



T.C.

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİPOTİROİDİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN PREMENOPOZAL
KADINLARDA TSH DÜZEYİ VE TAKİP SIKLIĞININ KEMİK
MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. YUNUS SÜTŞURUP

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. HASAN AYDIN

ŞUBAT 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin her aşamasında büyük desteğini gördüğüm, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Hasan AYDIN'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini her daim arkamda hissettiğim, tüm sıkıntılarında yanımda olan, tecrübeleriyle yol gösteren, bizleri kendi çocukları gibi gören saygıdeğer hocam İç Hastalıkları Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Gülçin KANTARCI'ya,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Cengiz PATA, Prof. Dr. Hasan Atilla ÖZKAN, Prof. Dr. Meltem ERGÜN, Prof. Dr. Müge BIÇAKÇIGİL KALAYCI ve Prof. Dr. Yaşar KÜÇÜKARDALI'ya,

Hem tez sürecime yaptığı katkılardan dolayı hem de şefkat dolu yaklaşımlarından dolayı Prof. Dr. Hasan Fahrettin KELEŞTİMUR'a,

Emek, sabır ve fedakârlılıklarıyla bugünlere gelmemi en güzel şekilde sağlayan annem Serpil ve babam Günay SÜTŞURUP'a, her zaman yanımda olduklarını bildiğim abim Yiğit Ahmet SÜTŞURUP, kardeşim Elifnaz SÜTŞURUP ve tüm aile üyelerine,

Eğitimim süresince en az benim kadar yorulan, her zaman desteğini arkamda, sevgisini kalbimde hissettiğim değerli eşim Burcu SÜTŞURUP'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Yunus SÜTŞURUP

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
İÇİNDEKİLER	2
SİMGELER VE KISALTMALAR	5
TABLO LİSTESİ	7
ŞEKİL LİSTESİ	8
ÖZET	9
ABSTRACT	10
I.GİRİŞ VE AMAÇ	11
II. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1. Tiroid bezi ile ilgili genel bilgiler	12
2.1.1. Tarihçe	12
2.1.2. Tiroid bezinin embriyolojisi, anatomisi ve histolojisi	12
2.1.3. Tiroid bezinin fizyolojisi	15
2.1.4. Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi	17
2.1.4.1 Serum TSH ölçümü	18
2.1.4.2. Serum total T ₄ ve total T ₃ ölçümleri	19
2.1.4.3. Serum serbest T ₄ ve serbest T ₃ ölçümleri.....	19
2.1.4.4. Anti-tiroid otoantikörler	20
2.1.5. Tiroid bezinin hastalıkları.....	21
2.1.5.1 Hipotiroidizm	21
2.1.5.1.1 Subklinik Hipotiroidi	21
2.1.5.1.2. Hipotiroidi	22
2.1.5.2. Hipertiroidizm ve Tirotoksikoz	25
2.1.5.3. Tiroiditler	28
2.1.5.4. Tiroid Nodülleri ve Tiroid Kanseri	29
2.2. Metabolik Kemik Hastalığı	29
2.2.1. Osteopeni	29
2.2.1.1 Tanım	29
2.2.1.2. Tanı.....	29
2.2.1.3. Tedavi.....	30
2.2.2. Osteoporoz	30
2.2.2.1. Tanım	30
2.2.2.2. Epidemiyolojisi ve Önemi.....	31
2.2.2.3. Patofizyoloji	32

2.2.2.4. Sınıflandırılması	34
2.2.2.6. Tanı yöntemleri	38
2.5.2.7. Tedavi.....	41
III. GEREÇ VE YÖNTEM	45
IV. BULGULAR	48
V. TARTIŞMA	54
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
VII. KAYNAKLAR	62



Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başvuru Kararı

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Endokrinoloji AD. Prof. Dr. Hasan Aydın'ın sorumlu araştırmacı olduğu “Hipotiroidi Tanısı İle Takip Edilen Premenopozal Kadınlarda TSH Düzeyi Ve Takip Sıklığının Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerine Etkisi” isimli araştırma projesine ait Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Bařvuru Dosyası (2241) kayıtlı Numaralı KAEK Bařvuru Dosyası, Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01.09.2021 tarihli toplantıda incelenmiştir.

Kurul tarafından yapılan inceleme sonucu, yukarıda ismi belirtilen çalışmanın yapılmasının etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir. (KAEK Karar No: 1484)

ŞİMGELER VE KISALTMALAR

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

SD: Serbestlik derecesi

TBG: Tiroksin bağlayıcı globülin

TSH: Tiroid stimulan hormon

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

T4: Tiroksin

T3: Triiodotironin

TPO: Tiroid peroksidaz

DEXA: Dual enerjili X-ray absorbsiometre

GnRH : Gonadotropin salgılatıcı hormon

IMA: İmmunometrik ölçüm

RIA: Radyo immunoassay

TBPA: Tiroksin bağlayıcı prealbümin

Anti TG: Tioglobülin antikoru

Anti TPO: Tiroid peroksidaz antikoru

TRAK: TSH Reseptör antikoru

RAI: Radyoaktif iyot

FRAX: Fracture Risk Assessment Tool

NOF: Ulusal Osteoporoz Vakfı

IOF: Uluslararası Osteoporoz Vakfı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

pDEXA: Periferik dual enerjili X-ray absorbsiometre

QUS: Kantitatif Ultrasonografi

QCT: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi

BMD: Bone mineral density

TFT: Tiroid fonksiyon testi

TEMED: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği

FDA: Food and Drug Administration



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hipotiroidi nedenleri

Tablo 2: Tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesi sırasında tiroid fonksiyon testleri

Tablo 3: Hipertiroidi nedenleri

Tablo 4: Tiroiditlerin sınıflandırılması

Tablo 5: Sekonder osteoporoz nedenleri

Tablo 6: Osteoporoz taraması için önerilen hasta grubu

Tablo 7: Kırık oluşumu için klinik risk faktörleri

Tablo 8: TFT referans aralıkları

Tablo 9: Demografik veriler

Tablo 10: Hastalık takibi ile ilgili bilgiler

Tablo 11: Tiroid fonksiyon testleri ile ilgili laboratuvar bilgileri

Tablo 12: KMY değerleri

Tablo 13: Hastaların KMY'sinin Z skorlarına göre sayılarının sınıflandırması

Tablo 14: Demografik verilerin KMY değerleri ile korelasyon analizi

Tablo 15: Hastalık takibi ile ilgili bilgilerin KMY değerleri ile korelasyon analizi

Tablo 16: Laboratuvar değerlerinin KMY değerleri ile korelasyon analizi

Tablo 17: Belirli bir yıldan az ve fazla takip süresi ve belirli bir sayıdan az ve fazla tirotoksik durum sayısının kemik mineral yoğunlukları ile korelasyon analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi

Şekil 2. Tiroid bezinin histolojik yapısı; Tiroid Folikülleri ve Folikül hücreleri

Şekil 3: Yeniden şekillenmede artış ve kemik kaybı



ÖZET

Amaç: Hipotiroidi, kadınlarda oldukça sık görülen ve düzenli takip gerektiren bir hastalıktır. Tedavisi sentetik oral levotiroksin preparatları ile yapılmaktadır. Tedavi süresince hastaların doz ihtiyaçları değişkenlik gösterdiğinden, aralıklı takiplerle doz ayarlaması yapılmalıdır. Doz aşımı halinde oluşan tirotoksik durumların kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi konusunda çeşitli araştırmalar yapılmış olmasına rağmen veriler kısıtlıdır. Bu çalışmadaki amacımız hipotiroidi tanısı ile takip edilen premenopozal kadınlarda TSH düzeyi ve takip sıklığının kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisini incelemektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji bilim dalı polikliniğinde en az 2 yıldır takipte olan hipotiroidi tanılı kadın hastalar çalışma grubuna dahil edilmiştir. Yapılan güç analizine göre araştırma grubunun sayısı 96 olarak belirlenmiştir. Hastaların, çalışma tarihine kadar yapılan tüm takipleri incelenmiş ve bu süreçte demografik verileri, ölçülen tüm TSH, serbest T₃, serbest T₄, anti TPO, anti TG değerleri ile takip süresince kullandıkları değişken levotiroksin dozları kayıt altına alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalara prospektif olarak DEXA yöntemi ile kemik mineral yoğunlukları ölçüldü. Tüm bu veriler arasında korelasyon analizi yapıldı.

Bulgular: Retrospektif olarak kaydedilen tüm demografik, hastalık süresi ve tiroid fonksiyonları ile ilgili bilgiler, prospektif olarak ölçülen kemik mineral yoğunluğu ölçümü değerleri ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ kabul edilen çalışmamızda yapılan tüm korelasyon analizlerinde anlamlılık saptanamamıştır.

Sonuç: Kılavuzlara uygun şekilde düzenli takip edilen hastalarda, mevcut hastalığın kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisi olmadığı anlaşılmıştır. Bu hastalarda levotiroksin kullanımının ve hipotiroidinin osteoporoz açısından risk teşkil etmediğini ve premenopozal dönemde başka bir risk faktörü olmadığı sürece kemik mineral yoğunluğu ölçümünün gerekli olmadığını belirtiyoruz.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidi, Levotiroksin, Kemik mineral yoğunluğu

ABSTRACT

Objective: Hypothyroidism is a disease that is very common in women and requires regular follow-up. It is treated with synthetic oral levothyroxine preparations. Because of the dose needs of patients are vary during treatment, dose adjustments should be made with intermittent follow-ups. Although various studies have been conducted on the effect of hyperthyroid states on bone mineral density in case of overdose, datas are limited. Our aim in this study is to examine the effect of TSH level and follow-up frequency on bone mineral density in premenopausal women followed up with a diagnosis of hypothyroidism.

Materials and methods: Female patients with a diagnosis of hypothyroidism who were followed up in the Yeditepe University Hospital Endocrinology outpatient clinic for at least 2 years were included in the study group. According to the power analysis, the number of the research group was determined as 96. All follow-ups of the patients until the study date were examined, and demographic data, all measured TSH, free T₃, free T₄, anti TPO, anti TG values and variable levothyroxine doses used during the follow-up period were recorded. Bone mineral densities were measured prospectively by DEXA method in all patients participating in the study. Correlation analysis was performed between all these data.

Results: All demographic, disease duration and thyroid functions recorded retrospectively were compared with prospectively measured bone mineral density values. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$, and no significance was found in all correlation analyzes performed in our study.

Conclusion: It was understood that the existing disease was not associated with bone mineral density in patients who were followed up regularly in accordance with the guidelines. We state that the use of levothyroxine and hypothyroidism in these patients do not pose a risk for osteoporosis, and bone mineral density measurement is not necessary unless there is another risk factor in the premenopausal period.

Keywords: Hypothyroidism, Levothyroxine, Bone mineral density

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormonları yetişkinlerde metabolik aktivitenin kritik belirleyicileridir. Hemen hemen her organ sisteminin işlevinde kritik rolü vardır.

Tiroid hormonlarının metabolizmadaki etkisini yerine getirebilmesi için; tiroid hormon biyosentezi ve salgılanması, dolaşımdaki hormon konsantrasyonlarındaki küçük değişikliklere çok duyarlı olan düzenleyici bir mekanizma tarafından dar sınırlar içinde tutulur. Bu mekanizmadaki bir bozukluk hipotiroidi ya da hipertiroidi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tiroid hormonunun ana hedefleri olan iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem ve metabolizmadır. Hipertiroidi, tiroid bezinden artmış hormon sentezi, tirotoksikoz ise tiroid hormon fazlalığı durumudur. Bu durumlarda kemik döngüsü yıkım yönünde artış göstermektedir. Bu da hastalarda sekonder osteoporoz oluşumuna sebebiyet verebilmektedir.

Hipotiroidi ise, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği olarak ortaya çıkmaktadır. Bu yetersizlik tiroid hormon replasman tedavisi ile geri döndürülebilmektedir. Bu tedavinin ana bileşeni sentetik oral levotiroksin preparatlarıdır. Etkin bir tedavi için TSH düzeyinin referans aralığında tutulması bunun içinde etkin dozda levotiroksin kullanımı gerekmektedir. Bu hastalarda aşırı doz levotiroksin kullanımında, osteoporoz riski oluşması konusunda birçok araştırma ve çok çeşitli sonuçlar vardır.

Çalışmamızdaki amacımız öncelikle hipotiroidi tanısı ile takip edilen premenopozal kadınlarda takip sıklığı ve bu sürede ki ortalama TSH düzeylerini belirleyerek bu ölçümlerin ne kadarında hastaların tirotoksik durumda kaldıklarını saptamaktır. Daha sonrasında bu durumun, prospektif olarak DEXA yöntemi ile ölçülen kemik mineral yoğunluğu değerlerinin üzerine etkisini incelemektir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid bezi ile ilgili genel bilgiler

2.1.1. Tarihçe

İlk kez M.Ö. 2700 yıllarına dayanan Çin kaynaklı metinlerde büyümüş tiroid bezleri ile ilgili referanslar görülmüştür. Sonrasında Hint, Mısır, Roma ve Bizans kaynaklarında da benzer metinlere rastlanılmıştır. Ancak tiroid bezinin en detaylı hali ile tanımlanması Andreas Vesalius (1514-1564) tarafından tanımlanmıştır. [1] Thomas Wharton (1614–1673), “Adenographia” adlı eserinde “Glandulae thyreoidea” tanımını ilk kullanan kişi olmuştur. [2]

2.1.2. Tiroid bezinin embriyolojisi, anatomisi ve histolojisi

Embriyoloji

Tiroid bezi embriyo döneminde gelişen ilk endokrin organdır. Fertilizasyondan 24 saat sonra, primordial farenks tabanında ki median endodermal kalınlaşma tabakasından şekillenmeye başlar. Primordial tiroid ilk başta içi boş bir kesecik halindeyken, daha sonrasında solid bir hal alarak; sağ ve sol lob olmak üzere iki parçaya ayrılır. Bu parçalar isthmus adı verilen bir bölümle birbirine bağlanır. [3] Gelişen bez, bulunması gereken son yere kadar tiroglossal kanal üzerinden ilerler. Bu özellik nadiren de olsa; tiroid dokusunun dil tabanında ektopik bir yerleşim göstermesine ve ya izlediği yol üzerinde ki bir bölümde tiroglossal duktus kisti görülmesine sebep olabilir. Tiroid bezi, hormon sentezine 11. gestasyonel haftada başlar. [4]

Anatomi

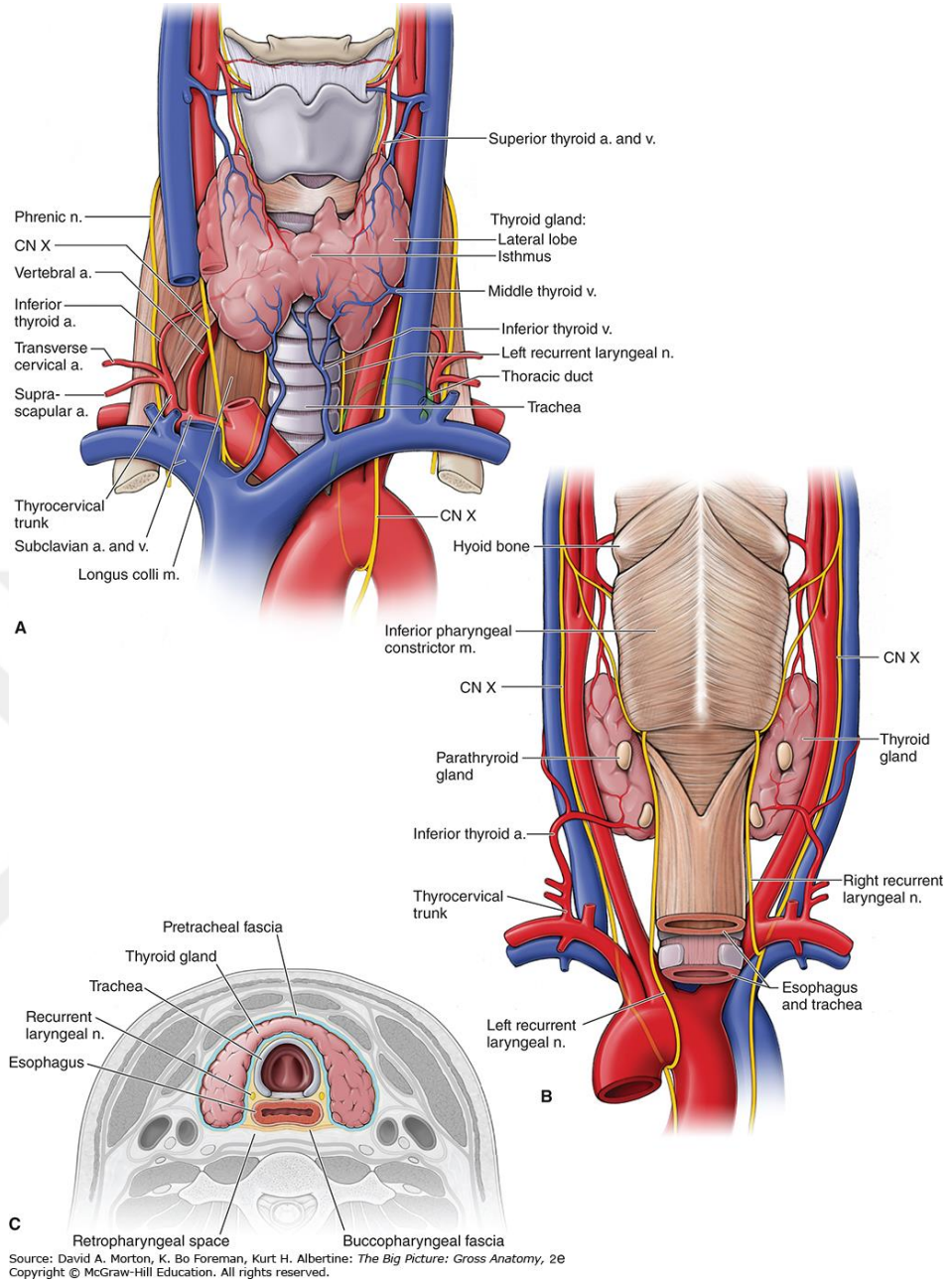
İyot eksikliği olmayan sağlıklı erişkinlerde normal tiroid bezi boyutları 4 - 4.8 x 1 cm ile 1.8 x 0.8 - 1.6 cm civarında olup, sonografik hacmi 7 – 10 ml ve ağırlığı 10-20 gr kadardır. [5-7] Ölçülen bu boyutlar erkeklerde kadınlara göre daha büyük olmasına karşın; yaş, kilo, iyot alımı ve hastalık durumuna bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. [8]

Tiroid bezi isthmus adı verilen bir parça ile birbirine bağlanan iki lob halindedir. Bu bağlanma bölgesi trakeanın üst kısmında 2. ve 3. trakeal halkaların

hizasına denk gelir. Sternothyroid ve sternohyoid kaslarının arkasında bulunarak krikoid kıkırdağı ve trakeal halkaların üzerini sarar. Laringeal tiroid kıkırdağının altında bulunur ve bu seviye C5-T1 vertebraların hizasına denk gelir. Lateralde ise karotis kılıfı ile sınırlandırılmıştır. Tiroid bezi, lateral süspensör ligaman (Berry ligamanı) ile trakeaya bağlanmıştır. Özofagus; farinks ve trakea ile birlikte pretrakeal fasya tarafından çevrelenmiştir. İnsanların %55 kadarında isthmustan yukarı doğru uzanan piramidal lob bulunabilir. [9-10]

Tiroid bezi vücudun en çok kanlanan organlarından biridir. Kanlanmasını sağlayan iki ana arteri superior ve inferior tiroid arterlerdir. %10'luk bir kısımda bu iki artere ek olarak tiroidin İMA arteri görülebilir ve bezin beslenmesine yardımcı olur. Superior tiroid arter eksternal karotid arterin ilk dalıdır. Inferior tiroid arter ise subklavian arterden köken alan tiroservikal trunkustan çıkar. Bezin venöz drenajı superior, orta ve inferior tiroid venleri ile sağlanır. Lenfatik drenajı ise derin servikal, prelaringeal, pretrakeal ve oaratrakeal lenf nodlarına olur. [9-10]

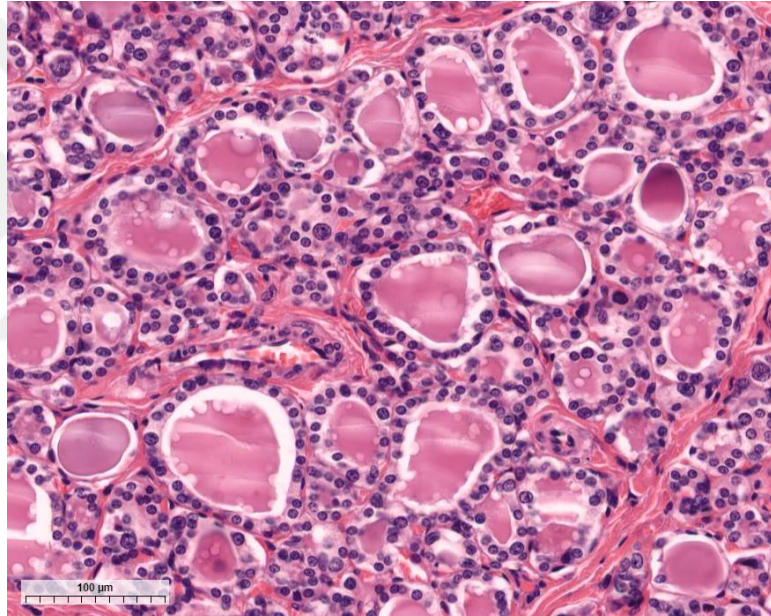
Otonom sinir sistemi tarafından innerve edilen bez; parasempatik uyarılarını süperior laringeal sinir ve rekürren laringeal sinirden, sempatik uyarılarını ise sempatik trunkusun süperior, orta ve inferior servikal ganglionlarından almaktadır. Hastalık süresince, cerrahi işlemler ve ya entübasyon sırasında sinir yaralanması görülebilir. Superior laringeal sinir yaralanmasında ses zayıflığı görülebilirken, rekürren laringeal sinir yaralanmasında ses kısıklığı, yutma güçlüğü gibi semptomlardan trakeostomiye varan ciddi sonuçlar ortaya çıkabilir. [9-10]



Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi [11]

Histoloji

Tiroid bezi; kapsülden içeri doğru uzanan septalarla, içerisinde çok sayıda tiroid folikülü içeren lobüllere ayrılmıştır. Bu küresel biçimdeki tiroid folikülleri; kübik epitel olan folikül hücrelerinden oluşur. Tiroid folikülleri; tiroid bezinin yapısal ve fonksiyonel birimidir. [12] Ayrıca tiroid foliküllerinin lümeni; tiroglobülin ve bağlı tiroid hormonlarının bulunduğu kolloid içermektedir. Folikül çevresinde kalsitonin salgılanmasından sorumlu parafoliküler hücreler (C hücreleri) bulunmaktadır. [3] Kalsitonin, kalsiyum ve fosfatın kemik ve diğer dokularda depolanmasından sorumlu hormondur. [12] Tiroid bezi diğer organlardan farklı olarak kendi salgısını hücre dışında depolayan tek organdır. [3]



Şekil 2. Tiroid bezinin histolojik yapısı; Tiroid Folikülleri ve Folikül hücreleri [13]

2.1.3. Tiroid bezinin fizyolojisi

Biyolojik olarak aktif iki tiroid hormonu vardır: tiroksin (T_4) ve 3,5,3'-triyodotironin (T_3). Bir eter bağlantısı yoluyla bir tirozin molekülüne bağlı bir fenil halkasından oluşurlar. Her ikisinin de tirozin (iç) halkasında iki iyot atomu vardır. T_4 'ün fenil (dış) halkasında iki iyot atomuna sahip olması ve T_3 'ün ise yalnızca bir tane

olması bakımından farklılık gösterirler. T₄'ün iç halkasından bir iyot atomu çıkarıldığında oluşan bileşik, biyolojik aktivitesi olmayan 3,3',5'-triiodotironindir (ters T₃ [rT₃]). [14]

T₄ sadece tiroid bezinin bir ürünüdür, T₃ ise tiroidin ve T₄'ün deiyodinasyonu ile üretildiği diğer birçok dokunun bir ürünüdür. Tiroid bezi, hormonların hem sentezlendiği hem de depolandığı protein olan tiroglobuline dahil olan büyük miktarlarda T₄ ve T₃ içerir. Bu şekilde depolanan T₄ ve T₃, sentezlenmeleri gerektiğinden daha hızlı salgılanabilir. [14]

Tiroid hormon sentezinin ilk adımı iyodürün hücre içine alımıdır. Diyetle alınan iyot, kanda serum proteinlerine, özellikle albümine bağlanır. İyodür, tiroid foliküler hücrelerinin bazolateral membranında eksprese edilen sodyum-iyot transporter ile hücre içine taşındıktan sonra, tiroid peroksidaz ve hidrojen peroksitin katalizlediği bir reaksiyonla hızla oksitlenir ve tiroglobulinin tirozil kalıntılarının birkaçına kovalent olarak bağlanır. Bu iyodinize olmuş tiroziller (iyodotirozin) daha sonra yine TPO tarafından katalize edilen bir reaksiyonda bir eter bağlantısı yoluyla bağlanır. İyodotirozinlerde bulunan iyot atomlarının sayısına bağlı olarak bu reaksiyonla T₄ veya T₃ üretilir. [4]

Tiroid hormon salgısı, hipotalamik-hipofiz-tiroid eksenini tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) hipotalamustan salınır ve tiroid uyarıcı hormonun (TSH) sentezini ve salgılanmasını uyarır. TSH, sırayla, tiroid hormonlarının, tiroksin (T₄) ve triiodotironin (T₃) sentezini ve salgılanmasını kontrol eder. T₄ ve T₃'ün %99,5'inden fazlası serumda proteine bağlıdır ve bu nedenle metabolik olarak inaktiftir. Serbest T₄ ve T₃'ün küçük bir yüzdesi metabolik fonksiyonlar üzerinde etkilidir ve bir negatif geri besleme sistemi kullanarak hem TRH hem de TSH'nin salınımını kontrol eder. [15]

Tiroid homonu; esas olarak iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem ve metabolizma düzenlenmesi olmak üzere birden fazla sistem üzerinde etki göstermektedir.

Fötal gelişim evrelerinden itibaren beyin gelişimi ve iskelet olgunlaşmasında etkisi ve gerekliliği bilinen tiroid hormonları beyin, dalak ve testis dışındaki tüm

dokularda $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz uyarılması ile O_2 tüketimini ve ısı üretimini kontrol eder. [16,17]

Kardiyovasküler sistemde, alfa adrenerjik reseptörlerin ekspresyonunu artırır. Sinoatriyal nodun hem depolarizasyon, hem de repolarizasyon hızlarını artırarak kalp hızını artırır. Pozitif inotropik ve kronotropik etkilerinin yanında diyastolik ventrikül fonksiyonlarını etkilerler. Periferik vasküler direnci azaltıp intravasküler hacmi artırarak kalp debisinin artışında rolü vardır. [16,17]

Kalp kası, iskelet kası, yağ dokusu ve lenfositlerde beta adrenerjik reseptör sayısını arttırmırlar. Hematopoietik sistemde eritrositlerin 2,3-difosfogliserat içeriklerini arttırarak, hemoglobinin O_2 'ye olan afinitesini azaltır. Gastrointestinal sistemde ise barsak motilitesini düzenlerler. [16,17]

Tiroid hormonu, ya osteoklastlar üzerinde doğrudan bir etki ile ya da osteoklastik kemik rezorpsiyonuna aracılık eden osteoblastlara etki ederek kemik kalsiyum metabolizmasını etkileyebilir ve böylece kemik döngüsünü uyarırlar. [18] Hipotiroidizm kemik oluşumunda bozulma ve büyüme geriliğine neden olurken, tirotoksikoz; büyümenin hızlanması, kemik yaşının ilerlemesi ve kemik kütesinin azalması ile sonuçlanır. Herhangi bir nedenle tirotoksikoz veya baskılanmış tiroid uyarıcı hormon (TSH) olan yetişkinlerde osteoporotik kırık riski artar. [19]

Yağ ve karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkilerini ise hepatik glukoneogenezi ve glikojenolizi etkileyerek gösterir. Ayrıca kolesterol sentezini ve yıkımını da arttırmırlar. [20]

Tiroid hormonları, bazı hormonların üretimini, cevabını ve metabolik klerenslerine de etki eder. Büyüme üzerindeki etkisini GnRH üzerinden, puberteye olan etkisini ise gonadotropinler üzerinden gösterir. Tiroid disfonksiyonu olan hastalarda menoraji, anovülasyon, hiperprolaktinemi ya da jinekomasti görülebilir. Tiroid disfonksiyonu ile ortaya çıkan tüm endokrin düzensizlikler, hastanın ötiroid hale gelmesi ile ortadan kalkmaktadır. [20]

2.1.4. Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Tiroid fonksiyonu aşağıdaki testlerden biri ve ya daha fazlası ile değerlendirilir;

- Serum TSH konsantrasyonu
- Serum total T₃ ve total T₄ konsantrasyonu
- Serum serbest T₃ ve serbest T₄ konsantrasyonu.

2.1.4.1 Serum TSH ölçümü

Son yıllarda serum TSH seviyelerini daha hassas ölçebilmek için çeşitli ölçüm metotlarında çeşitli ilerlemeler kaydedilmiştir. Genel olarak TSH ölçümlerinde kullanılan 2 yöntem vardır: immünometrik ölçüm (IMA) ve radioimmunoassay (RIA). İmmünometrik ölçümlerin radyoimmunoassay ölçümlere göre daha hassas ve daha duyarlı olmasından ötürü ticari olarak temin edilebilen TSH tahlillerinin çoğu IMA tipindedir. Bu yöntem; TSH üzerindeki farklı epitoplara karşı yönlendirilen yakalama ve saptama antikorları ile, TSH'nın arasında bir köprü görevi gördüğü iki bölgeyi (veya "sandviç") immünometrik bir formata dayanır ve 0.01 mU/L seviyesinde bir algılama sınırına sahiptir. [21-25]

Serum TSH seviyesinin alt ve üst limitlerini belirlemek için farklı analitik platformlar farklı TSH referans aralıkları kullanmaktadır. Amerika'da yapılan National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANESIII) adlı çalışmada; büyük (N=13,444), sağlıklı ve tiroid peroksidaz antikoru negatif popülasyonda TSH için üst limit 4.5 mIU/L olarak belirlenmiştir. [26] Avrupa'da yaygın olarak kullanılan 0,4-4,0 mIU/L [27] aralığına benzer seviyede, Singapur merkezli çalışmada da (N=872) TSH referans aralığı 0,4–3,9 mIU/L olarak bildirilmiştir. [28]

Tiroid disfonksiyonunda birincil tarama testi olarak serum TSH ölçümü önerilmektedir. Mevcut kılavuzlar, hipotalamik ve hipofiz fonksiyonu sağlam olan ayaktan hastalarda hem aşıkâr hem de subklinik tiroid fonksiyon bozukluğunu saptamak için ilk basamak test olarak serum TSH'nin kullanılmasını önermektedir.[29,30] Ayrıca, TSH; tiroid hormon replasman tedavi durumunu ve foliküler hücre kaynaklı tiroid kanserli hastalarda baskılayıcı tedavi durumunu değerlendirmek için de kullanılır. [29]

Bir başka önemli nokta ise TSH'nin biyolojik olarak aktif olmayan izoformlarının seviyelerinin yükselmesi nedeniyle yaşla birlikte TSH seviyesi artabilir. [31] Serum TSH seviyesinin üst sınırı NHANESIII çalışmasında, 20-29 yaş

arasındaki bireylerde 3.6 mU/L, 50-59 yaş arası bireylerde 4.0 mU/L, 70-79 yaş arası bireylerde 6.0 mU/L ve 80 yaş üzeri bireylerde ise 7.5 mU/L seviyesinde saptandı. [32]

2.1.4.2. Serum total T₄ ve total T₃ ölçümleri

Serum total T₄ ve total T₃ ölçümü genellikle otomatik yarışmacı kemiluminometrik yöntem ile yapılır. Serum T₄'ün neredeyse tamamı (yüzde 99,97) TBG'ye (tiroksin bağlayıcı globulin), transtiretin (TBPA [tiroksin bağlayıcı prealbümin] olarak da adlandırılır) ve albümine bağlıdır. T₃ ise, TBG ve TBPA'ya daha az sıkı bağlanır, ancak albümine T₄'ten daha sıkı bağlanır. Serum total T₄ ve total T₃ ölçümleri, bağlı ve serbest hormon miktarının toplamını ölçer. [21]

Bu ölçümler için normal referans aralıkları laboratuvarlar arasında farklılık göstermekte olup; total T₄ için referans aralığı 4,6 ila 11,2 mcg/dL (60 ila 145 nmol/L), total T₃ için ise normal referans aralığı, laboratuvarlar arasında toplam T₄ için olduğundan daha değişkendir; tipik bir aralık yaklaşık 75 ila 195 ng/dL'dir (1.1 ila 3 nmol/L). [21]

Yetişkinlerde normal bir total T₄ seviyesi 5.0 ila 12.0µg/dL arasında, normal bir total T₃ seviyesi ise 80-220 ng/dL arasında değişir. [33]

2.1.4.3. Serum serbest T₄ ve serbest T₃ ölçümleri

Yukarıda da belirtildiği gibi tiroid hormonlarının büyük çoğunluğu kanda taşıyıcı proteinlere (çoğunlukla TBG'ye) bağlı olarak bulunmaktadır. Ancak ortada gerçek bir tiroid disfonksiyonu olmasa da; TBG seviyelerini etkileyecek gebelik, akut hastalık gibi durumlarda anormal tiroid hormon seviyeleri tespit edilebilir. Bu durumlara ek olarak bazı tedaviler de (östrojenler, tamoksifen, opiatlar, andorjenler, glukokortikoidler) TBG seviyelerini etkileyerek tiroid disfonksiyonu tablosu oluşturabilir. [34] Bu nedenlerden dolayı total hormon düzeyin ölçmek yerine serbest hormon düzeylerini ölçmek, doğru tanı koymak adına daha önemlidir. Tanı koyma aşamasındaki bu olası hatalar ise yeni ölçüm yöntemleri ve tanı kitleri ile ortadan kalkmıştır.

Serbest T₄ ve T₃ seviyelerlerinin denge diyalizi ve ultrafiltrasyon yöntemi ile direkt ölçümü her ne kadar daha doğru sonuçlar verse de bu tür yöntemlerin teknik

karmaşıklığı ve yüksek maliyeti; onları yalnızca araştırma amaçlı kullanım alanında sınırlı kılmıştır. Bu sebeple çoğu laboratuvar kompetitif immunoassay olarak adlandırılan dolaylı ölçüm yöntemlerini tercih etmektedir. Bu yöntemde serbest tiroid hormonları, spesifik yüksek afiniteli antikörlerle serumdan ekstrakte edilip, bu ekstraktan serbest serum bileşenleri çıkarılır ve antikora bağlı tiroid hormonları, etiketli bir tiroid hormonu ile inkübe edilir. Geriye kalan boş antikör bağlama bölgeleri, serbest tiroid hormon düzeyi ile ters orantılıdır. [34,35]

Labarotuvlar arasında farklılık gösterse de, serbest T₄ ortalama normal değerleri 0,7 ila 1,9ng/dL'dir. Serbest T₃ testleri ise genellikle güvenilir sonuçlar verdiğinden tiroid fonksiyonunu değerlendirmek için rutin olarak kullanılmaz. [33]

2.1.4.4. Anti-tiroid otoantikörler

Kronik otoimmün tiroiditler ve Graves hastalığında tiroid antijenlerine karşı birçok antikör tanımlanmıştır. Ancak bu antikörlerin rutin ölçüm değerleri, tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde belirleyici değildir. Tiroid otoantikörlerinin ölçümü, hasta serumundaki otoantikörler ile tiroid antijenlerinin direk etkileşimine dayalıdır. Bu otoantikörler kadınlarda erkeklere oranla 5 kat daha fazla görülmektedir. [20]

-Tiroglobülin Antikoru (Anti TG): Tiroglobulin, foliküler hücreler tarafından sentezlendikten sonra folikül lümenine sentezlenip orada kolloid olarak depo edilir. [21] Tiroglobulin otoantikoru, tiroid hasarına ikincil bir yanıt olarak oluşmuş poliklonal bir antikordur. Hastalığın gelişiminde ve kronikleşmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Hashimoto hastalığına sahip bireylerin neredeyse %100 ünde, Graves hastalarının ise %50 ile %90'ında artmış serum otoantikör seviyeleri mevcuttur. [22]

-Tiroid Peroksidaz Antikoru (Anti TPO) : Tiroid peroksidaz otoantikoru da tiroglobulin otoantikoru gibi tiroid hasarına ikincil oluşmuş poliklonal bir antikordur.[23] TPO, monoiyodotiroizn ve diiyodotirozin oluşturmak için tiroglobulinin tirozin rezidülerinin iyodinasyonunu katalizler. Hashimoto tiroidit tanısı ile takip edilen hastaların neredeyse tamamında bu antikör saptanır. [21] Tiroid otoantikörlerinin aşikar hipotiroidilerde rutin ölçümü önerilmese de; güncel kılavuzlar,

subklinik hipotiroidi ile izlenen bir hastada Anti TPO'nun pozitif saptanmasının tedavi kararını ve hastalığın ilerleyişini etkileyebileceğinden ölçülmesini önermektedir. [23]

-TSH Reseptör antikoru (TRAK) : TSH reseptör antikoru direk TSH reseptörüne karşı oluşmuş antikordur. Reseptörü uyarıcı, bloke edici ya da nötr olmak üzere 3 sınıfa ayrılabilir. Uyarıcı antikolar Graves hastalığına sebep olmakla birlikte bloke edici antikolar hipotiroidizme sebep olurlar.[21] TSI (Tiroid uyarıcı immünglobulin) ölçümü ile TRAK varlığı saptanır ve bu; %97 oranında hassaslıkla Graves hastalığının tanısını koymaya yardımcı olur. [24]

2.1.5. Tiroid bezinin hastalıkları

2.1.5.1 Hipotiroidizm

2.1.5.1.1 Subklinik Hipotiroidi

Subklinik hipotiroidi; serumda TSH seviyesinin yüksek olmasına rağmen serbest tiroid hormon düzeylerinin normal olduğu bir durumdur. [36]

Subklinik hipotiroidizmi olan hastalarda hipotiroidizmi düşündüren belirsiz, spesifik olmayan semptomlar olabilir, bu nedenle subklinik hipotiroidi tanısı ancak laboratuvar test sonuçlarına dayanarak teşhis edilebilir. [37]

Toplum temelli çalışmalarda subklinik hipotiroidizm prevalansı yüzde 4 ila 15 arasında değişmektedir. [36,107] Bilinen tiroid hastalığı olan deneklerin dışlandığı Üçüncü Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Muayene Araştırması'nda (NHANES III), 16.533 kişinin yüzde 4,3'ünde subklinik hipotiroidizm saptanmıştır.[38] Prevalans yaşla birlikte artar, kadınlarda erkeklerden daha yüksektir ve siyah tenlilerde beyazlara göre daha düşüktür. [39]

Subklinik hipotiroidizmin nedenleri, aşikar hipotiroidizmin nedenleri ile aynıdır.

Hastalığın tanısı, üst sınırın üzerinde TSH ($\geq 4-5$ mU/mL) ve normal sT₄ değerleri varlığında konur. Ayrıca tanıda, TSH değerini üç aylık dönemde en az iki kez ölçerek TSH yüksekliğinin kalıcı olduğuna karar vererek tedavi endikasyonu belirlenmelidir. [36]

Tedavi endikasyonunu belirlemek için ek olarak tiroid otoantikör düzeyleri ölçülmeli ve tiroid US planlanmalıdır. TSH düzeyi; tedaviyi belirleyici ana faktörlerden biridir. [36] Subklinik hipotiroidizmin, ateroskleroz ve miyokard enfarktüsü ile ilişkisi ve aşikar hipotiroidizme ilerleme riskinin artması konusundaki veriler ışığında, Amerikan Tiroid Birliği (ATA) ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE) ortak konsensusunda TSH seviyeleri ≥ 10 mU/L olan hastaların tedavi edilmesi önerilmektedir. [40] Tiroid fonksiyon testleri anormal olan hastalara tiroid hormon replasmanı (levotiroksin) uygulanmalıdır.

2.1.5.1.2. Hipotiroidi

Hipotiroidizm; tiroid hormonlarının eksikliğine bağlı olarak oraya çıkan, metabolik olaylarda yavaşlama ile giden klinik bir durumdur.

Hipotiroidizm başlıca şu şekilde sınıflandırılabilir:

- 1-Primer hipotiroidi: Tiroid bezinin yetersizliğinden kaynaklı
- 2-Sekonder hipotiroidi: Hipofizer TSH eksikliğine bağlı
- 3-Tersiyer hipotiroidi: Hipotalamik TRH eksikliğine bağlı
- 4-Tiroid hormonlarının etkilerine periferik rezistans

Sekonder ve tersiyer hipotiroidi santral hipotiroidi olarak da adlandırılır. Primer hipotiroidizm, yüksek serum tiroid stimulan hormon (TSH) konsantrasyonu ve düşük serum serbest tiroksin (T_4) konsantrasyonu ile tanımlanırken, subklinik hipotiroidizm, yüksek bir TSH konsantrasyonunun varlığında normal bir serbest T_4 konsantrasyonu olarak tanımlanır. Sekonder ya da tersiyer (santral) hipotiroidizm, düşük serum T_4 konsantrasyonu ve uygun şekilde yükselmemiş bir serum TSH konsantrasyonu ile karakterizedir. [41]

Yapılan araştırmalarda, aşikar hipotiroidizm prevalansı yüzde 0,1 ila 2 arasında değişmektedir. Subklinik hipotiroidizm prevalansı ise yaşla birlikte artması sebebi ile yüzde 4 ila 10 arasında değişmektedir. Bununla birlikte, yetişkin hastalarda yaşa bağlı olarak daha yüksek TSH konsantrasyonlarına doğru bir kayma vardır. Hipotiroidizm kadınlarda erkeklere göre beş ila sekiz kat daha sık görülmektedir. [42-44]

Tablo 1: Hipotiroidi nedenleri [45]

1-Primer hipotiroidi
<u>-Kronik otoimmün tiroidit</u> <u>-İyatrojenik</u> • Tiroidektomi • Radyoiyot tedavisi ya da radyoterapi <u>-İyot eksikliği</u> <u>-İlaçlar</u> – Tionamidler, lityum, amiodaron, interferon alfa, interlökin-2, tirozin kinaz inhibitörleri, checkpoint inhibitör immunoterapi <u>-İnfiltratif hastalıklar</u> – Fibröz tiroidit, Hemokromatozis, Sarkoidoz <u>-Geçici hipotiroidi sebepleri</u> <u>-Sessiz (lenfosittik) tiroidit</u> • Subakut granulomatöz tiroidit • Postpartum tiroidit • Subtotal tiroidektomi • Graves hastalığında radyoiyot tedavisi sonrası • Ötiroid hastalarda baskılayıcı tiroid hormonu dozlarının kesilmesi sonrası <u>-Konjenital tiroid agenezisi, disgenezisi ya da hormon sentezinde bozukluk</u>
2-Santral hipotiroidi
• TSH eksikliği • TRH eksikliği
3-Tiroid hormon direnci

Olguların yaklaşık %99'u tiroid bezinden kaynaklanan primer hipotiroidi olmasına karşın nadiren hipotaloma-hipofizer eksenindeki bir bozukluktan da kaynaklanabilir. Hipotiroidi tanısı konulan her hastada, hipotiroidinin nedeni mutlaka tespit edilmelidir. Çoğu hastada primer hipotiroidinin nedeni Hashimoto tiroiditidir. Diğer yaygın nedenlerden bazıları ise ameliyat öyküsü, radyoiyodin veya boyuna radyasyon veya hipotiroidizm ile ilişkili ilaç kullanımıdır. İnfiltratif bozukluklar, tiroid hormonu biyosentezindeki kalıtsal kusurlar ve tiroid hormonuna direnç, hipotiroidizmin nadir nedenleridir. Ağrısız veya postpartum tiroidit gibi geçici hipotiroidizmin nedenleri de, gereksiz ömür boyu levotiroksin tedavisinden kaçınmak için her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Sekonder veya santral hipotiroidizmin

gözden kaçırılmaması çok önemlidir; yanlış teşhisten kaçınmak için hem TSH hem de serbest T₄'ün ölçümü gereklidir. [36-45]

Hipotiroidizmin klinik belirtileri, başlangıç yaşına ve tiroid hormon eksikliğinin süresine ve şiddetine bağlı olarak oldukça değişiklik göstermektedir. Tiroid hormonu eksikliğinin yaygın semptomları arasında yorgunluk, soğuk intoleransı, kilo alımı, kabızlık, kuru cilt, kas ağrısı ve adet düzensizlikleri görülebilir. Fizik muayenede guatr (özellikle iyot eksikliği veya guatrli kronik otoimmün tiroiditi [Hashimoto tiroiditi] olan hastalarda), bradikardi, diyastolik hipertansiyon ve derin tendon reflekslerinde gecikmiş gevşeme görülebilir. Kronik otoimmün tiroiditi olan hastaların çoğunda tiroid peroksidaz (TPO) antikorları yüksek saptanır. Hiperkolesterolemi, makrositik anemi, yüksek kreatin kinaz ve hiponatremi gibi çeşitli metabolik anormallikler saptanabilir. [46]

Tablo 2: Tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesi sırasında tiroid fonksiyon testleri

Serum TSH	Serum serbest T ₄	Serum T ₃	Klinik durum
Normal hipotalamo-hipofizer fonksiyon			
Normal	Normal	Normal	Ötiroid
Yüksek	Düşük	Normal ya da düşük	Primer hipotiroidi
Yüksek	Normal	Normal	Subklinik hipotiridi
Düşük	Yüksek ya da normal	Yüksek	Hipertiroidi
Düşük	Normal	Normal	Subklinik hipertiroidi
Anormal hipotalamo-hipofizer fonksiyon			
Normal ya da yüksek	Yüksek	Yüksek	TSH aracılı hipertiroidi
Normal ya da düşük	Düşük ya da normal	Düşük ya da normal	Santral hipotiroidi

Primer hipotiroidi düşünülen hastalarda bakılması gereken ilk test serum TSH düzeyidir. Serum TSH düzeyi yüksek saptandığında, TSH düzeyinin tekrarı ile serum serbest T₄ düzeyine bakılmalıdır. Aşikâr hipotiroidi; serum TSH düzeyinde yükselme, serum sT₄ düzeyinde düşme ile karakterizedir. Serum TSH düzeyi yüksekliği ile birlikte serum sT₄ düzeyinin normal olması subklinik hipotiroidiyi, serum sT₄ düzeyi düşüklüğü ile birlikte serum TSH düzeyinin düşük veya sT₄ düzeyinin düşük olmasına rağmen TSH düzeyinin normal olması ise santral hipotiroidiyi akla getirmelidir. [36]

Çoğu hastada hipotiroidizm, ömür boyu tedavi gerektiren kalıcı bir durumdur. Tedavide, hipotiroidizm geçici (ağrısız tiroidit veya subakut tiroidit sonrası olduğu gibi) veya geri dönüşümlü (ilaca bağlı) olmadıkça, tiroid hormon replasmanı yapılır. Tedavinin amacı, sentetik tiroksinin (T₄, levotiroksin) oral yoldan verilmesiyle hemen hemen tüm hastalarda kolaylıkla gerçekleştirilebilen ötiroid durumunun sağlanmasıdır. Hipotiroidizmin tüm klinik belirtileri uygun tedavi ile geri döndürülebilir. [45-46]

Genç ve sağlıklı olan bireylerde tiroid hormon replasman tedavisi 1.6 µg/kg/gün dozlarında başlatılabilir. Hamile kadınlar, dörtte bir oranında daha fazla dozlara ihtiyaç duymaktadır. Yaşlı hastalarda ve bilinen iskemik kalp hastalığı olanlarda, tedaviye beklenen dozun dörtte biri ile yarısı ile başlanmalı ve en az 4-6 hafta sonra doz küçük artışlarla ayarlanmalıdır. Hafif ile orta derecede hipotiroidizm vakalarının çoğu için, 50-75 µg/gün'lük bir başlangıç levotiroksin dozu yeterli olmaktadır. Klinik faydalar 3-5 gün içinde başlamakla birlikte tam düzelme yaklaşık 4-6 hafta sonra gözlenir. Referans aralığında bir TSH seviyesine ulaşmak, hipotalamo-hipofizer ekseninin gecikmiş yeniden adaptasyonu nedeniyle birkaç ay sürebilir. LT₄ ile tedavi gören hastalarda, hastanın TSH'si hedef aralığa gelene kadar her 4-6 haftada bir doz değişiklikleri yapılmalıdır. Doz stabilizasyonundan sonra hastalar yıllık veya altı aylık klinik değerlendirmeler ve TSH takibi ile izlenebilir. Santral (yani hipofiz veya hipotalamik) hipotiroidizmi olan hastalarda tedaviye rehberlik etmek için TSH seviyeleri yerine T₄ seviyeleri kullanılır. Çoğu durumda, serbest T₄ seviyesi, referans aralığının üst üçte birinde tutulmalıdır. [47]

2.1.5.2. Hipertiroidizm ve Tirotoksikoz

Hipertiroidi tiroid bezinde artmış hormon sentezinden kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade ederken, tirotoksikoz ise tiroid hormon fazlalığını ifade eden bir durumdur. [36]

Subklinik hipertiroidizm, biyokimyasal olarak düşük seviyede bir TSH (<0.5 mU/L) varlığında normal serum serbest tiroksin (T₄) ve triiyodotironin (T₃)

konsantrasyonları olarak tanımlanır. [48] Aşikâr (klinik) hipertiroidide ise baskılanmış TSH, yüksek sT₄ ve/veya sT₃ seviyeleri saptanır. [36]

Tablo 3: Hipertiroidi nedenleri [49]

Normal veya artmış RAI tutulumu ile ilişkili hipertiroidi
<u>Otoimmün tiroid hastalıkları</u> • Graves hastalığı • Hashitoksikoz
<u>Otonom tiroid dokusu</u> • Toksik adenom • Toksik multinodüler guatr
<u>TSH aracılı hipertiroidizm</u> • TSH üreten pitüiter adenom • Non-neoplastik TSH aracılı hipertiroidizm
<u>Human koryonik gonadotropin artışına bağlı nedenler</u> • Hiperemesis gravidarum • Trofoblastik hastalıklar
Azalmış RAI tutulumu ile ilişkili hipertiroidi
<u>Tiroiditler</u> • Subakut granülatöz (de Quervain's) tiroidit • Sessiz tiroidit • Amiodarona bağlı tiroidit • Radyasyon tiroiditi
<u>Egzojen tiroid hormon alımı</u>
<u>Ektopik hipertiroidizm</u> • Struma ovarii • Metastatik foliküler tiroid kanseri

Subklinik hipertiroidizmin nedenleri aşikar hipertiroidizmin nedenleri ile aynıdır ve aşikar hipertiroidizm gibi subklinik hipertiroidizm de kalıcı veya geçici olabilir. Subklinik hipertiroidizmin yaygın nedenleri arasında aşırı tiroid hormon tedavisi (eksojen subklinik hipertiroidizm), otonom olarak işleyen tiroid adenomları ve multinodüler guatrlar (endojen subklinik hipertiroidizm) veya Graves hastalığı (endojen subklinik hipertiroidizm) yer alır. Ayrıca reproduktif çağıdaki kadınlarda

TSH'nın baskılanmış olduğunda gebelik mutlaka akla getirilmesi gereken durumlardan biridir. [48]

Hipertiroidizm tanısında anamnez ve fizik muayenenin yeri çok önemlidir. Hipertiroidi düşündürülen olası bulgu ve belirtiler hâlsizlik, sinirlilik, çarpıntı, tremor, sıcak ve nemli cilt, kilo kaybı, iştah artışı, nefes darlığı, sıcak intoleransı, oligomenore, terleme, göz belirtileri, yumuşak defekasyon veya diyare gibi çok çeşitli olabilir. Bu tarz şikayetler ile başvuran bir hastada, tanıyı kesinleştirmek için ilk yapılacak laboratuvar testi TSH ve sT₄ olmalıdır. [36,49]

Laboratuvar olarak hipertiroidi tanısı konulduktan sonra, etiyolojiyi belirlemek amacı ile 99mTc tutulum veya RAI tutulumu ayırıcı testleri yapılabilir. Böylece, düşük tutulumlu hipertiroidiyi normal veya artmış tutulumlu hipertiroididen ayırma imkanı oluşur. [36]

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada hipertiroidizmin en yaygın şeklinin Graves hastalığı olduğu ve bu hastalığın tirotoksikoz vakalarının yaklaşık %60-80'ine neden olduğu saptanmıştır. Toksik multinodüler guatr ise tirotoksikoz vakalarının %15-20'lik bir kısmını oluşturmakta olup daha çok iyot eksikliği olan bölgelerde görülmektedir. [50]

Hipertiroidizmin tedavisinde etyoloji ne olursa olsun, adrenerjik semptomlar için beta blokerlerin kullanılması önerilir. Propranolol ayrıca 5'-monodeiyodinazı inhibe ederek T₄'ün T₃'e periferik dönüşümünü bloke etme avantajına sahiptir. Bunun haricinde özellikle hipertiroidi vakalarının içinde en sık görülen Graves hastalığında ise üç tedavi seçeneği mevcuttur. Bunlar bir antitiroid ilacı (metimazol veya propiltiourasil), tiroid bezinin radyoaktif iyot (I-131) ablasyonu veya cerrahi tiroidektomidir. [51]

Toksik adenom veya toksik multinodüler guatr ile ilişkili hipertiroidizmin kontrolünde ise antitiroid ilaçlar kullanılabilir, ancak remisyonunu indüklemeyebilir. Bu nedenle radyoaktif iyot ablasyonu ve tiroidektomi bu durumlar için ana tedavi seçenekleridir. Nodül veya guatr bası semptomlarına neden oluyorsa tiroidektomi tercih edilir. Ablasyonu reddeden veya tiroidektomi kontrendikasyonu olan seçilmiş hastalarda uzun süreli tedavi için antitiroid ilaçlar kullanılabilir. [52]

2.1.5.3. Tiroiditler

Tiroidit terimi, bir tür tiroid iltihabı ile karakterize edilen çeşitli bir hastalık grubunu kapsar. Tiroid bölgesinde ağrı, hassasiyet ve ısı artışı olmasının yanında hastada yüksek ateş ve bölgesel lenfadenopati görülebilir. [36]

Tablo 4: Tiroiditlerin sınıflandırılması [36]

Tiroiditlerin sınıflandırılması
• Akut tiroidit
• Subakut granülomatöz tiroidit (De Quervain tiroiditi)
• Sessiz tiroidit (ağrısız, postpartum)
• Kronik tiroidit (Hashimoto)
• Riedel tiroiditi (Ig G4 aracılıklı)
• Diğer tiroiditler

Subakut ve ağrısız tiroiditi olan hastalarda tiroid fonksiyonundaki klasik değişiklik paterni hipertiroidizmdir. Bunu hipotiroidizm ve ardından iyileşme izler. Hipertiroidizm, tiroid foliküler hücrelerine verilen hasar ve depolanmış tiroglobulinin parçalanmasından kaynaklanır. Bu da düzensiz tiroksin (T₄) ve triiyodotironin (T₃) salınımına yol açar. Hipertiroidizm sadece T₄ ve T₃ depoları tükenene kadar, genellikle iki ila altı hafta sürer. Hipotiroidizm de genellikle geçicidir ancak nadiren kalıcı olabilir. [53]

Tiroid ağrısı ve hassasiyeti ile ortaya çıkan tiroidite, tipik olarak subakut tiroidit ve daha az sıklıkla enfeksiyöz veya travmatik etiyolojiler neden olur. Radyoiyot tedavisinden sonra da ortaya çıkabilir. Ağrısız tiroidit genellikle otoimmün kaynaklıdır ve interferon alfa, interlekin-2, lityum, tirozin kinaz inhibitörleri ve kontrol noktası inhibitör immünoterapisi gibi bazı ilaçlara maruz kaldıktan sonra da ortaya çıkabilir. [53]

Tiroiditler genellikle altı ay içinde kendiliğinden düzelen kendi kendini sınırlayan durumlardır. Tiroidit tedavisinde antitiroid ilaçların veya radyoaktif iyot ablasyonunun rolü yoktur. Adrenerjik semptomları kontrol etmek için gerekirse beta

blokerler kullanılabilir. Subakut tiroidit ile ilişkili ağrı, nonsteroid antiinflamatuvar bir ilaçla hafifletilebilir. [54]

2.1.5.4. Tiroid Nodülleri ve Tiroid Kanseri

Tiroid nodüllerine oldukça sık rastlanır. Palpe edilebilen nodüllerin prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık %4, kadın erkek oranı ise 4:1 olarak saptanmıştır. Palpe edilebilen nodüllerin prevalansı düşük olmasına karşı, yetişlin popülasyonda özellikle orta yaş kadınlarda tiroid ultrasonografisinde nodül tespit edilme prevalansı yaklaşık %50 dir. Tiroid nodülleri sık olmasına rağmen, tiroid kanserlerine oldukça nadir rastlanır. Saptanan tiroid nodüllerinin yaklaşık %95'i benign nodüllerdir. [20]

2.2. Metabolik Kemik Hastalığı

2.2.1. Osteopeni

2.2.1.1 Tanım

Yaşla birlikte kemik kütlesindeki ilerleyici kayıplar osteopeni ve osteoporoza sebep olabilmektedir. Azalmış ya da düşük kemik yoğunluğu terimleri osteopeni yerine kullanılabilir terimler olsa da; medikal literatürde osteopeni terimi kendine daha çok yer etmiştir. [55]

Dünya Sağlık Örgütü osteoporoz ve osteopeni ayrımını Dual-Enerji X-Ray Absorbsiyometri ile ölçülen omurga, kalça ya da ön kol bölgelerinin kemik mineral yoğunluğu ölçümlerine dayandırmış ve bu ölçümlere göre sınıflamıştır. [56]

2.2.1.2. Tanı

Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği kriterlere göre osteopeni, özellikle postmenopozal kadınlarda kemik yoğunluğunun genç normal bireylerin ölçümlerine oranla 1 ile 2,5 SD düşük olmasıdır. Farklı bir deyiş ile bu tanımlamanın ölçüm raporlarındaki adı ile T skorunun -1 ile -2,5 arasında olmasıdır. [56] Ancak premenopozal kadınlardaki kemik mineral yoğunluğu ile kırık riski arasındaki ilişki postmenopozal kadınlardaki ile aynı değildir. [57] Bu sebeple premenopozal

kadınlarda kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmesinde T skoru yerine Z skoru kullanılmaktadır. Z skoru hesaplamasında ölçümü yapılan genç bireyin kemik mineral yoğunluğu; benzer yaş, cinsiyet ve ırk ortalama değerlerine sahip sonuçlarla karşılaştırılır. [58]

Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre kemik mineral yoğunluğu osteopeni seviyelerinde olan hastaların FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) skoru hesaplanmalıdır. FRAX skoru hastanın KMY değerleri ile mevcut risk faktörlerinin değerlendirilmesi ile 10 yıllık kırık riskinin hesaplanması yöntemidir. [59]

2.2.1.3. Tedavi

Osteopeni tanılı hastaların serum 25-OH vitamin D seviyelerini 30 ng/mL (75 nmol/L) ın üzerinde tutulması önerilmektedir. Diyetle alım eksikliği olan hastalar hariç, kalsiyum takviyesi önerilmemektedir. Sigaranın bırakılması, alkol alımının düzenlenmesi, denge ve ağırlık egzersizleri gibi yaşam tarzı düzenlemeleri tedavi sürecinde önemli etkenlerdir. Osteopenili hastalarda farmakolojik tedaviye gerek duyulmamaktadır. Ancak uzun süre yüksek doz steroid kullanan, fragilite kırığı olup FRAX skorunda 10 yıllık kırık riskinin %20'den büyük ve ya kalça kırığı riski %3'ten büyük olan hastalarda bazen gerek duyulabilir. [60]

2.2.2. Osteoporoz

2.2.2.1. Tanım

Osteoporoz, kemik kütlelerinde kayıp ve kemik dokuda mikro mimari yapının bozulması sonucu kemiğin kırılabilirliğinde ve kırığa yatkınlığında artış ile karakterize sistematik ve ilerleyici bir iskelet hastalığıdır. [61] Kemik mineral dansitesinde ve kemik kalitesinde meydana gelen bozukluklar, kemiğin kuvvetinde azalmaya yol açar. [62] Kemik kuvvetinin azalmasında başlıca etkili olan kemik mineral yoğunluk seviyesi dışında; kemiğin yapım ve yıkım hızı, kemiğin şekli, boyutu ve mikro mimarisi gibi faktörler de etkilidir. [63]

Osteoporoz oluşumunda başlıca etken, kişinin zirve kemik dokusuna zamanında ulaşım ulaşmamış olmasıdır [64]. Genetik faktörler, beslenme durumu, cinsiyet, fiziksel aktivite ve büyüme sürecindeki sağlık durumu gibi etkenler zirve kemik kütlelerine ulaşmakta büyük rol oynar. Kız bireylerde 12-13 yaşlarda, erkek

bireylerde ise 16-17 yaşlarda zirve kemik kütlesine ulaşılır ve bu kütle 20-30'lu yaşlarda da aynı düzeyde korunur. Bundan sonra ki süreçte yaşlanma ve ya menopoza dönemi gibi hormonal değişikliklerle kemik kaybı başlayabilir ve bunun sonucunda osteoporoz ortaya çıkabilir [65].

2.2.2.2. Epidemiyolojisi ve Önemi

Yaşlı nüfus oranının dünyada hızla artması, osteoporozdan etkilenen insan sayısını da hızla artırmaktadır. Dolayısı ile bu hastalığın da her geçen gün daha fazla önem kazanmasına sebep olmaktadır. Ölüm oranı sıralamalarına baktığımızda ise osteoporozla ilgili gelişen kalça kırıkları ile ilişkili ölüm oranı, kalp ve kanser hastalıklarına bağlı ölümlerden sonra üçüncü sırada gelmektedir. [66]

Tüm dünyada veriler incelendiğinde her yıl 9 milyondan fazla osteoporozla ilgili kırık vakası tespit edilirken, yaklaşık 200 milyondan fazla kişinin osteoporoz ve komplikasyonlarından etkilendiği düşünülmektedir. Postmenopozal dönemdeki kadınların yaklaşık %30'nun, ileri yaşlarda ki erkeklerin ise yaklaşık %20'sinin osteoporozlu olduğu saptanmış ve bu kadınların %40'ı ve erkeklerin ise %15-30'u ömürleri boyunca bir veya daha fazla kırık riskine sahip olduğu belirlenmiştir. [67]

Türkiye'deki osteoporoz görülme sıklığı incelendiğinde, Türkiye Osteoporoz Derneğinin 2010 yılında yapmış olduğu Fraktürk çalışmasına göre 50 yaş ve üzeri bireylerde osteopeni prevalansı %49,6, osteoporoz prevalansı ise 50 yaş ve üzeri erkeklerde %7,5 kadınlarda ise %12,9 oranında tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada 50 yaşındaki bireylerde osteoporoz riskinin %3-4 seviyelerinde iken, 80 yaşındaki bireylerde bu oran %30 a kadar yükselmektedir. Buna bağlı olarak da kalça kırığı görülme oranının yıllar içinde arttığı gösterilmiştir. [68]

ABD'de 65 yaş ve üzerindeki kadınlar üzerinde yapılan çalışmada 2018'den 2040 yılına kadar osteoporoz görülen hasta sayısında %68'lik bir artışla 1,9 milyondan 3,2 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Bununla birlikte osteoporoz ilişkili sağlık giderlerinin de 48,8 milyar dolardan 81,5 milyar dolara çıkması öngörülmektedir. [69]

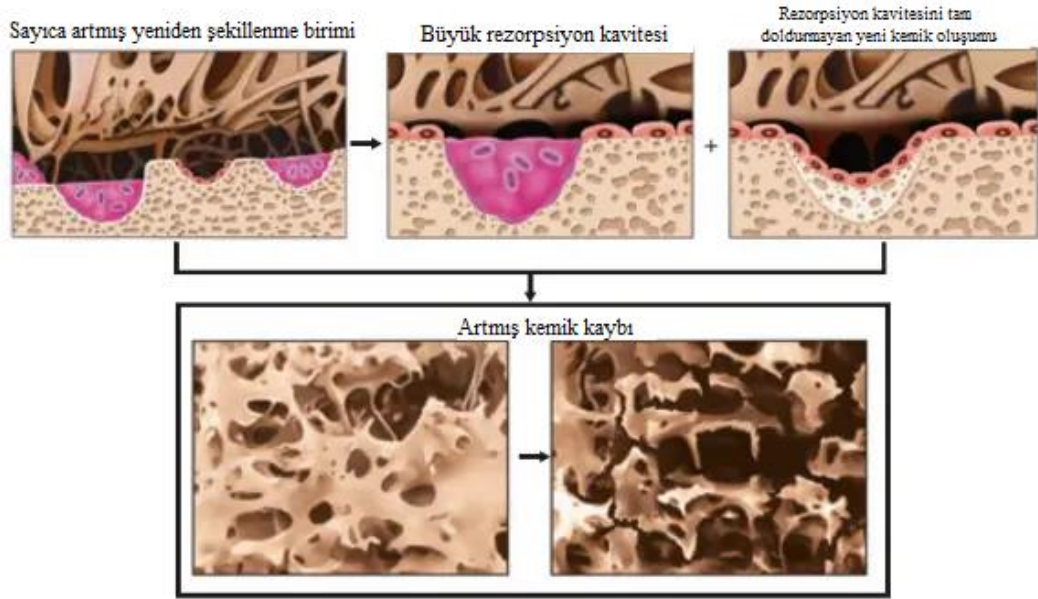
Osteoporoz, yüksek oranda morbidite ve mortaliteye sebep olması nedeniyle dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle osteoporoz ve kemik kırıkları tüm dünya çapında çok ciddi miktarda iş gücü ve ekonomik kayıplara neden

olmaktadır. Hastalığın neden olduğu kırık ve buna bağlı komplikasyonların kişinin yaşam kalitesini ciddi anlamda bozması; gerek hasta ve yakınları, gerekse de toplum için önemli sosyal ve maddi sorunların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. [70]

2.2.2.3. Patofizyoloji

Yaşam boyunca, yaşlanan kemik bölgeleri osteoklastlar tarafından periyodik olarak rezorbe edilir ve osteoblastlar tarafından yapılan yeni kemik ile değiştirilir. Bu süreç yeniden şekillenme olarak bilinmektedir ve sağlıklı bir iskelette denge halindedir. Bu denge aşırı rezorpsiyon yönüne kaydığında, kemikler zayıflar ve zamanla kırılğan hale gelebilir. Bu değişim osteoporoz gelişiminde rol oynayan başlıca patofizyolojik değişikliklerdir. [71]

Tipik bir kemik yeniden şekillenme döngüsünde, önce osteoklastlar aktive olur ve bu da kemik rezorpsiyonuna yol açar. Ardından, rezorpsiyon çukurunun osteoblast öncülleri tarafından işgal edildiği kısa bir geri dönüş aşamasından sonra, ilerleyici osteoblast dalgaları oluşur ve taze kemik matrisini bırakarak kemik oluşumunu başlatırlar [72]. Kemik oluşum fazı tipik olarak emilim fazından çok daha uzun sürdüğü için, yeniden şekillenme aktivitesindeki herhangi bir artış, net kemik kaybıyla sonuçlanma eğilimindedir. Bu süreç boyunca çeşitli aşamalarda osteoklastlar ve osteoblastlar, çeşitli sinyal moleküllerinin salınımı yoluyla birbirleriyle iletişim kurar. Bu sinyal molekülleri ve çeşitli diğer endojen (hormonlar) veya harici (diyet ve egzersiz) faktörlerin kemik fizyolojisinde yer alan hücreleri nasıl etkilediği yoğun bir araştırma faaliyetinin konusudur. [73]



Şekil 3: Yeniden şekillenmede artış ve kemik kaybı [78]

Hormonlar kemik oluşumunun en önemli modülatörleridir. Bunlar; östrojen, paratiroid hormon ve daha az ölçüde testosteronun doğrudan ya da östorojene dönüşüm yoluyla dolaylı olarak etkileri ile oluşmaktadır. Bunlardan östrojen; osteoblastların ve osteoklastların yüzeyindeki spesifik proteinler veya reseptörlerle etkileşime girerek, kemik hücreleri üzerinde en doğrudan etkiye sahiptir. Bu etkileşim, osteoblast aktivitesini arttırırken aynı zamanda osteoblast-osteoklast iletişimini sağlayarak osteoblastların osteoklastları uyaran ve kemik rezorpsiyonunu harekete geçiren faktörleri salmasını sağlar. Prostaglandinler, özellikle prostaglandin E2 (PGE2), kemik rezorpsiyonunu ve oluşumunu uyarır. Kemğin yeniden şekillenmesini düzenlediği görünen başka bir lipit molekülü grubu lökotrienlerdir. [71,74]

Bu hormonlardan herhangi birinin kemiğin yeniden şekillenmesini nasıl etkilediği, osteoklastları veya osteoblastların aktivitesini nasıl etkilediklerine bağlıdır. Kemik oluşumunun güçlü indükleyicileri olan kemik morfogenetik proteinleri gibi spesifik hücre yüzeyi reseptörleri, hücre aktivitesini düzenleyen sinyallerin kemik hücrelerinin dış yüzeyinden, hücre çekirdeğine iletilmesine yardımcı olur. [71]

Osteoblast farklılaşmasının ana düzenleyicilerinden olan kemik morfogenetik proteinlerden başka Wnt sinyal yolağı proteinleri vardır. Bir Wnt reseptörü olan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ile ilişkili protein 5 reseptörü (LRP5) olarak

adlandırılan bir hücre yüzeyi reseptörü de kemik oluşumu için önemlidir. Çünkü hayvanlarda LRP5 kaybının şiddetli osteoporoza yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca SOST geninin ürünü olan ve osteositler tarafından eksprese edilen sklerostin, osteoblastlar üzerindeki LRP5/6 reseptörüne bağlanır ve Wnt sinyalini inhibe ederek kemik oluşumunda bir azalmaya yol açar. [75,76]

Bir başka hücre yüzeyi reseptörü olan RANK (NFκB'nin reseptör aktivatörü için), RANK ligandı (RANKL) tarafından aktive edildiğinde, osteoklast öncü hücrelerinin tamamen farklılaşmış osteoklastlara dönüşmesini sağlar. Osteoprotegerin (OPG), RANK-RANKL etkileşimini bloke edebilir, böylece osteoklast farklılaşmasını inhibe ederek ve apoptozlarını artırıp rezorpsiyonu azaltabilir. [77]

2.2.2.4. Sınıflandırılması

Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen faktörlere bağlı olarak primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılmıştır.

Primer osteoporoz en sık saptanan sınıf olmakla birlikte iki alt gruba ayrılır:

Tip I Osteoporoz: Post-menopozal osteoporoz olarak da bilinen bu grupta ana etken östrojen ve ya androjen eksikliğidir. Bu eksikliğin sonucu olarak kemik oluşumunun önüne geçmiş bir kemik rezorpsiyonu ile karakterize kemik döngüsünde bozulma ve kortikal kemik dokusu ile kaşılaştırıldığında trabeküler kemik dokusunda önemli ölçüde daha fazla kemik kaybı görülür.

Tip II Osteoporoz: Diğer adı senil osteoporoz olan bu grupta ise her iki cinsiyette de benzer oranda görülebilen yaşlanmaya bağlı kemik kaybı mevcuttur. Özellikle kortikal kemikte görülen bu kayıp, kök hücre öncüllerinin kaybı ile de indüklenmektedir.

Sekonder osteoporoz ise başka bir hastalık ya da ilaç kullanımı gibi açıkça tanımlanabilen etiyolojik sebeplere bağlıdır. Primer osteoporozun aksine bu grubun prevalansı erkeklerde daha yüksektir. [79]

Bu sınıflamaya dahil olmayan osteoporoz tipleri de mevcuttur. Bunlar juvenil osteoporoz, gebelik osteoporozu, premenopozal osteoporoz, lokalize osteoporoz ve idiyopatik osteoporoz olarak karşımıza çıkmaktadır. [80]

Tablo 5: Sekonder osteoporoz nedenleri [79,80]

Yaşam tarzı değişiklikleri	Genetik Hastalıklar	Endokrin Bozukluklar
• Vitamin D eksikliği • Fazla tuzlu beslenme • Sigara (aktif,pasif) • Alkol • İmmobilizasyon • Aşırı zayıflık • Sık düşme • Düşük kalsiyum alımı • Yetersiz fiziksel aktivite • Vitamin A fazlalığı • Kilo kaybı	• Kistik fibrozis • Glikojen depo hastalıkları • Osteogenesis Imperfecta • Hemokromatozis • Marfan sendromu • Ehler Danlos • Gaucher Hastalığı • Homosistinüri • Hipofosfatazya • Porfiri • Ailede kalça kırığı öyküsü	• Santral obezite • Cushing sendromu • Diyabetes mellitus (Tip 1-2) • Hiperparatiroidizm • Tirotoksikoz • Hipogonadal durumlar • Androgen duyarsızlığı • Atletik amenore • Prematür menopoz • Hiperprolaktinemi • Panhipopituitarizm • Anorexia nervosa • Turner ve Klinefelter sendromu
Gastrointestinal Bozukluklar	Hemtaolojik Bozukluklar	Nörolojik ve Kas-İskelet Sistemi Bozuklukları
• Çölyak Hastalığı • Gastrik baypas • Gastrointestinal cerrahi • Malabsorpsiyon • İnflamatuvar bağırsak hast. • Pankreatik hastalıklar • Primer biliyer siroz	• Hemofili • Lösemi ve lenfomalar • Orak hücreli anemi • Multiple miyelom • Monklonal gamopatiler • Sistemik mastositoz • Talasemi	• Epilepsi • Multiple skleroz • Muskuler distrofi • Parkinson hast. • Spinal kord yaralanması • İnme • Proksimal miyopati
Romatolojik ve Otoimmün Bozukluklar	İlaçlar	Diğer
• Ankilozan spondilit • Sistemik lupus • Romatoid artrit	• Tiroid replasman tedavisi • Glukokortikoidler • Antikoagulanlar • Lityum • Kemoterapi • Gonadotropi salıcı hormon • Antikonvülzanlar • Fosfat bağlayıcı antasitler • SSRİ	• AIDS/HIV • Amiloidoz • KOAH • Konjestif kalp yetmezliği • Kronik metabolik asidoz • Depresyon • Son dönem böbrek yetmezliği • Hiperkalsiüri • İdiopatik skolyoz • Sarkoidoz

2.2.2.5. Tarama

Osteoporoz taramasının amacı, kemiklerde frajilite kırığı riski olan ve risk azaltılmasından fayda görecekt kişileri saptamaktır. [80]

Tablo 6: Osteoporoz taraması için önerilen hasta grubu [81]

65 yaş üzeri bütün kadınlar ve 70 yaş üzeri bütün erkekler (risk faktörlerinden bağımsız) Kırık için risk faktörü taşıyan <65 yaş postmenopozal kadınlar, perimenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkeklerde aşağıdaki risk faktörlerinden birinin varlığı
• Frajilite kırığı • Üç aydan uzun süre ≥ 5 mg/gün prednisolon ya da eşdeğeri glukokortikoid kullanımı • Sigara • Artmış alkol tüketimi • Düşük beden kütle indeksi (<20 kg/m²) ya da majör kilo kaybı • Romatoid artrit • Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü • Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü • Direkt grafilerde kırık varlığı
<50 yaş kadın ve erkeklerde
• Hipogonadizm ya da erken menopo • Frajilite kırığı • En az 3 ay ≥ 5 mg/gün prednison ya da eşdeğeri steroid kullanımı • Sigara • Artmış alkol tüketimi • Düşük beden kütle indeksi (<20 kg/m²) ya da ciddi kilo kaybı • Romatoid artrit • Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü • Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü • Direk grafilerde kırık varlığı • Sekonder osteoporoz nedenlerinin varlığı

Güncel kılavuzlar 65 yaş üzerindeki tüm kadınların osteoporoz açısından kemik dansitometrisi kullanarak taranmasını önermektedir. Ulusal Osteoporoz Vakfı (NOF) kılavuzu, 65 yaş altındaki kadınların kırık açısından risk faktörüne sahip olması halinde menopoza sonrası dönemde taranmaya başlanmasını önermektedir. NOF erkeklerde ise rutin taramayı 70 yaşından sonra, risk faktörüne sahip olması durumunda ise 50 ila 70 yaş arasında başlamayı önermektedir. [20]

Kırık Riskinin Belirlenmesi

Risk faktörleri tüm erişkinlerde, özellikle osteoporotik kırıkların daha çok görüldüğü grup olan postmenopozal kadınlar, 50 yaş üstü erkek ve daha öncesinde fragilite kırığı hikayesine sahip olanlarda değerlendirilmelidir. [82]

Kırık riskini belirlemek için yalnızca KMY verilerini kullanmak yerine KMY ve klinik risk faktörlerinin birlikte değerlendirildiği metodolojilerin kullanılması önerilmektedir. [83]

Tablo 7: Kırık oluşumu için klinik risk faktörleri [84]

Kırık oluşumu için klinik risk faktörleri
• Yaş • Cinsiyet • Daha önceden osteoporotik kırığın olması • Düşük beden kitle indeksi • Ailede kalça kırığı öyküsü • Sigara, alkol kullanımı • Glukokortikoid kullanımı • Romatoid artrit • Sekonder osteoporoz nedenleri • Femur boynu KMY

FRAX Risk Skorlaması

Kırık riskinin değerlendirilmesi osteoporotik hastaların tedavisinin yönlendirilmesinde de önemli rol oynamaktadır. Bu sebeple 2008 yılında Sheffield Üniversitesi tarafından kırık riski değerlendirme aracı (Fracture Risk Assessment Tool - FRAX) olan FRAX kullanıma sunuldu. Bu araçta, 40 ila 90 yaşları arasında ki tedavi almayan hastaların kırık için kolayca elde edilebilen klinik risk faktörlerinin kullanılarak var ise femur boynu KMY si ile birlikte 10 yıllık kalça kırığı ya da majör osteoporotik kırık olasılığı hesaplanır. [85,86]

FRAX, klinik risk faktörlerinin, KMY'nin ve kırıkların değerlendirildiği, farklı etnik kökenlerden ve farklı dünya bölgelerinden kadın ve erkeklerin geniş, ileriye dönük, gözlemsel çalışmalarından toplanan verilere dayanmaktadır. [84]

Geniş, ileriye dönük bir kohort çalışmasından elde edilen sonuçlar, FRAX'ın şu anda veya daha önce osteoporoz tedavisi gören kadınlarda kırığı benzer şekilde öngörebildiğini düşündürmektedir. [87]

Ancak, bu araçta bazı kırık risk faktörlerinin hesaplamaya katılmaması, bazı faktörlerin ise doz ve süre gibi etkilerinden bağımsız sadece var olup olmadığının değerlendirmeye alınması, kemik mineral yoğunluğu ölçümünde ise sadece femur boynu ölçümlerinin dikkate alınması gibi dezavantajlar kırık riskinin olduğundan daha fazla ya da daha az tahmin edilebilir olmasına yol açabilmektedir. [80]

FRAX skorlamasına göre, 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq 3\%$, majör osteoporotik kırık riski $\geq 20\%$ ise tedaviye başlanması maliyet-etkin kabul edilmektedir. [80]

2.2.2.6. Tanı yöntemleri

Osteoporoz tanısı kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nin ölçülmesi ya da düşük travmalı bir kırık gelişmesi ile konur. [80]

Osteoporoz tanısı için ayrıntılı anamnez, fizik muayene ile birlikte kemik yoğunluğu ölçümü, vertebral kırıkların tanısı için vertebra görüntülemesi ve uygun durumda kırık riskinin değerlendirilmesi gibi geniş kapsamlı bir yaklaşım önerilir. [88]

Düşük kemik mineral yoğunluğu saptanması, ölçüm için kullanılan yöntemden bağımsız olarak artmış kırık riski ile ilişkilidir. Ancak T skoru farklı iskelet

bölgelerinde ve farklı ölçüm tekniklerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. KMY ölçümündeki 1.0 standart sapma düşüşe karşı artan kırık riski oranı, kullanılan ölçüm tekniğine ve ölçülen iskelet bölgesine göre değişiklik göstermektedir. Bu nedenle farklı teknolojilere sahip farklı iskelet bölgesi ölçümlerinde elde edilen T skorları birbirinin yerine kullanılamaz. [89]

Dual-enerji x-ray absorbsiyometri (DEXA)

Güncel kılavuzlar KMY ölçümünde DEXA yöntemini önermektedir. DEXA ile KMY ölçümü tanı koymada ki başarısının yanında, kırık riskini belirlemede, farmakolojik tedaviye başlama kararında ve tedavi izleminde de faydalıdır. [80]

DEXA kemik mineral yoğunluğunun ölçümü için en yaygın kullanılan yöntemdir. Ölçümün kolay olması ile birlikte klinik olarak önemli kemik bölgeleri hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Çekim tekniğine ve alet kalibrasyonuna bağlı çekim hataları görülebilmesi DEXA'nın en önemli dezavantajlarıdır. Ölçüm sırasında çok düşük radyasyon miktarına maruz kalınmaktadır. [80] Dünya Sağlık Örgütü ve IOF, osteoporoz tanısında bu tekniğin referans teknoloji olarak seçilmesini önermektedir. [90]

DEXA; kemiğin mineral içeriğini gram biriminde, kemik alanını ise santimetrekare biriminden ölçer. Kemik mineral içeriğinin kemik alanına bölünmesi ile de kemik mineral yoğunluğu değerleri (gr/cm^2) belirlenir. Osteoporoz tanısı için kullanılan değer olan T-skoru, genç yetişkin referans popülasyonunun ortalama BMD'sinin hastanın BMD'sinden çıkarılması ve genç yetişkin popülasyonun standart sapmasına (SD) bölünmesiyle hesaplanır. Hastanın BMD'sini bir akran popülasyonu ile karşılaştırmak için kullanılan Z-skoru, bir yaş, etnik köken ve cinsiyet uyumlu referans popülasyonun ortalama BMD'sinin hastanın BMD'sinden çıkarılması ve referans popülasyonun SD'sine bölünmesiyle hesaplanır. [91]

Osteoporoz açısından DEXA sonuçları yorumlanırken KMY değerleri kullanılmaz. Onun yerine T ve Z skorları kullanılır. T skoru, postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde, Z skoru ise premenopozal kadın, 50 yaş altı erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmalıdır. Z skoru -2 SD ve altında bir değerde ise “kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi”, -2'nin üzerinde bir değerde

ise “kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesi” olarak yorumlanır. [88,92,93]

Periferik DXA (pDEXA)

pDEXA cihazları, önkol, kalkaneus veya parmak gibi çevresel bölgelerde BMD'yi ölçmek için DXA ile aynı teknolojiyi kullanan özel taşınabilir cihazlardır. Teknik farklılıklar, ölçülen kemik bölgelerinin farklı oluşu ve T-skorlarını hesaplamak için standartlaştırılmış referans veri tabanlarının eksikliği sebebi ile bu cihazlarla kırık riskinin değerlendirilmesi hatalı sonuç verebilmektedir. Bununla birlikte, pDEXA cihazlarıyla ölçülen periferik iskelet bölgelerindeki düşük T skoru değerleri artmış kırık riski ile ilişkilidir. [94,95]

Periferik DXA, radius kemiğinin distal yüzde 33 (üçte bir) yarıçap bölgesinin ölçümü dışında tanısal sınıflandırma için kullanılamaz. Çünkü BMD sınıflandırmasında kullanılan DSÖ kriterleri; lomber omurga, kalça ve ön kol dışında kalan iskelet bölgelerinin BMD değerlerinin kullanılmasını kabul etmemektedir. Tedaviye yanıt olarak periferik iskelet bölgelerindeki BMD'deki değişiklikler çok yavaş olduğundan, pDEXA ile tedaviyi izlemek klinik olarak yararlı değildir. [96]

Kantitatif Ultrasonografi (QUS)

QUS, KMY'yi ölçmez. Bunun yerine ultrason dalgalarının ekstremitelerden kemiklerden geçişini veya kemik yüzeyinden yansımalarını ölçer. Ultrasonun kırık tahmini için bir miktar faydası olsa da, ultrasonun güncel tanı ve tedavi standartlarına uygulanamaması ve tedaviye yanıtı izleyememesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır. DXA'ya erişimi olmayan bölgelerde, kırık riski değerlendirmesi için kullanılabilir.[89,97]

Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT)

QCT, omurga ve kalça kemiklerinin hacimsel kemik yoğunluğunu ölçer. Kortikal ve trabeküler kemiği ayrı ayrı analiz edebilir. Bu yöntem bireysel hastalarda tedaviye verilen terapötik yanıtları takip etmek için kullanılabilir. Bununla birlikte, kırık riskini tahmin etmek için T-skorlarının hesaplanması QCT ile tam anlamıyla belirlenemediğinden tarama için önerilmez. Ek olarak, bu yöntem diğer yöntemlere

göre daha maliyetlidir ve DXA'dan daha fazla radyasyona maruz kalma ile sonuçlanır.[98]

KMY Ölçüm Bölgeleri

DSÖ'nün tanı kriterlerinde elli yaş ve üzeri postmenopozal kadın ve erkekte, DXA ölçümleri lomber vertebra, femur boyun bölgesi ve önkol bölgesinden yapılması önerilmektedir. Yapılan ölçümlerde herhangi bir bölgede düşük kemik yoğunluğu saptanması, osteoporotik kırık riskini artırmaktadır. Gelişebilecek kırık riskini belirlemede kalça ölçümleri, vertebra ölçümlerine göre daha iyi sonuç vermektedir. Tarama yaparken, kalça ve vertebranın DEXA ile ölçümü önerilmektedir. Osteoporoz tanısında, yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinde saptanan en düşük T skoru olan bölge baz alınır. [99,100,101]

Primer hiperparatiroidizm, morbid obezite ve kalça-vertebra ölçümlerinin yapılamadığı durumlarda radius ölçümü yapılması önerilmektedir. [102]

KMY Ölçüm Sıklığı

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin 2020 tarihli Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda KMY ölçüm sıklığı için önerileri aşağıdaki gibidir.

- Tedavi almayan postmenopozal kadın ve 70 yaş üzeri erkeklerde 2 yılda bir
- Tedavi altında olan hastalarda yılda bir
- Teriparatid tedavisi alanlarda 6 ayda bir
- Sekonder osteoporozu olanlarda, glukokortikoid kullananlarda 6 ay ya da yılda bir tekrarlanmalıdır [80]

2.5.2.7. Tedavi

Osteoporoz tedavisi nonfarmakolojik ve farmakolojik olarak ikiye ayrılır.

Nonfarmakolojik Tedavi

Farmakoloji dışı tedavi seçeneklerinin temelini yaşam tarzı değişiklikleri oluşturur. Yaşam tarzı değişiklikleri arasında beslenme, yeterli kalsiyum ve D vitamini

alımını, egzersiz, sigarayı bırakma, düşmeyi önlemeye yönelik eğitimler ve ağır alkol kullanımından kaçınma yer alır.

Beslenme

Osteoporoz tedavisi veya önlenmesi optimal bir diyet, yetersiz beslenmeyi önlemek için yeterli kalori alımını, yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini alımını içerir.

Düşük vücut kitle indeksinin osteoporoz ve kırık oluşumu için risk faktörüdür. Düşük kalorili diyet, hızlı ve fazla kilo kaybı kemik kütlelerinde kayıba neden olabilir. Protein alımı, insülin-like growth faktör seviyelerini arttırarak ya da kalsiyum absorpsiyonunu arttırarak KMY'nin korunmasında yardımcı olabilir. [103] Osteoporozlu hastalarına vücut ağırlığına göre en az 1 g/kg ve hatta yaşlılarda 1,2 g/kg protein alımı önerilmektedir. [104]

Kalsiyum ve Vitamin D

Sağlıklı bir kemik yapısı ve osteoporozun önlenmesi için; çocukluk, ergenlik ve erişkinlik dönemlerinde yeterli kalsiyum ve D vitamini alınmalıdır.

IOF tarafından artmış kırık riski veya osteoporozlu hastaların genel tedavisinde en az 1000 mg/gün kalsiyum ve 800 IU D vitamini alımı tavsiye edilmektedir. Günlük ihtiyaç özellikle süt ürünleri gibi gıdalardan ve beslenmeden karşılanmalıdır. [93]

Yalnızca diyetle (günde yaklaşık 1200 mg) yeterli kalsiyum alan hastaların kalsiyum takviyesi almasına gerek yoktur. Yetersiz diyet alımına sahip hastalarda, sırasıyla günlük 0.5-1.2 g kalsiyum ve 400-800 IU D vitamini içeren takviyelerin kombine ya da tek tek kullanılması önerilmektedir. [105]

Günde 1200-1500 mg'dan fazla kalsiyum alımının yararı net olmamakla birlikte nefrolitiazis, nefrokalsinozis ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırması gibi zararı olabileceğine dair veriler bulunmaktadır. D vitamini alımı için üst sınır ise günde 4000 IU olarak belirlenmiştir. [80]

Sigara, Alkol ve Kafein

Yoğun alkol kullanan kişilerin beslenmesinin kötü olması sebebiyle kalsiyum ve vitamin D eksikliği, kronik karaciğer hastalığı gelişmesi artmış kırık riski ile ilgilidir. Kafein, kalsiyum emilimini azaltarak ve hiperkalsiüriye yol açar. Sigara ise osteoprogenitör hücrelerin osteoblastik farklılaşmasını bozar, kemiğin mineral içeriğini azaltıp, östrojen seviyesini düşürür. Bütün bu sebepler, kemik kaybına yol açarak kırık riskinin artmasına sebep olur. Sigaranın mutlaka bırakılması, alkol alımının günde 30 gr'ı geçmemesi, kafein tüketiminin ise günde 200 mg'dan az olması önerilmektedir. [80]

Egzersiz

Osteoporozlu hastalarda veya osteoporoz riski taşıyan bireylerde egzersiz; fiziksel fonksiyonda artış sağlar, ağrı kontrolünü, dengeyi ve kas gücünü iyileştirerek hayat kalitesini artırır, ayrıca esneklik ve güç artışı sağlayarak düşmeyi engellenme ve kırık riskini azaltma açısından önerilir. Randomize klinik çalışmalarda egzersiz yapan hastaların KMY değerlerinin bir yılda yaklaşık %1 oranında arttığı, egzersiz bırakıldığında ise bu kazanımların kaybolduğu gösterilmiştir. [80,20]

Düşmenin Önlenmesi

Kalça kırıklarının çoğunluğu doğrudan düşme kaynaklı olması nedeni ile, düşmenin önlenmesi kritik öneme sahiptir. Bu sebeple egzersiz ile kas gücünün artırılmasının yanında bu hastalarda çeşitli ilave önlemlerin alınması düşme ve buna bağlı kırık riskini azaltabilir. Banyoda tutunma aparatı yokluğu, halılar, basamaklar, uygunsuz terlik kullanımı, kaygan zeminler gibi yaşam alanlarında düşmeye yol açabilecek etkenler ve nörolojik ya da görme bozuklukları gibi ilave hastalıkların düzeltilmesi gereklidir. [20,80]

Farmakolojik Tedavi

Osteoporozun tedavisi için öncelikle mutlaka sekonder nedenler dışlanmalıdır. Dışlama sonrası farmakolojik tedavi verilecek hastanın aşağıdaki endikasyonlara sahip olması gereklidir;

-Frajilite kırığı olması

-DXA’da kalça, femur boynu ya da lumbal vertebra T skorunun ≤ -2.5 olması

-T skorunun -1 ile -2.5 arasında olduğu durumda, DSÖ algoritması ile 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq 3\%$ ’ten, majör osteoporotik kırık riski $\geq 20\%$ olması. [106]

Farmakolojik tedavi iki ana gruba ayrılabilir.

-Antirezorptif ajanlar:

-Bisfosfonatlar: Alendronat, İbandronat, Risedronat ve Zoledronik asit

-SERM (Seçici östrojen yanıt modölatörleri): Raloksifen, Bazedoksifen

-Östrojen ve/ve ya hormon tedavisi

-Kalsitonin

-Denosumab (RANKL inhibitörü)

-Anabolik ajanlar:

-Teriparatid (PTH1-34), Abaloparatid

-Romosozumab (Monoklonal anti-sclerostin analogu)

Ayrıca FDA’in osteoporoz tedavisi için onaylamadığı ancak yukarıdaki ilaçların kullanılamaması durumunda kullanılabilecek kalsitriol, genistein, stronsiyum raneleat, tibolon, paratiroid hormon, sodyum florid ve etidronat, pamidronat, tiludronat gibi diğer bisfosfonat gibi ilaçlarda vardır. [107,80]

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel araştırma kısmi retrospektif, kısmi olarak da prospektif olarak tasarlanmıştır. Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 02.09.2021 tarihli 37068608-6100-15-2205 sayılı 1484 KAEK karar no'lu etik kurul onayı alındıktan sonra, 2021 yılının Eylül ayından önceki zaman diliminde Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji bilim dalı polikliniğinde en az 2 yıldır takipte olan hipotiroidi tanılı kadın hastalar çalışma grubuna dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri;

- Kadın cinsiyet
- Hipotiroidi tanısı olan hastalar
- 18 yaşından büyük hastalar
- 45 yaşından küçük hastalar
- Premenopozal hastalar
- Levotiroksin tedavisi alanlar
- En az 2 yıl takip süresi olan hastalar

Dahil edilmeme kriterleri;

- Erkek cinsiyet
- Hipotiroidi tanısı olmayan hastalar
- Sekonder hipotiroidi tanısı olan hastalar
- Osteoporoz ya da paratiroid hastalığı ile takipte olan hastalar
- Uzun dönem glukokortikoid kullanım hikayesi olan hastalar
- 18 yaşından küçük ya da 45 yaşından büyük hastalar
- Postmenopozal kadınlar

-Levotiroksin tedavisi almayanlar

-2 yıldan kısa takip süresi olan hastalar

-Tiroid kanseri sebebi ile tiroidektomi geçirmiş ve levotiroksin kullanan hastalar

-Başka sebepler ile kemik mineral yoğunluğunda düşüklük olan hipotiroidi tanılı hastalar

-Gebeler

Yapılan güç analizine göre araştırma grubunun sayısı 96 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve onam veren hastaların, çalışma tarihine kadar yapılan tüm takipleri incelenmiş ve bu süreçte demografik verileri, ölçülen tüm TSH, serbest T₃, serbest T₄, anti TPO, anti TG değerleri ile takip süresince kullandıkları değişken levotiroksin dozları kayıt altına alınmıştır. Bu kayıtlar hastane dosya veritabanının retrospektif olarak incelenmesi ile elde edilmiştir. Elde edilen bu verilerle birlikte aynı hasta grubuna Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp bilim dalı bünyesinde prospektif olarak DEXA ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmıştır.

Hastaların demografik verileri değerlendirilirken güncel yaşları, son takipte ölçülen boy ve kilosu ile kilonun boyun karesine bölünmesi ile hesaplanan vücut kitle indeksi değerleri kullanılmıştır.

Hastalık takibi ile ilgili verilerde; hastanın Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji bilim dalı polikliniğinde kaç yıldır takipte olduğu, bu süre zarfında ki takip sayısı, bu takiplerinde yapılan TFT ölçümlerinin sayısı, bu ölçümlerden kaç tanesinin hipertiroidi referans aralığında olduğu ve bu tirotoksik durumların toplam ölçümün yüzde kaçını oluşturduğu incelenmiştir.

Laboratuvar değerlerinde ise serum TSH, serbest T₃, serbest T₄, anti TPO, anti TG değerleri ile kullanılan levotiroksin dozlarına bakılmıştır. Ölçülen tüm değerler toplanarak, hasta bazlı her parametrenin takip süresi boyunca ortalaması alınmıştır. TSH düzeylerini değerlendirerek tirotoksik durumları belirlemek için TEMD 2020 klavuzunda belirtien genç yetişkin ve orta yaş bireyler için belirlenmiş 0,5–2,5 mU/mL referans aralığı kullanılmıştır. Hastanın takipleri boyunca ölçülen her TSH

değerine karşılık kullanılması önerilen levotiroksin dozları saptanarak, hastalık süresince ortalama levotiroksin kullanım dozu hesaplanmıştır.

Tablo 8: TFT referans aralıkları

	Birim	Referans aralığı
TSH	uIU/mL	0.5-2.5
Serbest T₃	pg/mL	2-4.4
Serbest T₄	ng/dL	0.93-1.7
Anti Tg	IU/mL	<115
Anti TPO	IU/mL	<34

Dahil etme kriterlerine uyup araştırma grubuna dahil edilen 96 hastaya prospektif olarak Yeditepe Üniversitesi Hastanesinde DEXA ile kemik yoğunluğu ölçümü yapılmıştır. Ölçümler Hologic Explorer DEXA cihazı ile yapılmıştır. Çalışma grubu yaş aralığı 18-45 yaş arası olduğundan değerlendirmede Z skorları ve BMD değerleri kullanılmıştır. Lomber vertebra ve femur bölgelerine ölçüm yapılmıştır. Yapılan ölçümlerdeki vertebra L1-L4 bölgesinin Z skoru ve BMD değerleri ile femur boynu ve totalinin Z skoru ve BMD değerleri alınmıştır.

İstatistiksel analiz

Veriler bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra SPSS - 25 programı ile istatistiksel analizi yapıldı. Tanımlayıcı verilerin istatistiği ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilirken, kategori içi değişkenler vaka sayısı ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir. Korelasyon analizlerinde Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Grup analizlerinde ortalama $\pm$ standart sapma dikkate alınmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alınmıştır.

IV. BULGULAR

Tanımlayıcı veriler

Tablo 9: Demografik veriler

	Değer
Yaş (yıl)	37,80 ± 6,01
Boy (m)	1,62 ± 0,08
Kilo (kg)	64,57 ± 12,45
VKİ (kg/m²)	24,64 ± 5,87

Çalışma dahilinde elde edilen tanımlayıcı veriler 4 tablo halinde gösterilmiştir. Tablo 9 da belirtilmiş olan demografik verilerde çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamasının 37,80 ± 6,01 yıl olduğu görülmektedir. Hastaların boy ortalaması 1,62 ± 0,08 m olup, kilo ve VKİ ortalamasına göre normal kilo aralığındadır. VKİ değerleri hastanın kilosunun boyunun karesine bölünmesi ile elde edilmiştir. VKİ 18,5 ile 25 arasındaki değerler normal kilolu olarak değerlendirilmektedir.

Tablo 10: Hastalık takibi ile ilgili bilgiler

	Değer
Takip sayısı (n)	10,41 ± 6,72
Takip süresi (yıl)	6,04 ± 3,56
TFT Ölçüm sayısı (n)	10,35 ± 6,47
Tirotoksik durum sayısı (n)	1,45 ± 2,00
Tirotoksikoz yüzdesi (%)	13 ± 6

Tablo 11: Tiroid fonksiyon testleri ile ilgili laboratuvar bilgileri

	Değer
TSH (uIU/mL)	3,18 ± 2,32
Levotiroksin dozu (mcg)	80,53 ± 38,21
T₄ (ng/dL)	1,46 ± 0,74
T₃ (pg/mL)	2,58 ± 1,31
Anti TPO (IU/mL)	133,71 ± 320,64
Anti TG (IU/mL)	88,69 ± 183,09

Hastalar ortalama $6,04 \pm 3,56$ yıl takip süresine sahip olup, bu süre dahilinde $10,41 \pm 6,72$ kez takip edilmiştir. Takiplerinde hastaların tiroid fonksiyonlarına yönelik ölçüm sayısı $10,35 \pm 6,47$ olup takip sayısı ile uyumludur. Yapılan bu ölçümlerde tirotoksikoz ile uyumlu değer saptanma sayısı $1,45 \pm 2,00$ olup bu sayı tüm ölçümlerin % 13 ± 6 'sına denk gelmektedir. Tiroid fonksiyon testleri ile ilgili laboratuvar bilgilerini içeren tabloda TSH ölçümlerinin ortalaması $3,18 \pm 2,32$ uIU/mL'dir. Kullanılmakta olan levotiroksin dozu $80,53 \pm 38,21$ mcg olup, hastaların %80'i "Euthyrox", %20'si ise "Levotiron" isimli müstahzarları kullanmaktadır. Yapılan ölçümlerde serbest T₄ değerleri ortalaması $1,46 \pm 0,74$ ng/dl, serbest T₃ ortalaması ise $2,58 \pm 1,31$ pg/ml'dir. Hipotiroidi tanısı ile takip edilen hasta grubunda bakılan tiroid otoantikorlarının ortalama değerleri ise anti TPO için $133,71 \pm 320,64$ IU/mL, anti TG için ise $88,69 \pm 183,09$ IU/mL olarak bulunmuştur.

Tablo 12: KMY değerleri

	Değer
Vertebra BMD (gr/cm²)	$1,03 \pm 0,15$
Vertebra Z skoru (SD)	$0,18 \pm 1,07$
Femur boynu BMD (gr/cm²)	$0,80 \pm 0,12$
Femur boynu Z skoru (SD)	$-0,13 \pm 1,13$
Femur total BMD (gr/cm²)	$0,93 \pm 0,14$
Femur total Z skoru (SD)	$0,18 \pm 0,98$

Çalışma grubuna dahil edilen tüm hastalara prospektif olarak kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmıştır. Bu ölçümlerden vertebra, femur boynu ve total Z skorları ile BMD değerleri alınmıştır. Vertebra Z skoru $0,18 \pm 1,07$, femur boynu Z skoru $-0,13 \pm 1,13$, femur total Z skoru $0,18 \pm 0,98$ saptanmıştır.

TSH ölçümlerine bakıldığında hastaların %44,8'inde tüm ölçüm değerleri normal aralıkta olup, hiç tirotoksik durumu gelişmemiştir. Hastaların %19,8'inde en az üç ölçümün, %9,2'sinde ise en az beş ölçümün tirotoksik ile uyumlu olduğu görülmüştür. %5,1'lik bir kısımda ise yediden daha fazla kez tirotoksik durumda kaldığı saptanmıştır.

Dahil etme kriterlerine göre, hastaların en az iki yıllık takip süresine sahip olması gerektiğinden; çalışma grubundaki hastaların %55,3'ü beş yıldan daha az, iki yıldan daha fazla bir süredir takiptedir. Geri kalan %44,7'lik kısım ise beş yıldan daha fazla süredir takipte olup bunların %20,7'si on yıldan daha fazla takip süresine sahiptir. Çalışma grubundaki en fazla takip süresi onbeş yıl olarak saptanmıştır.

Takip süresince hastaların %23,9'unda en fazla 5 TSH ölçümü, %54,5'inde ise en fazla 10 ölçüm yapılmıştır. Bu sürede genel ortalama ölçüm sayısı ise $10,35 \pm 6,47$ olarak belirlenmiştir. Çalışma grubundaki en yüksek ölçüm sayısı 32'dir.

Tablo 13: Hastaların KMY'sinin Z skorlarına göre sayılarının sınıflandırması (n=96)

	Vertebra Z skoru	Femur boynu Z skoru	Femur total Z skoru
Yaş ile uyumlu kemik kütlesi	94	93	94
Yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi	2	3	2

Çalışma grubundaki 96 adet hipotiroidi tanılı kadın hastaya DEXA ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmıştır. 18-45 yaş aralığında bulunan hasta grubunun değerlendirilmesinde Z skoru ve BMD değerleri kullanılmıştır. Vertebra ölçümlerinden L1-L4 bölgesi z skoru, femur ölçümlerinden ise boyun ve total z skorları değerlendirilmiştir. Z skoru -2 SD ve daha büyük değerlere sahip olanlar yaş ile uyumlu, -2 ve daha küçük SD değerine sahip olanlar ise yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi olarak değerlendirilmiştir.

Vertebra Z skoru dağılımına bakıldığında 2 hastada yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi saptanmış, geri kalan 94 hasta ise yaş ile uyumlu olarak saptanmıştır. Vertebra Z skorlarına detaylı bakıldığında en düşük değer olarak -2,7 SD, en yüksek değer olarak ise 3,7 SD bulunmuştur. Femur boynu Z skorunda 3 hastada yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi, 93 hasta ise yaş ile uyumlu olarak saptanmıştır. Bu grupta ise en düşük -2,5 SD, en yüksek 3,6 SD değerine rastlanmıştır. Femur total Z skorunda ise 94 hasta yaş ile uyumlu, 2 hasta ise yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi grubunda bulunmuştur. Bu grupta en düşük Z skoru -2,1 SD, en yüksek ise 3,4 olarak ölçülmüştür.

Tablo 14: Demografik verilerin KMY değerleri ile korelasyon analizi

		Vertebra BMD	Vertebra Z skoru	Femur boynu BMD	Femur boynu Z skoru	Femur total BMD	Femur total Z skoru
Yaş	r değeri	0,043	0,189	-0,073	0,04	-0,036	0,043
	p değeri	0,68	0,065	0,48	0,701	0,731	0,681
Boy	r değeri	-0,018	0,002	0,122	0,117	0,153	0,03
	p değeri	0,859	0,984	0,236	0,255	0,136	0,768
Kilo	r değeri	0,103	0,06	0,274	0,261	0,133	0,235
	p değeri	0,317	0,563	0,007	0,01	0,197	0,021
VKi	r değeri	0,098	0,053	0,183	0,17	0,042	0,198
	p değeri	0,342	0,611	0,074	0,098	0,683	0,053

Tablo 15: Hastalık takibi ile ilgili bilgilerin KMY değerleri ile korelasyon analizi

		Vertebra BMD	Vertebra Z skoru	Femur boynu BMD	Femur boynu Z skoru	Femur total BMD	Femur total Z skoru
Takip sayısı (n)	r değeri	0,115	0,057	-0,072	-0,022	-0,023	-0,062
	p değeri	0,266	0,582	0,489	0,83	0,82	0,546
Takip süresi (Yıl)	r değeri	0,1	0,059	-0,124	-0,063	0,019	-0,029
	p değeri	0,333	0,566	0,229	0,545	0,857	0,776
Tirotoksik durum sayısı (n)	r değeri	0,054	0,046	0,015	0,036	-0,024	-0,049
	p değeri	0,599	0,657	0,882	0,727	0,815	0,637
TFT ölçüm sayısı (n)	r değeri	0,143	0,078	-0,075	-0,026	-0,039	-0,106
	p değeri	0,165	0,451	0,467	0,805	0,708	0,303
Tirotoksik durum yüzdesi (%)	r değeri	-0,161	-0,024	-0,014	-0,01	-0,063	-0,009
	p değeri	0,117	0,819	0,889	0,925	0,541	0,929

Tablo 16: Laboratuvar değerlerinin KMY değerleri ile korelasyon analizi

		Vertebra BMD	Vertebra Z skoru	Femur boynu BMD	Femur boynu Z skoru	Femur total BMD	Femur total Z skoru
TSH	r değeri	-0,135	-0,153	-0,031	-0,039	-0,051	-0,113
	p değeri	0,191	0,137	0,767	0,707	0,623	0,271
Levotiroksin dozu	r değeri	-0,148	-0,099	-0,012	-0,032	-0,05	-0,004
	p değeri	0,149	0,335	0,906	0,754	0,626	0,966
Serbest T₄	r değeri	-0,088	-0,112	0,049	0,072	-0,002	0,003
	p değeri	0,396	0,277	0,632	0,485	0,985	0,977
Serbest T₃	r değeri	-0,017	0,024	-0,028	0,022	-0,008	0,002
	p değeri	0,869	0,816	0,788	0,833	0,935	0,987
Anti TPO	r değeri	-0,078	-0,155	-0,138	-0,12	-0,059	-0,097
	p değeri	0,451	0,134	0,183	0,245	0,572	0,351
Anti TG	r değeri	0,042	0,005	-0,08	-0,063	-0,081	-0,126
	p değeri	0,684	0,959	0,442	0,545	0,433	0,223

Hastaların demografik verileri, hastalık takibi ile ilgili bilgiler ve laboratuvar değerleri ile ölçülen KMY sonuçları arasında korelasyon analizi yapılmıştır. Bu analiz sonucunda her analize ait p (anlamlılık değeri) ve r (korelasyon katsayısı) değerleri

elde edilmiştir. Korelasyon katsayısı negatif ise iki değişken arasında ters ilişki vardır, yani "değişkenlerden biri artarken diğeri azalmaktadır" denir. Korelasyon katsayısı pozitif ise "değişkenlerden biri artarken diğeri de artmaktadır" yorumu yapılır. Bir korelasyon katsayısının yorumlanabilmesi için ise p değerinin 0.05 den daha küçük olması gerekir. Pearson korelasyon analizi ile yapılan bu istatistiki analizlerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Yapılan bu çalışmada tüm korelasyon analizleri incelendiğinde, tüm sonuçlarda p değerinin 0.05'ten büyük olduğu görülmektedir. Bu durumda bakılan iki değişken arasındaki ilişkinin anlamsız olduğu, korelasyon katsayısının yorumlanmasının ise mümkün olmadığı saptanmaktadır.

Tablo 17: Belirli bir yıldan az ve fazla takip süresi ve belirli bir sayıdan az ve fazla tirotoksik durum sayısının kemik mineral yoğunlukları ile korelasyon analizi

		Vertebra BMD		Femur boynu BMD		Femur total BMD	
		Ortalama değer	P değeri	Ortalama değer	P değeri	Ortalama değer	P değeri
Takip süresi (Yıl)	≥ 5	$1,04 \pm 0,11$	0,133	$0,80 \pm 0,13$	0,970	$0,94 \pm 0,13$	0,930
	< 5	$1,01 \pm 0,19$		$0,81 \pm 0,11$		$0,92 \pm 0,16$	
	≥ 10	$1,04 \pm 0,12$	0,856	$0,77 \pm 0,11$	0,352	$0,93 \pm 0,12$	0,984
	< 10	$1,02 \pm 0,15$		$0,81 \pm 0,12$		$0,4 \pm 0,15$	
Tirotoksik durum sayısı (n)	≥ 1	$1,04 \pm 0,10$	0,325	$0,80 \pm 0,11$	0,366	$0,92 \pm 0,16$	0,229
	< 1	$1,02 \pm 0,15$		$0,81 \pm 0,13$		$0,95 \pm 0,10$	
	≥ 3	$1,01 \pm 0,11$	0,523	$0,81 \pm 0,13$	0,352	$0,94 \pm 0,13$	0,866
	< 3	$1,03 \pm 0,12$		$0,80 \pm 0,12$		$0,93 \pm 0,14$	
	≥ 5	$1,01 \pm 0,15$	0,551	$0,80 \pm 0,11$	0,554	$0,93 \pm 0,10$	0,830
	< 5	$1,04 \pm 0,13$		$0,80 \pm 0,12$		$0,94 \pm 0,14$	

Hastaların takip süreleri iki gruba ayrıldı. Bu ayrımında referans değer olarak 5 ve 10 yıl kabul edildi. Bu gruplar kendi içerisinde 5 yıldan daha az ve 5 yıl ya da daha fazla ile 10 yıldan daha az ve 10 yıl ya da daha fazla olarak ikiye ayrıldı. Tirotoksik durum sayıları ise 1,3 ve 5 olmak üzere 3 ayrı gruba bölündü. Ayrılan tüm bu gruplar ile vertebra BMD, femur boynu BMD ve femur total BMD değerleri ayrı ayrı istatistiksel olarak karşılaştırılarak aralarında anlamlılık olup olmadığına bakıldı. Bu istatistiki analizlerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Tüm sonuçlarda p değerinin 0.05'ten büyük olduğu saptanmıştır.

V. TARTIŞMA

Tiroid hormon sentezinde ve ya salınımında bir bozukluk olduğunda ortaya çıkan hipotiroidi; birincil olarak tiroid bezinden (primer hipotiroidi) ya da santral olarak hipotalamik-hipofiz-tiroid ekseninden tiroide TRH veya TSH sinyali oluşmasındaki bir kusurdan (sekonder hipotiroidi) kaynaklanabilir. Hipotiroidi, özellikle kadınlarda daha çok görülmekle birlikte, yaşlılarda ve belirli etnik gruplarda da görülme sıklığı fazladır. Dünya geneline bakıldığında, etyolojide birinci neden iyot eksikliği iken, iyot eksikliği olmayan bölgelerde kronik otoimmün (Hashimoto) tiroidittir. [108]

Hipotiroidi; çoğu hastada, ömür boyu tedavi gerektiren kalıcı bir durumdur. Tedavide temel amaç ötiroid durumu sağlayarak metabolik aktiviteyi normal seviyede tutmaktır. Bunun için tiroid hormon replasman tedavisi yapılır. Tiroid hormon replasman tedavisinde oral sentetik tiroksin preparatları kullanılmaktadır. Yaklaşık bir haftayı bulan uzun yarı ömrü sebebiyle günde tek doz alınması yeterli olan levotiroksin preparatlarının uygun dozları ile gerekli TSH düzeylerine ulaşılabilir. Metabolizma durumu ve ihtiyacına göre değişkenlik gösteren tiroid hormon düzeyleri sebebi ile ömür boyu tedavi ve izlem gerekmektedir. Yetersiz ya da aşırı doz miktarına maruziyeti engellemek için belirli aralıklarla TSH düzeyleri takip edilerek dengede tutulmalıdır.

Tiroid hormon replasman tedavisi alanlarda aşırı doz kullanımı görülebilmektedir. Aşırı doz kullanımında ortaya çıkan tablo ise hipertiroidi durumu ile aynıdır. Yan etki profili hipertiroidi ile benzerlik göstermektedir. Doz aşımında; kardiyovasküler sistem, kemik ve psikolojik bozukluklar gibi yan etkiler görülebildiğinden dikkatle izlenmelidir.

Tiroid hormonları kemiğin yeniden şekillenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Histomorfometrik çalışmalar, tiroid hormonlarının kortikal ve trabeküler kemikteki osteoblastik ve osteoklastik aktiviteyi uyardığını göstermektedir. Tirotoksikozda kemik döngüsünde artış olup, yıkım hızı yapım hızından fazla olduğundan kemik kaybı meydana gelir. [109]

Osteoporozun primer ve sekonder nedenleri vardır. Sekonder nedenlerinden biri de tirotoksikozdur. Gerek birincil olarak tiroid bezinden kaynaklı tirotoksik durumlar, gerekse de baskılayıcı levotiroksin tedavilerinden kaynaklı tirotoksik durumların kemik mineral yoğunluğunda düşüklük yapabildiği bilinmektedir. [110]

Ancak primer hipotiroidisi olan hastalarda, levotiroksin kullanımı süresince görülebilen doz aşımının bir diğer adı ile subklinik endojen hipertiroidinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir.

Biz bu çalışmamızda hipotiroidi tanısı ile takip edilen premenopozal kadınlarda TSH düzeyi ve takip sıklığının kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisini araştırdık.

Premenopozal kadın hastaların dahil edilme sebebi postmenopozal kadınlarda osteoporozun primer-sekonder ayrımının yapılmasının güç olmasıdır.

Paul ve arkadaşlarının 1988 yılında yaptığı bir çalışmada, uzun dönem levotiroksin tedavisi alan 31 adet premenopozal kadın hastanın kemik mineral yoğunluklarını ölçerek benzer demografik verilere sahip sağlıklı grupla karşılaştırmış. Hasta grubun yaş ortalaması $36,5 \pm 1,2$ 'dir. Hasta grubunda ortalama TSH değeri $0,9 \pm 0,2$ uIU/mL, ortalama levotiroksin dozu 134 ± 5 mcg, takip süresi ise $9,6 \pm 0,7$ yıldır. Levotiroksin ile tedavi edilen kadınlarda, femur boynunda %12.8 daha düşük kemik yoğunluğu ve femur trokanterinde %10,1 daha düşük kemik yoğunluğu saptanmış. Buna karşılık, lomber omurga kemik yoğunluğu iki grupta benzer olarak bulunmuş. Bu verilere bakarak Paul ve arkadaşları, suprafizyolojik dozlarda verilen uzun süreli levotiroksin tedavisinin, hastaları kalçadaki kemik yoğunluğunun azalmasına yatkın hale getirebileceğini ve yaşa bağlı kemik kaybı riskini artırabileceği şeklinde yorumlamışlardır. [111]

Kung ve arkadaşlarının 1991 yılında yaptığı bir çalışmada, uzun dönem fizyolojik dozda levotiroksin tedavisi alan Hashimoto hastalığına sahip 26 adet premenopozal kadın hastanın kemik mineral yoğunlukları ölçülerek benzer demografik verilere sahip sağlıklı grupla karşılaştırılmıştır. Hasta grubun ortalama levotiroksin dozu 106 ± 37 mcg, ortalama TSH değeri $2,2 \pm 0,17$ uIU/mL, takip süresi ise $7,5 \pm 5,3$ yıldır. Yaş ortalaması ise $32,8 \pm 6,4$ 'tür. Her iki grubun KMY ölçümleri DEXA ile yapılmış olup, Z skorları alınmıştır. Levotiroksin alan kadınların femur

boynunda %5.7, femur trokanterinde %7.0, Ward üçgeninde %10.6, pelviste %4.9 ve sağda ve solda %7.8 ve %8.9 daha düşük kemik yoğunluğu seviyesine rastlanılmış. Buna karşılık, lomber vertebra, baş, gövde ve bacağın BMD seviyeleri iki grupta benzer olarak bulunmuş. Bu sonuçlara göre Kung ve arkadaşları fizyolojik dozlarda levotiroksin alan hastalarda kemik yoğunluğunun azalmış olabileceği sonucuna vardıklarını belirtmişler. [112]

Garton ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptığı bir çalışmada, fizyolojik ya da baskılayıcı dozda levotiroksin tedavisi alan otoimmün tiroidit tanılı 40 adet premenopozal kadın hastanın kemik mineral yoğunlukları ölçülerek aynı sayı ve demografik verilere sahip sağlıklı kontrol gurubu ile karşılaştırılmıştır. Hasta gurubun ortalama levotiroksin dozu fizyolojik doz gurubunda 100 mcg, baskılayıcı doz gurubunda 150 mcg'dir. Ortalama TSH değeri fizyolojik doz gurubunda 0,80 uIU/ML, baskılayıcı gurubunda ise 0,019 uIU/ML'dir. Takip süresi ise ortalama 4 yıldır. Yaş ortalaması fizyolojik doz gurubunda 43,3 iken, baskılayıcı doz gurubunda ise 38,1'dir. Garton ve arkadaşları bu çalışmanın sonucunda, levotiroksin tedavisi alan premenopozal kadınlarda TSH baskılanmasının, fizyolojik doz alanlara kıyasla lomber omurga veya kalçadaki kemik kütlelerinde herhangi bir azalma ile ilişkili olduğuna dair hiçbir kanıt bulamadıklarını belirtmişlerdir. [113]

Arvind ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı bir çalışmada, 3 eşit guruba bölünmüş toplamda 150 adet 35-45 yaş aralığında premenopozal kadın hastada levotiroksin kullanımının kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisini araştırılmıştır. İlk grup yeni tanı almış hipotiroidi hastalarından, ikinci grup en az üç yıldır takipte olan hipotiroidi hastalarından, üçüncü grup ise sağlıklı kontrol gurubundan oluşmaktadır. Yeni tanı birinci grupta ortalama TSH değeri 11 uIU/ml, ikinci grupta 0,6 uIU/ml, üçüncü grupta ise 2,2 uIU/ml'dir. Bu çalışmada osteoporoz değerlendirmesi T skorlarına göre yapılmıştır. Birinci grupta ortalama lomber vertebra t skoru -0,83, ikinci grupta -2,48, grup üçte ise -1,87'dir. Bu çalışmada Arvind ve arkadaşları, 3 yıldan fazla levotiroksin ile tedavi edilen hipotiroid hastalarının kemik yoğunluğunun lomber vertebra bölgesindeki KMY değerinin kontrol gurubuna göre daha düşük olduğunu göstermiş ve bu çalışmaya göre uzun süreli levotiroksin tedavisi TSH ve BMD'yi azaltmıştır. Arvind ve arkadaşları hastaların uzun süre yüksek doz levotiroksin almasının, osteoporoz için bir risk oluşturduğunu düşünmüşlerdir. [114]

Bizim çalışmamızda yapılan güç analizi sonucuna göre 96 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar primer hipotiroidi tanısına sahip premenopozal kadınlardır. Bu hastalar 18-45 yaş aralığında olup yaş ortalaması $37,80 \pm 6,01$ ’ dir. Yaş ortalaması diğer çalışmalar ile benzerlik göstermesine karşın hasta sayısı olarak bizim çalışmamız diğer çalışmalara göre daha geniş bir çalışma grubuna sahiptir. Bu da bizim çalışmamızın anlamlılığına büyük katkı sağlamaktadır.

Hasta grubumuzun boy ortalaması $1,62 \pm 0,08$ m, kilo ortalaması ise $64,57 \pm 12,45$ kg’dir. Bu veriler ile hastanın kilosunun boyunun karesine bölünmesi ile vücut kitle indeksi hesaplanmış ve $24,64 \pm 5,87$ kg/m² olarak bulunmuştur. Bu bize hasta grubumuzun normal kilo aralığında olduğunu göstermektedir. Arvind ve ark. ile Kung ve ark. çalışmalarında boy ve kilo değerleri araştırılmış ancak VKİ hesaplamaları yapılmamıştır. [112-114] Diğer çalışmalarda demografik veriler arasında boy ve kilo değerlerine rastlanmamıştır. Hipotiroidi’nin kilo alma, hipertiroidinin ise kilo verme gibi yan etkileri olduğu düşünüldüğünde [36] VKİ ortalamasının normal kilo aralığında saptanması hasta grubunun daha çok ötiroid durumda olduğunu destekleyebilir.

En az iki yıllık takip süresine sahip hastaların dahil olduğu çalışmamızda ortalama takip süresi $6,04 \pm 3,56$ yıl olup bu sürede hastalar ortalama $10,41 \pm 6,72$ kez takip edilmiştir. Bu veriler incelendiğinde hasta grubumuzda ortalama takip aralığının 6,8 ay olduğu görülmektedir. Bu takiplerde de hastaların tiroid fonksiyon testlerine ortalama $10,35 \pm 6,47$ kez bakılmıştır. Bakılan testlerin ortalama $1,45 \pm 2,00$ ’sinde TSH düzeyleri hipertiroidi ile uyumlu referans aralığında saptanmış olup, bu hipertiroidi ile uyumlu bulunan testler tüm testlerin ortalama $\%13 \pm \%6$ ’sını oluşturmaktadır. Çalışmamıza benzer yapılan diğer çalışmalarda böyle bir veriye rastlanılmamıştır. Baskılanmış TSH düzeyleri, doz aşımı ile ilişkilendirilmiştir. Hasta grubunun takip sıklığı Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği ve Amerikan Tiroid Derneğinin klavuzlarında ki 6 ya da 12 ay’da bir muayene ve TFT kontrolü önerisi ile uyumlu bulunmuştur. [36] Tiroid hormon replasman tedavisi alanlarda $\%20$ oranında aşırı doz kullanımı bildirilmiştir. [36] Bizim çalışmamızda bu oran $\%13 \pm \%6$ olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara bakarak çalışma grubumuzun takip sıklığının ve doz aşımı oranının belirtilen sınırlar dahilinde olduğu görülmektedir.

Çalışmamız dahilindeki tüm hastalarımıza DEXA ile KMY ölçümü yapılmıştır. Bu ölçümlerde vertebra L1-L4 bölgesi, femur total ve femur boynunun BMD ve Z skorları değerlendirilmiştir. Genç yetişkinler, premenopozal kadınlar ve sekonder osteoporoz tanısında Z skoru kullanılması önerilmektedir. [90] Bizim çalışma gurubumuz bu profil ile uyumlu olduğundan Z skorlamalarını kullandık. Arvind ve ark. yaptığı çalışmada yaş aralığı 35-45 olmasına karşın T skorları kullanılmıştır. [114] Kung ve ark. yaptığı çalışmada BMD değerleri ve Z skoru kullanılırken, Paul ve ark. ile Garton ve ark. yaptığı çalışmalarda sadece BMD değerleri kullanılmıştır. [111,113]

Çalışmamızda yapılan KMY ölçümleri incelendiğinde femur boynu Z skoru dışındaki tüm değerlerin ortalamaları, normal sınırlarda saptanmıştır. Femur boynu Z skoru ortalaması $-0,13 \pm 1,13$ 'dür. Bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildir. Vertebra Z skoruna bakıldığında 2 hastada, femur boynu z skoruna bakıldığında 3 hastada, femur total z skorunda ise 2 hastada yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi saptanmıştır. Hastalarımızda femur boynu BMD ve Z skorları diğer ölçülere göre daha düşük saptanmıştır.

Çalışmamızın esas amacı olan KMY'nin TSH düzeyleri ve takip sıklığı ile ilişkisini değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. KMY verilerinin diğer tüm veriler ile korelasyon analizinde anlamlılık saptanmamıştır. Takip süresince hastalarımızda saptadığımız doz aşımına bağlı tirotoksik durumların kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisinin olmadığını söyleyebiliriz.

Paul ve ark. ve Kung ve ark. yaptığı çalışmalarda uzun süre suprafizyolojik dozlarda levotiroksin kullanımının KMY üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu söylemişlerdir. Bu çalışmada da bizim çalışmamız ile benzer şekilde femur ölçümlerinde düşüklük bulunmuş, vertebra ölçümlerinde düşüklük bulunmamıştır. Paul ve ark. çalışmasında 31 ve Kung ve ark. çalışmasında ise 26 adet hastanın dahil edilmesi ve zaten kemik metabolizmasına etkisini bildiğimiz bir durum olan suprafizyolojik doz kullanan hastalardaki yan etkinin araştırılması, mevcut durumda bizim çalışmamızı değerli kılan faktörlerdendir. [111-112]

Arvind ve ark. da çalışmalarında yüksek doz levotiroksin kullanımının osteoporoz ile ilişkili olabileceği yönünde sonuca varmışlardır. Ancak hasta

gurubunun 35-45 yaş arası olmasına rağmen T skorunu kullanmaları, hastaların kullandıkları doz ortalamasının olmaması, takip sıklığı ile ilgili bir bilginin olmaması ve karşılaştırılan TSH düzeyi ortalamasının referans aralığının alt sınırına çok yakın olması (0,6 uIU/ml); bizim çalışmamızdaki sonuçları daha anlamlı kıldığına inanıyoruz. [114]

Garton ve ark.'nın çalışmasında ise kişi sayısı bizim çalışmamıza göre daha az olması, fizyolojik doz grubunda dahi ortalama TSH değerinin 0,80 uIU/ml (bizim çalışmamızda $3,18 \pm 2,32$ uIU/ml) gibi görece düşük bir değer saptanmasına rağmen bizim çalışmamız ile benzer sonuçlar bulunmuştur. [113]

Marcocci ve ark. yaptığı bir çalışmada 47 adet premenopozal kadın hastaya TSH seviyelerini baskılayıcı dozda tedavi verilmiş ve KMY ile ilişkisine bakılmıştır. Sonuç olarak baskılayıcı tedavilerin ve takip sıklığının, sıkı ve dikkatli bir izlem dahilinde kemik metabolizmasında ve kütlelerinde bozukluğa yol açmadığını bulmuşlardır. [115] Leese ve ark.'da, baskılanmış ve normal TSH düzeylerine sahip levotiroksin ile tedavi edilen kadın hastaları genel popülasyon ile karşılaştırdığında kırık riskinde artış olmadığını saptamışlar. [116] Baskılayıcı doz kullanan hastalar da dahil edilmesine rağmen bizim çalışmamız ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Greenspan ve ark. yaptığı çalışmada, serbest T₄ seviyesi fizyolojik aralıkta tutulduğunda, levotiroksin ile tedavi edilen kadınlarda kemik yoğunluğunun azaldığına dair bir kanıt olmadığını bildirerek, levotiroksin tedavisinin dikkatle izlenmesinin önemini kanıtlamıştır. [117] Bu çalışmanın zaten osteoporozla yakınlığı olan postmenopozal dönemdeki kadınlarda yapılmış olması ve bu sonucun alınmasının bizim sonucumuzun güvenilirliğini artırdığını düşünüyoruz.

Keskin ve ark. yaptığı çalışmada ise postmenopozal kadınlarda subklinik tiroid hastalığı (subklinik hipertiroidi ve ya subklinik hipotiroidi) sıklığı ile KMY' nin ilişkisini değerlendirmişlerdir. Tiroid disfonksiyonu olan grup ile ötiroid grup arasında kemik mineral yoğunlukları açısından anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır. Ötiroid hastalarda, düşük normal ve ya yüksek normal TSH değerlerinde de KMY ve osteoporoz sıklığını benzer bulmuşlardır. Bu çalışmada ise bizim çalışmamızdan farklı olarak postmenopozal kadınlar değerlendirilmiştir. [118]

Faber ve ark. yaptığı TSH düzeyini baskılayıcı dozlarda levotiroksin kullanan kadın hastaları içeren 13 kesitsel çalışmanın bir metaanalizinde, premenopozal kadınlarda önemli bir kemik kaybı saptanmamıştır, ancak postmenopozal grupta normal bireylere kıyasla yılda %0.91 daha fazla kemik kaybı gözlenmiştir. [119]

Hanna ve ark. yaptığı ortalama yaşın 55 olduğu kesitsel bir çalışmada, uzun süreli T₄ tedavisi alan primer veya radyoiyodin kaynaklı hipotiroidizmi olan 50 kadında femur boynunda veya vertebra kemik yoğunluğunda herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Ayrıca KMY değerleri ile tedavi süresi ile korele olmadığı belirtilmiştir. [120]

Çalışma sonuçlarımızı değerlendirmek için literatür taraması yaptığımızda, özellikle levotiroksin kullanımı ve TSH düzeyinin KMY ile ilişkisinin değerlendirildiği birçok çalışmada farklı sonuçlar görülmektedir. Ancak takip sıklığının TSH düzeyi ve dolayısı ile KMY ile ilişkisini değerlendiren çalışma sadece Marcocci ve ark. yaptığı çalışmada görülmüştür. Her iki çalışmada da takip süresinin ve TSH düzey takibinin iyi olması durumunda KMY değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmayacağı yönündedir. Çalışmamızın; hasta sayısının fazla olması, retrospektif tüm laboratuvar değerleri ve takip bilgilerinin saptanıp değerlendirilmesi ve postmenopozal dönemdeki kadın hastalarda KMY değerlerinin primer osteoporoz'dan etkilenebileceğinden sadece premenopozal kadın hastaların dahil edilmesi sebepleri ile anlamlı ve değerli olduğunu düşünüyoruz. Bunun yanında bireylerin 30 yaşına kadar doruk kemik kütleline ulaşmasının sürebileceği ve bunun da KMY değerlerini etkileyebileceği çalışmamızın en büyük sınırlılığıdır.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; bu çalışmada, hipotiroidi tanısı ile takip edilen premenopozal kadınlarda TSH düzeyi ve takip sıklığının kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi incelenmiştir. Kılavuzlara uygun şekilde izlendiği belirlenen bu hasta grubunda bakılan değerler arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Biz bu çalışma sonucuna göre Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği ve Amerikan Tiroid Derneğinin kılavuzlarında da önerildiği gibi, levotiroksin kullanmakta olan hastaların 6 ila 12 ayda bir muayene edilmesini ve tiroid fonksiyon testlerinin kontrol edilmesini öneriyoruz. Bu sayede hastaların hipertiroidi ya da hipotiroidi durumlara maruz kalmasının önüne geçilerek daha çok ötrioid durumda izlenmesi sağlanmaktadır. Düzenli takibin, hastaların KMY değerlerinin bozulmasını engellediğini ve kemik sağlığının korunmasında faydalı olduğunu düşünüyoruz.

Ayrıca bu sonuçlara göre tiroid fonksiyonları düzenli takip edilen premenopozal hastalarda, levotiroksin kullanımının ve hipotiroidinin, osteoporoz açısından risk teşkil etmediğini ve premenopozal dönemde başka bir risk faktörü olmadığı sürece kemik mineral yoğunluğu ölçümünün gerekli olmadığını belirtiyoruz.

VII. KAYNAKLAR

1. Leoutsakos, V. (2004). A short history of the thyroid gland. *Hormones* (Athens, Greece). 3. 268-71. 10.14310/horm.2002.11137.
2. Laios, Konstantinos, et al. "From Thyroid Cartilage to Thyroid Gland." *Folia Morphologica*, 2015, doi:10.5603/fm.a2018.0059
3. Khatawkar AV, Awati SM. Thyroid gland – Historical aspects, Embryology, Anatomy and Physiology. *IAIM*, 2015; 2(9): 165-171
4. Jameson J, Mandel SJ, Weetman AP. Jameson J, & Mandel S.J., & Weetman A.P. Jameson, J. Larry, et al. Thyroid Gland Physiology and Testing. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Jameson J, & Fauci A.S., & Kasper D.L., & Hauser S.L., & Longo D.L., & Loscalzo J(Eds.),Eds. J. Larry Jameson, et al.eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. McGraw Hill; 2018.
5. Pankow BG, Michalak J, McGee MK. Adult human thyroid weight. *Health Phys.* 1985 Dec;49(6):1097-103. doi: 10.1097/00004032-198512000-00005. PMID: 4077513.
6. Maravall FJ, Gómez-Arnáiz N, Gumá A, Abós R, Soler J, Gómez JM. Reference values of thyroid volume in a healthy, non-iodine-deficient Spanish population. *Horm Metab Res.* 2004 Sep;36(9):645-9. doi: 10.1055/s-2004-825901. PMID: 15486817.
7. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987 Mar;26(3):273-80. doi: 10.1111/j.1365-2265.1987.tb00784.x. PMID: 3308184.
8. Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Dan Med Bull.* 1990 Jun;37(3):249-63. PMID: 2192837.

9. Allen E, Fingeret A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-
10. "Surgical Anatomy of the Thyroid Gland." Uptodate, www.uptodate.com/contents/surgical-anatomy-of-the-thyroid-gland?search=thyroid+anatomy&source=search_result&selectedTitle=1~10&usage_type=default&display_rank=1.
11. Morton, David A., et al. The Big Picture: Gross Anatomy. McGraw-Hill, 2018.
12. Khan YS, Farhana A. Histology, Thyroid Gland. [Updated 2021 May 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
13. "MH 151 Thyroid." Thyroid | Endocrine Glands, histologyguide.com/slideview/MH-151-thyroid/13-slide-1.html?x=16181&y=22341&z=50.0.
14. Douglas S Ross, MD, (2021). Thyroid hormone synthesis and physiology, In Jean E Mulder, MD (Ed), UpToDate
15. Carrie A. Sims, 75 - How do I Diagnose and Manage Acute Endocrine Emergencies in the ICU?, Editor(s): Clifford S. Deutschman, Patrick J. Neligan, Evidence-Based Practice of Critical Care, W.B. Saunders, 2010, Pages 525-541, ISBN 9781416054764
16. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* 2001;81:1097. [PMID: 1147693]
17. Zhang J, Lazar MA. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu Rev Physiol.* 2000;62:439. [PMID: 10845098]
18. Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR, Nicholson GC. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 1994; 134:169.

19. Galliford TM, Murphy E, Williams AJ, Bassett JH, Williams GR. Effects of thyroid status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? *Minerva Endocrinol.* 2005 Dec;30(4):237-46. PMID: 16319811.
20. Gardner, David G., and Dolores Shoback. *Greenspan's Temel Ve Klinik Endokrinoloji.* Güneş Tıp Kitabevleri, 2013.
21. Douglas S Ross, MD. Laboratory assessment of thyroid function. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
22. Esfandiari NH, Papaleontiou M. Biochemical Testing in Thyroid Disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(3):631-648. doi:10.1016/j.ecl.2017.04.002
23. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012;22(12):1200–35
24. Barbesino G, Tomer Y. Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:2247.
25. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(6):745-762. doi:10.1016/j.beem.2013.10.003
26. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489- 99
27. Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol* 2006;154:633-7

28. Saw S, Sethi S, Aw TC. Technical evaluation of thyroid assays on the Vitros ECI. Clin Chem 1999;45:578-80
29. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid. 2012; 22(12):1200–35
30. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid. 2016; 26(10): 1343–421
31. Estrada JM, Soldin D, Buckey TM, Burman KD, Soldin OP. Thyrotropin isoforms: implications for thyrotropin analysis and clinical practice. Thyroid 2014;24:411-23
32. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum TSH and antithyroid antibodies in the United States population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4575-4582.
33. “What Are Normal Thyroid Hormone Levels?” UCLA Endocrine Center, <https://www.uclahealth.org/endocrine-center/normal-thyroid-hormone-levels>.
34. Soh, Shui-Boon, and Tar-Choon Aw. “Laboratory Testing in Thyroid Conditions - Pitfalls and Clinical Utility.” Annals of Laboratory Medicine, vol. 39, no. 1, 2019, pp. 3–14.
35. Thienpont LM, Uytendaele KV, Poppe K, Velkeniers B. Determination of free thyroid hormones. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013;27: 689-700
36. Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, 2020. Türkiye Endokrin Ve Metabolizma Derneği. ISBN: 978-625-401-061-3

37. Bembien DA, Hamm RM, Morgan L, et al. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. *J Fam Pract* 1994; 38:583.
38. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489.
39. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, et al. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med* 2002; 162:773.
40. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22:1200.
41. Douglas S Ross, MD, (2021). Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults. In Jean E Mulder, MD (Ed), UpToDate
42. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:55.
43. Vanderpump MP, Tunbridge WM. The epidemiology of thyroid diseases. In: *The thyroid: A fundamental and clinical text*, 8th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000. p.467.
44. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, et al. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). *Thyroid* 2007; 17:1211.
45. Douglas S Ross, MD, (2021). Disorders that cause hypothyroidism, In Jean E Mulder, MD (Ed), UpToDate

46. McDermott MT. In the clinic. Hypothyroidism. *Ann Intern Med* 2009; 151:ITC61.
47. Philip R Orlander, MD, FACP, et al. (2021). Hypothyroidism Treatment & Management, Approach Considerations. In George T Griffing, MD (Ed), *emedicine.Medscape*
48. Douglas S Ross, MD, (2021). Subclinical hyperthyroidism in nonpregnant adults, In Jean E Mulder, MD (Ed), *UpToDate*
49. Douglas S Ross, MD, (2021). Diagnosis of hyperthyroidism. In Jean E Mulder, MD (Ed), *UpToDate*
50. Davies tf, Larsen PR. Thyrotoxicosis Larsen PR et al, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. 374-421
51. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(4):489–498
52. Vidal-Trecan GM, Stahl JE, Eckman MH. Radioiodine or surgery for toxic thyroid adenoma: dissecting an important decision. A cost-effectiveness analysis. *Thyroid*. 2004;14(11):933–945.
53. Kenneth D Burman, MD, (2021). Overview of thyroiditis. In Jean E Mulder, MD (Ed), *UpToDate*
54. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2003;349(6):620]. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2646–2655.
55. Karaguzel, Gulay, and Michael F. Holick. “Diagnosis and Treatment of Osteopenia.” *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, vol. 11, no. 4, 2010, pp. 237–251., <https://doi.org/10.1007/s11154-010-9154-0>.

56. Kanis JA, Melton III LJ, Christiansen J, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1137–41.
57. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest.* 1988; 81:1804–1809. [PubMed: 3384952]
58. Lewiecki EM, Kendler DL, Kiebzak GM, et al. Special report on the official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *Osteoporos Int.* 2004; 15:779–784. [PubMed: 15278247]
59. Öner, Sibel Yılmaz, and Güzide Nevsun İnanç. Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics. 2014;7(2):29-32, 2014.
60. Papadakis, Maxine A., et al. “26-17: Osteopenia.” *Current Medical Diagnosis & TREATMENT 2022*, McGraw-Hill Medical, New York, 2022.
61. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(Suppl 2):3-11
62. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Jama.* 2001;285(6):785-95
63. Rosen, Harold N, and Marc K Drezner. “Clinical Manifestations, Diagnosis, and Evaluation of Osteoporosis in Postmenopausal Women.” *UpToDate*, Mar 10, 2021.
64. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001 Feb;285(6):785–95
65. Seeman E, Delmas PD. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med.* 2006 May;354(21):2250–61
66. Abay, Halime & Kaplan, Sena. (2014). Çağın Pandemisi: Osteoporoz Ve Güncel Yaklaşımlar Pandemia Of The Era: Osteoporosis And Current Approaches.

67. Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 9(Suppl 2):S2- 8, 1999
68. Tüzün Ş. Epidemiyoloji Türkiye Çalışması Fracturk. Meray J, Peker Ö, ed. Osteoporozda Tanı ve Tedavi. İstanbul: Galenos Yayınevi;2012: 22-34.
69. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2006 Dec;17(12):1726–33
70. Bayraktar Miyase. Osteoporoz epidemiyolojisi, <http://www.tihud.org.tr/uploads/content/kongre/9/9.26.pdf>
71. “About Osteoporosis: International Osteoporosis Foundation.” IOF International Osteoporosis Foundation, <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/treatment>.
72. Orwoll, E.S., Toward an expanded understanding of the role of the periosteum in skeletal health. *J Bone Miner Res*, 2003. 18(6): p. 949-54.
73. Raisz, L.G., Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest*, 2005. 115(12): p. 3318-25
74. Zallone, A., Direct and indirect estrogen actions on osteoblasts and osteoclasts. *Ann N Y Acad Sci*, 2006. 1068: p. 173-9
75. Gong, Y., et al., LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell*, 2001. 107(4): p. 513-23
76. Bonewald, L.F., The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res*, 2011. 26(2): p. 229-38.
77. Lacey DL, Timms E, Tan HL et al (1998) Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 93:165–176

78. Pocket Reference to Osteoporosis, S. Ferrari, Roux, C., Editor 2019, Springer International Publishing
79. Sozen, Tumay, et al. "An Overview and Management of Osteoporosis." *European Journal of Rheumatology*, vol. 4, no. 1, 2017, pp. 46–56., <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2016.048>.
80. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2020.
81. Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:164.
82. Cosman F, Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-2381
83. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18:1033.
84. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16:581
85. WHO Fracture Risk Assessment Tool (FRAX). <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=tu>
86. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19:385.
87. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, et al. Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? *J Bone Miner Res* 2012; 27:1243.
88. Cosman F, Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-2381.

89. E Michael Lewiecki, MD. Osteoporotic fracture risk assessment, UpToDate, 2021.
90. Kanis JA (World Health Organisation Scientific Group). Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level: WHO Scientific Technical Report. Sheffield, UK: WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, 2008
91. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom* 2019; 22:453.
92. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1802
93. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399.
94. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312:1254.
95. Bauer DC, Glüer CC, Genant HK, Stone K. Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Bone Miner Res* 1995; 10:353.
96. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2006; 9:4.
97. Bouxsein M, Parker RA, Greenspan SL. Forearm bone mineral densitometry cannot be used to monitor improvements in hip and spine bone density after 2.5 years of alendronate therapy. *Bone* 1998; 23:S312.

98. Elaine W Yu, MD, Screening for osteoporosis in postmenopausal women and men, Uptodate 2021
99. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, Kleerekoper M, Luckey MM, McClung MR, Pollack RP, Petak SM. AACE Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis, Endocrine Practice Vol 16 Suppl 3, 2010
100. Black DM, Cummings SR, Genant HK, et al. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. J Bone Miner Res 1992; 7:633
101. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al.). Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. JAMA 2001; 286:2815.
102. International Society for Clinical Densitometry. 2013 ISCD Official Positions - Adult. [www.iscd.org/ official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/](http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/) (Accessed on November 14, 2013
103. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, et al. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 2000; 15:2504–2512
104. Bauer, J., et al., Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. J Am Med Dir Assoc, 2013. 14(8): p. 542-59.
105. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1998; 338:736.
106. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. 2014 Issue, Version 1, Release Date: April 1, 2014

107. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7:481.
108. Almandoz, J. P., & Gharib, H. (2012). Hypothyroidism: Etiology, Diagnosis, and Management. *Medical Clinics of North America*, 96(2), 203–221.
109. Marcocci, C., Golia, F., Bruno-Bossio, G., Vignali, E., & Pinchera, A. (1994). Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 78(4), 818–823.
110. DIAMOND, T., NERY, L., & HALES, I. (1991). A Therapeutic Dilemma: Suppressive Doses of Thyroxine Significantly Reduce Bone Mineral Measurements in Both Premenopausal and Postmenopausal Women with Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 72(6), 1184–1188.
111. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA*. 1988 Jun 3;259(21):3137-41. PMID: 3367489.
112. Kung AW, Pun KK. Bone mineral density in premenopausal women receiving long-term physiological doses of levothyroxine. *JAMA*. 1991 May 22-29;265(20):2688-91. PMID: 2023349.
113. Garton M, Reid I, Loveridge N, Robins S, Murchison L, Beckett G, Reid D. Bone mineral density and metabolism in premenopausal women taking L-thyroxine replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994 Dec;41(6):747-55. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02789.x. PMID: 7889610.

114. C., Arvind & B., Ragul & M., Sudha. (2020). Prevalence of premenopausal osteoporosis in hypothyroid patients. *International Journal of Advances in Medicine*. 7. 431. 10.18203/2349-3933.ijam20200653.
115. Marcocci C, Golia F, Bruno-Bossio G, Vignali E, Pinchera A. Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Apr;78(4):818-23. doi: 10.1210/jcem.78.4.8157704. PMID: 8157704.
116. Leese GP, Jung RT, Guthrie C, Waugh N, Browning MCK. 1992 Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 37:500-504. 39.
117. Greenspan SL, Greenspan FS, Resnick NM, Block JE, Friedlander AL, Genant HK. 1991 Skeletal integrity in premenopausal and postmenopausal women receiving long-term L-thyroxine therapy. *Am J Med*. 91:5-14.
118. Keskin, Çağlar, et al. "Evaluation of the Frequency of Subclinical Thyroid Disease in Postmenopausal Women and Its Relationship with Bone Mineral Density." *Ankara Medical Journal*, vol. 20, no. 2, 2020, pp. 407–415., <https://doi.org/10.5505/amj.2020.56933>.
119. Faber J, Galløe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994;130:350-6.
120. Hanna FW, Pettit RJ, Ammari F, Evans WD, Sandeman D, Lazarus JH. Effect of replacement doses of thyroxine on bone mineral density. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Feb;48(2):229-34. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.3871200.x. PMID: 9579237.