(2016-2017)
2. Araştırma Görevlisi	Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi	(2017-)

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANI

Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi

YAYINLAR/ BİLDİRİLER

1. Dal H., Sezgin Ö.S., Kayıpmaz S., ‘Bazaloid Skuamöz Karsinoma; Bir Olgu Sunumu, Oral Diagnoz ve Maksillofasiyal Radyoloji Derneği 3. Uluslararası Kongresi ve 8. Bilimsel Toplantısı, 2019.
2. Dal H., Sezgin Ö.S., Kayıpmaz S., ‘İnsiziv Kanal Kisti ve Ossifiye Fibroma; Bir Olgu Sunumu, Oral Diagnoz ve Maksillofasiyal Radyoloji Derneği 3. Uluslararası Kongresi ve 8. Bilimsel Toplantısı, 2019
3. Kayıpmaz S, Dal H, Meşe B. Diş hekimliği radyolojisinde doz kavramı ve önemi. Harorlı A, editör. Diş Hekimliği Radyolojisinde Farklı Yaklaşımlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.13-20.

