



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı**

**SUBKLİNİK HİPOTİROİD ÇOCUKLARDA
LEVOTİROKSİN (L-T4) TEDAVİSİNİN KEMİK
DÖNGÜSÜ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Mesut PARLAK

Antalya, 2012



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı**

**SUBKLİNİK HİPOTİROİD ÇOCUKLARDA
LEVOTİROKSİN (L-T4) TEDAVİSİNİN KEMİK
DÖNGÜSÜ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Mesut PARLAK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sema AKÇURİN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2012

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel araştırma projeleri Yönetim Birimi tarafından 2011.04.0103.028 Proje No ile Desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı
hocam Prof. Dr. Sema Akçurin'e, hocam Prof. Dr. İffet Bircan'a,
Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr Sebahat Özdem'e, Nükleer
Tıp Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Adil BOZ'a,
Ve aileme
yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Çizelgeler Dizini	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid bezi	2
2.2.1. Tiroid hormonu biyosentezi	2
2.1.2. Tiroid hormon fonksiyonunun düzenlenmesi	2
2.1.3. Tiroid hormonunun etkileri	3
2.1.3.a. Karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri	3
2.1.3.b. Lipogenez ve lipoliz üzerine etkileri	3
2.1.3.c. Protein sentezi üzerine etkileri	3
2.1.3.d. Santral sinir sistemi etkileri	4
2.1.3.e. Oksijen tüketimi üzerine etkileri	4
2.1.3.f. Kardiyovasküler sistem etkileri	4
2.1.3.g. Kemik metabolizması üzerine etkileri	4
2.2. Subklinik hipotiroidizm	5
2.2.1. Patogenez	6
2.2.2. Klinik	6
2.2.3. Tanı ve laboratuvar inceleme	8
2.2.4. Tanı ve izlem	8
2.3. Kemik metabolizması	9
2.3.1. Kemik oluşumu	9
2.3.2. Kemik yapısı	9
2.3.3. Kemik matriksi ve mineralizasyon	10
2.3.4. Kemik hücreleri	11
2.3.4.1. Osteoblast	11
2.3.4.2. Osteoklast	11
2.3.4.3. Osteosit	12
2.3.5. Kemik döngüsü	12
2.3.6. Kemik mineral metabolizması	13
2.3.7. Kemik metabolizmasında etkili hormonlar	14
2.3.8. Biyokimyasal kemik belirteçleri	15
2.3.8.1. Kemik yapım belirteçleri	15
2.3.8.2. Kemik yıkım belirteçleri	17

2.3.9. Kemik mineral yoğunluğu (BMD)	18
2.3.9.1. Osteopenive osteoporoz	19
3. OLGULAR VE YÖNTEM	20
3.1. Olgular	20
3.2. Çalışma planı	20
3.3. Antropometrik veri	21
3.4. Biyokimyasal değerlendirme	21
3.5. Kemik mineral yoğunluğu (BMD) ölçümü	24
3.6. Sol el bilek grafisi	24
3.7. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
4.1. Olguların oksolojik bulguları	25
4.1.a. Olguların takvim yaşı-kemik yaşı verileri	25
4.1.b. Olguların antropometrik verileri	27
4.2. Olguların tiroid hormon değişim verileri	27
4.3. Olguların biyokimyasal verileri	29
4.4. Olguların metabolik kemik belirteç verileri	29
4.5. Olguların kemik mineral yoğunluk (BMD) verileri	30
4.6. Korelasyon verileri	
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	40
7. ÖZET	42
8. ABSTRACT	43
9. KAYNAKLAR	44

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	Alkalen fosfataz
ATP	Adenozin trifosfat
BALP	Kemik özgün alkalen fosfataz
BH	Büyüme hızı
BH	Büyüme hormonu
B_{SSS}	Boy standart sapma skoru
BMD	Kemik mineral yoğunluğu
Ca	Kalsiyum
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
Cr	Kreatinin
CSF	Koloni uyarıcı faktör
CTx	Tip 1 kollajen C-telopeptid
DEXA	Dual Energy X-Ray Absorbsiometri
DIT	Diiyodotirozin
DPyr	Deoksipiridinolin
EMG	Elektromyografi
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
Gal	Galaktoz
Glu	Glukoz
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HPro	Hidroksiprolin
Hyl	Hidroksilizin
KY	Kemik yaşı
KY-TY	Kemik yaşı, takvim yaşı farkı
IGF-1	İnsulin benzeri büyüme faktörü
IL	İnterlökin

LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
L-T4	Levotiroksin
Mg	Magnezyum
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
MIT	Monoiyodotirozin
NIS	Sodyum-iyot ortak taşıyıcısı
NTx	Tip 1 kollajen N-telopeptid
OC	Osteokalsin
OPG	Osteoprotegerin
P	Fosfor
PG	Prostoglandin
PICP	Prokollajen Tip 1 Karboksi-terminal Propeptid
PINP	Prokollajen Tip 1 Amino-terminal Propeptid
Pi	İnorganik fosfor
PTH	Paratiroid hormon
Pyr	Piridinolin
RANKL	Rezorbsiyon NF- κ B ligand
RGD	Arginin, glisin, asparagin
rT₃	Reverse T ₃
SS	Standart sapma
SSS	Standart sapma skoru
sT₃	Serbest T ₃
sT₄	Serbest T ₄
T₃	Triiodotironin
T₄	Tiroksin
tALP	Total Alkalen Fosfataz
TGF	Transforme edici büyüme faktörü
TH	Tiroid hormon

THD	Tiroid hormon direnci
TNF	Tümör nekroz faktörü
TPO	Troid peroksidaz
TR	Tiroid hormon reseptörü
TRα	Tiroid hormon α reseptör
TRβ	Tiroid hormon β reseptör
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TRP	Tubuler fosfor geri emilimi
TSH	Tiroid uyarıcı hormon
TSHR	TSH reseptör
VKİ	Vücut kitle indeksi
1,25-(OH)$_2$ D$_3$	1,25 dihidroksi vitamin D $_3$

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Tüm olguların tedavi öncesi ve sonrası TY, KY ve KY-TY farkı verileri	28
4.2. Kız ve erkek olguların tedavi öncesi ve sonrası TY ve KY değerlerinin karşılaştırılması	28
4.3. Kız ve erkek olguların tedavi öncesi TY, KY, KY-TY farkı değerlerinin tedavi sonrası değerlerle karşılaştırılması	30
4.4. Kız ve erkek olguların L-T4 tedavisi önce ve sonrası antropometrik verilerinin karşılaştırılması	34
4.5. Olguların çalışma başlangıcı ve L-T4 tedavisinin 3. ve 6. aylarında ortalama sT_3 , sT_4 , TSH düzeylerinin ve L-T4 tedavi doz değerlerinin karşılaştırılması	35
4.6. Olguların tedavi önce ve sonrası biyokimyasal verilerinin karşılaştırılma	36
4.7. Olguların L-T4 tedavisi önce ve sonrası kemik yapım (serum PINP, osteokalsin ve BALP) ve yıkım (idrar NTx/Cr, DPyr/Cr) belirteçlerinin karşılaştırılması	39
4.8 Olguların başlangıç ve L-T4 tedavisi 6. ay BMD değerlerinin karşılaştırılması	

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Subklinik hipotiroidizm, artmış tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeylerine, normal/alt normal sT₄ düzeylerinin eşliği ile karakterize bir durumdur. Subklinik olarak tanımlanmış olsa da, çocuklarda obezite-fazla tartı, boy kısalığı ve guvatr gibi klinik eşlikler dikkat çekmekte ve mevcut durumun aslında “hafif tiroid yetersizliği” olduğu gerçeğine vurgu yapılmaktadır. Büyük, randomize, prospektif ve kontrollü çalışmaların bulunmaması ve mevcut verilerin uyumsuz olması nedeniyle subklinik hipotiroid olguların tedavisi konusunda halen bir uzlaşma sağlanamamıştır. Tiroid hormonları tüm hücrel fonksiyonlar gibi, normal kemik gelişim ve büyümesi üzerinde de kritik önemdedir. Hipotiroid olgularda kemik gelişiminin bozulması ve büyümenin durması, çocuklarda gelişen iskelet sisteminin sistemik tiroid koşullarına ne denli duyarlı olduğunun bilinen kanıtlarıdır. Çocukluk yaş grubunda, subklinik hipotiroidizmde kemik metabolizması ile ilgili kapsamlı bir çalışmaya rastlanamamıştır. Mevcut az sayıdaki çalışma da erişkinleri kapsamaktadır. Çocukluk yaş grubunda subklinik hipotiroidizmin doğal seyrini araştıran çalışma sayısının çok az olması, L-T₄ tedavisinin etkilerini araştıran randomize kontrollü çalışmaların olmaması ve çocuklarda fiziksel ve zihinsel gelişimin etkilenebileceği endişesi gibi nedenler tedavi kararını etkilemektedir.

Bu çalışmanın amacı, subklinik hipotiroid çocuklarda L-T₄ tedavisinin metabolik kemik ölçütleri üzerindeki etkisini denetlemektir. Çalışma “Subklinik hipotiroid çocuklarda fizyolojik dozda L-T₄ replasman tedavisi kemik metabolizması üzerinde olumsuz etkiler oluşturmaz” hipotezine dayanarak planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid bezi

Hücrenin büyüme, farklılaşma ve metabolizması üzerinde önemli etkilere sahip tiroid hormonlarının (TH) üretildiği yer olan tiroid bezi, endoderm kaynaklı ve istmusla birleşen iki lobdan oluşan endokrin bir organdır. Anatomik ve fonksiyonel en küçük birimi folliküldür (1).

2.1.1. Tiroid hormonu biyosentezi

Tiroid hormonlarının ana maddesi iyot ve tirozindir. İnce barsaklardan iyodür olarak emilen iyot, aktif NIS (Sodyum-İyot ortak taşıyıcı) pompası aracılığı ile tiroid bezine alınır. Follikül hücresi apikalinde tiroid peroksidaz (TPO) ile okside olan iyodür, iyodin formunda tiroglobulin üzerinde bulunan tirozin türevlerine yine TPO kontrolünde bağlanarak monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) moleküllerini oluşturur. T_3 ve T_4 sentezi, MIT ve DIT moleküllerinin birleşmesi sonucu gerçekleşir. Kollid içinde depolanan tiroid hormonları TSH etkisiyle mikropinositoz ve fagolizozom oluşumunu takiben dolaşıma verilir. Hücre içinde serbest kalan MIT ve DIT moleküllerinden deiyodinaz enzimleri ile ayrılan iyot, yeniden kullanılmak üzere havuza geri döner (1-4).

T_4 hormonu tiroid bezinin temel ürünüdür. Plazma yarı ömrü 6-7 gündür. T_4 'ün % 80'i periferde deiyodinasyona uğrar, % 40'ı periferik dokularda 3-4 kat daha aktif olan T_3 'e, % 40'ı reverse T_3 'e (rT_3) dönüşür. Kalan % 20'lik bölümü sülfat ve glukuronil parçacıklarının eklenmesiyle safraya atılarak metabolize olur. T_3 hormonunun % 20'si tiroid bezinden kaynaklanırken, % 80'i T_4 'ün perifer deiyodinasyonu ile oluşur. T_3 'ün yarı ömrü 30 saattir. Hücreye kadar taşıyıcı proteinlerle gelen T_4 ve T_3 hormonlarının hücre içine girebilen, serbest formlarıdır. Hücre içinde T_4 , tip 2 deiyonidaz enzimi ile T_3 'e dönüşür ve nükleer TH reseptörüne bağlanan T_3 gen transkripsiyonunu başlatır (4,5).

2.1.2. Tiroid hormon fonksiyonunun düzenlenmesi

Tiroid fonksiyonları, hipotalamus-hipofiz-tiroid eksen ve tiroid içi otoregulasyon mekanizmaları ile düzenlenir. Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler peptiderjik nöronlarında yapılan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ön hipofiz tirotrop hücreleri

uyararak TSH sentez ve salgılanmasını sağlar. Tiroid hormonları, TRH ve TSH üzerinde negatif geri denetim oluşturur. Aynı zamanda somatostatin, dopamin ve farmakolojik dozlarda glukokortikoidler de TRH'ya TSH yanıtını etkileyen ajanlardır (4,5).

TSH, G-protein aracılı tirotropin reseptörü ile tiroid spesifik genlerin mesajcı ribonükleik asit (mRNA) transkripsiyonunu aktive eder. TSH; iyodun taşınması, organifikasyonu, tiroglobulinin follikül lümenine ekzositozu, kolloidin endositozu, lizozom olgunlaşması ve tiroid hormon sekresyonu üzerinde etkilidir ve uzun süreli etkisi tiroid hiperplazi ve hiperfonksiyonu ile sonlanır (4,5).

2.1.3. Tiroid hormonunun etkileri

2.1.3.a. Karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri

Tiroid hormonları, fizyolojik dozda insulinin etkinliğini arttırarak glukoz kullanımını ve karaciğerde glikojen sentezini sağlarlar. Aşırı düzeyde salgılandıklarında ise glukagonun ve katekolaminlerin etkinliğini arttırarak, glukojenolizisi ve glukoneojenezi uyarır ve hiperglisemi oluştururlar. İnsülinin yıkımı üzerine de etkilidirler. Hipotiroidizmde insülin yıkımı azalır insülin duyarlılığı artarken, hipertiroidizmde insüline duyarlılık genellikle azalır (6).

2.1.3.b. Lipogenez ve lipoliz üzerine etkileri

Tiroid hormonları, kolesterolün karaciğerden atımı ve safra asitlerine dönüşümünü arttırlar. Lipogenez ve lipolizi uyarıcı etkiye sahiptirler. Hipotiroidizmde LDL kolesterol ve apolipoprotein B düzeylerinde artış gözlenir. Hiperkolesteroleminin nedeni, LDL reseptör sayısında azalma ve LDL partiküllerinin dolaşımdan temizlenememesidir. Hipotiroid olgularda ayrıca şilomikron artıklarında artma, kolesterol transfer proteinlerinde azalma, hepatik lipaz aktivitesinde ve lipoprotein lipaz aktivitelerinde azalma görülür (7,8).

2.1.3.c. Protein sentezi üzerine etkileri

Tiroid hormonları transferrin, anjiotensinojen, myelin proteini, kompleman, lipoproteinler, glukokinaz gibi bazı proteinlerin sentezini arttırlarlarken, α -fetoprotein, α 2-makroglobulin öncüsü, TSH α subüniti, TSH β subüniti, TRH, T_3 nükleer reseptör β 2'yi içeren bazı proteinlerin sentezini de azaltıcı etkiye sahiptirler. Hipertiroid bireylerde, yıkım yapımdan fazla olduğu için negatif azot dengesine ve kas kitlesi kaybına neden olur (5,9).

2.1.3.d. Santral sinir sistemi etkileri

Tiroid hormonları pre- ve postnatal dönemlerde memeli beyninin gelişim ve olgunlaşmasında çok önemli etkilere sahiptir. TH desteğinde azalma, gelişmekte olan sinir sisteminin yapı ve fonksiyonlarında ağır ve dönüşümsüz hasarlara yol açar. Tiroid hormonları fetal hayatta akson ve dendrit formasyonu, sinaptogenez, nöronal migrasyon ve miyelinizasyon için elzemdir (6,10).

2.1.3.e. Oksijen tüketimi üzerine etkileri

Tiroid hormonları, bazal metabolik hız ve ısı üretimini arttırıcı etki gösterirler. Hücre düzeyinde ATP ve oksijen kullanımını arttırırlar (11).

2.1.3.f. Kardiyovasküler sistem etkileri

Tiroid hormonları, sistemik vasküler direnci azaltıp, kan volümünde artış sağlarlar. Kalpte pozitif inotropik ve kronotropik etki yaparak kardiyak atım hacmini arttırırlar. Kalpte β adrenerjik reseptör yoğunluğu ve katekolaminlere duyarlılığın düzenlenmesinde rol oynarlar. T_3 diyastolik gevşemeyi kısaltır. Hipertiroidizmde atım hacmi arttığı için sistolik basınç artar. Hipotiroid hastalarda bradikardi, kontraktilite, ventriküler dolma ve atım hacminde azalma sonucunda diyastol süreleri uzar ve diyastolik basınç artar (12,13).

2.1.3.g. Kemik metabolizması üzerine etkileri

İskelet sisteminde kıkırdak ve kemik hücrelerinin gelişmesi ve olgunlaşması için tiroid hormonları gereklidir. Tiroid hormonu doğrudan veya ikincil olarak paratiroid hormon (PTH), $1,25-(OH)_2$ vitamin D_3 ve kalsiyum (Ca) değişimleri ile kemik metabolizmasını etkiler. TH reseptörleri $TR\alpha 1$ ve $TR\beta 1$, kemik büyüme plağı kondrositlerinde, kemik iliği stromal hücrelerde, osteoblast ve osteoklastlarda gösterilmiştir. TH, kondrosit gelişiminde doğrudan veya insulin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) aracılığı ile etkilidir. IGF-1 artışı ile osteoblast sayısı, farklılaşması ve kemik yapılanmasında artış görülür. TH osteoblastlarda kemik özgün alkalin fosfataz (BALP), osteokalsin (OC), osteoprotegerin (OPG), IGF-1, fibroblast büyüme faktör (FGF) reseptör ve matriks metalloprotein yapımını uyarır. Bu aktiviteler vitamin D_3 ve büyüme hormonu (BH) tarafından da kontrol edilir. TH, osteoklastlar üzerinde de uyarıcı etkiye sahiptir. Bu etki dolaylı olarak osteoblastlar aracılığı ile veya doğrudan osteoklastlarda c-fos mesajcı RNA artışını uyatarak gerçekleşmektedir.

Hipotiroidizmde osteoklastik rezorbsiyon fazının 2 kat, osteoblastik kemik formasyon ve mineralizasyon fazının 4 kat uzaması sonucu kemik yapım-yıkım süresi artar. BALP ve OC düzeyleri azalır. Hipertiroidizmde ise rezorbsiyon süresi % 60, formasyon süresi % 30 kısalır, kemik yapım-yıkım süresi 200 günden daha kısadır. Kemiğin kantitesi kadar kalitesi de önemli olduğu için, hipotiroidizmde BMD değerlerinde artış olmasına rağmen kırık riski fazladır (6,14-16).

2.2. Subklinik hipotiroidizm

Belirgin primer hipotiroidizmin klasik profili, düşük TH (sT_3 ve sT_4) düzeylerine eşlik eden yüksek TSH konsantrasyonlarıdır. Çocukluk yaş grubunda primer hipotiroidizmin en sık sebebi (% 80-95) tiroide ait anatomik gelişim hatalarıdır (disgenezi). Tiroid hormon biyosentez bozuklukları (dishormonogenez) % 10-15 oranında görülür. Endemik kretenizm, annenin otoimmün tiroid hastalığı (anneden geçen TSH blokan ve sitotoksik antikörler) veya maternal ilaç kullanımı (antitiroid ilaçlar, amiodaron, iyot içeren kontrast maddeler) gibi nedenler ve tiroid hormonuna periferik direnç diğer primer hipotiroidi nedenleri arasındadır (17).

Patolojinin şiddetine göre tiroid fonksiyonları ağır yetersizlikten, hafif formlara değişebilen bir spektrum gösterir. Bulguların belirgin olduğu “klinik hipotiroidi” spektrumun bir ucunu oluştururken, “biyokimyasal hipotiroidi” olarak adlandırılan hafif formlar diğer uçta (17).

Subklinik hipotiroidizm referans değerlerine göre sT_4 ve sT_3 düzeylerinin normal, TSH düzeyinin yüksek ($>5 \mu IU/ml$) olması ile karakterize bir tablodur. Olgular, asemptomatik veya hafif ve özgün olmayan bulgulara sahip oldukları için “biyokimyasal hipotiroid” olarak tanımlanabilirler (18,19). Klinik olarak ötiroid kabul edilen, ancak araştırıldığında hipotiroidizme özgün olmayan bulgulara sahip oldukları görülen, zaman içinde belirgin hipotiroid bulguların geliştiği gözlenen ve tiroid hormon tedavisinden yarar gören bir grup hastaya ilk kez Starr (20) tarafından dikkat çekilmiştir.

Subklinik hipotiroidizm sıklığı kadınlarda daha fazla olmak üzere, genel toplumda % 4-10, yaşlı bireylerde % 7-26, çocuklarda % 1.7-5.7, adolesan yaş grubunda % 2’den daha az olarak bildirilmektedir (18,21,22).

2.2.1. Patogenez

Tiroid bezinde anatomik veya fonksiyonel, hafif yetersizliğe yol açabilen her neden subklinik hipotiroidizm tablosu oluşturabilir.

1) Tiroid bezi disgenezisi: Hipoplazik, hemiagenezik veya ektopik tiroid bezi, TSH hiperstimulasyonu ile tiroid hormonlarını normal düzeylerde tutabilir (23,24).

2) Parsiyel dishormonogenez: Parsiyel fonksiyonel yetmezlik aynı mekanizma ile kompanse edilebilir. Guvatr eşliği dikkat çekicidir.

3) Edinsel tiroid bezi yetmezliği: Otoimmün tiroidit, parsiyel tiroidektomi, servikal radyoterapi ve daha çok erişkinlerde tanımlanan amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatozis, sistinozis, tiroid lenfoması gibi nedenler hafif tiroid yetersizliği ile sonlanabilir (19,23,25,26).

4) İyot eksikliği: İyot, tiroid hormon sentezinin temel elemanlarından. Günlük iyot alımının 150 µg'dan az olması iyot eksikliği ile sonlanır. Hafif iyot eksikliği subklinik hipotiroidizm profiline yol açabilir. Sınırdaki sT₄ düşüklüğüne, sınırdaki sT₃ yüksekliğinin eşlik etmesi uyarıcıdır (25). T₄ öncüsü ve biyolojik aktif hormon olan sT₃'ün artışı, organizmanın kendisini hipotiroidik durumdan korumasına yönelik adaptif bir yanıttır (T₃-ötiroidizmi) (3).

5) TSH reseptör (TSHR) mutasyonu: TSH etkinliğinin azalması, TSH düzeylerinde artma ile sonuçlanır. Kompanse edilebilen hafif mutasyonlarda subklinik hipotiroidizm gelişebilir (24).

2.2.2. Klinik

Subklinik hipotiroidizmde nörolojik, müsküler ve davranışsal disfonksiyonları araştıran 13 çalışmayı içeren meta-analiz, erişkin olgularda hafıza zayıflığı, depresyon, bilişsel bozukluklar ve nöromusküler disfonksiyon gibi sorunların varlığına dikkat çekmiştir (27). Kardiyak ve pulmoner fonksiyon bozukluğunun araştırıldığı 9 çalışmanın gözden geçirilmesinde, miyokard kontraksiyonlarında azalma, diyastolik disfonksiyon, miyokard doku bozukluğu, fizik aktivite sırasında atım volümü, kardiyak indeks ve aortik akım hızında bozulma, vital kapasitede ve anaerobik eşik O₂ alımında azalma gibi bozuklukların subklinik hipotiroid olgularda gözlenen ortak bulgular olduğu görülmüştür (27). Subklinik hipotiroidizmde kardiyovasküler risk faktörlerini irdeleyen 8 çalışmalık meta-analizde, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin yükseldiği, HDL kolesterolün düştüğü ve her 1 µmIU/ml TSH artışının kolesterol düzeyinde 3.5-6.2 mg/dl'lik bir artışa yol açtığı saptanmıştır (27).

Yirmibeş bin kişinin tarandığı Colorado çalışmasında toplumun % 9.5’unda TSH yüksek bulunmuştur. Hipotiroidik semptom skorlamasında belirgin hipotiroid bireylerin % 16.6’sı semptomatik bulunurken, subklinik hipotiroid kabul edilen bireylerin % 13.7 oranında deri kuruluğu, hafıza zayıflığı, zihinsel yavaşlama, halsizlik, soğuk intoleransı, konstipasyon ve depresyon gibi semptomlar taşıdığı görülmüştür (28). Huber ve ark. (29), tiroid rezervinde hafif bir azalmanın bile psikomotor hız, görsel ve sözel yetiler ve hafızada önemli olumsuz etkiler oluşturabildiğini raporlamışlardır.

Subklinik hipotiroid çocukların, global IQ skorlarında fark olmasa bile, kaba ve ince motor beceriksizlik, ataksi, dikkat azlığı ve konuşma bozukluğu gibi nörolojik sorunlara sahip olabileceği bildirilmiştir (30). Holtman ve ark. (31), subklinik hipotiroid çocuklarda ($TSH > 2.5 \mu IU/ml$) algısal ve davranışsal bozukluk skorunun kontrol grubuna göre arttığını gözlemlemişlerdir. Birçok çalışma subklinik hipotiroid çocuklarda guvatr, ağırlık artımı, büyüme hızında yavaşlama, halsizlik, psikomotor ve bilişsel gelişimde gerilik, zihinsel ve motor yavaşlama gibi bulguların varlığına işaret etmektedir (23,25,26). Subklinik hipotiroid çocuklarda fazla tartı (% 11.4), obezite (% 17), idiyopatik boy kısalığı (% 19.3), tiroid hastalığı aile öyküsü (% 45.5), guvatr (% 9.1), tiroid hipoplazisi (% 9) ve tiroid US’de hipoekojen patern (% 22.7) gibi eşliklerin oranı gerçekte, “subklinik hipotiroid” tanısının doğru olmayan bir tanımlama olduğunu göstermektedir (25). Klinik bulguların şiddeti TSH düzeyi ile ilişkilidir. Duntas (32), serum TSH konsantrasyonlarına göre ($2-4 \mu IU/ml$, $4-10 \mu IU/ml$ ve $10 > \mu IU/ml$), hipotiroidizmi sırası ile çok az, hafif ve belirgin olarak gruplamıştır.

2.2.3. Tanı ve laboratuvar inceleme

Serum tiroid hormon düzeyleri normal, TSH düzeyleri yüksek ($5-10 \mu IU/ml$) olan bireylerde 2-12. hafta sonra tekrarlanan TSH değerlerinin hala yüksek bulunması durumunda subklinik hipotiroidizm tanısı düşünülmelidir. Bu olgularda TRH’ya TSH yanıtı abartılıdır (18,19,33). İdrar iyot atımı düşük ($<100 \mu g/L$), tiroid otoantikörleri pozitif olabilir (34,35). Tiroid ultrasonografisinde tiroid bezi normal, hipoplazik veya hiperplazik bulunabilir, tiroid parankim değişikliklerine rastlanabilir (36). Subklinik hipotiroid çocuklarda iskelet maturasyonu gecikebilir (37).

Subklinik hipotiroid olgularda LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri yüksek, HDL kolesterol düzeyleri düşük bulunabilir. Hematopoetik sistemde hemoglobin, hematokrit, lökosit sayısı benzer bulunurken, subklinik hipotiroid olgularda eritropoetin düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ve L-T4 tedavisi sonrası anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır. Subklinik hipotiroid olgularda trombosit çapındaki artış ile kardiyovasküler komplikasyon riski ve endotelial disfonksiyon arasında pozitif ilişki bulunmuştur (32,38,39).

Subklinik hipotiroid olgularda kardiyak doku ve kontraktilite bozuklukları, pulmoner kapasite ve diyastolik fonksiyonlarda azalma gözlenebilir. Kreatin fosfokinaz ve fizik aktivite sonrası laktat artışı ve elektromyografi (EMG) bozuklukları da görülebilir (40).

2.2.4. Tedavi ve izlem

Subklinik hipotiroidizmin belirgin hipotiroidizme ilerleme hızı % 3-18/yıldır. Bu oran antitiroid antikor pozitifliği eşliğinde % 4.3, antikor negatifliğinde ise % 3 olarak verilmektedir (41). Whickham çalışmasında (41) antitiroid antikor pozitifliği olan subklinik hipotiroid olgularda 20 yılda klinik hipotiroidizm gelişim oranının % 40 olduğu görülmüştür. Başlangıç TSH değerlerine göre belirgin hipotiroidizme ilerleme oranları; TSH: 4-6 μ IU/ml ise % 0, TSH: 6-12 μ IU/ml ise % 42.8 ve TSH>12 μ IU/ml ise % 76.9 olarak verilmektedir (29).

Subklinik hipotiroidizm son-organ hasarı oluşturma potansiyeli zaman içinde önemli klinik problemlere yol açabileceği için, aşırı tedaviden kaçınmak koşulu ile subklinik hipotiroid olguların tedavi edilmesinin uygun olduğu görüşü ağır basmaktadır (24)

Subklinik hipotiroidizmde tedavi; çocuk-adolesan, gebe-prospektif gebe olgularda, somatik gelişimin bozukluğu, zihinsel gelişimin etkilenmesi, hipotiroidiyi düşündüren bulgular, ilerleyici TSH yüksekliği, antitiroid antikor pozitifliği, guvatr ve ailede tiroid hastalığı öyküsü varlığında, infertilite, ovulatuvar disfonksiyon, nöropsikiyatrik etkilenim, kardiyovasküler hasar ve dislipidemi durumlarında kesinlikle düşünülmelidir (32,42-46).

Aşırı tedavi riski, maliyet (ilaç ve izlem ölçümleri) ve ilaç kullanmanın verdiği rahatsızlık subklinik hipotiroidizm tedavisine karşı olan gruplarca savunulan gerekçelerdir (19).

Subklinik hipotiroidizmde L-T4 tedavisinin dozu ve süresi hakkında kesin veridayanaklı bir rehber bulunmamaktadır. TSH düzeylerini 0.5-2 μ IU/ml aralığında tutan, aşırı TSH supresyonuna ve tiroid hormon düzeylerinde aşırı yükselmeye izin vermeyen düşük L-

T4 dozları ve yakın izlem önerilmektedir. Olgularda iyileşmenin belirli aralıklarla denetlenmesi de tedavi açısından yol göstericidir (23,27,37,47).

2.3. Kemik metabolizması

2.3.1. Kemik oluşumu

Kemik, mezanşimal kök hücrelerden kaynaklanan, mineralize kollajen çatısı ile özelleşmiş canlı ve dinamik bir dokudur. Kemik oluşumu intramembranöz (bağ dokusu) ve enkondral kemikleşme (kıkırdak dokusu) ile sağlanır. İlk oluşan kemik dokusu primer kemik dokusu olup, yerini olgun lamelli kemik dokusuna bırakır (48).

2.3.2. Kemik yapısı

Kemik dokusu organik ve inorganik materyallerden oluşur. Organik kısım, kemiğin % 30'ini oluşturur ve % 98'i matriks, % 2'si ise kemik hücreleridir. Matriksin yapısı % 90 tip 1 kollajeni, % 10 oranında kollajen dışı proteinleri, büyüme faktörleri, sitokinleri, fosfoproteinleri ve fosfolipidleri içerir. İnorganik kısım kemiğin % 60'ını oluşturmaktadır. Temel olarak kalsiyum, fosfat, sitrat, magnezyum, sodyum ve potasyum içerir. % 95'ini hidroksiapatit kristalleri oluşturur ve tip 1 kollajen boyunca belli bir düzende yerleşirler. Kemik dokuda % 10 oranında su da bulunur (48-50).

Morfolojik olarak kemik, kortikal (kompakt) ve trabeküler (spongioz) kemik olmak üzere iki tip yapıdan oluşur (51).

Kortikal kemik, iskelet kütlelerinin % 80'ini oluşturur ve % 90'ı kalsifiyedir. Kollajen lifler birbirine paralel dizilir ve vasküler bir kanal etrafında dairesel olarak yerleşmiş lameller halinde konsantrik yerleşimlidirler. Koruyucu fonksiyona sahip kortikal kemik başlıca ekstremiteler, skapula, klavikula ve pelvis yapısında bulunur. Trabeküler kemik iskelet kütlelerinin % 20'sini oluşturur ve % 13-20'si kalsifiyedir. Başlıca yassı kemiklerin iç kısımlarında (vertebra korpusu), uzun kemiklerin metafiz ve epifizlerinde bulunur. Süngerimsi yapıya kollajen liflerin rastgele dizilmesi neden olur. Trabeküller stres çizgileri boyunca yerleşirler. Yüzey/volüm oranı kortikal kemikten daha fazla olduğu için kemik trabekülleri, dıştaki kortikal tabakaya yüksek oranda dayanıklılık sağlayacak ve dış güçlere kemiğin direncini arttıracak şekilde biçimlenmişlerdir. Trabeküler kemik başlıca metabolik

fonksiyondan sorumludur. Kemik döngüsü yüzeye bağımlı olduğundan bu aktivite trabeküler kemikte daha da yüksektir (51).

2.3.3. Kemik matriksi ve mineralizasyon

Kemik matriksinin temel yapısı tip 1 kollajenden oluşur. Kollajen osteoblastlar tarafından sentezlenen, iki “alfa 1” ve bir “alfa 2” polipeptid zincirinden oluşan trimetrik yapıda bir proteindir. Prekürsör bir protein (prokollajen) olarak sentezlenir. Hücre içinde prokollajen sentezi esnasında önce prolin ve lizin aminoasitlerinin hidroksilasyonu sonucunda hidroksiprolin ve hidroksilizin oluşur. Propeptid zincirlerinin bir araya gelerek zincir oluşturmamasından sonra yapı, disülfid bağları ile kararlı bir hal alır. Disülfid bağları kollajenin N-terminalinde zincirler arasında; C-terminalinde hem zincirler, hem de zincirin kendi içinde oluşur. Prokollajen şeklinde hücre dışına salgılandıktan sonra N- ve C-terminal propeptidler peptidazlar ile ayrıştırılırlar. N-terminal propeptidin bir kısmı kemik matriksine tutulurken, C-terminal propeptid kemik matriksine dahil olmaz (49,52).

Kollajen molekülleri, intra ve intermoleküler çapraz bağlarla da kararlı yapıya dönüşürler. Çapraz bağlar telopeptid bölgeleri ve polipeptid zincirlerinde lizin, hidroksilizin veya glikolize hidroksilizin arasında oluşur. Ara yapılar daha sonra matür piridinium çapraz bağlarına (piridinolin ve deokspiridinolin) çevrilir. Kollajenazlar ile kemik yıkımı sırasında hidroksiprolin, hidroksilizin, piridinum çapraz bağlarından oluşan peptidler dolaşıma geçer (52).

Kalsifiye kıkırdak ve kemikte mineralizasyon matriks vezikülleri aracılığı ile gerçekleşir. Ekzostoz yoluyla ekstrasellüler matrikse ulaşan veziküllerin iç membranında hidroksiapatit kristalinin ilk odak noktası oluşur. Kristalizasyon giderek artar, sonunda vezikül membranı parçalanır ve vezikül dışında matrikste de mineral birikimi gerçekleşir. Mineralizasyon hızı inhibitör etkenlerle ayarlanır (51).

2.3.4. Kemik hücreleri

Kemik yıkım ve yapımından sorumlu olan hücreler temel olarak osteoblast, osteoklast ve osteositlerdir (53).

2.3.4.1. Osteoblast

Kemik formasyonu ve mineralizasyonundan sorumludur. Kemik matriks elemanlarından tip 1 kollajen, kollajen dışı proteinlerden osteokalsin, osteonektin, osteopontin, fibronektin, sialoproteinler, kollajen inhibitörleri ve plazminojen aktivatörleri, prostoglandin (PG) E2 ve büyüme faktörleri (TGF- β , FGF) salgılayan osteoblast karakteristik olarak alkalen fosfataz enzimince zengindir. Bu hücreler paratiroid hormon, D vitamini, glukokortikod, östrojen, tiroid hormonu, büyüme hormonu, insulin, IGF-1, interlökin (IL)-1,3,4,6,8 ve 11 reseptörlerini içerirken kalsitonin reseptörü taşımazlar.

Osteoblastik seri hücreleri, birbirleri ve osteositler ile iletişimlerini hücresel açıklıklar aracılığı ile sağlarlar. Bu açıklıklardan Ca ve cAMP gibi uyarı ileti molekülleri geçişi ile yeniden yapılanma (remodeling) döneminde hücrelerin örgün çalışması sağlanır (53,54).

2.3.4.2. Osteoklast

Mononükleer fagositik hücre ailesinin bir üyesidir ve rezorpsiyondan sorumludur. Rezorbsiyonu tartarat dirençli asit fosfataz, karbonik anhidraz, kollajenaz, asit hidrolaz, nötral hidrolaz ve katepsin proteazları ile gerçekleştirir. Osteoklastlar kemik yüzeyinde enzimatik yolla açılmış olan Howship lakunası adlı boşluklarda bulunurlar. Aktif olduğunda fırçamsı kenar gelişir. İntegrinler aracılığı ile kemik yüzeyine yapışırlar. Kemik yıkımı, fırçamsı kenar ile kemik yüzeyi arasında gerçekleşir. Ekstraselüler ortamda Ca yoğunluğunun artması ile osteoklastın kemik yıkım yeteneği azalır. Osteoklastların kemik yıkım yeteneği kalsitonin, PTH, 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ ve PG-E2 denetimindedir. IL-1, IL-6, TGF- α , TNF osteoklastları uyarıcı, TGF- β , IL-4, IL-11, nitrik oksit, seks steroidleri ve γ -interferon ise inhibe edici rol oynar (53,55).

2.3.4.3. Osteosit

Kemik dokuda sayıları en çok olan hücrelerdir. Kemik yapımı sırasında ilerleyen dokunun gerisinde kalan osteoblastlar daha az sekresyon göreviyle birlikte, görünüş ve işlev değiştirerek osteosit adını alırlar. Osteositler kemik matriksi devamlılığında rol alırlar. Mekanik yüklenmeyi algılayan hücrelerdir. Osteositlerin ölümü ile rezorbsiyon uyarılır (53,56).

2.3.5. Kemik döngüsü

Kemik yıkım (rezorpsiyon) ve yapım (formasyon) olayları birbirini takip eden sikluslar şeklindedir ve “kemik döngüsü” (turnover) olarak isimlendirilir. Kemik rezorpsiyonu matriksin yıkımı ve minerallerin çözülmesidir. Formasyon ise matriksin yeniden sentezi ve mineralizasyonudur (48,53).

Kemikler, uzunlamasına ve radyal büyüme, yapılanma (modeling) ve yaşam boyunca yeniden yapılanma (remodeling) süreçlerine uğrarlar. Büyüme, metabolik aktivitenin kemik yapımı yönünde olmasının sonucudur. Çocukluk dönemi ve adolesan dönemi sonrası uzunlamasına ve radyal büyüme tamamlandıktan sonra, erişkin dönemde rezorbsiyon ve yapım süreçlerinin ağırlıkları eşitlenir. Yaşlanma ve gonad fonksiyonlarının azalması ile denge yıkım yönüne döner. Gelişimini tamamlamış yetişkin kemiğinde normal yapının korunması amaçlı yıkım ve yapım olaylar zincirine, kemiğin yeniden yapılanması (remodeling) adı verilir ve doğumdan yaşam sonuna dek devam eder. Erişkinlerde yapılanma, yeniden yapılanmaya oranla çok daha az oranda gerçekleşir. Hipoparatiroidizm, renal osteodistrofi ve anabolik ajanlarla tedavide ise yapılanmada artış görülür. Yeniden yapılanmada, kemik üzerinde oluşan mekanik strese bağlı olarak osteositler osteoblastları, osteoblastlar da osteoklastları aktive ederek kemik rezorbsiyonunu başlatırlar. Aktive olmuş mononükleer monosit-makrofaj osteoklast öncül hücreleri, endosteumdan kemik yüzeyine ilerlerler ve çok hücreli preosteoklastlara dönüşür. Preosteoklastlar kemik yüzeyine integrin reseptörleri ve RGD (arginin, glisin ve asparagin) içeren peptidler aracılığı ile tutunurlar. Kemik rezorbsiyonu çok hücreli osteoklastlar tarafından yaklaşık 2- 4 hafta süresinde gerçekleşir. Osteoklast oluşumu, aktivasyonu ve rezorbsiyon NF- κ B ligand (RANKL), OPG, IL-1 ve IL-6, koloni uyarıcı faktör (CSF), PTH, 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ ve kalsitonin tarafından kontrol edilir. Rezorbsiyon esnasında osteoklastlardan H⁺-ATPaz proton pompası ve klor kanalları ile H⁺ iyonları salgılanır. pH 4.5 ve daha düşük düzeye ulaşır. Osteoklastlarda salgılanan tartarat dirençli asit fosfataz, katepsin-K, matriks metalloproteinaz 9 ve gelatinaz ile trabeküler kemikte Howship lakunası ve kortikal kemikte Havers kanal yüzeyinde kemik yıkımı gerçekleşir. Kemik rezorbsiyon bölgesinde mononükleer hücreler yanında osteositler ve preosteoblastlar da bulunur ve yeni kemik yapımında rol alırlar. Hücreler arası sinyal iletimi tam olarak açıklanamamış olsa da; TGF- β , IGF-1, IGF-2, kemik morfogenezik protein, FGF gibi moleküllerin etkin olduğu düşünülmektedir. TGF- β kemik yüzeyindeki yıkımı ve RANKL üretimini azaltır. Kemik yapımı yaklaşık olarak 4 ila 6 ayda tamamlanır. Osteoblastlar yeni kollagen matriksi sentezler ve mineralizasyonu kontrol ederler.

Kemik yapımı sonrası osteoblastların yaklaşık %50-70'i apoptoza uğrar, geri kalanlar ise osteosite ve kemik yüzey hücrelerine dönüşürler (51,54,55).

Kemik yapım veya yıkım ürünleri, kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleridir. Kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin hiçbirisi bir hastalığa özgül değildir ve belirteçlerden bazıları hem kemik yapımını, hem de kemik yıkımını yansıtabilir (örneğin idrar hidroksiprolin düzeyi) (57).

2.3.6. Kemik mineral metabolizması

Kalsiyum ve Fosfor

Kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) hidroksiapatit kristalini oluşturan iki önemli mineraldir. Organizmada kalsiyumun büyük bölümü kemikte depolanır, % 1'i hücre dışında, % 0.1-0.2'lik kısmı ise serumda bulunur. Serum Ca düzeyi 8.5-10.5 mg/dL aralığında tutulur. Kalsiyumun % 60-70'i böbrek proksimal tubulde pasif olarak, % 10'luk kısmı inen kolda paraselüler transport ile, %10'luk bölümü ise distal tubulde emilir. Ayrıca distal tubulde idrar kalsiyum atılımı düzenlenir. PTH renal Ca emilimini doğrudan, intestinal Ca emilimini de 25-OH vitamin D₃ üzerinden düzenler (58).

Fosfolipid ve nukleotid sentezinde ve hücre içi sinyal iletimde rol alan inorganik fosforun (Pi), % 85'i kemikte, % 14'ü hücre içinde, %1'i ise hücre dışında bulunur. Serum fosfor (P) düzeyi 2.5-4.5 mg/dL aralığında tutulur (58). Kısa süreli regülasyonu renal atılım/emilim, uzun süreli regülasyonu ise hem renal, hem de intestinal emilim yoluyla. Renal regülasyon proksimal tubulusta Na/Pi ko-transporter tip 2a (Na/Pi2a), intestinal regülasyon Na/Pi ko-transporter tip 2b ile sağlanır. PTH renal regülasyondaki değişimi kontrol eden en temel hormondur. Tiroid hormonu ise Na/Pi pompasının aktivasyon ve mRNA sentezini ve tubuluslardan P emilimini artırır (59,60). 25-OH vitamin D₃ intestinal emilimde etkin olan temel hormondur. Tiroid hormonu bu hormondan bağımsız olarak ve/veya etkisini artırarak intestinal P emilim üzerinde etkili olur (61).

Kemik matriksi içerisine Ca alınmasını takiben inorganik P alınır. Kemikte Ca/P oranı 2.2'dir. Ca ve P kemik yapım ve yıkım hücrelerini pozitif olarak birliktelik ederler. P osteosit olgunlaşmasında rol oynar. Osteositler ise FGF23 salgılayarak PTH salınımını, renal P metabolizmasını ve 1.25-(OH)₂ vitamin D₃ yapımını kontrol eder, osteoklast ve osteoblastları uyarır ve kemik döngüsü artar (62).

Magnezyum

Magnezyum başlıca, hücre içinde ATP metabolizmasında, nükleik asit sentezinde ve birçok enzimatik reaksiyonda rol alan bir mineraldir. PTH sekresyonunda da rol alır (63). Tiroid hormonu Mg metabolizmasında etkin iken PTH ve 25-OH vitamin D₃ bu regülasyonda rol almazlar. Tiroid hormonu, glomerular kan akımını ve filtrasyonu, tubular sodyum transportunu ve tubular Ca ve Mg rezorbsiyonunu artırır (64).

2.3.7. Kemik metabolizmasında etkili hormonlar

Kemik metabolizmasında etkin olan başlıca hormonlar paratiroid hormon (PTH), 1,25-(OH)₂ vitamin D₃, kalsitonin, seks hormonları, büyüme hormonu ve tiroid hormonlarıdır.

a. Paratiroid hormon (PTH): Ca hemostazında başlıca düzenleyici hormon olup, paratiroid bezinde sentezlenir. Serumda Ca azalması ve P artışı ile uyarılır. Osteoklastik kemik rezorbsiyonu ile Ca ve P salınımına neden olur. Böbrekte henlenin çıkan kolunda Ca emilimi ve P atımını sağlar. Böbrekte 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ sentezini uyarma yoluyla intestinal Ca ve P emilimini artırır.

b. 1,25-(OH)₂ vitamin D₃: Vitamin D öncüleri diyet ile alınır, ayrıca deride de sentezlenebilir. KC'de 25-hidroksilasyon, böbrekte 1-alfa hidroksilasyona uğrar ve aktif forma (1,25-(OH)₂ vitamin D₃) dönüşür. PTH başlıca uyarandır. Barsakta proksimal duodenum ve jejunumda Ca ve P emilimini sağlar.

c. Kalsitonin: Parafoliküler C hücrelerinden salgılanır. İyonize Ca (iCa) konsantrasyonu başlıca regülatörüdür. iCa artışı kalsitonin salınımını artırır. GIS peptid hormonları, gastrin başlıca sekretekoklarından. Osteoklastik kemik rezorbsiyonunu azaltır. Dakikalar içerisinde böbrekte metabolize olur.

d. Östrojen: Puberte ile overlerden sentezlenen östrojen, başlıca 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ üzerinden etki eder. İntestinal sistemde, kemik ve kemik hücrelerinde östrojen reseptörleri saptanmıştır.

e. Testosteron: Puberte ile testislerde sentezlenen testosteronun Ca absorpsiyon ve Vit D metabolizması ile ilgili sınırlı oranda bilgi mevcuttur. Testosteron renal Ca atımını artırıcı etkisi vardır. Testosteronun öncül formu dehidroepiandrosteron sülfat 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ le ilişkili olarak intestinal Ca emilimini artırır.

f. Büyüme hormonu (BH) ve IGF-1: Çocukluk çağı ve adolesanlarda BH ve IGF-1 kemik gelişimi ve büyümede rol alır. BH, IGF-1 aracılığı ile böbrekte 1,25-(OH)₂ vitamin D₃

yapımını uyarır. Ayrıca BH tedavisi verilen ratlarda intestinal Ca emilimini arttırdığı da saptanmıştır (14,58,62,65,66).

2.3.8. Biyokimyasal kemik belirteçleri

2.3.8.1. Kemik yapım belirteçleri (57,67-71)

a. Total alkalen fosfataz (tALP): Alkali pH'da organik ve inorganik yapılardan bir fosforik ester bağı hidrolize eden enzimdir. tALP, kemik/karaciğer/böbrek, plesantal, intestinal ve germinal hücrede olmak üzere dört izoenzimden oluşur. Kemikte osteoblast hücre membranında bulunurken, diğer organlarda hücre içi yerleşimlidir. Dolaşımdaki ALP'in % 95'ini karaciğer-kemik-böbrekten salgılanan ALP oluşturur. ALP, karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarda kemik mineralizasyonu ve yapımında iyi bir belirteçtir. Çocuk, adolesan ve yaşlılarda serum düzeyleri yüksektir. Aktivitesi bireylerarası farklılık gösterebilir.

b. Kemik özgün ALP (BALP): Osteoblastlar tarafından yapılır ve dolaşıma salınır. Kemik yapımının iyi bir göstergesidir. Total ALP'nin yaklaşık % 50'sini oluşturur. Karaciğer-kemik-böbrek izoenzimi aynı gen lokusundan köken alır, ancak posttranslasyonel sializasyon ve glikolizasyonlarının farklı olması nedeniyle BALP diğer izoenzimlerden farklıdır. Yarı ömrü 1-2 gün olup, diurnal ritm göstermez. Çocukluk çağında, süt çocukluğu ve puberte dönemlerinde serum düzeyi pik yapar. Büyüme artışı ile serum düzeyi orantılıdır. Serum düzeyi büyüme hormon ve vitamin D₃ tedavisi ile artar. Ancak osteoblastik aktivitenin arttığı Paget hastalığı, osteoporoz, osteomalazi, rikets ve hiperparatiroidi de yüksek saptanır. Bu tür olaylarda BALP yerine prokollajen peptidlerin ölçümü daha iyi bir göstergedir.

c. Osteokalsin (OC): Kemik GLa protein olarak da adlandırılır. Osteoblast, odontoblast ve kondroblastlar tarafından sentezlenen, kemik dokusuna spesifik, γ -karboksi glutamik asit (GLa) içeren, kemik matriksinin kollajen dışı proteindir. Ağırlıklı olarak osteoblastlar tarafından sentezlenir ve osteoblastik aktivitenin spesifik bir göstergesidir. Sentezlenen molekülün % 10-25'i dolaşıma verilir. Dolaşıma katılan bu miktar kemik yapımını yansıtır. Çocuklarda diurnal ritmi vardır ve en yüksek değeri sabah ölçülür. Serum düzeyleri yaş ve pubertal döneme göre değişkenlik gösterir. Erkeklerde kadınlara göre daha

yüksektir. Böbrek yoluyla atılır. Yarı ömrü kısa olup yaklaşık 5 dakikadır. Büyüme hormonu tedavisi alanlarda ve böbrek yetmezliği olanlarda serum düzeyi artar.

d. Prokollajen tip 1 amino- ve karboksi-terminal propeptid (PINP, PICP): Kemik organik matriksini % 90'nını oluşturan tip 1 kollajenin prokollajen N- ve C- terminal peptid içeren şeklidir. Tip 1 kollajenin N-terminal ucunu PINP, C-terminal ucunu PICP oluşturur. Osteoblastik aktivite artışı tip 1 kollajen ve PINP artışına yol açar. Kemik yapım belirteci olarak PINP, PICP'den daha duyarlıdır. Propeptidler, deri gibi yumuşak dokular tarafından da salgılanabilmeleri nedeniyle kemiğe özgün değildirler. Diüurnal ritme sahiptirler, sabah en yüksek düzeyde bulunurlar. Diyetten çok az etkilenirler. PINP, osteoblastik aktivite yanında çocuklarda büyüme hormonu tedavi yanıtının ve prostat kanserli hastalarda kemik metastazının değerlendirilmesinde ve osteoporoz, osteogenesis imperfekta ve Paget hastalığının tanı ve izleminde kullanılan önemli bir belirteçtir.

2.3.8.2. Kemik yıkım belirteçleri (57,67-72)

a. Hidroksiprolin (HPro): Kemik yıkımında prolinin posttranslasyonel modifikasyonu evresinde oluşur. Büyük bölümü kemikten kaynaklansa da, deri ve diğer bazı dokulardaki kollajenin yıkılmasından da açığa çıkabildiği için kemik özgün değildir. Yiyecek olarak alınan kollajenden zengin gıdalardan etkilenir. Karaciğerde okside olur, idrar HPro düzeyi ile osteoklast aktivitesi arasında korelasyon yoktur. HPro düzeyleri süt çocukluğu ve puberte dönemlerinde yüksek bulunur.

b. Hidroksilizin (Hyl) ve glikozitleri:

Kemik yıkımında lizinin posttranslasyonel modifikasyonu evresinde Hyl oluşur. Galaktoz (Gal) ve glukoz-galaktoz (Glu-Gal) ile bileşik oluşturur. Her ikisi de prokollajen sentezi evresinde oluşur. Gal-Hyl çoğunlukla kemik kollajeninde bulunurken, Glu-Gal-Hyl deri kollajeninde daha yoğundur. Diurnal ritm gösterir ve çocuk ve adolesanlarda yüksektir. Her iki bileşik de vücutta metabolize olmazlar ve diyetle alınan kollajenden etkilenmezler. Gal-Hyl kemiğe biraz daha spesifik olsa da, “doğrudan ölçüm yönteminin” olmaması rutin kullanımını kısıtlamaktadır.

d. Kollajen çapraz bağları yıkım ürünleri; İdrar pridinolin (Pyr) ve deoksipridinolin (DPyr):

Her iki form da kemik dokusunun ana çapraz bağları olup, lizin ve hidroksilizin oksidasyonu ile oluşurlar. Deri hariç tüm ana konnektif dokudaki tip 1, 2, ve 3 kollajenlerin çapraz bağlarını stabilize edici olarak davranırlar. Pyr dokuların çoğunda bulunurken, DPyr kemik ve dentinde bulunur ve kemiğe daha spesifik bir belirteçtir. Diurnal ritm gösterirler ve sabahları en yüksek düzeyde saptanırlar. Metabolize olmadan idrarla atılırlar ve barsaktan emilmedikleri için diyetten etkilenmezler. 24 saatlik idrar veya anlık idrarda ölçüm yapılabilir; sonuçlar idrar kreatinine göre düzeltilir. İdrar Pyr ve DPyr düzeyleri osteoporoz, Paget hastalığı, malign hiperkalsemi, osteomalazi ve hiperparatiroidizm gibi hastalıkların yanı sıra çocuklarda ve menapozda artar, östrojen tedavisi ile ve hipoparatiroidizmde azalır.

e. Kollajen çapraz bağ yıkım ürünleri; Tip 1 kollajen N-telopeptit (NTx) ve C-telopeptit (CTx):

Tip 1 kollajenin çapraz bağları amino ve karboksiterminal telopeptit denilen bölgesindedir. NTx idrarda, CTx serum ve idrarda ölçülebilir. NTx kemiğe daha özgündür. CTx gıdalardan ve böbrek fonksiyonlarından etkilenir. Diurnal ritm gösterirler ve sabahları en yüksek düzeyde saptanırlar. İdrar kreatinin değerine göre yorumlanırlar. Yenidoğan dönemi ve pubertal dönemde artış gösterirler.

f. Tartarat Dirençli Asit Fosfataz: Lizozomal kaynaklı bir enzim olup; kemik, prostat, trombosit, eritrosit ve dalakta bulunur. Kemik ALP, tartarat ile inhibe edilemediğinden bu forma tartarat dirençli asit fosfataz denilmiştir. Çocuklarda kemik yıkım sürecinde serumda saptanabilir. Osteoporoz, Paget hastalığı, multipl myelom ve kemik metastatik hastalıklarında serum düzeyleri artar.

g. Serum Katepsin K: Osteoklastlarca salınan proteolitik bir enzimdir. Kemik yıkım belirteci olarak kabul edilir.

h. Kemik Sialoproteini: Osteoblast ve osteoklast tarafından sentezlenir. Kemik mineralizasyonu ile hücre-matriks etkileşmesinde rol alır. Kemik yıkımına özgüdür.

2.3.9. Kemik mineral yoğunluğu (BMD)

Kemik mineralizasyonunu ölçebilen non-invazif metodlar; direkt grafiler, kemikdel radyometri, radyografik fotodansitometri, single-foton veya single X-ray absorbsiyometri, dual foton veya dual enerji X-ray” absorbsiyometri (DEXA), kantitatif bilgisayarlı tomografi, kantitatif magnetik rezonans ve kantitatif ultrasondur (73).

DEXA kemik kitle indeksi (BMD) ölçümünde kullanılan, radyasyon dozu düşük, hassas, güvenilir ve hızlı değerlendirilebilen bir yöntemdir. Radyoizotop kaynağı olarak X-ışınları kullanılan bir ölçüm yöntemi olup; kalça, omurga ve tüm vücutta % 1-2 oranında yanılma payı ile ölçüm yapılabilir. Duyarlılık oranı yüksektir. Çekimlerde çift enerjili X-ışınları kullanıldığından, yumuşak dokuların kemik yoğunluğunu etkilemesi giderilebilmektedir. Ölçüm, çekim bölgelerine göre 2-20 dakika gibi kısa sürede tamamlanır (74). DEXA ile genellikle lumbal vertebra (L1-L4) ve femoral boyun ölçümü kullanılmaktadır. İki yaştan itibaren vertebral ölçüm, beş yaştan itibaren de kalçadan ölçüm yapılabilir.

Kemik yoğunluğu absorbsiyon derecesi invitro koşullarda ölçülmüş ve değerler tespit edilmiştir. Ölçülerde taranan alan cm^2 , ölçülen kemik mineral miktarı gram olarak verilir. Dansite, kemik mineral miktarının alana bölünmesi ile, g/cm^2 olarak verilir. Elde edilen değerlerin düzeyini belirlemek için, aynı yaş ve cinsten sağlıklı olgular ile istatistiksel değerlendirme yapılır. Bu amaçla erişkinlerde T-skoru, çocuklarda ise Z-skoru kullanılmaktadır (73,74).

BMD, yaş, kilo, boy, pubertal durum, beslenme, fiziksel aktivite ve genetik nedenlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Yaş, boy ve kilo artışının BMD üzerindeki etkisi olumludur. Pubertal dönemde seks hormonları başlıca belirleyicidir. Puberte dönemine kadar kız ve erkek çocukların BMD’leri arasında farklılık görülmez. Pubertal dönemde; kızlarda daha erken olmak üzere ortalama 10 yaş, erkeklerde 14 yaşta BMD değerlerinde artış saptanır. BMD, pubertal evrelere göre de farklılık gösterir (74-78).

2.3.9.1. Osteopeni ve osteoporoz

Osteopeni; benzer yaş, cins ve ırktaki kişilerin normal değerlerine göre kemik kütledeki azalmadır. Osteoporoz ise; düşük kemik kitlesi ile kemiğin mikroyapısının bozulmasını ifade eder.

T-skör: Kemik kütleinin genç erişkin/erişkin referans populasyonun ortalama doruk kemik kütlei ile kıyaslanmasının standart sapma (SS) olarak tanımlanmasıdır. T- skörün <-2.5 olması osteoporoz, $-1 > T\text{-skör} > -2.5$ ise osteopeni olarak tanımlanır.

Z-skör: Çocuk veya adolesanin kemik kütleinin yaş ve cins uyumlu referans değeri ile kıyaslayarak SS olarak tanımlanmasıdır. Çocuklarda Z-skör değeri yanında kemik kırık öyküsü de önem taşır. Z-skörün <-2.5 olması osteoporoz, $-1 > Z\text{-skör} > -2.5$ ise osteopeni olarak tanımlanır (76,78).

3. OLGULAR VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Çalışma grubu, Şubat 2011 ile Ağustos 2011 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniğine başvuran ve/veya bu tarihler arasında L-T4 tedavisi almaksızın subklinik hipotiroidizm tanısı ile izlenen, sT_4 ve TSH ölçümlerinde en az 2 kez “TSH: 4.5-10 μ IU/ml, sT_4 : 0.9-1.7 ng/dl” arasında bulunmuş olan, prepubertal dönemde 2-10 yaş aralığında kız ve 2-12 yaş aralığındaki erkek çocuklarını içeren 30 olgudan oluşmaktaydı. Bu kriterlere uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden olgulara, bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra L-T4 tedavisi başlanarak çalışma planı çerçevesinde 6 ay izlendi.

Olgu seçiminde dışlanma ölçütleri; Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, tiroid hormon direnci varlığı, iyot eksikliği, tiroid ve kemik metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanımı, tiroid bezi cerrahisi ve/veya boyun bölgesine radyoterapi öyküsü, kronik hastalık (diyabet, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, talassemi...), genetik sendromlar (Down sendromu, Turner sendromu...), obezite ve boy kısalığı eşliği [Boy standart sapma skoru (B_{SSS}) <-2] olarak tanımlandı.

3.2. Çalışma planı;

- Çalışma başlangıcı (L-T4 tedavisi öncesi): Olgular oksolojik verileri (antropometri ve kemik yaşı), serum ve idrarda kemik döngü ölçütleri ve kemik mineral yoğunluğu açısından değerlendirildi.

- LT-4 tedavisi: Oral levotiroksin tedavisinin sabah, kahvaltı öncesi, $TSH < 4.5 \mu$ IU/ml, $sT_4 > 0.9$ ng/dl düzeyini sağlayacak dozda (1-3 μ g/kg/gün) verilmesi planlandı.

- Tedavinin 1. ayı: sT_4 , TSH düzey ölçümleri yapıldı.

- Tedavinin 3. ayı: Antropometri ve serum sT_3 , sT_4 , TSH düzeyleri değerlendirildi.

- Çalışma sonu (L-T4 tedavisinin 6. ayı): Olgular oksolojik verileri (antropometri ve kemik yaşı), serum ve idrarda kemik döngü ölçütleri ve kemik mineral yoğunluğu açısından yeniden değerlendirildi.

Olguların 6 aylık L-T4 tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirilen tüm ölçütleri karşılaştırıldı ve bu ölçütlerin L-T4 tedavisi ile ilişkisi araştırıldı.

3.3. Antropometrik veri:

Olguların Harpenden boy ölçüm aleti ve tartı aleti kullanılarak boy ve vücut ağırlığı ölçümleri yapıldı. Boy standart sapma skorları [(olgunun boyu (cm) – ideal boy (cm)) / SS] ve vücut kitle indeksleri (kg/m^2) formülüyle hesaplandı (79,80).

3.4. Biyokimyasal Değerlendirme

Olgulardan Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniğinde sabah 08:30'da jelsiz biyokimya tüplerine 3-5 ml periferik venöz kan alındı ve santrifüj edilen kan örnekleri ayrıldı. Eş zamanlı olarak yine jelsiz biyokimya tüplerine 5 ml idrar alındı. Serum ve idrar örnekleri - 30 C° de saklanıp, çalışma bitiminde Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarında eş zamanlı olarak çalışıldı.

Olguların serumda kreatinin (Cr), kalsiyum (Ca), fosfor (P), kemik özgün alkale fosfataz (BALP), magnezyum (Mg), parathormon (PTH), 25-OH vitamin D₃, osteokalsin (OC), prokollajen 1 N-terminal propeptid (PINP), sT₃, sT₄, TSH; idrarda Cr, Ca, P, tip 1 kollajen N-telopeptid (NTx), deoksihipridinoline (DPyr) düzeyleri çalışmanın başlangıcında ve sonunda araştırıldı.

L-T4 tedavisi öncesi ve tedavinin 6. ayına ait idrar Ca/Cr, NTx/Cr, DPyr/Cr oranları ve tubuler fosfor reabsorbsiyon (TRP) değerleri hesaplandı ($\text{TRP} = 1 - [(\text{idrar fosfor} \times \text{serum kreatinin}) / (\text{serum fosfor} \times \text{idrar kreatinin})] \times 100$) (81).

a) Serum ve idrar kreatinin: Modifiye Jaffe metodu kullanılarak, Roche Cobas 8000 otoanalizöründe ölçüm yapıldı (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). [İntra-assay CV: % 2.1 (kontrol değeri: 1.19 mg/dL), inter-assay CV: % 3.5 (kontrol değeri: 1.14 mg/dL), minimum ölçümü yapılabilen serum kreatinin düzeyi: 0.17 mg/dL].

b) Serum ve idrar kalsiyum: O-Kresolftalein endpoint kolorimetrik metod ile Roche Cobas 8000 otoanalizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). [İntra-assay CV: % 0.7 (kontrol değeri: 9.82 mg/dL), inter-assay CV: % 1.2 (kontrol değeri: 9.82 mg/dL), minimum ölçümü yapılabilen serum kalsiyum düzeyi: 0.4 mg/dL, idrar kalsiyum düzeyi: 0.6 mg/dL].

c) Serum fosfor: Fosfomolibdat kolorimetrik metod ile, Roche Cobas 8000 otoanalizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). [İntra-assay CV: % 0.8 (kontrol değeri: 3.11 mg/dL), inter-assay CV: % 1.4 (kontrol değeri: 2.67 mg/dL), minimum ölçümü yapılabilen serum fosfor düzeyi: 0.31 mg/dL].

d) İdrar fosfor: Fosfomolibdat kolorimetrik metod ile, Roche Cobas 8000 otoanalizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). [İntra-assay CV: % 1.1 (kontrol değeri: 7.9 mg/dL), inter-assay CV: % 1.6 (kontrol değeri: 10.0 mg/dL), minimum ölçümü yapılabilen idrar fosfor düzeyi: 3.4 mg/dL].

e) Kemik özgün alkalen fosfataz (BALP): Serum örneklerinde “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay” (ELISA) yöntemi ile çalışıldı. Ostase® BAP kiti kullanıldı (Immunodiagnostic Systems, IDS Ltd., Boldon, Tyne&Wear, NE35, 9PD). [İntra-assay CV: % 6.5 (kontrol değeri: 7.4 µg/L), inter-assay CV: % 5.8 (kontrol değeri: 8.4 µg/L) ve minimum ölçümü yapılabilen BAP düzeyi 0.7 µg/L].

f) Serum magnezyum: Klorofosfonazo-III kolorimetrik metod ile, Roche Cobas 8000 otoanalizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). [İntra-assay CV: % 1.1 (kontrol değeri: 1.92 mg/dL), inter-assay CV: % 1.1 (kontrol değeri: 1.29 mg/dL), minimum ölçümü yapılabilen serum magnezyum düzeyi: 0.24 mg/dL].

g) İntakt PTH: Serum örneklerinde “Electrochemiluminescence Immunoassay” (ECLIA) yöntemi kullanılarak, Roche Modular Analytics E170 Immunoassay analizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). [İntra-assay CV: %2.2 (kontrol değeri: 58.0 pg/mL), inter-assay CV: %4.1 (kontrol değeri: 58.0 pg/mL), minimum ölçümü yapılabilen PTH düzeyi 1.2 pg/mL ve kite ait referans değerleri 15-65 pg/mL].

h) 25-OH vitamin D₃: ECLIA yöntemi kullanılarak, Roche Modular Analytics E170 Immunoassay analizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). [İntra-assay CV: % 2.7 (kontrol değeri: 38.3 ng/mL), inter-assay CV: % 3.7 (kontrol değeri: 38.3 ng/mL), minimum ölçümü yapılabilen 25-OH vitamin D₃ düzeyi: 4.01 ng/mL].

i) Osteokalsin (OC): ECLIA yöntemi kullanılarak, Roche Modular Analytics E170 Immunoassay analizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). [İntra-assay CV: % 2.5 (kontrol değeri: 21.9 ng/mL), inter-assay CV: % 1.7 (kontrol değeri: 105.7 ng/mL), minimum ölçümü yapılabilen OC düzeyi: 0.5 ng/mL].

i) Prokollajen I N-terminal Peptid (PINP): Serum örneklerinde TSZ ELISA ticari kiti (TSZ Scientific LLC, Framingham MA, USA) kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü (Ölçüm aralıkları: 0.6-20 ng/mL).

j) Tip 1 kollajen N-telopeptid (NTx): İdrar örneklerinde Osteomark NT_x ticari kiti (Wampole Laboratories Inc, Dist. Princeton, USA) kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü. [İntra-assay CV: % 7.6, inter-assay CV: % 4.0, minimum ölçümü yapılabilen idrar NT_x düzeyi: 20 nM BCE].

k) Deoksiipridinoline (DPyr): İdrar örneklerinde Microvue DPD EIA ticari kiti (Quidel Corporation Specialty Products San Diego, CA, USA) kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü. [İntra-assay CV: % 4.3 (kontrol değeri: 30.0 nmol/L), inter-assay CV: % 4.6 (kontrol değeri: 30.0 nmol/L), minimum ölçümü yapılabilen DPyr düzeyi: 1.1 nmol/L].

l) sT₃: ECLIA yöntemi kullanılarak, Roche Modular Analytics E170 Immunoassay analizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). [İntra-assay CV: % 1.9 (kontrol değeri: 3.20 pg/mL), inter-assay CV: % 2.6 (kontrol değeri: 3.20 pg/mL), minimum ölçümü yapılabilen sT₃ düzeyi: 0.26 pg/mL].

m) sT₄: ECLIA yöntemi kullanılarak, Roche Modular Analytics E170 Immunoassay analizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). [İntra-assay CV: % 1.4 (kontrol değeri: 0.89 ng/dL), inter-assay CV: % 2.7 (kontrol değeri: 0.89 ng/dL), minimum ölçümü yapılabilen sT₄ düzeyi: 0.023 ng/dL].

n) TSH: ECLIA yöntemi kullanılarak, Roche Modular Analytics E170 Immunoassay analizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). [İntra-assay CV: % 1.5 (kontrol değeri: 10.67 µIU/mL), inter-assay CV: % 1.8 (kontrol değeri: 10.67 µIU/mL), minimum ölçümü yapılabilen TSH düzeyi: 0.005 µIU/mL].

3.5. Kemik mineral yoğunluğu (BMD) ölçümü:

Olguların çalışma başlangıcı ve tedavinin 6. ayında vertebral (L2-4) ve femur boynu (FB) mineral yoğunluğu (BMD, g/cm^2) ölçümleri DEXA yöntemi ile (Norland XR-36) yapıldı. Lumbal vertebra ve femur boynu Z skoru değerleri hesaplandı.

3.6. Sol el-bilek grafisi: Grafler çalışma başlangıcı ve tedavinin 6. ayında Radyoloji Anabilim Dalında çekilerek Pyle atlasına göre kemik yaşı değerlendirildi.

3.7. İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin dağılım özelliklerini incelemek amacıyla Shapiro Wilk Normallik testi uygulandı. Dağılımları normal dağılımdan farklılık gösteren veya diğer parametrik test varsayımlarına uymayan değişkenlerin zamanla gösterdiği değişimlerin istatistiksel incelenmesinde parametrik olmayan testlerden Wilcoxon işaret testi uygulandı. Dağılımlar parametrik test varsayımlarına uyduğunda ise İki Eş Arası Fark testi uygulandı. Değişkenler arasındaki olası ilişkiler incelenirken Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Tüm değişkenler dağılım özelliklerine göre ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum – maksimum) şeklinde gösterildi. Tüm analiz ve hesaplamalar SPSS 18.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Subklinik hipotiroidi tanı kriterlerini taşıyan toplam 30 olgu çalışma kapsamında prospektif olarak değerlendirildi. İki olgu 25-OH vitamin D₃ düzeylerinin normal alt sınır kabul edilen 20 ng/mL değerinin altında bulunması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı (82).

4.1. Olguların oksolojik bulguları

4.1.a. Olguların TY-KY verileri

Çalışmaya alınan 28 olgunun % 35'i kız (n=10), % 65'i (n=18) erkekti. Olguların ortalama takvim yaşı (TY) tedavi öncesi 6.19 ± 2.71 yıl (ortanca 5.45 yıl, yaş aralığı 2-11.4 yıl), tedavi sonrası 6.76 ± 2.73 yıl idi. Tedavi öncesi ortalama kemik yaşı (KY) 5.27 ± 2.65 yıl, kemik yaşı-takvim yaşı farkı (KY-TY) -0.92 ± 1.07 yıl, tedavi sonrası ortalama kemik yaşı 6.06 ± 2.71 yıl, KY-TY farkı 0.8 ± 0.3 yıl olarak saptandı. Ortalama TY, KY ve KY-TY farkı değerlerinde gözlenen değişiklik anlamlı bulundu ($p=0.001$). (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Tüm olguların tedavi öncesi ve sonrası TY, KY ve KY-TY farkı verileri

	Tedavi öncesi (n:28)	Tedavi sonrası (n:28)	p
TY (yıl)	6.19 ± 2.71	6.76 ± 2.73	0,001
KY (yıl)	5.27 ± 2.65	6.06 ± 2.71	0,001
KY-TY (yıl)	-0.92 ± 1.07	-0.8 ± 0.3	0,001

TY: Takvim yaşı, **KY:** Kemik yaşı, **KY-TY:** Kemik yaşı-takvim yaşı farkı

Kız olgularda tedavi öncesi ortalama TY 6.17 ± 2.55 yıl (ortanca 5.51 yıl, yaş aralığı 2.86-9.6 yıl), ortalama KY 5.63 ± 2.99 yıl idi. Son kontrol (tedavinin 6. ayı) ortalama TY 6.77 ± 2.6 yıl ve ortalama KY 6.47 ± 2.99 yıl bulundu. Tedavi öncesi ve sonrasında ortalama takvim ve kemik yaşları benzerdi (Çizelge 4.2). Tedavi öncesi ve sonrası KY ortalamaları arasında anlamlı farklılık gözlemedi ($p=0.03$). Ortalama KY-TY farkı tedavi öncesi -0.54 ± 1.13 yıl, 6. ayda -0.3 ± 0.92 yıl olarak saptandı. Tedavi öncesi ve son kontrol KY-TY farkı değerleri arasında anlamlı farklılık görülmedi (Çizelge 4.3).

Erkek olguların tedavi öncesi ortalama TY 6.21 ± 2.86 yıl (ortanca 5.45 yıl, yaş aralığı 2-11.4 yıl, ortalama KY 5.07 ± 2.51 yıl idi. Son kontrol (tedavinin 6. ayı) ortalama TY 6.76 ± 2.87 yıl, ortalama KY 5.84 ± 2.6 yıl bulundu. Ortalama TY ile KY karşılaştırıldığında, hem tedavi öncesi, hem de sonrasında kemik yaşlarının takvim yaşlarından anlamlı derecede geri olduğu görüldü ($p=0.001$) (Çizelge 4.2). Tedavi öncesi ve sonrası KY ortalamaları arasında anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0.001$). Ortalama KY-TY farkı tedavi öncesi -1.13 ± 1.01 yıl, 6.ayda -0.82 ± 1.05 yıl olarak saptandı. Tedavi öncesi ve son kontrol KY-TY farkı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0.01$). (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.2. Kız ve erkek olguların tedavi öncesi ve sonrası TY ve KY değerlerinin karşılaştırılması

	Kız (n:10)			Erkek (n:18)		
	TY (yıl)	KY (yıl)	p	TY (yıl)	KY (yıl)	p
Tedavi öncesi	6.17 ± 2.55	5.63 ± 2.99	0.16	6.21 ± 2.86	5.07 ± 2.51	0.001
Tedavi sonrası	6.77 ± 2.6	6.47 ± 2.99	0.32	6.76 ± 2.87	5.84 ± 2.6	0.001

TY: Takvim yaşı, **KY:** Kemik yaşı

Çizelge 4.3. Kız ve erkek olguların tedavi öncesi TY, KY, KY-TY farkı değerlerinin tedavi sonrası değerlerle karşılaştırılması

	Kız (n:10)			Erkek (n:18)		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
TY (yıl)	6.17 ± 2.55	6.77 ± 2.6	0.001	6.21 ± 2.86	6.76 ± 2.87	0.001
KY (yıl)	5.63 ± 2.99	6.47 ± 2.99	0.03	5.07 ± 2.51	5.84 ± 2.6	0.001
KY-TY	-0.54 ± 1.13	-0.3 ± 0.92	0.1	-1.13 ± 1.01	-0.82 ± 1.05	0.01

TY: Takvim yaşı, **KY:** Kemik yaşı, **KY-TY:** Kemik yaşı-takvim yaşı farkı

4.1.b. Olguların antropometrik verileri

Kız olgularda çalışma başlangıcında ortalama boy 117.79 ± 16.53 cm, boy standart sapma skoru (B_{SSS}) 0.49 ± 0.9 , vücut ağırlığı 23.8 ± 8.97 kg ve vücut kitle indeksi (VKİ)

16.55±2.12 idi. Son kontrolde (6 aylık L-T4 tedavisi sonrası) ortalama boy 122.05±16.88 cm, B_{SSS} 0.67±0.99, vücut ağırlığı 25.77±10.49 kg, VKİ 16.72±2.13 olarak saptandı. 6 aylık tedavi sürecinde boy ve vücut ağırlıklarında anlamlı ölçüde artış (p<0.05) olan kız olguların B_{SSS} ve VKİ değerlerinin korunduğu gözlemlendi (p>0.05) (Çizelge 4.4).

Erkek olgularda çalışma başlangıcında ortalama boy 114.37±16.94 cm, B_{SSS} -0.1±1.03, vücut ağırlığı 21.44±8.23 kg ve VKİ 15.9±1.94 bulundu. 6 aylık L-T4 tedavisi sonrası kontrolde boy 119.22±16.41 cm, B_{SSS} 0.03±1.01, vücut ağırlığı 23.1±9.18 kg, ortalama VKİ 15.74±2.09 olarak saptandı. 6 aylık tedavi sürecinde boy ve vücut ağırlıklarında anlamlı ölçüde artış (p<0.05) olan erkek olguların B_{SSS} ve VKİ değerlerinin değişmediği gözlemlendi (p>0.05) (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Kız ve erkek olguların L-T4 tedavisi önce ve sonrası antropometrik verilerinin karşılaştırılması

	Kız (n:10)			Erkek (n:18)		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Boy (cm)	117.79±16.53	122.05±16.88	0.05	114.37±16.94	119.22±16.41	0.001
VA (kg)	23.8±8.97	25.77±10.49	0.01	21.44±8.23	23.1±9.18	0.001
Boy_{SSS}	0.49±0.9	0.67±0.99	0.06	-0.1±1.03	0.03±1.01	0.16
VKİ	16.55±2.12	16.72±2.13	0.57	15.9±1.94	15.74±2.09	0.51

VA: Vücut ağırlığı, **Boy_{SSS}:** Boy standart sapma skoru, **VKİ:** Vücut kitle indeksi

4.2. Olguların tiroid hormon değişim verileri

Yirmisekiz olguda L-T4 tedavisi öncesi ortalama sT₃: 4.6±0.44 pg/ml (3.5-5.2 pg/ml), sT₄: 1.26±0.13 ng/dl (1.02-1.6 ng/dl) ve TSH: 5.9±1.32 µIU/ml (4.6-9.8 µIU/ml) idi.

L-T4 tedavisinin 3. ayında ortalama sT₃: 4.3±0.51 pg/ml (3.4-5.1 pg/ml), sT₄ : 1.35±0.15 ng/dl (1.1-1.85 ng/dl) ve TSH: 3.53±1.18 µIU/ml (1.5-5.8 µIU/ml) olarak bulundu. Üçüncü ayda ortalama sT₄ düzeyinde saptanan artış ve TSH düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). Ortalama sT₃ düzeyinde gözlenen azalma anlamlı bulunmadı.

Tedavinin 6. ayında ortalama sT₃: 4.09±0.54 pg/ml (3.1-5.1 pg/ml), sT₄: 1.41±0.14 ng/dl (1.15-1.67 ng/dl) ve TSH: 3.14±0.88 µIU/ml (1.59-4.5 µIU/ml) bulundu. Çalışma

başlangıcı ile 6. ay ortalama sT_3 , sT_4 , TSH düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.05$).

Tedavinin 3. ve 6. ayları karşılaştırıldığında sT_4 ve TSH düzeylerinin değişmediği, sT_3 düzeyindeki anlamlı ölçüde azalmanın 3. ayda başladığı görüldü.

Çalışma başlangıcında 1.02 ± 0.48 $\mu\text{g/kg/gün}$ olan ortalama L-T4 dozunun 3. ayda 1.12 ± 0.45 $\mu\text{g/kg/gün}$ ve 6. ayda 1.18 ± 0.42 $\mu\text{g/kg/gün}$ değerlerine yükseldiği görüldü. Çalışma başlangıcı ile 3. ay ve 3. ay ile 6. ay ortalama L-T4 dozları arasında anlamlı farklılık gözlenmez iken, 6. ay L-T4 dozu başlangıç dozuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p=0.02$).

Olguların çalışma başlangıcı ve tedavinin 3. ay ve 6. aylarında ölçülen sT_3 , sT_4 , TSH düzeyleri ve L-T4 tedavi doz değerleri Çizelge 4.5'te belirtilmiştir.

Çizelge 4.5. Olguların çalışma başlangıcı ve L-T4 tedavisinin 3. ve 6. aylarında ortalama sT_3 , sT_4 , TSH düzeylerinin ve L-T4 tedavi doz değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavinin 3. ayı	Tedavinin 6. ayı	p (0-3 ay)	p (3-6 ay)	p (0-6 ay)
sT_3 (N:1.8-4.6 pg/ml)	4.6 $\pm$ 0.44	4.3 $\pm$ 0.51	4.09 $\pm$ 0.54	0.09	0.02	0.02
sT_4 (N:0.93-1.7 ng/dl)	1.26 $\pm$ 0.13	1.35 $\pm$ 0.15	1.41 $\pm$ 0.14	0.04	0.14	0.01
TSH (N:0.27-4.5 $\mu\text{IU/ml}$)	5.9 $\pm$ 1.32	3.53 $\pm$ 1.18	3.14 $\pm$ 0.88	0.01	0.11	0.01
L-T4 tedavi dozu ($\mu\text{g/kg/gün}$)	1.02 $\pm$ 0.48	1.12 $\pm$ 0.45	1.18 $\pm$ 0.42	0.3	0.51	0.02

sT_3 : serbest T_3 , **sT_4 :** serbest T_4 , **TSH:** Tiroid uyaran hormon

4.3. Olguların biyokimyasal verileri

Olguların denetlenen biyokimyasal ölçütleri L-T4 tedavisi önce ve sonrası karşılaştırıldığında ortalama Ca, Ca/Cr oranı, PTH ve 25-OH vitamin D_3 düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı görüldü. Tedavi sonunda ortalama serum P ve Mg düzeylerinde anlamlı

ölçüde azalma, TRP değerinde ise yine anlamlı derecede artış gözlemlendi. Çizelge 4.6'te olguların biyokimyasal sonuçları görülmektedir.

Çizelge 4.6. Olguların tedavi önce ve sonrası biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Serum kalsiyum (N: 8.8-10.5 mg/dL)	10.15±0.32	10.13±0.43	0.76
İdrar Ca/Cr (<0.2)	0.078±0.09	0.069±0.04	0.44
Serum fosfor (N: 2.5-5.5 mg/dL)	5.33±0.37	5.14±0.43	0.03
TRP (% 86-97)	91.77±3.53	95.16±2.76	0.01
Magnezyum (N: 1.7-2.5 mg/dL)	1.91±0.98	1.84±0.11	0.01
PTH (N: 15-65 pg/mL)	34.96±11.96	36.72±15.92	0.68
25-OH vitamin D₃ (N: 20-80 ng/mL)	29.76±10.68	30.22±10.46	0.64

Ca/Cr: Kalsiyum/kreatinin oranı **TRP:** Tubuler fosfor reabsorbsiyonu, **PTH:** Parathormon,

4.4. Olguların metabolik kemik belirteç verileri

Olguların kemik yapım belirteçleri değerlendirildiğinde, ortalama serum PINP düzeyinin L-T4 tedavisi sonrası anlamlı ölçüde yükseldiği görüldü. Diğer kemik yapım belirteçlerinden OC ve BALP düzeylerinde anlamlı farklılık gözlenmedi.

Olguların kemik yıkım belirteçleri değerlendirildiğinde, ortalama idrar NTx/Cr değerinin L-T4 tedavisi sonrası anlamlı ölçüde azaldığı görüldü. Ortalama idrar DPyr/Cr değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmedi (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. Olguların L-T4 tedavisi önce ve sonrası kemik yapım (serum PINP, osteokalsin ve BALP) ve yıkım (idrar NTx/Cr, DPyr/Cr) belirteçlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
PINP (N: ng/mL)	10.41±1.91	12.11±1.45	0.001
Osteokalsin (N: ng/mL)	92.81±28.31	89.8±27.34	0.53
BALP (N: µg/L)	151.68±54.07	148.41±48.35	0.61
NTx/Cr	67.67±25.28	55.51±16.61	0.01
DPyr/Cr	2.7±1.08	3.19±1.18	0.09

PINP: Prokollajen 1 N-terminal propeptid, **OC:** Osteokalsin **BALP:** Kemik özgün alkale fosfat, **NTx:** Tip 1 kollajen N-telopeptid, **DPyr:** Deoksipiridinolidin

4.5. Olguların kemik mineral yoğunluk (BMD) verileri

Olguların başlangıç ve 6. aydaki L-BMD ve F-BMD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p < 0.05$). Ancak başlangıç ve 6. aydaki lumbal ve femoral Z-skorlar karşılaştırıldığında az miktarda iyileşme olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8. Olguların başlangıç ve L-T4 tedavisi 6. ay BMD değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
L-BMD (g/cm ²)	0.47±0.07	0.61±0.64	0.01
L-Z skor	-0.94±1.1	-0.87±1.02	0.35
F-BMD (g/cm ²)	0.57±0.09	0.59±0.09	0.04
F-Z skor	-0.79±1.2	-0.69±1.13	0.19

BMD: Kemik mineral yoğunluğu, **L:** Lumbal vertebra, **F:** Femur boynu

4.6. Korelasyon verileri

Çalışılan ölçütlerle tiroid fonksiyonları ve L-T4 dozu arasında ilişki bulunamamıştır.

5. TARTIŞMA

Hipotiroidizm derecelendirilebilen bir fenomendir. Kompanse hipotiroidizm, asemptomatik hipotiroidizm veya kompanse ötiroidizm olarak da adlandırılan subklinik hipotiroidizm, belirgin klinik bulgu eşliği olmaması nedeniyle laboratuvar verilerine dayalı bir tanıdır. Temel tanı kriteri normal/alt normal sT_4 düzeylerine artmış TSH eşliğidir. TSH düzeyleri, uykusuzluk, fizik aktivite ve açlık durumundan etkilenen pulsatil ve sirkadiyen salınım ritmi ve yöntem farklılığı veya heterofil antikor interferansından kaynaklanan analitik hatalar gibi nedenlerle değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle 2-12 hafta sonra tekrarlanan sT_4 -TSH ölçümünde benzer profilin saptanması subklinik hipotiroidizm tanısını kesinleştirir (18). Çalışma grubumuzun seçiminde TSH düzeylerinin 4 hafta ara ile iki kez yüksek çıkması koşulu dikkate alınmıştır.

Yenidoğan döneminde hipertirotropinemi saptanan olguların bir kısmında yüksek TSH düzeylerinin zaman içinde normal aralığa gerilediği gözlenmektedir. Yenidoğan tarama programında geçici neonatal hipertirotropinemi tanısı alan 44 olgunun % 50'sinde TSH ölçümlerinin ortalama 2.8 yaşında normal düzeylere döndüğü görülmüştür (24). Çalışmamızda olgu yaşı alt sınırının 2 yaş olarak belirlenmesinin nedeni geçici TSH yüksekliği gösteren olguların çalışma dışı bırakılması amacına yöneliktir.

Sıklığı genel toplumda % 4-10, çocukluk döneminde % 1.7-5.7 olarak verilen subklinik hipotiroidizmin klinik önemi tartışmalıdır. (83) Bu konuda uzlaşma olmamasının nedeni, subklinik hipotiroidizmin doğal seyrini araştıran çalışma sayısının çok az olması, L-T4 tedavisinin etkilerini araştıran randomize kontrollü çalışmanın olmaması ve tedavi edilmeyen çocuklarda fiziksel ve zihinsel gelişimin olumsuz etkilenebileceği endişesidir (18,19,23).

Mc Dermott ve Ridgway (27), subklinik hipotiroidizmin tiroid yetersizliğinin bir formu olduğunu ve tedavi edilmesi gerektiğini önermektedir. Zulewski ve ark. tarafından (84) duyarlık, özgünlük, (+) ve (-) öngörü temelinde oluşturulan yeni skorlama sistemine göre gerçekte subklinik hipotiroid kabul edilen olguların % 24 oranında tipik hipotiroidik bulgulara sahip oldukları görülmektedir. Duntas (31), oluşturabileceği dislipidemi, vasküler, hematolojik ve nöropsikiyatrik bozukluklar nedeniyle "subklinik hipotiroidizm" yerine "hafif tiroid yetersizliği" tanımlamasının daha doğru olacağını belirtmektedir. Wartofsky ve Dickey (85), TSH düzeyleri 5-10 $\mu IU/ml$ bulunan subklinik hipotiroid hastalara tedavi uygulanmasının doğru olduğunu savunmaktadırlar. Buna karşın bazı çalışmacılar da subklinik

hipotiroidizm tedavisinin gereksiz bir yaklaşım olduğunu ileri sürmektedir (86-88). Karşıt ve uyumsuz verilerin temelinde; subklinik hipotiroidi tanı kriterlerinin farklı olması, çalışma gruplarının farklı şiddette hipotiroidiye sahip olgular içermesi ve heterojen yaş, cins ve etnik yapıdan oluşmaları yatmaktadır.

Gharib ve ark (89), 2005 yılında üç büyük endokrin kuruluşunun (Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği, Amerikan Tiroid Birliği ve Endokrin Derneği) uzlaş toplantısı sonrası yayınladıkları yazıda, bu konuda yapılmış büyük, randomize, prospektif ve kontrollü bir çalışmanın olmaması nedeniyle, subklinik hipotiroid hastaların tedavi edilmelerini önermek veya tedavi edilmemeleri gerektiğini söylemek için yeterli verinin olmadığını vurgulamışlardır. Kanıtların yetersiz olması ve geniş bireysel değişkenlik, olgu temelli yorumu şart kılmaktadır.

Sağlıklı bireylerde kemik kitlesi çocukluk dönemi boyunca artarak erken-orta pubertal evrede en yüksek noktaya ulaşır ve daha düşük oranda geç puberteye değin sürer. Zirve kemik kitlesi, genetik, etnik, hormonal, yaşam tarzı ve fizik aktiviteyi de içeren çevresel koşullar gibi birçok faktörün etkileşimi sonucu gerçekleşir (1,3,48). Kemik üzerinde olası zararlı etkiler oluşturabilecek kronik bir patolojiye sahip çocuk ve adolesan hastaların erken osteoporoz gelişiminden özellikle korunmaları gerekir.

Tiroid hormonları büyümenin esansiyel elemanlarından. Belirgin hipotiroidizmin çocukluk yaş grubunda fiziksel gelişim ve epifiz maturasyonu üzerindeki olumsuz etkilerinin iyi bilinmesine rağmen, subklinik hipotiroidizmde büyüme ve kemik gelişimi hakkında kapsamlı ve kesin veriler bulunmamaktadır. Ortalama yaşları 8.1 olan subklinik hipotiroid olguların 2 yıl tedavisiz izlendiği prospektif bir çalışmada, 43 olguda TSH düzeylerinin değişmediği gözlenmiş ve olgularda boy kısalığı ve fazla tartı sıklığının çalışma başında sırası ile % 11.6 ve % 32.6, çalışma sonunda % 2.3 ve % 5.4 olduğu saptanmıştır. TSH > 10 μ IU/ml olan grupta 2 yıllık tedavisiz izlemde boy kısalığı ve fazla tartı sıklığının iyileşmediği (sırası ile 18.2 ve 36.4) dikkati çekmiştir (90). Cerbone M ve ark. (91), tarafından subklinik hipotiroid çocukların uzun süreli izlemlerinde büyüme, VKİ ve kemik maturasyonunun olumsuz etkilenmediği bildirilirken, Çetinkaya ve ark. (37), subklinik hipotiroid çocuklarda da patolojik ölçüde boy kısalığı ve KY geriliği görülebileceğini vurgulamışlardır. Bu olgularda 6-12 aylık 2 μ g/kg/gün dozunda L-T4 tedavisi sonrası BH ve BHss değerlerinin anlamlı ölçüde arttığı gözlenmiş, kemik yaşlarında anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Çalışma grubundaki tüm olguların boy ve vücut ağırlıklarının izlemin 6. ayında anlamlı ölçüde artmış bulunması ve normal aralıkta bulunan Bss ve VKİ değerlerinin değişmeden korunması izlem süresince normal büyümelerinin kanıtı olarak kabul edilmiştir. Boy standart sapma skorlarında iyileşme gözlenmemesinin nedeni, 6 aylık izlem süresinin yıllık değışikliği yansıtacak yeterlilikte olmaması ve olgularda çalışma öncesinde de boy kaybının bulunmaması olabilir. Kız olguların çalışmanın başlangıcında kemik ve takvim yaşları benzer bulunmuştur. Altı aylık zaman dilimi sonrası takvim yaşları gibi anlamlı ölçüde artış gösteren kemik yaşları, tedavi sonu takvim yaşları ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Erkek olgularda ise çalışmanın başında kemik yaşlarının takvim yaşlarından anlamlı ölçüde geri olduğu gözlenmiştir ($p=0.001$). Altı aylık L-T4 tedavisi sonrasında KY geriliğinin devam etmesine rağmen, KY-TY farkında anlamlı ölçüde ($p=0.01$) düzelme saptanması tedavi yararlılığının göstergesi olarak kabul edilmiştir. Kız ve erkek olgularda tedavi sonunda KY/TY oranının <1 kalması, tiroid fonksiyonlarını fizyolojik aralıkta tutan tedavi dozunun, KY üzerinde olumsuz bir etki yaratmadığını, aksine erkek çocuklarda gözleendiği gibi somatik gelişim üzerinde iyileştirici etkide olduğunu göstermiştir.

Belirgin hipotiroid hastalarda L-T4 tedavisi sonrası beklenen ideal tiroid hormon profili TSH ve organizmanın hipotiroidinin zararlı etkilerinden korunma mekanizması olan “T3-ötiroidizmi” nedeniyle yükselmiş olan sT3 düzeylerinin fizyolojik aralığa gerilemesi ve düşük sT4 düzeylerinin normal sınırlara yükselmesidir (1,3,92). Subklinik hipotiroidizmde ise önemli olan tiroid hormonlarının eksojen L-T4 tedavisi ile suprafizyolojik düzeylere yükselmemesi ve TSH düzeylerinin aşırı baskılanmamasıdır (16,93,94) Çalışmamızda tedavinin 3. ve 6. aylarında denetlenen TSH düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığı ve sT4 düzeylerinin yine anlamlı ölçüde arttığı görölmüştür. sT3 düzeylerinde tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayı arasında anlamlı farklılık gözlenmezken, 3. aydan sonra sT3 düzeylerinde de anlamlı ölçüde azalma olduğu saptanmıştır. TSH düzeylerinin normal aralığa gerilemesini takiben sT3 düzeylerinde gözlenen düşüş ve sT3 düzeyleri ile L-T4 dozu arasında korelasyon bulunmaması, organizmanın ötiroid metabolizmaya geçişinin ve artık T3-ötiroidizmine gereksinimi kalmadığının kanıtı olarak kabul edilebilir. Ayrıca tedavi izlemi boyunca ölçülen tüm tiroid hormon değerlerinin fizyolojik sınırlar içerisinde kalması uygulanan L-T4 tedavisinin yerinde ve doğru olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda L-T4 tedavisi izlem süresince denetlenen tiroid hormonu ve TSH düzeylerine göre yaklaşık 1.0-1.2 $\mu\text{g/kg/gün}$ dozunda ayarlanmıştır. Literatürde subklinik hipotiroidizm tedavi dozu >2 yaş çocuklar için

3-5 µg/kg/gün, erişkinler içinse 1-1.7 µg/kg/gün olarak önerilmektedir (18,95). Çalışmamızda uygulanan görece daha az, ancak metabolik etkin tedavi dozunun, tiroid hormonu sistemik etkilerinin daha fizyolojik düzeyde kalmasını sağlayacak ve subklinik hipertiroidizmden korunmada daha güvenli bir aralık oluşturacak düzeyde olduğu düşünülmektedir.

Kemik karmaşık, yüksek derecede örgütlü ve sürekli değişim gösteren metabolik aktif bir dokudur. Embriyonik iskelet gelişiminden sonra, osteoklast ve osteoblastlar mutlak bir düzen ve uyum içinde gerçekleşen kemik formasyon ve rezorpsiyon eylemlerinin yer aldığı “modeling” (formasyon ile “kemiğin şekillenmesi”) ve “remodeling” (formasyon ve rezorpsiyon birlikteliği ile yenilenme) süreçlerini başlatırlar. Yaşamın ilk yılında % 100/yıl olan kemik döngüsü, geç çocuklukta % 10/yıl hızına kadar azalır ve kalan yaşam boyunca da yaklaşık bu hızda devam eder (48).

Kemik kitle ve yoğunluğu ölçümleri kemiğin statik göstergeleri iken, kemik formasyon ve rezorpsiyon belirteçleri kemik doku dinamiğini yansıtır. Erişkinde, rezorpsiyon ve formasyonun sabit dengede tutulduğu döngü nedeniyle kemik dokusunun total miktarı değişmez. Bu sürekli metabolik aktif durum kemiğe onarım ve strese adaptasyon olanağı sunar. Tek bir göstergenin duyarlık ve öngörü değerinin düşük olması, kemik doku dinamiklerinin daha doğru değerlendirilmesi için araştırılan ölçüt sayısının çok sayıda olmasını gerekli kılar.

Osteoblastik aktiviteyi yansıtan kemik formasyon göstergeleri kollajen sentez ürünleri (PINP, PICP), matriks proteinleri (OC) ve osteoblastik enzimlerdir (kemik ALP). Kemik rezorpsiyon göstergeleri osteoklastik aktivitenin yansımasıdır ve tip I kollajen ürünlerinin parçalanmış halleridir.

Kemik gösterge düzeyleri fizyolojik veya patolojik birçok nedenle önemli değişiklikler gösterir. Hızlı iskelet büyümesi ve aktif kemik döngüsü nedeniyle çocukların metabolik kemik göstergeleri erişkinlere göre daha yüksek düzeylerde dir. Büyüme dönemi boyunca kemik döngüsü ağırlıklı modeling işleminden oluşsa da, belli oranda remodeling de söz konusudur.

Tiroid fonksiyonlarında bozulma, tiroid hormonlarının tubuler reabsorpsiyon, renal kan akımı, glomerül filtrasyon hızı ve Na taşınımı gibi renal hemodinami üzerindeki önemli etkileri nedeniyle mineral metabolizmasında değişikliklere yol açabilir. Belirgin hipotiroidizmde, kemik döngüsünde yavaşlama, serum P ve artmış renal Ca atımı nedeniyle

serum Ca düzeylerinde azalma, PTH ve 25-OH vitamin D₃ düzeylerinde artış söz konusu iken, hipertiroidizmde yüksek kemik döngüsü nedeniyle serum Ca ve P düzeyleri yükselir. Tiroid hormonlarının intestinal Ca absorpsiyonu artırıcı etkileri PTH ve 25-OH vitamin D₃ aracılığı ile sağlanırken, fosforun artmış intestinal absorpsiyon ve renal reabsorpsiyonu 25-OH vitamin D₃ ve vitamin D₃ bağımsız mekanizmalar yoluyla gerçekleşmektedir (14,60,61,64,65). Subklinik hipotiroid hastaların Ca ve P değerlerinin, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı iki çalışmada anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (94,96). Çalışma grubumuzda da benzer biçimde serum Ca düzeylerinde ve idrar Ca/Cr oranında L-T4 tedavisi ile değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışmalardan farklı olarak olgularımızda tedavi sonrası serum P düzeyi ve idrar P atımında anlamlı ölçüde azalma olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda saptanan TRP artışı, tiroid hormonunun böbrekte Na/Pi2a pompa aktivitesini ve tubuluslardan P emilimini arttırdığı bilgisi ile uyum göstermektedir (60). P geri emilimindeki artışa rağmen, serum P seviyesindeki azalma, tedavi sonrası osteoblastik aktivite artışı nedeniyle fosforun kemik formasyonu için kullanıldığını düşündürmektedir (62). Çalışmamızda kemik metabolizmasında rol alan iki temel hormon, 25-OH vitamin D₃ ve PTH düzeylerinin başlangıç ve 6. aydaki serum değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Kalsiyum düzeyleri ve Ca/Cr oranları tedavi öncesi ve sonrası farklılık göstermeyen ve normal aralıkta bulunan olgularda PTH ve 25-OH vitamin D₃ düzeylerinin de normal düzeylerde ve değişmez bulunması beklenir bir sonuç olarak yorumlanmıştır. PTH, 25-OH vitamin D₃ ve serum Ca düzeyleri korunurken, serum ve idrar fosfor düzeylerinde gözlenen anlamlı değişiklik, tiroid hormonlarının fosfor dengesi üzerinde doğrudan etkili olduğu bilgisini desteklemektedir (60,61). Olgularımızın prepubertal yaşta olmaları, verilerimizin seks hormonu etkilerinden bağımsız değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.

Magnezyum (Mg), kemik metabolizmasında önemli rol oynayan, PTH sentez ve etkinliği için gerekli ve tiroid hormonları tarafından etkilenebilen bir mineraldir (63). Belirgin hipotiroidizmde renal Mg reabsorpsiyonunun % 15-30 oranında arttığı bilinmektedir (64). Hashimoto tiroiditi nedeniyle subklinik hipotiroidizmin geliştiği hastaların değerlendirildiği bir çalışmada olguların serum Mg düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuş ve L-T4 tedavisi ile değişmediği gözlenmiştir(97). Çalışmamızda olguların ortalama serum Mg düzeyleri tedavinin 6. ayında tedavisi öncesine göre anlamlı derecede azalma göstermekle birlikte, normal sınırlar içinde kalmıştır. Bu durum L-T4 tedavisi sonrası

ötiroidizmin sağlanması ve sonuçta renal Mg retansiyonunun düzelerek tübüler Mg atımının artması şeklinde yorumlanabilir.

Osteokalsin (OC), kemik ALP (BALP), PICP ve PINP osteoblastik yapım belirteçlerindendir. Osteoblastik aktivite PTH, 25-OH vitamin D₃ glukokortikoid hormonlar, seks hormonları, büyüme hormonu ve tiroid hormonlarının kontrolü altındadır (54,69). Deneysel ve hayvan çalışmalarında tiroid hormonlarının osteokalsin gen ekspresyonunu ve mRNA düzeylerini doz ve zaman bağımlı biçimde arttırdığı gösterilmiştir (98). Leger ve ark.nın (99) kontrollü kesitsel çalışmalarında ortalama 8.5 yıl izlenen 44 doğumsal hipotiroid çocuk ve adolesanda L-T4 tedavisinin iskelet mineralizasyonunu bozmadığı gözlenirken, osteokalsin düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğu ve serbest tiroid hormon düzeyleri ile pozitif ilişki gösterdiği saptanmıştır. Meier ve ark. (96), randomize kontrollü çalışmalarında fizyolojik dozda L-T4 alan 31 subklinik hipotiroid erişkin hastada 6 ayın sonunda kemik döngü ölçütlerinin (osteokalsin, ALP, CTx ve DPyr) anlamlı ölçüde arttığını ve BMD'de azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Kısakol ve ark. (94) subklinik hipertiroid erişkin hastalarda serum OC ve idrar DPyr düzeylerinde kontrol grubuna göre artış saptarken, subklinik hipotiroid olgularda idrar DPyr düzeyleri benzer, osteokalsin düzeyleri düşük bulunmuştur. Subklinik hipotiroid 13 adolesan kız çocuğunun L-T4 tedavisi almakta oldukları 2-5 yıllık izlemlerinde, osteokalsin değerlerinin değişmediği görülmüştür (100). Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası serum osteokalsin ve BALP düzeyleri anlamlı farklılık göstermemiştir. Osteokalsin salınımının diurnal özellik taşıması, tiroid hormonları ile doz ve zaman bağımlı bir ilişki göstermesi ve osteoblastik aktivite artışının fizyolojik veya suprafizyolojik sınırlarda olması çalışmalararası farklı sonuçların açıklaması olabilir.

Literatürde erişkinlerde L-T4 tedavisi ve PICP düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ve farklı sonuçların elde edildiği çalışmalar mevcuttur (101-103). PINP ile ilgili çalışmalar erişkinde ve genellikle osteoporoz, Paget hastalığı, kemik metastazları ve L-T4 tedavisi almakta olan tiroid karsinomlu hastalarda yapılmıştır (71). PINP, serum konsantrasyonu osteoblastlar tarafından yeni oluşturulan kollajen matriks miktarı doğru orantılı olan ve kemik formasyonunu oldukça erken yansıtan bir göstereçtir (104,105). Çalışmamız çocukluk yaş grubu subklinik hipotiroid olgularda tiroid hormon tedavisi ve PINP düzeylerinin araştırıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Olgularımızda osteokalsin ve BALP düzeylerinde izlem süresince anlamlı değişiklik olmamasına rağmen, PINP düzeylerinin 6 aylık L-T4 tedavisi sonrası anlamlı ölçüde artması osteoblastik aktivite artışının erken yansımaları olarak

kabul edilebilir. Bu durumda 6 aylık kısıtlı izlem süresi, osteokalsin ve BALP düzeylerinde gözlenebilecek olası yükselmenin henüz gerçekleşmemiş olmasının açıklaması olabilir.

Hipotiroidizmde kollajen yıkım ürünlerinin idrar düzeylerinin azalmış bulunması ve L-T4 tedavisi sonrası üriner atımlarında artış olması, yavaşlamış kemik döngüsünün işareti sayılmakla birlikte, çalışmalarda farklı sonuçlar da gözlenmektedir (14,96). Belirgin hipotiroidizmde idrar DPyr atımı ile değerlendirilen kemik rezorpsiyonunun azalmış olduğu ve fizyolojik dozda L-T4 tedavisi ile normal değerlere döndüğü gösterilmiştir (106). Optimal tedavi altındaki doğumsal hipotiroid olguların idrar DPyr düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığı saptanmıştır (107). İdrar DPyr düzeyleri otoimmün nedenli subklinik hipotiroid hastalarda yine kontrol grubundan farklı bulunmazken, subklinik hipertiroid olgularda anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (94,108). Meier ve ark.nın (96), çalışmasında subklinik hipotiroid olguların idrar DPyr ve CTx düzeyleri başlangıçta kontrol grubu ile benzer iken, 24 ve 48. tedavi haftası sonunda anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş ve BMD değerlerinde azalma saptanmıştır. Araştırmacılar bu değişiklikleri L-T4 uyarımlı kemik kaybından çok, önceden varolan hipotiroidik sürecin azalmış döngüsüne adaptif bir artış şeklinde yorumlamışlardır. NTx, kemik dışı kollajenlerden de kaynaklanabilen DPyr ile karşılaştırıldığında kemiğe özgün bir molekül olması nedeniyle rezorpsiyon açısından daha duyarlı bir göstergeç olarak kabul edilmektedir (67,69). Çalışma grubumuzda rezorpsiyon belirteçlerinden DPyr/Cr oranı tedavi sonrası farklılık göstermezken, ortalama NTx/Cr düzeylerinin diğer çalışmalarda bildirilenin aksine anlamlı ölçüde düşük bulunması olgularımızda L-T4 tedavisi ile osteoklastik aktivitenin azaldığını göstermektedir.

Kemik mineral yoğunluğu (BMD), kemik formasyon ve rezorpsiyon süreçlerinin toplam etkisini gösteren bir ölçüttür (68,70). Kemik mineral metabolizmasının değerlendirilmesinde DEXA, çocuk ve adolesanlarda kullanımı yaygın olan bir yöntemdir (76,78). Diğer metabolik kemik ölçütlerinde olduğu gibi, tiroid fonksiyon bozukluklarında BMD değerlendirmelerinin de uyuşmadığı görülmektedir. Hipertiroidizm osteoporoz açısından iyi bilinen bir risk faktörüdür. Guvatr, Hashimoto tiroiditi ve tiroid kanseri nedeniyle yüksek doz L-T4 tedavisi alan çocuk ve adolesanlarda BMD'nin anlamlı derecede azaldığı bildirilirken (109), birçok çalışmada uzun süreli L-T4 tedavisinin kemik metabolizması ve BMD üzerinde olumsuz etkiler oluşturmadığı gözlenmiştir (99,100,107,109,110,111). Onyediyedi postmenapozal subklinik hipotiroid olgunun ortalama 14 aylık L-T4 tedavisi sonrası değerlendirildiği randomize, prospektif bir çalışmada hastaların

kemik yoğunluk ölçümlerinde farklılık bulunmamıştır (112). Subklinik hipotiroid 132 postmenapozal olguyu içeren kesitsel kontrollü çalışmada, hastalarda BMD değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla birlikte, kemik yapım göstergeci olan osteokalsin düzeylerinin anlamlı düşük olduğu saptanmıştır (108). Lee ve ark. (93), femur boynu mineral yoğunluğunun hem subklinik hipertiroid, hem de subklinik hipotiroid erişkin kadınlarda artmış olduğunu raporlamışlardır. Hipotiroid erişkin iliak biyopsi materyalinin histomorfolojik incelenmesine kortikal kemiğin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde kalınlaşmış bulunması azalmış iskelet döngüsünün kanıtı olarak kabul edilmiştir (113). Erişkin hipotiroid bireylerde kemik yoğunluğunun ve kemik kitlesinin normal bireylerinkine göre fazla bulunmasına rağmen, bu hastalarda kırık oranının yüksek olduğu bilinmektedir. Tedavi süresince TSH düzeylerinin fizyolojik normal aralıkta tutulduğu olgularda BMD’de azalma ve kırık riskinde artış olmadığı görülmüştür (16, 114,115,116). Femoral boyun BMD değerlerinin TSH ile pozitif, sT3 ve sT4 ile negatif korelasyon gösterdiği, sT4-BMD ilişkisinin TSH’a göre daha güçlü olduğu bildirilmiştir (15).

Diffüz kolloid guvatr nedeniyle ortalama 1.5 yıl 100 µg/m²/gün dozunda L-T4 tedavisi alan 9-15 yaşlarındaki 40 olgunun BMD’lerinin kontrol grubu ve tedavi öncesi değerlerine göre farklılık göstermediği gözlenmiştir (111). Altmış doğumsal hipotiroid çocuğun incelendiği kesitsel kontrollü çalışmada hipotiroid çocukların BMD değerlerinin anlamlı ölçüde düşük olduğu görülmüştür (117). Salerno ve ark.nın (110) çalışmasında, yenidoğan döneminde tanı alan ve ortalama 17.8 yaşına kadar izlenen 37 doğumsal hipotiroid olgunun BMD-Z skorları kontrol ortalamasının altında, ancak normal sınırlar içinde bulunmuştur. Bu olgularda L-T4 dozları zaman zaman normal aralığın üst sınırına ulaşsa da, TSH düzeylerinin hiçbir dönemde baskılanmamış olması dikkat çekicidir. L-T4 replasman tedavisi almakta olan ortalama 11.57 yaşında 35 doğumsal hipotiroid olgunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığı kesitsel çalışmada BMD ve kemik döngü parametreleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (107). Supresif veya replasman dozunda L-T4 tedavisinin BMD üzerindeki etkilerini irdeleyen 2005 yılına ait bir gözden geçirme yazısında, mevcut çalışmaların bir sonuç çıkarmak için yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır (118). Bununla beraber tüm çalışmalar L-T4 replasman dozunun TSH’ı suprese etmeyecek şekilde iyi ayarlanmış olması gerektiğini önemle vurgulamaktadır.

Çalışma grubumuzda lumbal ve femoral BMD değerlerinde L-T4 tedavisi öncesi düzeylere göre anlamlı ölçüde artış saptanmıştır. Ancak BMD Z-skorlarında fark olmaması

artışın tedavi etkisinden çok, biyolojik büyüme sürecine ait olduğuna işaret etmektedir. Burada önemli nokta alınan sonucun çalışma hipotezini destekler nitelikte olmasıdır. Tiroid hormon profilinin hafif yetersizlik düzeylerinden normal aralığa çekilmesi sağlayan fizyolojik dozda L-T4 tedavisi, hipotezde kurgulandığı gibi kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumsuz bir etki oluşturmamıştır. Hipotiroidizmde kırık riskinin 2-3 kat arttığı bilinmektedir (15,119). Histomorfometrik çalışmalar hipotiroidizmde remodeling süresinin arttığını göstermektedir. Formasyon fazının tamamlanması rezorpsiyon fazına göre daha uzun sürdüğü için net sonuç kemik döngüsünün ve kemik kitle ve mineralizasyonunun azalmasıdır. Hipertiroidizmde ise rezorpsiyon fazında daha belirgin olmak üzere rezorpsiyon ve formasyon süreçlerinin birlikte hızlanması, remodeling süresini kısaltmaktadır; net sonuç her döngüde % 10 oranında kemik kaybıdır (15). Kemik döngüsünün evrensel amacı kalsiyum homeostazının ayrılmaz parçası olmasının yanı sıra, fizyolojik kullanım ile mikrohasarlanan ve zaman içinde gücünü ve sertliğini yitiren kemik matriksini yenilemek ve kemiği kırıklardan korumak olduğuna göre, “subklinik” olarak tanımlanan bu olgulara tiroid hormon profilini normal aralıkta tutacak fizyolojik dozda L-T4 uygulanması akılcı bir yaklaşımdır (68). Çalışmamızda BMD değerlerinde anlamlı değişiklik olmaması, çalışılan metabolik kemik ölçütlerinin yansıttığı artmış formasyon ve azalmış rezorpsiyonun fizyolojik sınırlar içinde kaldığını ve bu nedenle mineral yoğunluğunda anlamlı artış gibi ölçülebilir boyutlara ulaşmadığını düşündürmektedir. Altı aylık tedavi ve izlem süresinin BMD Z-skor değişikliklerinin oluşabileceği yeterlilikte olmaması bir başka açıklama olabilir. Bu çalışmada olgular başlangıç ve 6 aylık tedavi sonu verilerinin karşılaştırılması yoluyla kendi kontrolleri olarak kullanılmışlardır. Ekonomik kısıtlamalar nedeniyle verilerin karşılaştırılabileceği bir kontrol grubunun olmaması çalışmanın eleştirilebilir yanıdır. BMD sonuçlarının yorumlanmasında tedavisiz izlenen kontrol grubuna ait verilerin önemli katkı sağlayacağı açıktır.

6. SONUÇLAR

1. Erkek çocuklarda 6 aylık L-T4 tedavisi sonrasında KY geriliğinin devam etmesine rağmen, KY-TY farkında anlamlı ölçüde ($p=0.01$) düzelme saptanmıştır. Kız ve erkek olgularda tedavi sonunda KY/TY oranının <1 kalması, tiroid fonksiyonlarını fizyolojik aralıkta tutan L-T4 tedavi dozunun, KY üzerinde olumsuz bir etki yaratmadığını, aksine erkek çocuklarda gözleendiği gibi somatik gelişim üzerinde iyileştirici etkide olduğunu göstermiştir.

2. Tedavinin 3. ve 6. aylarında denetlenen TSH düzeyleri anlamlı ölçüde azalmış ve sT_4 düzeyleri yine anlamlı ölçüde artmıştır. sT_3 düzeylerinde 3. aydan sonra anlamlı ölçüde azalma olmuştur. TSH düzeylerinin normal aralığa gerilemesini takiben sT_3 düzeylerinde gözlenen düşüş ve sT_3 düzeyleri ile L-T4 dozu arasında korelasyon bulunmaması, organizmanın ötiroid metabolizmaya geçişinin ve artık T3-ötiroidizmine gereksinimi kalmadığının kanıtıdır. Ayrıca tedavi izlemi boyunca ölçülen tüm tiroid hormon değerlerinin fizyolojik sınırlar içerisinde kalması uygulanan L-T4 tedavisinin yerinde ve doğru olduğunu göstermektedir.

3. PTH ve 25-OH vitamin D₃, kalsiyum düzeyleri ve Ca/Cr oranlarında 6 aylık L-T4 sonrası anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Serum fosfor düzeylerinde ve renal fosfor atımında azalma gözlenmesi, fosforun kemik formasyonunda kullanıldığını ve tiroid hormonlarının fosfor dengesi üzerinde doğrudan etkili olduğunu düşündürmektedir.

4. Mg düzeyleri tedavinin 6. ayında tedavisi öncesine göre anlamlı derecede azalma göstermiştir. L-T4 tedavisi sonrası ötiroidizmin sağlanması ile renal Mg retansiyonunun düzeldiği düşünülmektedir.

5. Olgularımızda OC ve BALP düzeylerinde izlem süresince anlamlı değişiklik olmamasına rağmen, PINP düzeylerinin 6 aylık L-T4 tedavisi sonrası anlamlı ölçüde artması, osteoblastik aktivite artışının erken yansıması olarak kabul edilmiştir.

6. Çalışma grubumuzda rezorpsiyon belirteçlerinden DPyr/Cr oranı tedavi sonrası farklılık göstermezken, ortalama NTx/Cr düzeylerinin anlamlı ölçüde düşük bulunması, olgularımızda L-T4 tedavisi ile osteoklastik aktivitenin azaldığını göstermektedir.

7. Çalışma grubumuzda lumbal ve femoral BMD değerlerinde L-T4 tedavisi öncesi düzeylere göre anlamlı ölçüde artış saptanmış, ancak BMD Z-skorlarında fark gözlenmemiştir. Tiroid hormon profilinin hafif yetersizlik düzeylerinden normal aralığa çekilmesini sağlayan fizyolojik dozda L-T4 tedavisi, hipotezde kurgulandığı gibi kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumsuz bir etki oluşturmamıştır.

8. Çalışmamızda BMD Z-skoru değerlerinde anlamlı değişiklik olmaması, çalışılan metabolik kemik ölçütlerinin yansıttığı artmış formasyon ve azalmış rezorpsiyonun fizyolojik sınırlar içinde kaldığını ve bu nedenle mineral yoğunluğunda anlamlı artış gibi ölçülebilir boyutlara ulaşmadığını düşündürmektedir.

7. ÖZET

SUBKLİNİK HİPOTİROİD ÇOCUKLARDA LEVOTİROKSİN (L-T4) TEDAVİSİNİN KEMİK DÖNGÜSÜ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Çalışmanın amacı, tedavileri konusunda halen bir uzlaşısı sağlanamamış olan subklinik hipotiroid çocuklarda 6 ay süreli L-T4 tedavisinin metabolik kemik ölçütleri üzerindeki etkisini denetlemektir.

Olgular ve metod: Ortalama 6.19 yıl yaşında 28 prepubertal olgudan (10 kız) oluşan çalışma grubunda, oksolojik veriler, kemik ilişkin biyokimyasal ölçütler (sT_3 , sT_4 , TSH, serum Cr, Ca, P, BALP, Mg, PTH, 25-OH vitamin D_3 , idrar Cr, Ca, P), kemik döngü belirteçleri (OC, PINP, NTx, DPyr) ve kemik mineral yoğunlukları tedavi önce ve sonrasında değerlendirilerek karşılaştırıldı.

Bulgular: Altı aylık L-T4 tedavisi sonrasında erkek olgularda KY-TY farkında anlamlı ölçüde düzelme saptandı. TSH ve sT_3 düzeyleri normal sınırlar içinde anlamlı ölçüde azalırken, sT_4 düzeylerinde anlamlı artış gözlemlendi. Serum fosfor ve Mg düzeylerinin ve idrar P atımının anlamlı ölçüde azaldığı görüldü. PINP düzeyleri anlamlı ölçüde artmış, NTx/Cr düzeyleri anlamlı ölçüde azalmış bulundu. Lumbal ve femoral BMD Z-skorlarında fark gözlenmedi.

Tartışma: Olgularda tedavi sonunda ortalama KY/TY oranının <1 kalması, fizyolojik L-T4 tedavi dozunun, KY üzerinde olumsuz bir etki yaratmadığını, aksine erkek çocuklarda gözlemlendiği gibi somatik gelişim üzerinde iyileştirici etkide olduğunu göstermiştir. sT_3 düzeylerinde gözlenen düşüş, organizmanın ötiroid metabolizmaya geçişinin kanıtıdır. Ayrıca tedavi izlemi boyunca ölçülen tüm tiroid hormon değerlerinin fizyolojik sınırlar içerisinde kalması uygulanan L-T4 tedavisinin yerinde ve doğru olduğunu göstermektedir. Serum ve idrar fosfor değişiklikleri, fosforun kemik formasyonunda kullanıldığını ve tiroid hormonlarının fosfor dengesi üzerinde doğrudan etkili olduğunu, serum Mg düzeylerindeki düşüş ötiroidizmin sağlanması ile renal Mg retansiyonunun düzeldiğini düşündürmüştür. PINP düzeylerinde artış, osteoblastik aktivite artışına, NTx/Cr oranında azalma osteoklastik aktivitenin azaldığına işaret etmektedir. BMD Z-skoru değerlerinde değişiklik gözlenmemesi, subklinik hipotiroid olgularda fizyolojik dozda L-T4 tedavisinin kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumsuz bir etki oluşturmadığının kanıtıdır.

Anahtar kelimeler : subklinik hipotiroidizm, kemik, kemik döngü belirteçleri, kemik mineral yoğunluğu

8. ABSTRACT

ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF LEVOTHYROXIN (L-T4) TREATMENT ON BONE TURNOVER PARAMETERS IN CHILDREN WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM.

Objective: The aim of this study is to assess the effect of 6-month-long L-T4 treatment on children with subclinical hypothyroidism, which there has been no consensus whether treating them are warranted, on the metabolic bone markers.

Cases and method: In the study group, which consists of 28 prepubertal cases (10 girls) at an average chronological age (CA) of 6.19 year, at the beginning auxologic data (Height, weight, bone age (BA)) and biochemical criteria of the bone (sT_3 , sT_4 , TSH, serum Cr, Ca, P, BALP, Mg, PTH, 25-OH vitamin D₃, urine Cr, Ca, P), bone cycle indicators (OC, PINP, NTx, DPyr) and bone mineral density were evaluated and compared with the data obtained after treatment.

Findings: There was a significant improvement in the BA-CA difference in male cases after the treatment. TSH and sT_3 levels were reduced significantly, whereas there was a significant increase in sT_4 levels all within normal limits. Serum phosphorus and Mg levels and urine P excretion were reduced significantly. PINP levels increased significantly while NTx/Cr levels were found to be significantly reduced. No differences in lumbar and femoral BMD Z-scores have been observed at the end of the therapy.

Discussion: After the six-month-long L-T4 treatment, the fact that average BA/CA ratio stayed as <1 demonstrated that physiologic L-T4 treatment does not create any negative effect on BA and moreover, has an improving effect on the somatic development as seen in male children. A decrease in sT_3 levels is the sign of euthyroid metabolism as a consequence of L-T4 treatment. Also all thyroid hormone values measured throughout the treatment were within physiologic limits, demonstrating that the L-T4 treatment applied was accurate and suitable. Serum and urine phosphorus changes suggested that phosphorus might be used in bone formation and thyroid hormones have a direct effect on the phosphorus balance. A decrease in serum Mg levels pointed to the improvement in Mg retention after euthyroid metabolism was established through L-T4 treatment. An increase in PINP levels reflects stimulated osteoblastic activity while a decrease in NTx/Cr ratio indicates decreased osteoclastic activity.

No change in BMD Z-score values proves that the physiologic dose of L-T4 treatment in subclinical hypothyroid prepubertal children does not have any negative impact on bone mineral density.

Key words : subclinical hypothyroidism, bone, bone turnover markers, bone mineral density (BMD)

9. KAYNAKLAR

1. DiLaura R, De Felice M. Thyroid gland: Anatomy and development. In: Degroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. 5th ed. Philadelphia: Saunders 2006; 1785-9.
2. Eskandari S, Loo DD, Dai G, Levy O, Wright EM, Carrasco N. Thyroid Na⁺/I⁻ symporter. Mechanism, stoichiometry, and specificity. *J Biol Chem* 1997; 24: 272 (43): 27230-8.
3. Leonard JL, Koehrl J. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. Braverman LE, Utiger RD (editors): *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2000; 136-73.
4. Brown RS, Huang S. The thyroid and its disorders. In: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS, editors. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 5th ed. Blackwell Publishing 2005; 218-53.
5. DiLaura R, De Felice M. Mechanism of thyroid hormone action. In: Degroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. 5th ed. Philadelphia: Saunders 2006; 1873-99.
6. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2001; 81(3): 1097-42.
7. Peppia M, Betsi G, Dimitriadis G. Lipid abnormalities and cardiometabolic risk in patients with overt and subclinical thyroid disease. *J Lipids*. 2011;2011:575840. Epub 2011 Jul 18.
8. Valdemarsson S, Hannsson P, Hedner P. Relations between thyroid function, hepatic and lipoprotein lipase activities and plasma lipoprotein concentration. *Acta Endocrinol* 1983; 104: 50-60.
9. Lin KH, Lee HY, Shih CH, Yen CC, Chen SL, Yang RC, et al. Plasma protein regulation by thyroid hormone. *J Endocrinol* 2003; 179 (3): 367-77.
10. Di Liegro I. Thyroid hormones and the central nervous system of mammals. *Mol Med Report*. 2008; 1(3):279-95.
11. Ribeiro MO. Effects of thyroid hormone analogs on lipid metabolism and thermogenesis. *Thyroid* 2008; 8(2): 197-203.
12. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone regulates cardiac gene expression and cardiovascular disease. *Thyroid* 2002; 12: 467-72.
13. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-9.

14. Daniel Baran. Thyroid Hormone and the Skeleton. Osteoporosis, 3rd edition. 2008. 1195-1202.
15. Gogakos AI, Duncan Bassett JH, Williams GR. Thyroid and bone. Arch Biochem Biophys 2010; 503: 129-36.
16. Lakatos P. Thyroid hormones: beneficial or deleterious for bone? Calcif Tissue Int 2003; 73 : 205-9. Siegel RD, Lee SL. Toxic nodular goiter. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1998; 27: 151-68.
17. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. Med Clin North Am. 2012 Mar;96(2):203-21
18. Jones DD, May KE, Geraci SA. Subclinical thyroid disease. Am J Med 2010; 123:502-4.
19. Kaplowitz PB. Subclinical hypothyroidism in children: normal variation or sign of a failing thyroid gland ?. Int J Pediatr Endocrinol 2010; 2010: 281453.
20. Starr P. Subclinical hypothyroidism. Recognition and treatment. Calif Med 1962; 97: 263-7.
21. Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. BMC Pediatr 2006; 6 : 12.
22. De Luca F, Wasniewska M, Zirilli G, Aversa T, Arrigo T. At the end of a two-year follow-up elevated TSH levels normalize or remain unchanged in most the children with subclinical hypothyroidism. Ital J Pediatr 2010; 36: 11.
23. O'Grady MJ, Cody D. Subclinical hypothyroidism in childhood. Arch Dis Child 2011; 96: 280-4.
24. Leonardi D, Polizzotti N, Carta A, Gelsomino R, Sava L, Vigneri R, Calaciura F. Longitudinal study of thyroid function in children with mild hyperthyrotropinemia at neonatal screening for congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93 : 2679-85.
25. Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza D, Bellone S, Petri A, Teofoli F, Cassio A, Cesaretti G, Corrias A, de Sanctis V, Di Maio S, Volta C, Wasniewska M, Tatò L, Bona G. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 : 2414-20.
26. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008; 29 :76-131.

27. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 : 4585-90.
28. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Throid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
29. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, Braverman LE. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 : 3221-6.
30. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Neurodevelopment in infants and preschool children with congenital hypothyroidism: etiological and treatment factors affecting outcome. *J Pediatr Psychol* 1992; 17:187.
31. Holtmann M, Duketis E, Goth K, Poustka L, Boelte S. Severe affective and behavioral dysregulation in youth is associated with increased serum TSH. *J Affect Disord* 2010; 121 : 184-8.
32. Duntas LH. Subclinical Hypothyroidism: A Misnomer in Search of a New Name. *Thyroid* 2001; 11 : 361-362.
33. Mojiminiyi OA, Rege V, Bolodeoku J, Wilcox AH, Barron JL. Thyroid autoantibodies and the response to thyrotropin releasing hormone in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Pathol* 1995; 48 : 463-5.
34. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr* 2006; 149 : 827-32 sorulacak.
35. Zimmermann MB, Aeberli I, Melse-Boonstra A, Grimci L, Bridson J, Chaouki N, Mbhenyane X, Jooste PL. Iodine treatment in children with subclinical hypothyroidism due to chronic iodine deficiency decreases thyrotropin and C-peptide concentrations and improves the lipid profile. *Thyroid* 2009; 19 : 1099-104.
36. Shin DY, Kim EK, Lee EJ. Role of ultrasonography in outcome prediction in subclinical hypothyroid patients treated with levothyroxine. *Endocr J* 2010; 57 : 15-22.
37. Cetinkaya E, Aslan A, Vidinlisan S, Ocal G. Height improvement by L-thyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Pediatr Int* 2003; 45 : 534-7.
38. Christ-Crain M, Meier C, Huber P, Zulewski H, Staub JJ, Müller B. Effect of restoration of euthyroidism on peripheral blood cells and erythropoietin in women with subclinical hypothyroidism. *Hormones (Athens)* 2003; 2 :237-42.

39. Yilmaz H, Ertuğrul O, Ertuğrul B, Ertuğrul D. Mean platelet volume in patients with subclinical hypothyroidism. *Platelets*. 2011; 22 :143-7.
40. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Asvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, Collet TH, Bremner A, Maisonneuve P, Sgarbi JA, Khaw KT, Vanderpump MP, Newman AB, Cornuz J, Franklyn JA, Westendorp RG, Vittinghoff E, Gussekloo J. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010; 304 : 1365-74.
41. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43 : 55-68.
42. Fatourehchi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84(1) : 65-71.
43. Papi G, Uberti ED, Betterle C, Carani C, Pearce EN, Braverman LE, Roti E. Subclinical hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007; 14(3) : 197-208
44. Ismail AA. On the diagnosis of subclinical hypothyroidism *Br J Gen Pract*. 2007; 57(545) : 1000-1.
45. Feldt-Rasmussen U. Is the treatment of subclinical hypothyroidism beneficial? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009; 5 (2) : 86-7.
46. Weetman AP. Hypothyroidism: screening and subclinical disease. *BMJ*. 1997 ; 314 (7088) : 1175-8.
47. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. *Drugs* 2012; 72 :17-33.
48. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR and Recker R. Bone Biology. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77 : 1276-1289.
49. Feng X. Chemical and Biochemical Basis of Cell-Bone Matrix Interaction in Health and Disease. *Curr Chem Biol* 2009; 3 : 189-196.
50. Dogan E, Posaci C. Monitoring hormone replacement therapy by biochemical markers of bone metabolism in menopausal women. *Postgrad Med J*. 2002 ;78(926) : 727-31.
51. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 131-9.

52. Herrmann M, Seibel MJ. The amino- and carboxyterminal cross-linked telopeptides of collagen type I, NTX-I and CTX-I: a comparative review. *Clin Chim Acta*. 2008 Jul 17;393(2):57-75.
53. Martin TJ, Sims NA, Quinn JMW. Interactions Among Osteoblasts, Osteoclasts, and Other Cells in Bone. *Osteoimmunology* 2011;8 : 227-253
54. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Osteoblast physiology in normal and pathological conditions. *Cell Tissue Res* 2011; 343 : 289-302.
55. Nakahama K. Cellular communications in bone homeostasis and repair. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67 : 4001-9.
56. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res* 2011; 26 : 229-38.
57. Yang L, Grey V. Pediatric reference intervals for bone markers. *Clin Biochem* 2006; 39 : 561-8.
58. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care* 2008; 35: 215-37.
59. Murer H, Hernando N, Forster L, Biber J. Molecular mechanisms in proximal tubular and small intestinal phosphate reabsorption (plenary lecture). *Mol Membr Biol* 2001; 18:3-11.
60. Alcalde AI, Sarasa M, Raldúa D, Aramayona J, Morales R, Biber J, Murer H, Levi M, Sorribas V. Role of thyroid hormone in regulation of renal phosphate transport in young and aged rats. *Endocrinology* 1999; 140 : 1544-51.
61. Cross HS, Pölzleitner D, Peterlik M. Intestinal phosphate and calcium absorption: joint regulation by thyroid hormones and 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 113 : 96-103.
62. Bonjour JP. Calcium and phosphate: a duet of ions playing for bone health. *J Am Coll Nutr* 2011; 30 : 438-48.
63. Baker SB, Worthley LI. The essentials of calcium, magnesium and phosphate metabolism: part I. Physiology. *Crit Care Resusc* 2002; 4: 301-6.
64. McCaffrey C, Quamme GA. Effects of thyroid status on renal calcium and magnesium handling. *Can J Comp Med* 1984; 48 : 51-7.
65. Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2010; 47 : 181-95.

66. Chen RY, Nordin BE, Need AG, Scopacasa F, Wishart J, Morris HA, Horowitz M. Relationship between calcium absorption and plasma dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) in healthy males. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69 : 864-9.
67. Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporos Int* 2000; 11 : 281-94.
68. Jürimäe J. Interpretation and application of bone turnover markers in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22 : 494-500.
69. Singer FR, Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 739-50.
70. Vasikaran SD. Utility of biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in management of osteoporosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008; 45 : 221-58.
71. Koivula MK, Risteli L, Risteli J. Measurement of aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP) in serum. *Clin Biochem* 2012; 8 : 1-8.
72. Janckila AJ, Takahashi K, Sun SZ, Yam LT. Tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b as serum marker for osteoclastic activity. *Clin Chem* 2001; 47 : 74-80.
73. Gökçe-Kutsal Y. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri. İçinde: Gökçe- Kutsal Y (ed): osteoporoz. İstanbul, 1998: S.81-103.
74. Binkovitz LA, Henwood MJ. Pediatric DXA: technique, interpretation. *Pediatr Radiol*; (2007) 37: 21–31.
75. Kalkwarf HJ, Zemel BS, Gilsanz V, Lappe JM, Horlick M, Oberfield S, Mahboubi S, Fan B, Frederick MM, Winer K, Shepherd JA. The bone mineral density in childhood study: bone mineral content and density according to age, sex, and race. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 : 2087-99.
76. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *J Clin Densitom* 2006; 9 : 84-90.
77. Yilmaz D, Ersoy B, Bilgin E, Gümüşer G, Onur E, Pinar ED. Bone mineral density in girls and boys at different pubertal stages: relation with gonadal steroids, bone formation markers, and growth parameters. *J Bone Miner Metab* 2005; 23 : 476-82.
78. Helba M, Binkovitz LA. Pediatric body composition analysis with dual-energy X-ray absorptiometry. *Pediatr Radiol* 2009; 39 : 647-56.

79. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr* 2006; 95 : 194-8.
80. Hermanussen M. Auxology: an update. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(3):153-64.
81. Sitara D, Kim S, Razzaque MS, Bergwitz C, Taguchi T, Schüler C, Erben RG, Lanske B. Genetic evidence of serum phosphate-independent functions of FGF-23 on bone. *PLoS Genet*. 2008; 4(8) : e1000154.
82. Bordelon P, Ghetu MV, Langan RC. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician*. 2009 Oct 15;80(8):841-6
83. Wu T, Flowers JW, Tudiver F et al. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr* 2006; 6:12)
84. Zulewski H, Müller B, Exer P et al. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: Evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *JCEM* 1997;82:771)
85. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for narrower thyrotropin reference range is compelling. *JCEM* 2005; 90:5483
86. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 : 4591-9.
87. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC et al. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 358:861
88. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med*. 2002 Apr 1;112(5):348-54
89. Gharib H et al. Consensus statement: Subclinical thyroid dysfunction: A joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *JCEM* 2005; 90:581)
90. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Zirilli G, Capalbo D, Bal M, Mussa A, De Luca F. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol* 2009; 160 : 417-21.
91. Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D, Improda N, Valenzise M, Bruzzese D, De Luca F, Salerno M. Linear growth and intellectual outcome

- in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2011; 164 : 591-7.
92. Pearce CJ, Himsworth RL. Serum iodothyronine concentrations during introduction of thyroxine replacement therapy in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; 25 : 303-11.
 93. Lee WY, Oh KW, Rhee EJ, Jung CH, Kim SW, Yun EJ, Tae HJ, Baek KH, Kang MI, Choi MG, Yoo HJ, Park SW. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women. *Arch Med Res* 2006; 37 : 511-6.
 94. Kiskol G, Kaya A, Gonen S, Tunc R. Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr J* 2003; 50 : 657-61.
 95. Chen XX, Qin YF, Zhou XL, Yang RL, Shi YH, Mao HQ, Qu YP, Wang X, Zhao ZY. Diagnosis and treatment of subclinical hypothyroidism detected by neonatal screening. *World J Pediatr* 2011; 7 : 350-4.
 96. Meier C, Beat M, Guglielmetti M, Christ-Crain M, Staub JJ, Kraenzlin M. Restoration of euthyroidism accelerates bone turnover in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2004; 15 : 209-16.
 97. Erdal M, Sahin M, Hasimi A, Uckaya G, Kutlu M, Saglam K. Trace element levels in hashimoto thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism. *Biol Trace Elem Res* 2008; 123 :1-7.
 98. Gouveia CH, Schultz JJ, Bianco AC, Brent GA. Thyroid hormone stimulation of osteocalcin gene expression in ROS 17/2.8 cells is mediated by transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *J Endocrinol* 2001; 170 : 667-75.
 99. Leger J, Ruiz JC, Guibourdenche J, Kindermans C, Garabedian M, Czernichow P. Bone mineral density and metabolism in children with congenital hypothyroidism after prolonged L-thyroxine therapy. *Acta Paediatr* 1997; 86 : 704-10.
 100. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Costa S, Ceccarelli C. Bone mineral density in adolescent females treated with L-thyroxine: a longitudinal study. *Eur J Pediatr* 1996; 155 : 452-7.
 101. Kobe N, Takamatsu J, Ito M, Sakane S, Ohsawa N. Acute and early effects of triiodothyronine administration on serum markers of bone and mineral metabolism. *Endocrine* 1999; 10 : 53-6.

102. Al-Shoumer KA, Vasanthy BA, Al-Zaid MM. Effects of treatment of hyperthyroidism on glucose homeostasis, insulin secretion, and markers of bone turnover. *Endocr Pract* 2006; 12 :121-30.
103. Akalin A, Colak O, Alatas O, Efe B. Bone remodelling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57 :125-9.
104. Hale LV, Galvin RJ, Risteli J, Ma YL, Harvey AK, Yang X, Cain RL, Zeng Q, Frolik CA, Sato M, Schmidt AL, Geiser AG. PINP: a serum biomarker of bone formation in the rat. *Bone* 2007; 40 : 1103-9.
105. Gascoin-Lachambre G, Trivin C, Brauner R, Souberbielle JC. Serum procollagen type 1 amino-terminal propeptide (P1NP) as an early predictor of the growth response to growth hormone treatment: Comparison of intrauterine growth retardation and idiopathic short stature. *Growth Horm IGF Res* 2007; 17 : 194-200.
106. Nakamura H, Mori T, Genma R, Suzuki Y, Natsume H, Andoh S, Kitahara R, Nagasawa S, Nishiyama K, Yoshimi T. Urinary excretion of pyridinoline and deoxypyridinoline measured by immunoassay in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44 : 447-51.
107. Salama HM, El-Dayem SA, Yousef H, Fawzy A, Abou-Ismael L, El-Lebedy D. The effects of L-thyroxine replacement therapy on bone minerals and body composition in hypothyroid children. *Arch Med Sci* 2010; 6 : 407-13.
108. Kim CO, Park KS, Park KC, Shin KK, Kim MJ, Lee YJ. The Relationship of Subclinical Hypothyroidism with Bone Mineral Density and Biochemical Bone Markers in Postmenopausal Women. *J Korean Acad Fam Med* 2008; 29 : 41-47.
109. Radetti G, Castellan C, Tatò L, Platter K, Gentili L, Adami S. Bone mineral density in children and adolescent females treated with high doses of L-thyroxine. *Horm Res.* 1993;39(3-4):127-31.
110. Salerno M, Lettierio T, Esposito-del Puente A, Esposito V, Capalbo D, Carpinelli A, Padula S, del Puente A. Effect of long-term L-thyroxine treatment on bone mineral density in young adults with congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 : 689-94.
111. Tümer L, Hasanoglu A, Cinaz P, Bideci A. Bone mineral density and metabolism in children treated with L-thyroxine. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12 : 519-23.

112. Ross DS. Bone density is not reduced during the short-term administration of levothyroxine to postmenopausal women with subclinical hypothyroidism: a randomized, prospective study. *Am J Med* 1993; 95 : 385-8.
113. Bertoli A, Fusco A, Andreoli A, Magnani A, Tulli A, Lauro D, De Lorenzo A. Effect of subclinical hypothyroidism and obesity on whole-body and regional bone mineral content. *Horm Res* 2002; 57 : 79-84.
114. Krølner B, Jørgensen JV, Nielsen SP. Spinal bone mineral content in myxoedema and thyrotoxicosis. Effects of thyroid hormone(s) and antithyroid treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983; 18(5) : 439-46.
115. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med*. 2001; 134 (7): 561-8.
116. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Louvet JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990; 33(2) : 143-53.
117. Demartini Ade A, Kulak CA, Borba VC, Cat MN, Dondoni RS, Sandrini R, Nesi-França S, Lacerda Filho L. Bone mineral density of children and adolescents with congenital hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51 : 1084-92.
118. Schneider R, Reiners C. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003 Dec;111(8):455-70. The effect of levothyroxine therapy on bone mineral density: a systematic review of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111 : 455-70.
119. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid*. 2002 May;12(5):411-9.