



TC.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİROTOKSİKOZLU HASTALARDA KEMİK TURNOVER
BELİRTEÇLERİNİN TİROİD FONKSİYON TESTLERİ İLE KORELASYONU

Dr. Asuman Şebnem HACIMUSTAFAOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2023



TC.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİROTOKSİKOZLU HASTALARDA KEMİK TURNOVER
BELİRTEÇLERİNİN TİROİD FONKSİYON TESTLERİ İLE KORELASYONU

Dr. Asuman Şebnem HACIMUSTAFAOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Erdinç Ertürk

Bursa-2023

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
SUMMARY	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
BULGULAR	22
TARTIŞMA.....	33
KAYNAKLAR	49
ÖZGEÇMİŞ.....	64

KISALTMALAR

- TKI:** Tirozin Kinaz İnhibitörü
GO: Graves Orbitopatisi
TRAb: TSH Reseptör Antikoru
TSH: Tiroid Stimülan Hormon
ATİ: Antitiroid Tedavi
TA: Toksik Adenom
TMNG: Toksik Multinodüler Guatr
RAİ: Radyoaktif İyot Tedavisi
RANKL: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör kB Ligand
CSF1: Koloni Stimülan Faktör 1
TNF: Tümör Nekroz Faktör
DEXA: Dual-Energy X-Ray Absorpsiyometre
KMİ: Kemik Mineral İçeriği
KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
SS: Standart Sapma
ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon
LH: Luteinizan Hormon
SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
T1DM: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus
FRAX: Fracture Risk Assessment Tool
sT3: Serbest T3
sT4: Serbest T4
TR α : Tiroid Hormon Reseptör A (TR α)
TR β : Tiroid Hormon Reseptör B
TR: Tiroid Reseptörü

IL-6: İnterlökin-6
IL-8: İnterlökin-8
PGE2: Prostaglandin E2
IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGF1BP: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Bağlayıcı Protein
MMP13: Matris Metalloproteinaz-13
MMP9: Gelatinaz B
PTHrPR: Paratiroid Hormon İlişkili Peptid Reseptörü
KTB: Kemik Turnover Belirteci
PICP: Tip 1 Kollajenin Karboksi Terminal Propeptidi
PINP: Tip 1 Kollajenin Amino Terminal Propeptidi
NTX: Tip1 Kollajenin N-Aminoterminal Telopektidi
CTX: Tip1 Kollajenin Karboksi-Terminal Telopektidi
TRAP: Tartarat-Rezistan Asit Fosfataz
BMI: Vücut Kitle İndeksi
KAH: Koroner Arter Hastalığı
AST: Aspartat Aminotransferaz
ALT: Alanin Aminotransferaz
ALP: Alkalin Fosfotaz
GGT: Gama Glutamil Transferaz
25-OH D₃: 25 Hidroksi Kolekalsiferol
1,25-(OH)₂ D₃: 1,25 Dihidroksi Kolekalsiferol
TRca: Tübüler Kalsiyum Reabsorbsiyonu

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Hasta seçimi akış şeması

Şekil 2: Serum tiroid hormon düzeyleri ile serum kalsiyum düzeyleri için saçılım grafiği

Şekil 3: Serum tiroid hormon düzeyleri ile 24 saatlik idrar kalsiyum ve fosfor düzeyleri için saçılım grafiği

Şekil 4: Serum tiroid hormon düzeyleri ile serum kalsiyum düzeyleri için saçılım grafiği

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Tirotoksikoz Etyolojisi

Tablo 2: Osteoporoz Etyolojisi

Tablo 3: Hastalar ile kontrol grubunun demografik özellikleri

Tablo 4: Hastaların ve kontrol grubunun genel laboratuvar sonuçları

Tablo 5: Hastaların ve kontrol grubunun kemik metabolizması ile ilgili laboratuvar sonuçları

Tablo 6: Hastaların ve kontrol grubunun günlük idrar parametreleri ile ilgili laboratuvar sonuçları

Tablo 7: Olguların (tirotoksik ve kontrol grubu) sT3 ve sT4 değerleri ile serum kemik turnover parametreleri arasındaki korelasyonlar

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunun başvuru anı DEXA KMY değerleri ve Z skorları

ÖZET

Tirotoksikoz kemik yeniden yapılanma siklusunun artmasıyla karakterizedir ve sekonder osteoporoz nedenlerindedir. Kemik yapım-yıkım belirteçlerinde artışa neden olur. Yüksek tiroid hormon düzeylerine maruz kalındığında kemik mineral yoğunluğunda azalma görülebilir. Çalışmamızda, tirotoksikozlu hastalarda kemik turnover belirteçlerinin tiroid fonksiyon testleri ile korelasyonunu prospektif çalışma ile araştırdık.

Çalışmamıza Mart 2021-Nisan 2023 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerine başvuran, aktif tirotoksikozdaki ve kemik metabolizmasına etkileyecek hastalığı olmayan 35 hasta alındı. Hastalardan kemik metabolizması parametreleri, Dual-Energy X-Ray Absorpsiyometre (DEXA) çalışıldı. Metimazol tedavisi ile ötiroidizm sağlandıktan sonra kemik metabolizması parametrelerinin kontrolü görüldü. Hasta grubuna benzer demografik özelliklere sahip 38 kontrol grubu alındı. Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol gruplarının değerleri karşılaştırıldı.

Tirotoksik dönemde düzeltilmiş kalsiyum ($p<0,001$), ALP kemik izoenzimi ($p=0,004$) ve osteokalsin ($p=0,088$) düzeylerinde artış görüldü. 1,25 dihidroksi kolekalsiferol ($p=0,003$) düzeylerinde azalma görüldü. Tedaviyle alkalin fosfataz (ALP) kemik izoenzimi düzeylerinde anlamlı değişim olmazken ($p=0,771$) osteokalsin düzeyleri anlamlı geriledi ($p=0,032$). 1,25 dihidroksikolekalsiferol düzeylerinde anlamlı artış ($p<0,001$) görüldü. Günlük idrarda tip1 kollajenin N-aminoterminal telopeptidi (NTX) düzeylerinde tedaviyle anlamlı düşüş gerçekleşti ($p=0,010$). Tübüler kalsiyum reabsorpsiyon oranları tedavi öncesi, sonrası ve kontrol gruplarında benzerdi. İdrarda kalsiyum/kreatinin oranı tedavi öncesinde anlamlı yüksekti ($p=0,008$).

Sonuçta, tirotoksikozda kemik döngüsünün hızlandığı ve kemik yapım belirteçleri olan osteokalsin, ALP kemik izoenzimi, düzeltilmiş kalsiyumda artış olduğu gösterildi. ALP kemik izoenzimi ötiroidizm sağlandıktan sonra normaleşti. Tirotoksikozda idrardaki kalsiyumun, ultrafiltrata geçen kalsiyum

miktarına bağlı olduğu bulundu. Tirotoksikozdaki hiperkalseminin nedeninin aktif vitamin D veya parathormondan bağımsız olduğu, tiroid hormonlarının kemik üzerine lokal etkileri kaynaklı olduğu gsterildi.

Anahtar kelimeler: Tirotoksikoz, hipertiroidizm, kemik belirteçleri, idrar NTX, osteokalsin

SUMMARY

Correlations Between Bone Turnover Markers and Thyroid Function Tests in Thyrotoxic Patients

Thyrotoxicosis is characterized by an increase in bone remodeling cycle. It is one of the secondary causes of osteoporosis. The bone turnover markers increase in thyrotoxicosis. High thyroid hormone levels in serum may cause decreased bone mineral density. In this study, we aimed to investigate the correlations between bone turnover markers and thyroid function tests in a prospective study.

Thirty-five newly diagnosed overt thyrotoxicosis patients referred to Internal Diseases and Endocrinology and Metabolism Diseases Departments during March 2021-April 2023 were included in this study. Thirty-eight healthy, body mass index (BMI) and age matched cases were enrolled as a control group. Bone turnover markers, bone metabolism parameters and Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) were studied. After euthyroidism was achieved with methimazole therapy in thyrotoxic patients, bone metabolism parameters and bone turnover markers were studied again. The parameters of bone metabolism and their correlations with the thyroid hormone levels were compared between groups.

In thyrotoxic patients, there was an increase in corrected calcium ($p < 0,001$), alkaline phosphatase (ALP) bone isoenzyme ($p = 0,004$) and osteocalcin ($p = 0,088$) and a decrease of 1.25 dihydroxy cholecalciferol ($p = 0,003$) levels compared with the control group. There were no significant changes in bone isoenzyme levels of ALP after treatment ($p = 0,771$) while osteocalcin levels decreased ($p = 0,032$). An increase ($p < 0,001$) of 1,25 dihydroxycholecalciferol levels and a decrease in daily urine N-amino terminal telopeptide of type 1 collagen (NTX) levels were observed with the treatment ($p = 0,010$). Tubular calcium reabsorption rates were similar between thyrotoxic, posttreatment and control groups. However, the calcium/creatinine ratio in urine was significantly higher in throtoxic patients prior to treatment ($p = 0,008$).

In conclusion; in thyrotoxic patients, the bone remodelling cycle was accelerated and bone formation markers including osteocalcin, serum calcium, and ALP bone isoenzyme were elevated. The bone isoenzyme ALP didn't return to normal levels after euthyroid state was achieved, instead it remained high for a while. We found that, in thyrotoxic patients, the urinary calcium excretion depended on the amount of calcium that passed to the ultrafiltrate. Also, hypercalcemia in our thyrotoxic patients was not dependent on active vitamin D levels nor parathormone levels. We think that the increased bone turnover in thyrotoxic patients is a result from the direct local effects of the thyroid hormones on bone.

Key words: Thyrotoxicosis, hyperthyroidism, bone turnover markers, urine NTX, osteocalcin

GİRİŞ VE AMAÇ

1. Tirotoksikoz Tanımı ve Etyolojisi

Tirotoksikoz, dolaşımda artmış yüksek tiroid hormonları sonucu oluşan ve doku düzeyinde artmış tiroid hormon aktivitesi ile karakterize bir grup hastalığa verilen klinik isimdir. Hipertiroidizm, tirotoksikozun bir alt kümesidir, tiroid bezinden artmış tiroid hormon sentezi ve sekresyonuna denir (1). Hipertiroidizm prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde %1,3'tür (2). Türkiye farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda sıklığı %6 (3) - %12 (4) bulunmuştur. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (%2 ye karşılık %0.2) (5). İnsidansı yaş, iyot eksikliği, ırksal (Beyaz ırkta hispanik ve Afro-amerikalılara göre daha fazla) özelliklere göre değişir (6).

Tirotoksikoz, hipotalamo-pituiter-tiroid aksın herhangi bir aşamasının uygunsuz hiperfonksiyonu sonucunda tiroid foliküllerinden artmış tiroid hormon salınımına, tiroid foliküllerinde depolanmış hormonun follikül destrüksiyonuna bağlı olarak kana çıkmasına veya yüksek dozda tiroid hormonun dışarıdan alınmasından (iyatrojenik) kaynaklanabilir (Tablo-1) (7). Graves hastalığı genç-orta yaş kadınlarda daha sık görülürken toksik nodüler hastalıklar ileri yaşlarda daha çok görülmektedir. Yapılan çalışmalarda bölgedeki iyot alım düzeylerine göre bu etyoloji sıklıklarının değiştiği gösterilmiştir. İyot yeterli bölgelerde, iyatrojenik olmayan tirotoksikozun en sık sebebi Graves Hastalığıdır (%80) (8). Graves hastalığını nodüler tiroid hastalıkları ve tiroiditler takip eder. İyot eksikliği olan toplumlarda toksik nodüler tiroid hastalığı olasılığı artar. Bazı bölgelerde, tirotoksikozlu vakaların %50'sini toksik nodüler guatrın oluşturduğu gösterilmiştir (1). Bölgelere göre etyolojilerin görülme sıklığının değiştiği bazı çalışmalarda saptanmıştır. Ağrısız tiroiditlerin görülme sıklığı Danimarkada %0.5 iken Amerika'nın Wisconsin eyaletinde %22 'yi bulabilir (9,10).

Tablo-1: Tirotoksikoz etyolojisi (11)

Tirotoksikoz Yapan Nedenler
Hipertiroidi ile Giden Tirotoksikozlar
1-Graves Hastalığı
2-Toksik Adenom ve Toksik Multinodüler Guatr
3-Amiadoron İlişkili Tiroid Disfonksiyonu (Amiadoron İlişkili Tiroidit Tip 1)
4-TSH Salgılayan Pituitar Adenom
5-Mol Hidatiform, Koryokarsinom, Testiküler Germ Hücreli Tümör, Hiperemezis Gravidarum (hCG salgılayan tümörler)
Hipertiroidisiz Tirotoksikozlar
1-Sessiz Tiroidit, Postpartum Tiroidit
2-Subakut Tiroidit (De Quervain Thyroiditis)
3-İlaç İlişkili Tiroidit (Amiadoron İlişkili Tiroidit Tip 2, İnterferon Alfa, Lityum, PD-1 İnhibitörleri, Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKI))
4-Akut Enfeksiyöz Tiroiditler
5-Radyasyon Tiroiditi
6-Fazla Eksojen Tiroid Hormon Alımı
7- Struma Ovarii
8-Fonksiyonel Tiroid Kanser Metastazları

1.1.Graves Hastalığı

Graves Hastalığı hipertiroidizmin en sık nedenidir. Yıllık insidansı 50/100.000 civarındadır (12). Patogenezinde genetik ön plandadır. Hastaların yaklaşık yarısında aile öyküsü mevcuttur (13). En sık bulguları kilo kaybı, yorgunluk, palpasyon, tremor ve guatrdır. Otoimmünite bulgusu olan Graves orbitopatisi (GO) %25 hastada eşlik eder (14). Diğer otoimmünite bulguları olan tiroid dermopatisi ve tiroid akropatisi daha nadirdir. Tiroid dermopatisi

Graves hastalığı olanların %1-4'ünde görülür, tiroid otoimmünitesi için patognomik bulgudur ve nerdeyse her zaman Graves orbitopatisi ile birlikte. Tiroid akropatisi daha da nadir olup, sadece tiroid dermopatisi gelişen hastaların %20'sinde görülür (15). Tirotoksikoz tanısı konulan bir hastada Graves hastalığı için patognomik bulguların varlığında (Orbitopati, dermopati, akropati) tanıyı koymak için başka ileri bir teste ihtiyaç kalmaz. Bu bulguların yokluğunda TSH reseptör antikoru (TRAb) tanıya yardımcı olur. Graves hastalığı tanısında TRAb sensitivitesi %97 ve %98-99 spesifisitesi olan bir testtir (16). Graves hastalığından, biyokimyasal hipertiroidizm varlığı (Düşük serum TSH, artmış serum tiroksin(T4) veya triiodotirionin (T3)) ve tirotoksikozun klinik semptomları varlığında şüphelenilmelidir. Tiroid bezinde diffüz tutulum ile birlikte normal veya artmış radyoaktif iyot (RAI) tutulumu da Graves hastalığı tanısını doğrular ve Graves hastalığını diğer tirotoksikoz nedenlerinden ayırır. Graves hastalığının tedavisinde semptom ve altta yatan hipertiroidizmin kontrolü önemlidir. Antitiroid ilaçlar (ATİ) ile medikal tedavi, radyoaktif iyot tedavisi ve total tiroidektomi ana tedavi yöntemleridir (15).

1.2.Toksik Adenom ve Multinodüler Guatr

Toksik adenom (TA) ve toksik multinodüler guatrın (TMNG) her ikisinde de gelişen otonomiye bağlı tiroid folikül hücrelerinden kontrolsüz tiroid hormon üretiminin eşlik ettiği fokal veya multifokal hiperplazi vardır (7). Toksik multinodüler guatr iyot eksikliği olan bölgelerde ve yaşlı hastada daha sık görülür (1,8). Palpe edilen nodül varlığında, nodüler guatr veya antikor negatif hipertiroidizmde tiroid uptake ve görüntüleme yapılmalıdır. Toksik adenomda tek toksik nodülde fokal tutulum artışı (Sıcak nodül) ve etrafındaki tiroid dokusunda azalmış tutulum vardır. TMNG 'de artmış tutulumu sahip birden fazla bölge, azalmış tutulumu sahip etkilenmemiş tiroid dokusu ile çevrelenmiştir (7). Hem TA hem TMNG, RAI veya tiroid cerrahisi ile tedavi edilebilir (7). Antitiroid ilaçlar bu hastalarda tirotoksikozu kontrol altına alsa da nodüllerdeki otonomiye kalıcı önleyemedikleri için kür sağlayamazlar. Bu nedenle bu hastalıklarda uzun dönem antitiroid tedavi, ablatif tedaviler için

kontrindikasyon yoksa önerilmez. Deneyimli merkez varlığında, TA tedavisinde radyofrekans ablasyon kullanılabilir.

1. Kemik Fizyolojisi

Kemik, mezenkimal kök hücre kaynaklı, gap-bağlantıları ile birbirine bağlanan ve kollajen ve non kollajen yapıda proteinleri sentezleyen osteoblastlardan oluşur (17). Osteoblastlar; RANKL (Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör kB Ligandı), CSF1 (Koloni Stimulan Faktör 1), sitokinler, prostoglandinler ve büyüme faktörleri gibi diğer faktörler salgılayarak kemik rezorpsiyonunu düzenlerler ve osteoklastojenez için çok önemlidirler (18). Osteoklastik dönüşüm için en önemli uyaran bir Tümör Nekroz Faktör (TNF) protein süperailisi üyesi olan RANKL'dır. Osteoklast uyarımında rol alan tüm faktörler osteoblastik hücre dizileri üzerinden RANKL 'ı uyarırlar (19).

Sistemik hormon ve lokal faktörler tarafından aktive edilen kemik yeniden yapılanma döngüsü (remodeling cycle); aktivasyon, rezorpsiyon, tersine çevirme ve formasyon basamaklarından oluşur. Bu yeniden yapılanma, süngerimsi kemiklerde kortikal kemiklere göre daha fazladır. Bu döngü boyunca genç erişkinlerde, yapılan yeni kemik miktarı osteoklastlar tarafından rezorbe edilen kemik miktarına eşittir. Osteoklastların aktivitesi arttığında ve/veya osteoblastların aktivitesi azaldığında, net kemik kaybı olur ve osteoporoz riski artar (20).

2. Osteoporoz

Osteoporoz en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır ve kemiğin mikroyapısında bozulma ile birlikte azalmış kemik kütlesi ve sonuçta azalmış kemik gücü ve artmış kırık riski ile karakterize bir hastalıktır (19). Osteoporoz tanımı, klinik kriterlere dayalı bir tanım olmayıp vertebra ve kalçadaki kemik kütlesinden yapılan dansitometrik ölçümlere dayanır (19). Kemik kütlesini ölçmekte kullanılan en yaygın metod dual-energy X-Ray absorpsiyometre (DEXA) 'dır. Teknik; kemik mineral içeriği (KMI) ve lumbar vertebra, proksimal

femur, distal radius ve tüm vücut için kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünü yüksek bir oranda doğrulukla sağlar. KMY, KMI ve taranan kemik alanından (g/cm²) hesaplanır. Bulunan veriler T skoru (genç erişkine göre standart sapması) ve Z skoru (yaşıtlarına göre standart sapması) olarak raporlanır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) osteoporozu, genç yetişkin bireylerin herhangi bir bölgesindeki (T skoru) kemik mineral yoğunluğundan (KMY) 2,5 veya daha fazla standart sapma (SS) düşme olarak tanımlarken; osteopeniyi kişinin KMY değerlerinin genç yetişkin bireylerin ortalama KMY değerlerinden >1 SS ve <2,5 SS aralığında olacak şekilde azalması olması olarak tanımlamıştır (21) .

Osteoporoz çeşitli hastalıklara sekonder olabildiği gibi primer osteoporoz olarak da sınıflandırılabilir (Tablo-2). Herhangi bir hastalık saptanmamasına rağmen ilerleyen yaşla birlikte kemik mineral yoğunluğunun azalması osteoporoz tanımlamasının altına indiği durumlarda görülen senil osteoporoz da primer osteoporoz olarak sınıflandırılır. Kadınlarda menopoz sonrası östrojen eksikliğine bağlı olarak hızlanan kemik kaybı aslında hipogonadizme sekonder bir osteoporoz olmasına rağmen fizyolojik bir durum olduğu için primer osteoporoz grubunda yer almaktadır. Ayrıca nadir görülen kemikte kırılmaya neden olan genetik veya gelişimsel kemik bozuklukları primer osteoporoz yapan durumlardır. Bu nedenler arasında osteogenesis imperfecta, Ehlers Danlos Sendromu ve osteoporosis pseudoglioma sendromu yer alabilir (22).

Tablo-2: Osteoporoz etyolojisi (22)

Primer Osteoporoz Nedenleri	
Genetik Hastalıkları	Konnektif Doku
	Ehler-Danlos Sendromu, Marfan Sendromu, Osteogenesis İmperfecta Osteogenesis Pseudolioma Sendromu, Homosistinüri, İdiopatik (Juvenil) Osteoporoz, Nadir Genetik ve Herediter Bozukluklar
Postmenopozal Osteoporoz	
Senil Osteoporoz	
Sekonder Osteoporoz Nedenleri	
Endokrin Hastalıklar	Diabetes mellitus, Hiperparatiroidizm, Hipertiroidizm, Cushing sendromu, Hipogonadizm, Menstrual bozukluklar Prematür menoz, Düşük testosteron ve östrojen düzeyleri, Hiperprolaktinemi Gebelik ve laktasyon
Otoimmün Hastalıklar	Romatoid artrit, İnflamatuar bağırsak hastalıkları, Sistemik Lupus Eritematosuz Multipl Skleroz, Ankilozan Spondilit
Gastrointestinal Hastalıklar	Çölyak Hastalığı, İnflamatuar bağırsak hastalıkları, Bariatrik Cerrahi, Gastrektomi
Hematolojik Hastalıklar	Lösemi ve Lenfomalar, Multipl Myelom, Orak Hücreli Anemi, Kan ve Kemik İliği Bozuklukları, Plazma Hücreli Diskreziler (Multipl Myelom and Makroglobulinemi)
Nörolojik Hastalıklar	Serebrovasküler Olay, Spinal Kord Hasarları

Mental Hastalıklar	Depresyon, Yeme Bozuklukları
Kanser	Prostat, Meme
İlaç İlişkili	Glukokortikoidler, Heparin, Antikonvulzanlar, Metotreksat, Siklosporin, Luteinizan hormon releasing hormon (LHRH) agonistleri veya antagonistleri, Proton pompa inhibitörleri, Alüminyum içeren antiasitler
Diğer Nedenler	AIDS, HIV, Kronik Obstruktif Pulmoner Hastalık, Böbrek Hastalıkları, Karaciğer Hastalıkları, Kadın Atlet Triadı, Organ Transplant Alıcıları, Polimiyelit ve Post-Polio Sendromu, Malnütrisyon, Kilo kaybı, Lipidoz; Gaucher Hastalığı, Skorbüt

Osteoporoz başka bir nedene bağlı olarak gelişmiş ise sekonder osteoporoz adı verilir. Bu nedenler arasında hipogonadizm, hipertiroidizm, kemik metastazları, multiple myelom, ilaç kullanımlarına sekonder (Antikonvulzan kullanımı, oral kortikosteroid kullanımı) alkol bağımlılığı vb. sayılabilir (23). Semptomatik vertebral çökme kırığına sahip kadınların %30 kadarında ve erkeklerin %55 kadarında altta yatan sekonder osteoporoz nedeni mevcuttur. Premenopozal kadında düşük KMY varlığı ve ileriki dönemde kemik kaybını artıracak veya kırığa neden olabilecek medikal durum veya ilaç kullanımı (Çölyak hastalığı, anoreksia nervoza veya diğer malnütrisyon nedenleri, glukokortikoid tedavisi vb) varlığında da osteoporoz tanısı konulabilir (24).

Yeni osteoporoz tanısı alan hasta medikal öykü, fizik muayene, rutin laboratuvar tetkikleri ile araştırılmalıdır (25). Sekonder nedenler açısından semptom sorgusu yapılmalı, kullanılan ilaçlar, beslenme özellikleri, sigara alkol kullanımı, osteoporoz açısından aile hikayesi sorgulanmalıdır. Rutin istenecek laboratuvar tetkikleri arasında tam kan sayımı, geniş metabolik panel, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), tiroid fonksiyon testleri,

parathormon, 25 hidroksikolekalsiferol düzeyi yer alır. Rutin istenen laboratuvar tetkiklerinde patolojik değer saptanan hastalarda veya fizik muayenede sekonder osteoporoz nedenlerinden birinden şüphelenildiğinde ileri laboratuvar araştırma önerilir (25). Bu durumda 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi, serum kortizol düzeyleri, kemik turnover belirteçleri, romatolojik nedenler, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları için ileri araştırma, şüphe varlığında myelom için tetkik ve gerekliyse kemik iliği biyopsisi, premenopozal kadında östrojen, progesteron, FSH (Folikül stimüle edici hormon), LH (Luteinizan hormon) düzeyleri ve erkekte testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyleri bakılması gerekebilir (25).

Sekonder osteoporoz nedenleri arasında yer alan kronik böbrek hastalığında (KBH) osteoporoz %32 oranında bildirilmiştir (26–28). KBH’da vasküler kalsifikasyonda artış, DEXA’da artmış vertebral kemik kaybı ile sonuçlanır (29). Renal osteodistrofi, kullanılan ilaçlar, hipogonadizm, sistemik inflamasyon, asidoz, eşlik eden sistemik hastalıklar bu hastalarda kemik kaybının diğer nedenidir (30). Erişkin tip diabetes mellitus (T1DM) ön planda vertebra dışı kırıklar olmak üzere, tip 2 diabetes mellitusa (T2DM) göre daha yüksek kırık riski içerir (31,32). Diyabetes mellitusta, kemik metabolizması, hücrelerin normal fonksiyonları ve ekstraselüler matriks direk olarak etkilenir (25). T1DM’de azalmış osteoblastik aktivite olur. T1DM, normalden düşük veya normale benzer KMY değerleri varlığında dahi artmış kırık riski ile ilişkilidir (31,33,34). T2DM, KMY değerleri normal veya yüksek bile olsa artmış kemik kaybı ve kırık ile ilişkilidir (31). Hipoparatiroidizm, düşük kemik döngüsü ile gider ve kırık riski değişkendir (35). Primer hiperparatiroidizmde azalmış KMY değerleri görülür. Primer hiperparatiroidizm lumbar bölge başta olmak üzere artmış kırık riski ile ilişkilidir (36). Cushing sendromunda %30-50 (37,38) oranında osteoporoz, %30-70 oranında vertebral fraktür görülür (39). Cushing sendromu aşırı miktarda glukokortikoid üretimi ile karakterizedir ve bu aşırı glukokortikoid üretimi büyüme hormonunun ve gonadal aksın baskılanması, paratiroid hormonun ritmik salınımının etkilenmesi nedenleri ile kemik metabolizmasını negatif yönde etkiler (25). Akromegalide artmış kemik formasyonu olur, artmış kemik yeniden yapılanması ve hastalık kaynaklı

bozulmuş kemik yapısı nedeniyle yüksek vertebral kırık riski mevcuttur (25). Büyüme hormonu eksikliğinde düşük kemik döngülü osteoporoz olur, artmış kırık riski mevcuttur (25). Malabsorbsiyon ve kronik karaciğer hastalıkları osteoporozun iyi bilinen nedenlerindedir, ayrıca kemik kırık riskinin belirlenmesinde kullanılan kırık riski değerlendirme anketinde (Fracture Risk Assessment Tool) (FRAX) risk skorlamasında da yer almaktadırlar (25). Çölyak hastalığına sahip bireylerde %40 oranında osteopeni ve %15 oranında osteoporoz tespit edilmiştir (40). İdiopatik düşük KMY'li hastaların %8 kadarında, asemptomatik olsalar bile pozitif IgA anti-endomisyel antikor pozitifliği tespit edilmiştir. Bu nedenle idiyopatik osteoporozda rutin çölyak taraması yapılması düşünülmelidir (25). İlaç ilişkili osteoporoz nedenlerine bakıldığında glukokortikoidler başı çekmektedir. Uzun dönem glukokortikoid tedavisi altındaki bireylerin %40 kadarı yaşamları boyunca kırıklarla takip edilmektedir (41). Glukokortikoid tedavisinde ilk senede kemik kaybı %20 oranlarına ulaşabilmektedir(42). Glukokortikoid ilişkili kırık riski doz ve zaman bağımlıdır (41).

Tiroid hormonları kemik metabolizmasında önemli bir rol oynar. Hipertiroidizm, subklinik olsa bile, osteoporoz için risk faktörüdür. Hipertiroidizm; artmış kemik döngüsü, azalmış kemik kütlesi ve artmış kırık riski ile ilişkilidir (43,44) Aşikâr hipertiroidizm kemik formasyonunu azaltır (25). T3 'ün osteoblast ve kondrositler üzerindeki direk etkisinin geçerliliği kabul edilmiş olmasına rağmen, T3'ün osteoklastlar üzerindeki etkisi net değildir. Tiroid hormonları osteoklastlar üzerinde direk etkiye sahip olabilirler veya kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkileri osteoblast veya diğer hücre tipleri tarafından aracı ediliyor olabilir (19). Sonuçta tirotoksikozda, hızlanmış kemik döngüsü nedenli net etki kemik kaybı lehinedir.

4. Tiroid Hormon Fizyolojisi ve Kemik Üzerine Etkileri

İnsanda bulunan ana tiroid hormonları tiroksin (T4) ve 3,5,3'-triiodo-L-tironin (T3)'dür (19). Bu hormonların sentezi ve sekresyonları Tiroid Stimulan Hormon (TSH) aksı tarafından düzenlenir, aynı zamanda bu aks negatif olarak

tiroid hormonları ile regüle edilir (45) TSH, tiroid foliküler hücresinin bazolateral membranında eksprese edilen TSH reseptör (TSH-R) üzerinden etki eder (46). Tiroid hormonlarının nükleer genomik etkileri ise T3'ün, tiroid hormon reseptör α (TR α) veya β (TR β) 'yı aktive ettiği yer olan hücre içi nükleer reseptörlere bağlanması ile oluşur (19). T3'ün, T4 ile kıyaslandığında, tiroid reseptörlerine (TR'ne) bağlanma afiniteleri 15 kat daha yüksektir, bu durum T3 'ün aktif tiroid hormonu olarak görülmesini açıklamaktadır. TR, doku spesifik etki gösterirler; farklı dokularda farklı etkileri mevcuttur. TR α 1 beyinde, kahverengi yağ dokusunda, iskelet kaslarında, gastrointestinal sistemde, akciğerde, kalpte bulunur. Genel olarak TR β , özellikle TR β 2, tiroid fonksiyonlarının regülasyonunun olduğu hipotalamus ve hipofiz için önemlidir (47). TR β 2 ayrıca kohlea ve retinada bulunur. TR β 1, tüm dokularda eksprese edilir. TR β 3 daha düşük düzeylerde eksprese edilmektedir fakat karaciğer, böbrek, akciğerde diğer dokulara kıyasla daha fazla sayıda bulunur. TR β 1 ve TR α 1; farklı gen bölgeleri tarafından kodlanır, böylece doku spesifik paternler gösterebilirler. TR β 2, T3 tarafından down-regüle edilirken; T3 hormonu TR α 1'in ekspresyonunu etkilemez (48).

Tiroid hormonlarının periferik birçok dokuda farklı etkileri mevcuttur. Tiroid hormonları, hipermetabolizma sonucu ve artmış ısı üretimini dağıtmak için gerekli olan artmış dolaşımın sağlanabilmesi amacıyla kardiyovasküler sistemde değişikliklere yol açarlar (49). Bunun sonucunda artmış kalp hızı ve artmış atım hacmi görülür. Kardiyak inotropide artış olur. Taşikardi genelde her zaman olur ve artmış sempatik aktivite ve azalmış vagal aktivitenin sonucu ortaya çıkar (50). Azalmış periferik direnç sonucu artmış sistolik basınç ve azalmış diyastolik basınç olur, sonuçta nabız basıncında artma olur (51). Artmış sistolik güç hastada palpasyon olarak hissedilir. Genç hastada kardiyak aritmiler, daha çok supraventriküler taşikardi şeklindedir. Tirotoksikozlu hastaların %2-20'sinde atriyal fibrilasyon görülür ve nedeni açıklanamayan atrial fibrilasyona sahip hastaların %15'i tirotoksiktir (49).

Metabolizma hızında ve vücut ısısında artış sonucu artmış iştah ve sıcak intoleransı olur, fakat vücut ısısı çok nadir yükselir (52). Lipogenez ve lipoliz her ikisi de artar. Tirotoksikozda sempatik sinir sistemi aktivasyonu

bulguları olur (53). Endişe hali, duygusal değişkenlik, hiperkinezi, yorgunluk, kaslarda zayıflık hissi, uykusuzluk tirotoksikozun yaygın sinir sistemi etkileridir. Tirotoksik hastalarda cilt; kutanöz vazodilatasyon ve aşırı terleme sonucunda ılık ve nemlidir. Telenjektazi, palmar eritem, yüzde ve yanaklarda kolay kızarma olur. Saç dökülmesi görülebilir (53).

Tirotoksikozda idrarla artmış kalsiyum ve fosfor atılımı olur. Kemik döngüsünde artış, kemikte demineralizasyon olur. Patolojik fraktürler görülebilir. Yüksek tiroid hormon düzeyleri, hastaların %27'sinde total serum kalsiyum düzeylerinde artış ve %47'sinde iyonize serum kalsiyum düzeylerinde artış yapar (53). Serum alkalen fosfataz ve osteokalsin çoğunlukla yüksektir. Bu bulgular hiperparatiroidizmde görülen bulgulara benzese de serum parathormon düzeyleri düşük-normaldir. Plazma 25-hidroksikolekalsiferol düzeylerinde düşüklük görülür, bu azalmış intestinal kalsiyum absorpsiyonuna neden olur (53). Tirotoksikozun böbrek üzerine, orta poliürik etki dışında belirgin bir etkisi olmaz. Tiroid hormonlarının üreme sistemi üzerine etkileri mevcuttur. Tirotoksik hastalarda intermenstural sürede uzama veya kısaltmalar görülebilir, mensturasyonda azalma veya kesilme olabilir (53) .

Nükleer T3 reseptörünün, osteoblastik hücrelerde(54) ve osteoklastlarda bulunduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (55). Ayrıca T3'ün doğrudan osteoklastik aktivitenin potent uyarıcısı IL-6 üzerinden kemik rezorpsiyonunu uyardığı gösterilmiştir. T3 tarafından uyarılan interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), prostoglandin E2 (PGE2) ve diğer sitokinler osteoklastojenezde rol alırlar (56,57). T3 ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve onun regülatuar bağlayıcı proteinlerinin (IGF1BP-2 ve -4) sentezini stimüle eder. T3; osteokalsin, tip 1 kollajen, alkalen fosfotaz ve MMP13 (matris metalloproteinaz 13), gelatinaz B (MMP9) ve doku inhibitör MMP sentezinde rol alır (58,59). T3 osteoblastik paratiroid hormon cevabını PTHrPR (paratiroid hormon ilişkili peptid reseptörü) sentezini düzenleyerek etkiler, osteoblast farklılaşmasını ve apoptozisini artırır ve nükleer faktör-kB ligant (RANKL) sentezini artırır (60). Tüm bunlar T3 'ün osteoblastik aktiviteyi büyüme faktörleri ve sitokinler üzerinden direk ve indirek olarak birçok

mekanizma ile artırdığına işaret eder. Tersine, osteoklastlar T3 'e yanıt olarak osteoblastlar varlığında kemik rezorpsiyonu yapabilirler, bu durum osteoblastların T3'ün ana hedef hücreleri olduğunu ve osteoblastların kemik turnoverını yönetme işlerini T3 yanıtı ile düzenlediğini göstermektedir. Dolayısıyla T3 'ün osteoklastik kemik rezorpsiyon aktivitelerinin bir kısmı, indirekt olarak IL-6, prostoglandinler ve RANKL ile düzenlenmektedir(61).

Tirotoksikozlu hastalarda frajil kırık riskinin arttığı, özellikle tirotoksikoz süresi uzadıkça kemik mineral yoğunluğundaki azalmanın arttığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (61). Tirotoksikoz, kalsiyumun azalmış intestinal absorpsiyonu ve artmış renal ve fekal kaybı nedeniyle negatif kalsiyum dengesi ile ilişkilidir. Tirotoksikozda kemikte yeniden yapılanma sıklığı, kemik rezorpsiyonu ve formasyonu artar. Rezorpsiyon süresi korunurken formasyon süresi 2/3 oranında azalır (34). Osteoklast ve osteoblast aktiviteleri arasındaki bu farklılık her döngü başına %10 mineralize kemik kaybı ile sonuçlanır (34). Bazı çalışmalarda hipertiroidi hastalarında KMY'deki azalma %12-20 bulunurken, KMY değerlerinde tirotoksik hastalar ve ötiroidik hastalar arasında farklılık tespit edilmeyen çalışmalarda vardır (62). Vestergaard tarafından 25 çalışmanın derlendiği metaanalizde KMY değerlerinde, tedavi edilmemiş hipertiroidi hastalarında düşme olduğu gösterilmiş, yaşla da birlikte artan artmış kalça fraktür riskinden bahsedilmiştir (63).

Tirotoksikozda hızlanmış yeniden yapılanma döngüsü sonucu kemiklerden sistemik dolaşıma artmış kalsiyum salınımı olur (64). Serumda artmış düzeylerdeki kalsiyum, parathormon salınımını azaltır; bunun sonucunda artmış idrar kalsiyum kaybı ve negatif kalsiyum dengesi oluşur. Düşük parathormon düzeyleri nedeniyle, vitamin D 'nin aktif metaboliti olan 1,25 dihidroksikolekalsiferole dönüşümü azalır, bunun sonucunda da azalmış gastrointestinal kalsiyum emilimi ve fekal kalsiyum kaybı görülür (63).

5. Kemik Döngüsü Belirteçleri ve Osteoporozdaki Yeri

Kemik metabolik olarak aktiftir ve kişinin hayatı boyunca sürekli onarım ve yeniden yapılanma aşamalarından geçer (23). Kemik turnover belirteçleri

kanda veya idrarda ölçülebilir. Kemik turnover belirteçleri (KTB) iskelet metabolizmasını kontrol etmez ve hastalık spesifik değildirler, altta yatan mekanizmadan bağımsız tüm iskelet sistemi ile ilgili bilgi verirler (23). Bazı belirteçler hem yapım hem yıkımı gösterirler (23). Kemik formasyon belirteçleri aktif osteoblastların ürünleridir. Serum veya plazmada ölçülebilen en yaygın kullanılan kemik formasyon belirteçleri arasında kemik spesifik alkalen fosfataz, osteokalsin ve tip 1 kollajenin karboksi ve amino terminal propeptidleri (PICP, PINP) yer alır(23).

Osteokalsin kemikte kollajen yapıda olmayan en yaygın bulunan proteindir (77). Osteoid sentezi sırasında osteoblastlardan salınır. Yeni sentezlenen osteokalsin büyük oranda ekstraselüler kemik matriksinde bulunur, ancak küçük oranlarda dolaşıma salınır (65). Bu durum kemik formasyon belirteci olarak kullanılmasına olanak verir. Osteokalsin, alkalen fosfotaz kemik izoenzimi ve tip 1 kollajen ile kıyaslandığında osteoblastik aktivitenin geç bir belirtecidir. Serumdaki seviyelerinin kemik formasyon hızıyla iyi bir korelasyon gösterdiği düşünülür (79,80). Osteokalsin, diğer kemik yıkım belirteçleri gibi sirkadyen bir ritm gösterir (Sabah 04.00'de pik düzeylere ulaşır) (84). Dolaşımdaki düzeyleri besin alımı vb. nedenlerden etkilenmez, bu nedenle örnek alımından önce aç kalmayı gerektirmez (84). Eliminasyonu böbrekler tarafından olur (65).

Kollajenin yıkım ürünleri olan tip1 kollajenin N-aminoterminal telopeptidi (NTX), tip1 kollajenin karboksi-terminal telopeptidi (CTX), klinik olarak en kullanışlı kemik rezorpsiyon belirteçleri arasında gösterilebilir (65,66). Bahsedilen bu belirteçlerden idrarda NTX ölçümü, klinikte en yaygın kullanılan belirteçlerdendir (65). NTX ölçümleri için kullanılan birimler, üretici firmanın kalibratörlerine bağlı olarak, mmol kreatinin başına “bone collagen equivalents” (Kemik kollajen eşdeğeri) olarak ifade edilir (nmol BCE/mmol Kreatinin) (65). İdrar NTX diyet alımından pek etkilenmez, az da olsa diürenal varyasyon (%20) gösterir, standart örnekleme yapılması önemlidir (67). Referans aralığı yaş ve cinsiyet spesifik olmalıdır. İdrar NTX atılımının postmenopozal kadınlarda kırık riskini tahmin etmede diğer kemik rezorpsiyon belirteçleri kadar iyi olduğunu gösteren çalışmalar vardır (68). Öte yandan

alkalen fosfataz kemik formasyonu belirteci olarak kullanılsa da spesifik değildir, osteokalsin ve alkalen fosfatazın kemik izoenzimi ile kıyaslandığında kemik formasyonunu göstermede daha düşük performansa sahiptir (65).

Diğer kemik rezorpsiyon belirteçleri; serum NTX, idrar CTX serum α -CTX, deoksidridolin/piridolin ve tartarat-rezistan asit fosfataz (TRAP)'dır. Bu belirteçler kemik rezorpsiyonun belirteçleri arasında yukarıda sayılan belirteçlerle kıyaslanınca pratikte daha az kullanılmaktadır (65). Eski yıllarda total idrar hidroksiprolin ve total alkalen fosfataz aktivitesi veya ALP fraksiyonu kemik turnover belirteçleri olarak kullanılan yöntemlerdi. Daha düşük performans karakteristiklerine sahip iken daha kompleks ve pahalı analiz yöntemine sahip olması, kemik için spesifik olmaması, gıda alımından etkilenmesi nedeni ile günümüzde idrar hidroksiprolin daha az kullanılmaktadır (68).

Çalışmanın Amacı:

Çalışmamızda tirotoksik hastalarda kemik döngüsü göstergesi olan serum osteokalsin ve alkalen fosfataz kemik izoenzimi düzeyi ile günlük idrarda NTX atılımını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı planladık. Ayrıca kemik döngüsü parametreleri ile eşzamanlı olarak tiroid fonksiyon testlerini ve kemik metabolizması ile ilgili olarak serum kalsiyum, fosfor, parathormon, aktif D vitamini seviyelerini ve idrarla günlük kalsiyum ve fosfor atılımlarını ölçtük. Hastalar ötiroidik hale geldikleri dönemde kemik yapım ve yıkımı ile ilişkili tüm laboratuvar parametrelerini tekrar değerlendirdik. Bu dönemde tiroid fonksiyon testleri ile birlikte kemik metabolizması göstergesi olan biyokimyasal parametreleri de değerlendirerek tirotoksik hastalarda görülen kemik döngüsü artışının hangi fizyopatolojik mekanizmalar ile oluştuğunu, hangi tirotoksik hastalarda daha fazla olduğunu ve ötiroidi sağlandığında ne oranda geri dönüşünün olduğunu saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışmanın Dizaynı ve Hasta Seçimi

Çalışma protokolü hazırlandıktan sonra Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kuruluna sunuldu ve 3 Mart 2021 tarih, 2021-5/29 nolu karar ile etik onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Çalışma, süresince Helsinki İnsan Hakları Bildirgesi kararları ve Hasta Hakları Yönetmeliği kuralları gözetilerek yürütüldü. 1,25-Dihidroksi vitamin D3 ve ALP kemik izoenzimi tetkikleri için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilimdalı'ndan hizmet alımı yapıldı. Üniversitemiz laboratuvarında çalışılmaması nedeni ile 24 saatlik idrarda cross-linked N telopeptid tip 1 kollajen (NTX) için kit alımı yapıldı.

Hastalardan aldığımız kan ve idrar örnekleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Bölümü öğretim üyelerimizin belirlediği standart ve koşullarda saklanıp, bu örneklerden 1,25 dihidroksi kolekalsiferol, ALP kemik izoenzimi ile 24 saatlik idrarda NTX toplu olarak Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya bölümü laboratuvarlarında çalışıldı. Çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından desteklenmiştir. Ayrıca hastaların Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğindeki tedavilerinin izlemleri sırasında elde edilen laboratuvar sonuçları çalışmamızda veri olarak kullanıldı. Çalışmamızda kullandığımız diğer parametreler Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nin elektronik hasta kayıt ortamından elde edildi.

Çalışmamız tirotoksik hastaların sağlıklı kişilerle ve ayrıca tirotoksik ve ötiroidik dönemdeki çeşitli parametrelerinin kıyaslandığı kesitsel/prospektif bir araştırmadır. Tirotoksikoz tanısı ile izleme alınan hastalar ele alınmış ve kemik metabolizması ile ilgili parametreler sağlıklı kontrol grubu ile ve hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ile karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların tiroid hormon seviyeleri ile kemik yıkım parametresi olan idrar osteokalsin düzeyi arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. Yaş ve beden kitle indeksleri

benzer sağlıklı kişilerden oluşturulan kontrol gurubu ile tirotoksikoz olgularının kemik metabolizması parametreleri ve kemik mineral yoğunluk ölçümleri karşılaştırıldı.

2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya tirotoksikoz tanısı laboratuvar bulguları ile kesinleşmiş olgular alındı. Serum TSH seviyesi baskılı olan ancak tiroid hormon seviyesi normal referans aralığının üzerine çıkmamış subklinik tirotoksikoz olguları çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda verilmiştir:

- 18 yaş üstü ve 70 yaş altında olmak,
- Kemik metabolizmasına etki edebilecek uzun süreli başka bir metabolik hastalığı veya ilaç kullanım öyküsü olmamak,
- Osteoporoz, Paget hastalığı, kemik metastazı gibi kemik metabolizmasına doğrudan etki eden hastalığa sahip olmamak,
- Tirotoksikozun toksik multinodüler guatr, toksik adenom, Graves hastalığından kaynaklanması, diğer tirotoksikoz nedenlerine (amiadorona bağlı tirotoksikoz, subakut tiroidit vb.) sahip olunulmaması,
- Gebelik, malignite öyküsü, organ yetmezliği tanısı olmaması; organ nakil alıcısı olmamak ve aktif immünsupresif tedavi altında olmamak

Tirotoksikoz tanısı için serum sT4, sT4 ve TSH seviyeleri kullanıldı. Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi laboratuvarlarının referans aralıkları olan sT4 için 1,48 ng/L, sT3 için 3,71 ng/dL üst sınır olarak; TSH için 0,35 mU/L alt sınır olarak alındı. Tirotoksikoz klinik bulguları olan bir kişide TSH düzeyinin baskılı olması ve serbest tiroid hormonu seviyelerinden herhangi birinin normal seviyenin üzerinde olması aşıkâr tirotoksikoz tanısı için yeterli olarak kabul edildi. Tirotoksikoz tanısı

konulduktan sonra hastalarda etiyolojik tanıya yönelik araştırma yapıldı. TSH reseptör antikor (TRAb) düzeyi yüksek (>1.5 IU/L) bulunan hastalar Graves etiyolojik tanısı ile izleme alındı. TRAb negatif hastalarda tiroid sintigrafisi ile ayırıcı tanı sağlandı. Tiroid sintigrafisinde diffüz aktivasyon gözlenen olgular Graves hastalığı, tek odakta aktivasyon görülenler toksik adenom, çok sayıda odakta aktivasyon gözlenenler toksik multinodüler guatr tanısı ile izleme alındılar. Graves hastalığı, toksik adenom ve toksik multinodüler guatr dışında etyolojik tanılı tirotoksikoz olguları çalışmaya dahil edilmedi.

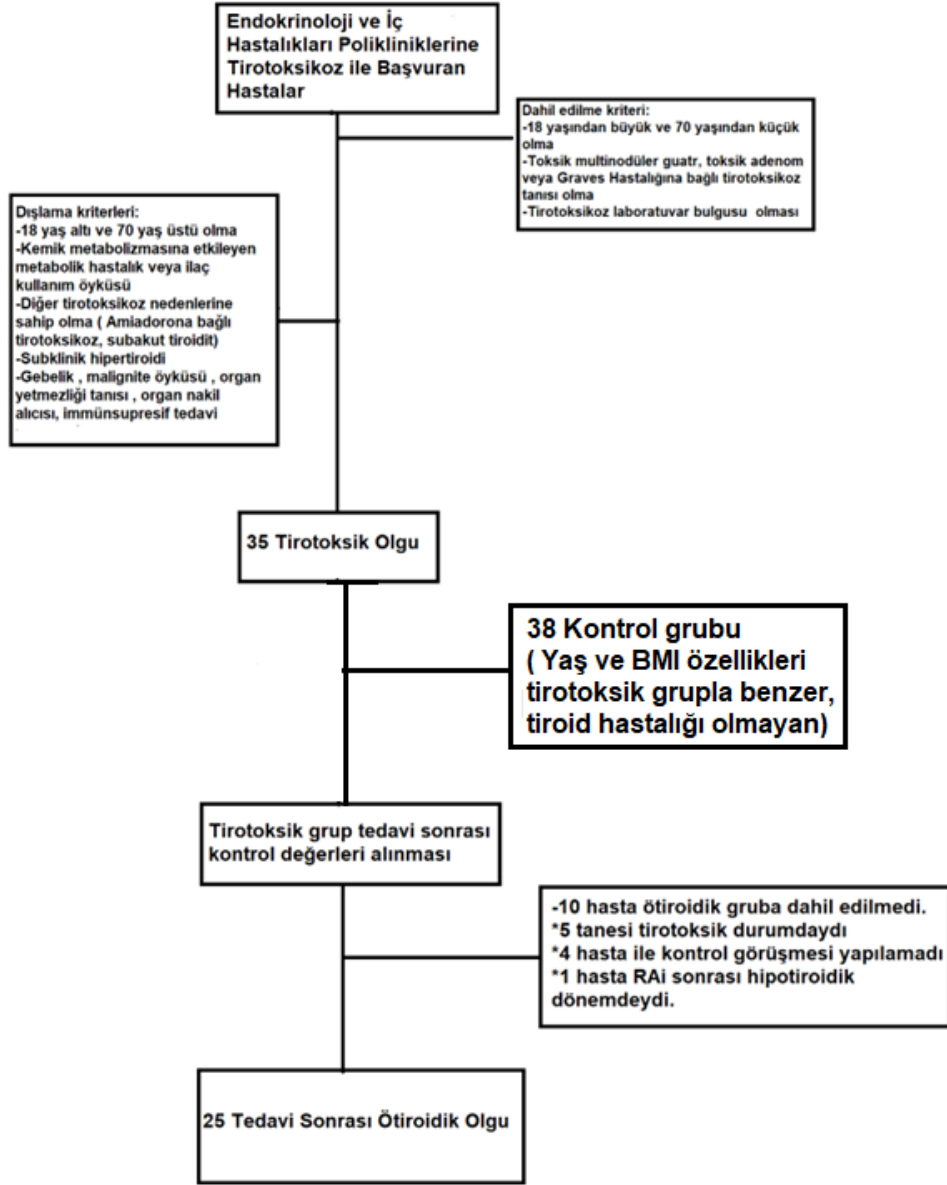
Bursa Uludağ Üniversitesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran hastalar arasında klinik bulguları ve laboratuvar bulguları ile tanısı kesinleştirilmiş 35 tirotoksikoz olgusu, olurları alınarak çalışmaya dahil edildi. Tirotoksikozun etyolojisi araştırıldığında olguların 30 (%85,7) tanesinde Graves hastalığı, 3 (%8,6) tanesinde toksik multinodüler guatr ve 2 (%5,7) tanesinde toksik adenom tanıları kondu. Graves tanısı konulan hastaların 28'inde (%93,33) TRAb pozitif, geri kalan 2'sinde (%6,66) ise TRAb negatif idi. Hasta ve kontrol grupları; yaş, cins, tartı, vücut kitle indeksi (BMI), menopozdaki birey sayıları gibi özellikler açısından benzer bulundu (Şekil-1).

Tirotoksikoz tanısı konulan hastaların bazıları yeni tanı konmuş hiçbir medikal tedavi almayan hastalar iken, bazıları ise polikliniğimize başvuruları öncesinde başka merkezler tarafından medikal tedavi başlanmış ancak henüz ötiroidi sağlanmamış tirotoksikozlu hastalardı. Merkezimize başvurduğunda tirotoksikoz evresinde olan hastalara tedavi başlanmadan veya kullanmakta olduğu dozlarda değişiklik yapılmadan çalışma için kan ve idrar örnekleri alındı. Hastaların tamamı başlangıçta antitiroid ilaçlar ile medikal olarak tedavi edildi. Antitiroid ilaç olarak bir hastada tirotoksikoz kliniğinin şiddetli olması nedeni ile propiltiourasil tercih edilirken, diğer olguların tamamında metimazol kullanıldı. Tirotoksikoz kliniği belirgin 28 (% 80) hastada tedavinin erken dönemlerinde taşikardileri nedeni ile betabloker ilaç verilmesi gerekli oldu.

Çalışmamızda hastaların kullandıkları antitiroid ilaç dozları ve kullanım süreleri çok farklı olmakla birlikte hastaların büyük çoğunluğunda antitiroid ilaçlar ile ötiroidi sağlandı. Remisyona girmeyeceği öngörüldüğü için Graves

tanısı ile izlenen hastalardan 4'üne (%11,4) radyoaktif iyot tedavisi verildi. İzleme alınan hastalardan 4'üne (%11,4) baskı bulgusunun olması, karaciğer enzim yüksekliğinin saptanması, yüksek doz antitiroid ilaç tedavis ile ötiroidi sağlanamaması gibi nedenlerle tiroidektomi uygulandı.

Hastaların Bursa Uludağ Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğindeki izlemleri sırasında ötiroidi sağlandığında hastalardan tekrar kan ve idrar örnekleri toplandı. Çalışma süresi içerisinde hastalardan beşinde ötiroidi sağlanamadığı için ve beş hasta kontrollerine hastanemizde devam etmediği için toplam 10 hastanın tedavi sonrası ötiroidi verileri elde edilemedi. Tedavi öncesi 35 tirotoksik hastanın verisi mevcut iken tedavi sonrası 25 hastanın verisi kullanılabilir.



Şekil-1: Hasta seçimi akış şeması

3. Biyokimyasal Analizler

Tiroid fonksiyon testleri değerlendirilirken serbest T3(sT3), serbest T4(sT4), TSH kullanıldı. sT3, sT4, TSH ölçümleri Kemilüminesans

İmmünoassay; Kemilüminesan Mikropartikül İmmünolojik Test (CMIA)(Abbott Architect Plus i2000 İmmunoassay Analyzer) ile yapıldı. TRAb ise Kemilüminesans immunoassay (CLIA) (MAGLUMI) yöntemi ile çalışıldı. Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfotaz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), kalsiyum, fosfor, parathormon (PTH), üre, kreatinin düzeyleri spektrofotometrik yöntem (Abbott Architect c-16000 Clinical Chemistry Analyzer) ile ölçüldü. Tam kan sayımı ölçümleri çok açılı polarize saçılım seperasyonu (MAPPS) ve spektrofotometrik yöntem (CELL-DYN Ruby Hematology Analyzer / Abbott Alinity Hq Hematology Analyzer) ile ölçüldü. 25 hidroksi kolekalsiferol düzeyleri ölçümünde Kemilüminesans İmmünoassay; Kemilüminesan Mikropartikül İmmünolojik Test (CMIA)(Abbott Architect Plus i2000 İmmunoassay Analyzer) yönteminden yararlandı. 1,25 dihidroksi kolekalsiferol düzeyi ELISA (ALISE) yöntemi, ALP kemik izoenzimi ölçümü için kemiluminesans (Access) yöntemi, Osteokalsin için CMIA (Immulate 2000) yöntemi kullanıldı.

Kemik dansitometresi ölçümlerinde Dual Enerji X-ray Absorptiometre (DEXA) (Horizon Wi) yöntemi kullanıldı.

24 saatlik idrarda kalsiyum, fosfor ve kreatinin analizleri için spektrofotometrik yöntem (Abbott Architect c-16000 Clinical Chemistry Analyzer) kullanıldı. 24 saatlik idrarda cross-linked N telopeptid tip 1 kollajen (NTX) ölçümü hastanemizde çalışılmadığı için dış merkezden kit alımı yapıldı. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Bioassay Technology Laboratory) yöntemi kullanıldı.

Çalışmada kullanılan testlerin referans aralıkları eklenmiştir (Ek-1).

4. İstatistiksel Yöntem

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. İki bağımsız grup karşılaştırmalarında veriler normal dağıldığı durumda t testi, veriler normal dağılmadığı durumda ise Mann Whitney U testi uygulandı. İki bağımlı grup karşılaştırmalarında ise veriler normal dağıldığı durumda bağımlı gruplar t testi, veriler normal dağılmadığı durumda ise Wilcoxon testi kullanıldı. Betimleyici istatistikler olarak veriler normal dağıldığı durumda ortalama±standart sapma, veriler normal dağılmadığı durumda ise medyan (minimum: maksimum) değerleri verildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında ise Ki-kare testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ise n (%) ile ifade edildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman sıra korelasyon katsayıları ve Pearson korelasyon katsayıları incelendi. Regresyon analizleri ise Multiple Lineer Regresyon Analizi Backward yöntemiyle analiz edildi. Verilerin normal dağılması durumunda error bar grafikleriyle ve normal dağılmaması durumunda ise box-plot grafikleri ile veriler görsel olarak özetlendi. İki değişkene ilişkin verilerin dağılımı ise scatter-plot grafiği ile özetlendi. İstatistiksel analizler SPSS v22.0 programı ile yapıldı. İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $\alpha=0.05$ alındı.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil ettiğimiz tirotoksikozlu 35 hastanın 22 si (%63) kadın, 13 ü (%37) erkek ve yaş ortalamaları medyan 40 (19-70) yıl idi. Tirotoksikozlu hasta grubundaki 6 (%17) hasta postmenopozal kadın ve geri kalan 29 (%83) hasta erkek veya premenopozal yaş dönemindeki kadın hastadan oluşmuştu. Kontrol grubundaki toplam 38 gönüllünün ortalama yaşları medyan 35 (23-70) yıl ve 29'u (%76) kadın, 9 u (%24) erkek idi. Kontrol grubunda postmenopozal dönemde 4 (%11) kadın vardı. Tablo-3'de hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri verilmiştir.

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, kadın-erkek oranı, boy, kilo, BMI, menopozda olan kadın sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubunda tirotoksikoza eşlik eden komorbiditeler açısından incelendiğinde 6 (%17,1) hastada hipertansiyon ve 5 (%14,3) hastada diyabetes mellitus saptandı. Tirotoksikozlu hastaların ikisinde (%5,71) koroner arter hastalığı (KAH) ve birer hastada olmak üzere Addison hastalığı, aplastik anemi, esansiyel trombositoz, vitiligo ve astım eşlik eden komorbidiler idi. Geri kalan 19 (%54,28) hastanın bilinen herhangi bir komorbiditesi yoktu. Kontrol grubunun tamamı sağlıklı kişiler arasından seçilmiş idi.

Tablo-3: Hastalar ile kontrol grubunun demografik özellikleri

	Kontrol	Hasta	P
n	38	35	
K/E	29/9 (76,3)	22/13 (62,9)	0,211
Yaş, (yıl)	35 (23-70)	40 (19-70)	0,325
BMI (kg/m2)	24,4 (17,7-38,7)	23,6 (16,5-42,3)	0,604
Menopoz	4 (10,5)	6 (17,1)	0,505
DM	0	5 (14,3)	0,022
HT	2 (5,3)	4 (17,1)	

*: n (%), **Medyan (Min-Max), ***BMI; vücut kitle indeksi,)

Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında tirotoksikozlu hastaların tiroid hormon düzeyleri beklenildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo-4). Tüm hastaların serum TSH seviyesi ölçülemeyecek düzeyde baskılı ve serum serbest T4 ve T3 seviyeleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek idi. Hasta grubunun tedavi sonrası tiroid fonksiyon testleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı farklılığın kaybolduğu görüldü. Sadece TRAb seviyesi hem tedavi öncesi, hem de tedavi sonrası dönemde kontrol grubundan daha yüksek idi.

Karaciğer fonksiyon testleri olarak hastaların serum AST, ALT, ALP ve GGT değerleri kontrol grubunun serum seviyeleri ile karşılaştırıldığında tirotoksikoz tanısı konduğu anda her parametrenin kontrol grubundan daha yüksek olduğu, tedavi sonrasında ise aralarındaki anlamlı farklılığın kaybolduğu görüldü (Tablo-4). Böbrek fonksiyonları açısından tedavi öncesi ve sonrasında hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Tablo-4: Hastaların ve kontrol gurubunun genel laboratuar sonuçları

	Kontrol (K) (n:38)	TÖ (n:35)	TS (n:25)	p (K/TÖ)	p (K/TS)	P (TÖ/TS)
Üre (mg/dL)	23,9±7	25,6±8	24,6±5,6	0,343	0,678	0,447
Kreatinin (mg/dL)	0,7±0,1	0,6±0,1	0,7±0,1	0,123	0,461	0,002
AST (u/L)	17,3±5,4	24,3±12,6	20,8±16,8	0,004	0,239	0,222
ALT (u/L)	15,6±8,3	33,8±26	25,5±45,8	<0,001	0,194	0,274
ALP (u/L)	65,6±17,4	87,7±36,9	81±37,4	0,008	0,086	0,818
GGT (u/L)	18,4±8,3	32,1±27	30,4±34,9	0,026	0,136	0,044
TSH (mU/L)	1,9±1	0,01±0	1,7±1,3	<0,001	0,657	<0,001
sT4 (ng/dL)	1±0,1	2,2±0,6	1±1,2	<0,001	0,203	<0,001
sT3 (ng/L)	3±0,4	9,8±4,9	2,9±0,4	<0,001	0,508	<0,001
TRAb (IU/L)	0,7±0,5	9,4±11,3	4,5±6,9	<0,001	0,011	0,270

TÖ: Tedavi öncesi, TS : Tedavi sonrası

Kemik metabolizmasını değerlendirmek için serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ölçümleri yanında kemik spesifik alkalen fosfataz ölçümü yapıldı. Serum albümin ölçümü yapılarak düzeltilmiş serum kalsiyum seviyesi hesaplandı (Tablo-5). Hastaların tedavi öncesi serum seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum kalsiyum seviyesinin farklı olmadığı ancak düzeltilmiş kalsiyum ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklı olduğu görüldü. Serum alkalen fosfataz seviyesinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu, kemik spesifik alkalen fosfataz seviyesindeki farklılığın ise istatistiksel olarak daha belirgin olduğu görüldü ($p=0.008$, $p=0.004$). Kontrol grubunun serum seviyeleri tirotoksik hastalarının tedavi sonrası seviyeleri ile karşılaştırıldığında ise kemik metabolizması ile ilgili yukarıda bahsedilen parametrelerde istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.

Çalışmamızda ayrıca kemik metabolizması üzerinde etkinliği kanıtlanmış hormonlar olan PTH, 25 hidroksikolekalsiferol ve 1,25 dihidroksi kolekalsiferol ölçümleri yapıldı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum PTH

seviyeleri kontrol grubunun serum seviyesinden farklı bulunmadı. Serum D vitamini seviyeleri incelendiğinde ise 25 hidrokolekalsiferol seviyesi hasta grubunda tirotoksik dönemde yüksek, ancak aktif D vitamini olan 1,25 dihidrokolekalsiferol seviyesi kontrol grubunda daha yüksek bulundu. Tedavi sonrası dönemde de 25 hidrokolekalsiferol seviyesi hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek olarak devam ederken, 1,25 dihidrokolekalsiferol seviyeleri gruplar arasında benzer bulundu.

Kemik döngüsünün önemli göstergesi olarak kullanılan, kemik yapım belirteçlerinden olan serum osteokalsin seviyesi hastaların hem tirotoksik ve ötiroidik dönemlerinde hem de kontrol grubunda ölçüldü. Serum osteokalsin düzeyi hastaların tirotoksik döneminde kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların tedavi öncesi serum osteokalsin düzeyleri tedavi sonrası değerler ile karşılaştırıldığında osteokalsin düzeyinin sağlıklı kontrol grubu seviyesine indiği görüldü. Tirotoksik hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum osteokalsin düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası serum osteokalsin seviyesindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo-5: Hastaların ve kontrol grubunun kemik metabolizması ile ilgili laboratuvar sonuçları

	Kontrol (n:38)	TÖ (n:35)	TS (n:25)	p (K/TÖ)	p (K/TS)	p (TÖ/TS)
Ca (mg/dL)	9,4±0,4	9,5±0,5	9,5±0,3	0,297	0,335	0,703
Düzeltilmiş Ca (mg/dL)	8,9±0,3	9,3±0,5	9,0±0,3	<0,001	0,136	0,001
P (mg/dL)	3,7±0,5	3,9±0,8	3,5±0,6	0,173	0,231	0,006
ALP (u/L)	65,6±17,4	87,7±36,9	85,3±41,3	0,008	0,086	0,818
Kemik ALP (µg/L)	11,6±8,5	18,7±11,4	19±18,5	0,004	0,081	0,771
PTH (ng/L)	61,8±21,6	52,9±23,1	70,6±32,5	0,096	0,202	0,041
25-OH D₃ (µg/L)	14,6±7,5	22,6±15,2	22,6±14,3	0,006	0,014	0,910
1,25-(OH)₂ D3 (pmol/L)	80,1±48,3	49,2±36	96±56,6	0,003	0,249	<0,001
Osteokalsin (µg/L)	2,7±1	3,5±2,4	2,7±1,5	0,088	0,994	0,032

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

Hastaların kemik metabolizması ile ilgili idrar parametreleri (Tablo-6) gösterilmiştir. Tirotoksik dönemde kalsiyum itrahının kontrol grubuna göre anlamlı olmayacak düzeyde artmış olduğu, ötiroidik dönemde sağlıklı kontrol grubuna yakın seviyeye gerilediği görüldü. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İdrar total kalsiyum atılımı anlamlı farklı bulunmasa da idrar kalsiyum atılımını kreatinin atılımına oranladığımızda tirotoksik dönemde kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu, tedavi sonrasında bu oranın kontrol grubuna yakın hale geldiği görüldü. Hastaların tubuler kalsiyum reabsorbsiyon oranları hesaplandığında kontrol grubu ile farklı olmadığı, tedavi öncesi ve sonrası değerlerin anlamlı farklılık göstermediği gözlemlendi. İdrar fosfor atılımı ise tirotoksik dönemde hasta

grubundan anlamlı seviyede daha yüksek seviyede idi. Tedavi sonrasında kontrol grubuna yakın seviyelere gerilediği görüldü.

Kemik rezorbsiyonun belirteci olarak kullanılan Tip 1 kollajen N telopeptid seviyesi tirotoksik hastalarda 109,0 nmol/gün iken kontrol grubunda 96,3 nmol/gün saptandı (Tablo-6). Aralarındaki fark anlamlı değil idi. Tedavi sonrası ötiroidik dönemde ise hastaların 24 saatlik idrar tip 1 kollajen N telopeptid atılımının kontrol grubunun ortalama seviyesinin de altında, 74,6 nmol/gün'e indiği görüldü. Tedavi sonrası NTX atılımının, istatistiksel olarak tirotoksik dönemdeki atılımdan anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Tedavi sonrası NTX atılımı ile kontrol grubunun NTX atılımı arasındaki fark anlamlı bulunmadı.

Tablo-6: Hastaların ve kontrol grubunun kalsiyum metabolizması ile ilgili günlük idrar atımları ile ilgili laboratuvar sonuçları

24 saat idrar	Kontrol (K) (n:38)	TÖ (n:35)	TS (n:25)	p (K/TÖ)	p (K/TS)	P (TÖ/TS)
Kalsiyum (mg)	143,4±78,7	183±107	131±72	0,092	0,559	0,066
Fosfor (mg)	633±275	827±330	616,5±230,1	0,012	0,810	0,026
Kreatinin (mg)	1126±457	1031±427	1042,5±397,4	0,390	0,488	0,029
Ca/Kr	0,13±0,06	0,19±0,12	0,16±0,14	0,008	0,394	0,155
TRca (%)	99,0±0,4	98,8±0,8	98,9±0,8	0,080	0,427	0,295
NTX (nmol)	96,3±52,6	109,0±64,1	74,6±54,3	0,440	0,181	0,010

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, Ca/Kr: 24 saatlik idrarda ölçülen kalsiyumun kreatinine oranı, TRca: 24 saatlik idrarda bakılan tübüler kalsiyum reabsorbsiyonu (%), NTX: Tip1 kollajenin aminoterminal telopeptidi)

Tirotoksikozun kemik metabolizmasına olan etkisini gösterebilmek için kemik döngüsü göstergeleri olan serum ve idrar parametreleri ile tiroid hormon düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığını araştırdık (Tablo-7). Osteoblast aktivitesinin göstergelerinden olan osteokalsinin serum düzeyi ile serbest tiroid hormon seviyeleri arasında yaptığımız korelasyon analizinde hem serbest T4 hem de serbest T3 düzeyi arasında korelasyon bulamadık. Kemik dokusunun yıkım göstergesi olarak çalışmamızda kullandığımız 24 saatlik idrarda NTX atılımı ile tiroid hormon düzeyleri arasında da korelasyon saptayamadık.

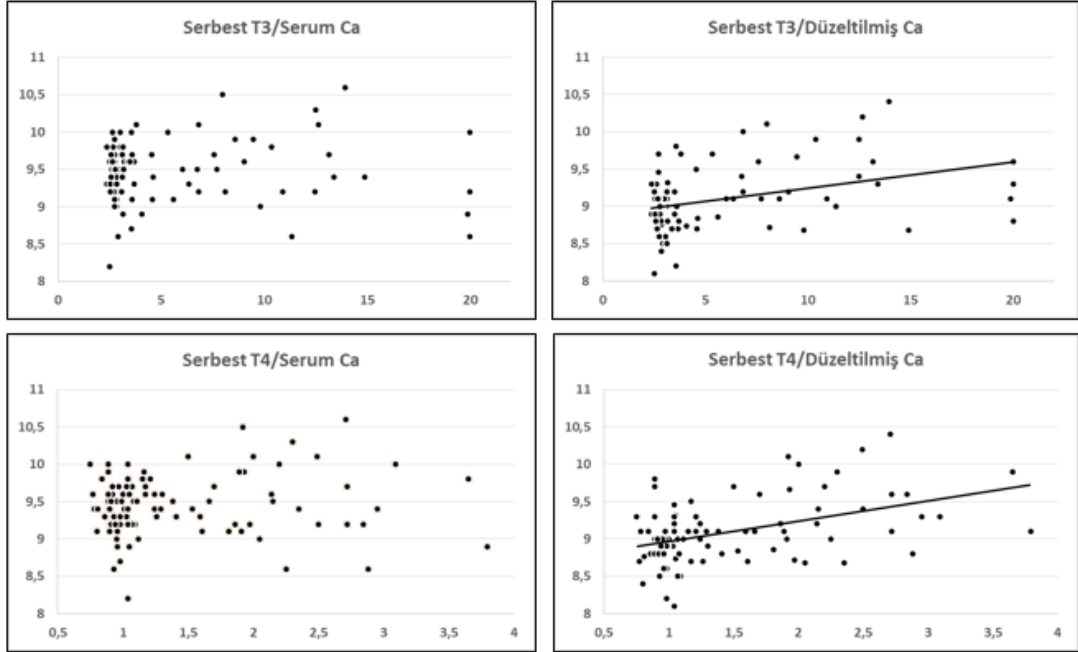
Tablo-7: Olguların (tirotoksik ve kontrol grubu) sT3 ve sT4 değerleri ile serum kemik turnover parametreleri arasındaki korelasyonlar

	Serbest T3 (N:73)		Serbest T4 (N:73)	
	r	p	r	p
Ca (mg/dL)	0,074	0,535	0,096	0,418
Düzeltilmiş Ca (mg/dL)	0,370	0,001	0,442	<0,001
P (mg/dL)	0,143	0,226	0,223	0,058
ALP (u/L)	0,342	0,006	0,242	0,056
Kemik ALP (µg/L)	0,334	0,004	0,230	0,050
Osteokalsin (µg/L)	0,067	0,576	0,168	0,158
24 s idrar Ca (mg/gün)	0,223	0,072	0,078	0,535
24 s idrar P (mg/gün)	0,351	0,004	0,264	0,032
24 s idrar NTX (nmol/L)	0,223	0,101	0,239	0,079

NTX: Tip1 kollajenin aminoterminal telopeptidi

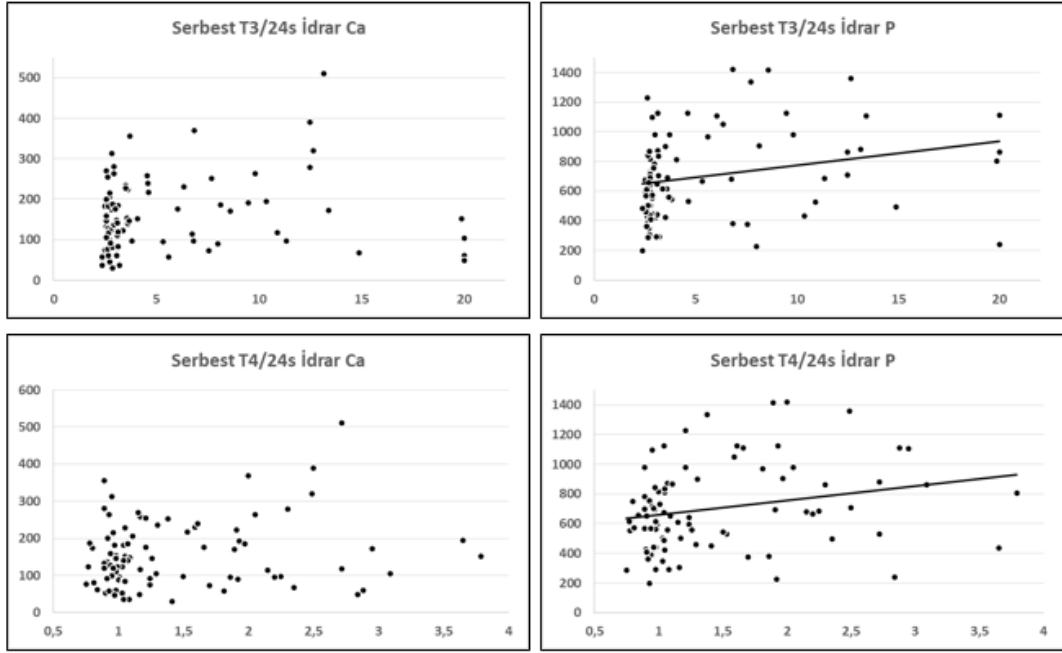
Serum tiroid hormonu düzeyleri ile en belirgin korelasyonu serum düzeltilmiş kalsiyum seviyesinde saptadık (Şekil-2). Ölçülen kalsiyum seviyesinde de serum tiroid hormon düzeyleri arasında düşük oranda korelasyon olsa da düzeltilmiş kalsiyum seviyesi ile korelasyon hem serbest T3 hem de serbest T4 düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha

anlamli idi. Buna karşın 24 saatlik idrar kalsiyum atılmalarında serum tiroid hormonu düzeyleri ile arasında korelasyon gözlenmedi.



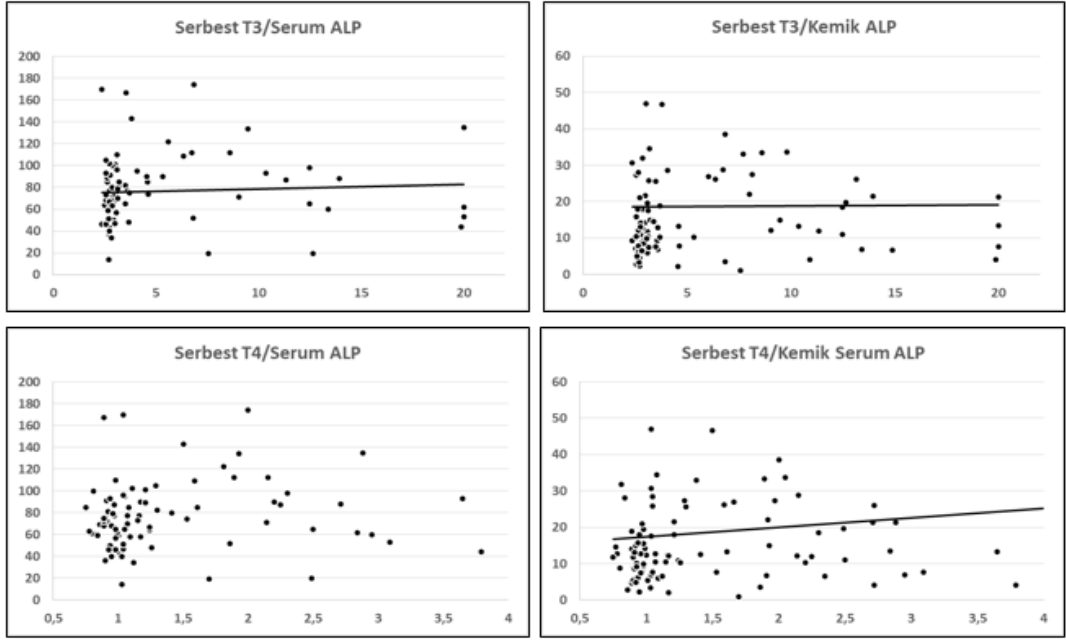
Şekil-2: Serum tiroid hormon düzeyleri ile serum kalsiyum düzeyleri için saçılım grafiği

Serum fosfor düzeyi ve 24 saatlik idrar fosfor atılımı ile tiroid hormon seviyeleri arasında korelasyon hesaplandığında ise tam tersi bir korelasyon gözledik (Şekil-3). Tiroid hormon düzeyleri ile serum fosfor düzeyi arasında korelasyon saptanamazken; 24 saatlik idrar fosfor atılımı ile tiroid hormonu düzeyleri arasında (hem serbest T4 hem de serbest T3 serum seviyeleri arasında) anlamlı ilişki gözlendi.



Şekil-3: Serum tiroid hormon düzeyleri ile 24 saatlik idrar kalsiyum ve fosfor düzeyleri için saçılım grafiği

Serum serbest tiroid hormonu düzeyleri ile diğer anlamlı korelasyon serum alkalen fosfataz düzeyleri arasında bulundu (Şekil-4). Özellikle kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyinin hem serbest T4 hem de serbest T3 düzeyi artışına paralel olarak daha yüksek bulunduğu gözlemlendi.



Şekil-4: Serum tiroid hormon düzeyleri ile serum kalsiyum düzeyleri için saçılım grafiği

Hasta ile kontrol grubunun kemik mineral yoğunluklarını ve Z skorlarını karşılaştırdığımızda hasta grubunun Z skorlarının hem femurda hem de lomber bölgede kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu gözledik, ancak arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-8).

Tablo- 8: Hasta ve kontrol grubunun başvuru anı DEXA KMY değerleri ve Z skorları

	Kontrol n:37	Hasta n:28	P
Femur Boyun KMY (g/cm³)	0,816±0,132	0,791±0,137	0,467
Femur Boyun Z (g/cm³)	-0,135 ±1,151	-0,235±0,885	0,692
Femur Total KMY(g/cm³)	0,941±0,130	0,913±0,144	0,412
Femur Total Z (g/cm³)	0,013±1,013	-0.221±0.862	0.328
Lomber Total KMY (g/cm³)	0,992±0,105	0,969±0.114	0.409
Lomber Total Z (g/cm³)	-0,332±1,073	-0,421±1,135	0.748

TARTIŞMA

Tirotoksikoz prevalansı toplum taramalarında %1,3 civarında bildirilmektedir (5). Etiyolojik olarak en sık sebepler Graves hastalığı ve toksik nodüler guatrdir (5). Hem Graves hastalığı hem de toksik nodüler guatr kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (5). Çalışmamızdaki tirotoksikozlu 35 hastanın 22'si (%62,9) kadın, 13'ü (%37,1) erkekti (K/E=1,7). Yaş ortalamaları ise medyan 40 yıl idi. Çalışmamıza alınan tirotoksikozlu toplam 35 hastanın %85' i Graves, yaklaşık %9'u multinoduler guatr ve %6' sı da toksik adenom tanısı aldı. Graves tanısı ile takipli hastaların %93,2' ünde TRAb pozitif iken, %6,8'i TRAb negatif idi. Farklı çalışmalarda tirotoksikoz nedeni olarak; Graves (%48-%75), multinoduler guatr (%4) ve toksik adenom (%20) oranlarında bildirilmiştir (69,70). Çalışmamızdaki tirotoksik hastaların demografik verileri literatürde benzer çalışmalarda yayınlanan veriler ile uyumlu bulundu. Çalışmamızdaki tirotoksikozlu (n=35) olgular ile kontrol grubu (n=38) karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, BMI, menopozdaki kadın sayıları açısından farklılık saptanmadı.

Tirotoksikozlu hastalarda osteoporoz çok daha sık görülmektedir. Tirotoksikozlu hastalarda kemik döngüsünün arttığını ve kemik yapım/rezorbsiyon parametrelerinin yüksek bulunduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (70–76). Tirotoksikozlu olguların serum kalsiyum seviyelerini hem kontrol grubu ile hem de başvuru sırasında (tedavi öncesi) ve medikal tedavi ile ötiroid olduktan sonrasındaki (tedavi sonrası) değerler ile karşılaştırdığımızda serum kalsiyum düzeyinin ve özellikle düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, tedavi sonrasında kontrol grubuna benzer seviyelere gerilediği görüldü.

Tirotoksikozlu hastalarda serum kalsiyum seviyesini araştıran çalışmalarda genellikle bizim çalışmamızda olduğu gibi serum kalsiyum seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Lee ve ark 109 tirotoksik Graves tanılı ve 200 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, tedavi almamış hasta grubunda iyonize kalsiyum düzeylerini sağlıklı kontrol grubundan anlamlı ve belirgin

yüksek bulmuşlar (75). Pantazi ve Papapetrou, 13 tirotoksik Graves hastasını tedavi öncesinde serum kalsiyumunu normal değerden yüksek bulmuşlar (73). Diamond ve ark tedavi edilmemiş Graves tirotoksikozlu hastalarda serum kalsiyum düzeylerinin belirgin yükselmiş olduğunu ve 12 aylık antitiroid tedavi sonrasında serum kalsiyum seviyesinin normale geldiğini göstermişlerdir (76). Garrel ve ark 24 hipertiroidi hastasında yaptıkları çalışmada ise, ortalama serum kalsiyum değerlerinin normalden yüksek olduğunu tedavinin ilk 16 haftası içinde serum tiroid hormonlarında normalleşme sağlanırken kalsiyum değerlerinde yüksekliğin devam ettiğini gösterdiler (70).

Çalışmamızda serum serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri ile serum kalsiyum düzeyleri arasında korelasyon bulunmazken, düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan pozitif korelasyon saptadık. Mosekilde ve ark, tedavi almamış 45 hipertiroidik hastayla yaptıkları çalışmada serum kalsiyum ve düzeltilmiş kalsiyum düzeylerinin her ikisi ile de tiroid hormonları arasında pozitif korelasyon saptanmış olmasına rağmen, düzeltilmiş kalsiyum düzeylerinin korelasyon kat sayısını daha yüksek bulmuşlardır (69). Yapılan bazı çalışmalarda hipertiroidizmli hastalarda serum albümin konsantrasyonunun sağlıklı kontrol grubundan daha düşük olduğu gösterilmiştir (77–79). Çalışmamızdaki sonuçlara baktığımızda serum kalsiyum seviyesi serum albümin konsantrasyonuna göre düzeltilildiğinde, tüm hastalarda kalsiyum seviyesinin azaldığı görülmektedir. Tirotoksikozlu hastalarda ise serum kalsiyum seviyesindeki azalma serum albümin seviyesinin kontrol grubuna göre daha düşük olmasına bağlı olarak daha az oranda olmuştur.

Tiroid hormonu seviyeleri ile serum kalsiyum seviyeleri arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi korelasyon saptamayan çalışmalar da vardır. Boullion ve ark, hipertiroidik ve hipotiroidik hastalarla yaptıkları çalışmada tiroid hormon düzeyleri ile kalsiyum metabolizması parametreleri arasında korelasyon tespit etmediklerini yayınlamışlardır (80). Benzer şekilde Al-shoumer ve ark da yaptıkları çalışmada serbest tiroid hormonu düzeyleri ile serum kalsiyum düzeyleri arasında korelasyon tespit etmemişlerdir (81).

Tirotoksikozlu hastalarda serum kalsiyum seviyesinin arttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi serum kalsiyum seviyesinin değişmediğini gösteren çalışmalar da vardır. Wakasugi ve ark, yaptıkları çalışmada tirotoksik Graves hastalarında tedavi öncesinde serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin normal aralıkta olduğunu, tedavi öncesi ve sonrasını karşılaştırdıklarında serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını göstermişlerdir (74). Van de Ven ve ark, 22 tirotoksik Graves hastasını tedavi öncesi ve sonrası değerleri ile değerlendirdikleri çalışmada, tedavi öncesinde ve süresince normal referans değerlerde kaldıklarını tedavi sonrasında ortalama serum kalsiyum ve fosfat seviyelerinde düşme gerçekleştiğini göstermişlerdir (82). Martin ve Perkins yaptıkları çalışmada hipertiroidizmi hastalarda albümine bağlı kalsiyum seviyesinin normal olduğunu yayınlamışlardır (78).

Tirotoksikozlu hastalarda serum parathormon seviyelerini değerlendiren çalışmalarda ise farklı sonuçlar bildirilmiştir. Mosekilde ve ark, hipertiroidik hastalarda parathormon düzeylerini sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük ve serum kalsiyum seviyesi ile negatif korelasyon saptamışlardır (69). Pantazi ve Papapetrou yaptıkları çalışmada tirotoksik hastalarda serum kalsiyum seviyesinin yüksek olduğunu ve serum parathormon seviyesi ile negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (73). Hipertiroidili hastalarda serum parathormon seviyesinin serum kalsiyum seviyesine ters korele olarak düşük olduğunu gösteren çalışmalar dışında parathormon seviyesinin değişmediğini hatta arttığını gösteren çalışmalar da vardır. Manderlier ve ark, 27 hipertiroidi hastası ile yaptıkları çalışmada serum parathormon düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığını göstermişler (83). Bommer ve ark yaptıkları çalışmada ise hipertiroidik hastalarda parathormon seviyesinin artmış olduğunu yayınlamışlar (84).

Çalışmamızda tirotoksikoz döneminde serum parathormon seviyesinin kontrol grubundan daha düşük olduğu saptandı. Hastaların tedavi sonrasında ötiroidik oldukları dönemde ise serum parathormon seviyesinin kontrol grubuna benzer olduğu ve tedavi öncesi döneme göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Bulgularımız serum parathormon seviyesinin

serum kalsiyum seviyesi ile negatif korele olduğunu gösteren çalışmalar ile uyumludur. Serum kalsiyum seviyesindeki artış serum parathormon seviyesine bağlı olmadığı aksine serum kalsiyum seviyesinin artışının serum parathormon seviyesini baskıladığı görülmektedir. Bulgular tirotoksik dönemde serum kalsiyum seviyesindeki artışın parathormon seviyesindeki artışa bağlı olmadığını göstermektedir.

Tirotoksikozlu hastalarda serum D vitamini seviyelerini araştıran fazla çalışmaya rastlanmadı. Bouillon ve ark, 1980 yılında yaptıkları çalışmada 23 hipertiroidi ve 12 hipotiroidi hastasında serum 1,25 dihidroksikolekalsiferol düzeylerini incelemişler; hipertiroidik hastalarda serum aktif D vitamini düzeyini daha düşük bulurken, hipotiroidik hastalarda daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (80). Pantazi ve Papapetrou vitamin D takviyesi alan tirotoksikozlu hastalarda 1,25 dihidroksikolekalsiferol düzeylerini araştırmışlar tedavi öncesinde aktif D vitamini seviyesinin subnormal düzeylerde olduğunu ve tirotoksikoz tedavisi sonrasında ise arttığını tespit etmişlerdir (73).

Bulgularımız bu çalışmalarla uyumludur. Serum 25 hidroksikolekalsiferol düzeylerini de incelediğimiz çalışmamızda tirotoksik hastalarda kontrol grubuna göre 25 hidroksikolekalsiferol seviyeleri daha yüksek olmasına karşın, 1,25 dihidroksi kolekalsiferol seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Tirotoksik hastalar antitiroid ilaçlar ile ötiroidik hale getirildikleri dönemde ise aktif D vitamini seviyesinin sağlıklı kontrol grubuna benzer seviyelere yükseldiği saptanmıştır. Bulgularımız, tirotoksik dönemde 25 hidroksikolekalsiferolün böbrekte hidroksilasyonunun baskılandığını ve aktif D vitamini sentezinin daha azaldığını göstermektedir. Tirotoksik hastalarda saptadığımız serum kalsiyum seviyesinin yükselmesini D vitamini ile açıklamak mümkün değildir (80). Bulgularımız tirotoksik hastalarda kemik döngüsünü artıran faktörün aktif D vitamini olmadığını göstermektedir.

Yapılan çalışmalar hipertiroidili hastalarda serum kalsiyum düzeylerindeki artışın, öncelikli nedeninin artmış kemik mineral mobilizasyonu olduğunu düşündürmektedir (85). Artmış kemik mineral mobilizasyonu ve hiperkalsemi sonucunda parathormon salınımında supresyon gerçekleşir. Kalsiyum dengesi hipertiroidili hastalarda negatiftir ve bu negatif denge vitamin

D tedavisinden bağımsızdır. Çalışmamızda ve çoğu diğer çalışmada hipertiroidili hastalarda serum 25 hidroksi kolekalsiferol düzeyi normal bulunmuştur (80,86). Hipertiroidizmde azalmış renal 1,25 dihidroksi kolekalsiferol üretimine bağlı olarak bağırsaktan kalsiyum emiliminde azalma olur. 1,25 dihidroksi kolekalsiferol ile kemik histomorfolojisinde korelasyonların düşüklüğü, kalsiyum ve fosfor emilimindeki azalmanın hipertiroidik kemik hastalığında minör önemi olduğunu düşündürmektedir (86).

İdrar ile kalsiyum atılımı sonuçlarımızı incelediğimizde istatistiksel anlamlılık olmasa da tirotoksik dönemde günlük idrarda kalsiyum itrahının arttığı, ötiroidik dönemde sağlıklı kontrol grubuna yakın seviyelere gerilediği görülmüştür. Günlük idrar toplama hatalarından daha arındırılmış olduğu düşünülerek idrar kalsiyum / kreatinin oranı değerlendirildiğinde ise, tirotoksik dönemde kalsiyum atılımının kreatinin atılımına oranla anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. Bulgularımız tirotoksikozun idrar ile kalsiyum atılımını arttırdığını göstermektedir. Buna karşın tirotoksikoz döneminde tubuler kalsiyum reabsorbsiyonunun sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığını, tedavi sonrası dönemde de değişmediğini saptadık. Bulgularımız idrarda atılan kalsiyum miktarının artmasının tubuler reabsorbsiyonun azalmasına bağlı olmadığını göstermektedir. Serum kalsiyum seviyesinin yüksek olduğu bu hastalarda serum kalsiyumun artışına bağlı olarak ultrafiltrata geçen kalsiyum miktarının artmış olduğu, tubuler reabsorbsiyon oranı artmasa da idrardaki kalsiyum miktarının artmış olduğu anlaşılmaktadır.

Pantazi ve Papapetrou, yaptıkları çalışmada tirotoksik hastaların spot idrar tahlillerinde kalsiyum seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ve tedavi sonrasında normal seviyelere indiğini saptamışlardır(73). Lee ve ark, da idrar kalsiyum / kreatinin oranını tirotoksik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlardır (75). Mosekilde ve ark, 45 hipertiroidi hastası ile yaptıkları çalışmada tanı anında idrar kalsiyum ve fosfor atılımında artış olduğunu göstermişlerdir (69). Fakat çalışmamızdan farklı olarak yaptıkları çalışmada tubuler kalsiyum reabsorbsiyonun sağlıklı kontrol grubuna göre azaldığını ve idrar kalsiyum miktarının azalmasında

tubuler kalsiyum reabsorpsiyon oranının azalmasının rolü olduğunu iddia etmişlerdir (69).

Tirotoksikoz döneminde serum D vitamini seviyeleri incelendiğinde tirotoksik dönemde 25 hidroksi kolekalsiferol seviyesinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Buna karşın 1,25 dihidroksi kolekalsiferol seviyesinin tirotoksik dönemde kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğu, ötiroidik oldukları dönemde ise kontrol grubuna benzer seviyelerde olduğu görüldü. Bulgularımız kemik döngüsünü artıran faktörün aktif D vitamini olmadığını düşündürmektedir. Tirotoksikoz döneminde serum kalsiyum seviyesini artıran faktör serum parathormon seviyesinin azalmasına sebep olduğu gibi 25 hidroksikolekalsiferolün aktif form olan 1,25 dihidroksikolekalsiferole dönüşümünü de azalttığını göstermektedir. Pantazi ve Papapetrou çalışmalarında tedavi öncesinde 1,25 dihidroksikolekalsiferol düzeylerini yeterli vitamin D takviyesi alan gruba çalışmış olmalarına rağmen subnormal düzeylerde buldu ve tedaviyle birlikte düzeylerinde çalışmamıza da benzeyecek şekilde artış tespit etti (73). Bouillon ve ark, 1980 yılında Belçika merkezli yaptıkları çalışmada 23 hipertiroidi (20'si Graves hastası, 3'ü multinodüler guatr) ve 12 hipotiroidi hastasını inceledi(80). Serum 1,25 dihidroksi kolekalsiferol düzeylerinde hipertiroidik hastalarda düşme gözlemlerken, bunun tersi olarak hipotiroidik hastalarda artış tespit ettiler (80).

Hastaların serum alkalin fosfataz ve kemik spesifik alkalin fosfataz seviyelerini de değerlendirdiğimizde tirotoksikoz döneminde hem serum alkalin fosfataz seviyesinin ama daha belirgin olarak kemik spesifik alkalin fosfataz seviyesinin kontrol grubundan daha yüksek bulunduğu saptanmıştır. Hastalar medikal tedavi ile ötiroidik hale geldiği dönemde serum alkalin fosfataz seviyelerine bakıldığında ise istatistiksel anlamlılık kalmasa da hem alkalin fosfataz hem de kemik spesifik alkalin fosfataz seviyesinin yüksekliğinin devam ettiği görülmektedir. Alkalin fosfataz kemik dışında karaciğer, böbrekler ve barsaklardan kaynaklanabilen bir enzim olmakla birlikte kemik spesifik alkalin fosfataz seviyesinin yüksek bulunması tirotoksikozlu hastalarda kemikte osteoblastik aktivitesinin arttığını

göstermektedir (73) Hastalar ötiroidik döneme girdiklerinde bile serum alkalen fosfataz seviyesinin daha yüksek kaldığı saptanmıştır. Çalışmamızda serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri ile ALP kemik izoenzimi arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon tespit edildi. Pantazi ve Papapetrou, hiperitridili hastaların tedavisinin ilk 12 haftası boyunca serum T4 ile ALP düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (73). Buna karşın tiroid hormon seviyeleri ile serum ALP veya kemik spesifik ALP düzeyleri arasında korelasyon gösteremeyen çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (76,81,87).

Garrel ve ark, hipertroidik dönemdeki hastaların ortalama serum alkalen fosfataz düzeyinin normalden yüksek olduğunu, tedavinin ilk 16 haftası içinde serum tiroid hormonlarında normalleşme sağlanırken, osteoblastik merkerlerden olan alkalen fosfataz yüksekliğinin devam ettiğini göstermişlerdir (70). Siddiqi ve ark, 17 Graves tanılı hastada tanı anında ALP kemik izoenziminin artmış olduğunu, metimazol tedavisi başladıktan sonra da alkalen fosfataz seviyesinde artışın görülebildiğini ve tedavinin birinci yılında ALP kemik izoenzimi düzeylerinde hastaların %50 sinde artış devam ettiğini bildirmişlerdir (72) . Wakasugi ve ark, yaptıkları çalışmada ise tirotoksik dönemde alkalen fosfataz düzeylerinde artış olduğunu ancak antitiroid tedavi başladıktan sonra serum alkalen fosfataz düzeylerinde anlamlı gerileme bulmuşlardır (74). Al-shoumer ve ark, 30 hipertiroidi hastasını, 32 sağlıklı kontrol grubu ile kemik yapım yıkım parametreleri açısından karşılaştırdıklarında ve serum ALP düzeylerinin hipertiroidik grupta kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (81).

Bulgularımız yayınlara benzer şekilde tirotoksik dönemde serum alkalen fosfataz seviyesinin arttığı ancak ötiroidi sağlansa bile alkalen fosfataz yüksekliğinin sebat ettiğini göstermektedir. Bunun nedeni, ötiroidizmle birlikte normal metabolik hıza ulaşılmış olmasına rağmen devam eden artmış osteoblastik aktivite ve kemik yeniden yapılanma süreci olabilir(88). Hipertiroidizmde yeni kemik için yeniden yapılanma siklusunun başlama hızında belirgin bir artış olur (73). Normal siklus süresi yaklaşık 200 gündür, tirotoksikozda bu süre yarıya iner (73) Tirotoksikozda, kemik rezorpsiyonundan sorumlu 2 hücre olan osteoklast ve mononükleer hücrelerin

azalmış fonksiyonel döngü süreleri mevcut iken preosteoblastik hücrelerin döngülerinde değişiklik beklenmez (89). Tedavi öncesinde ayrıca tiroid hormonlarının osteoblastlar üzerindeki direk inhibisyon etkisi mevcuttur (89) Sayılan bu iki neden, tirotoksikozda kemik döngüsünün rezorpsiyon lehine olmasının ve tirotoksik dönem boyunca kemik formasyon belirteçlerinde yaklaşık 2 kat artış görülürken, rezorpsiyon belirteçlerinde (idrar NTX vb.) görülen artışın daha fazla olmasının nedeni olabilir (73). Tedaviyle osteoblastik inhibisyonun ortadan kalkması sonucunda tiroid hormon seviyeleri düşerken kemik formasyon belirteçlerinde bir dereceye kadar daha artış devam eder. Pantazi ve Papapetreou, tedavinin başlanması ile birlikte görülen kemik siklusundaki osteoblastik fazın süresinin uzamasını, tedaviyle alkalen fosfotaz düzeylerinde bir süre daha yüksek seyrin nedeni olarak göstermiştir (73). Tedavi başlangıcında osteoblastik belirteçlerin görece daha düşük düzeylerde olmasını da tirotoksikoz ile bu belirteçlerde artmış yıkım hızları sonucu yarı ömürlerinde azalma olmasına bağlamışlardır (73). Fakat Cooper ve ark, yaptıkları çalışmada alkalen fosfataz düzeylerindeki artışın primer olarak kemik izoenzimi kaynaklı olduğundan bahsetmiş ve alkalen fosfotaz izoenzimi için farklı bir yıkım hızı olduğu kabul edilmediği sürece buna bağlanamayacağını ifade etmiştir (90).

Çalışmamızda tirotoksik hastalarda, kemik döngüsü göstergesi olarak kullanılan serum osteokalsin düzeyi ve idrarla NTX atılım miktarını da inceledik. Serum osteokalsin seviyesi tirotoksik dönemde kontrol grubundan daha yüksek olduğu gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı seviyede fark bulamadık. Ötiroidik dönemde ise serum osteokalsin seviyesinin sağlıklı kontrol grubunun seviyesine indiğini gördük ve tedavi öncesi değer ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptadık. Serum kalsiyum seviyesindeki artış ile birlikte değerlendirildiğinde tirotoksik dönemde kemik döngüsünün arttığı, ötiroidizm sağlandığında kemik döngüsünün tekrar normale geldiği anlaşılmaktadır. Çalışmamızda serum osteokalsin düzeyi ile serbest tiroid hormonları arasında korelasyon saptamadık.

Çalışmamıza benzer çok sayıda çalışmada serum osteokalsin düzeyinin tirotoksikozlu hastalarda arttığı gösterilmiştir (76,81,91). Diamond ve

ark yaptıkları araştırmada tirotoksik Graves hastalarında yüksek saptanan osteokalsin düzeylerinin 12 aylık antitiroid tedavi sonrası normalleştiğini bildirmişlerdir (76)Siddiqi ve ark yaptıkları çalışmada da tirotoksik dönemde osteokalsin seviyeleri yüksek bulunmuş, 1 yıl sonra yapılan kontrolde osteokalsin seviyelerinin normal aralığa gerilediğini göstermiştir(72).

Serum tiroid hormon seviyeleri ile serum osteokalsin düzeyleri arasındaki korelasyonu araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi korelasyon saptamayan çalışmalar olduğu gibi bazı özellikler ile korelasyon saptayan çok sayıda çalışma vardır. Diamond ve ark, 15 yeni tanı Graves Hastası yaptıkları çalışmada serum total T4 düzeyleri ile osteokalsin düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon tespit etmemişlerdir (76). Lee ve ark, yaptıkları çalışmada osteokalsin ve serum tiroid hormon düzeyleri arasında anlamlı düzeyde bir korelasyon bulamamışlardır (75). Pantazi ve Papapetrou yaptıkları çalışmada ise tedavinin ilk 12 haftasında serbest T3 ile osteokalsin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon tespit ettiklerini yayınlamışlardır (73). Garnero ve ark, serum osteokalsin düzeyleri ile serbest T3 arasında pozitif korelasyon bulurken serbest T4 ile arasında korelasyon bulmamışlardır (87). Benzer şekilde serum osteokalsin seviyesi ile tiroid hormonu seviyeleri arasında korelasyon bulduklarını yayınlayın çalışmalar vardır (54,70,81). Buna karşın Garrel ve ark, çalışmasında da hipertiroidik hastaların ortalama serum osteokalsin düzeylerini normalden yüksek bulmuşlar, 16 hafta sonra serum tiroid hormonlarında normalleşme sağlanırken serum osteokalsin yüksekliğinin devam ettiği göstermişlerdir. Yaptıkları yorum ile serum tiroid hormonu seviyeleri normal seviyeye gelse bile kemik döngüsü artışının devam ettiğini öne sürmüşlerdir (70). Benzer şekilde Lee ve ark, yaptıkları çalışmada hipertiroidik hastalarda serum osteokalsin düzeylerinin yüksek olduğunu, altı aylık tedavi sonrasında osteokalsin düzeylerinde gerileme olduğunu fakat gerilemeye rağmen osteokalsin düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bulmuşlardır (75).

Bulgularımız tirotoksikozun serum osteokalsin seviyesini artırdığını göstermektedir. Ancak serum tiroid hormonları normal aralığa gelse bile serum osteokalsin seviyesinin bazı çalışmalarda yüksek kalmaya devam ettiği

anlaşılmaktadır. Tedavi başlangıcından bir yıl gibi geç bir dönemde yapılan çalışmalarda serum osteokalsin seviyesinin normal aralığa indiği daha kısa süreli izlemde serum osteokalsin ölçümü yapan araştırmalarda ise tiroid hormonları normal aralıkta olsa bile serum osteokalsin seviyesi yüksek saptanabilmektedir (74) Tirotoksikozlu hastalarda serum osteokalsin artışının sadece serum tiroid hormonu seviyelerine bağlı olmadığı anlaşılmaktadır. Ötiroidi sağlandıktan sonra da serum osteokalsin seviye yüksekliğinin devam etmesi osteokalsinin yarı ömrüne (5 dakika) bağlı olması mümkün değildir. Farklı mekanizmalar ile osteokalsin yapımının devam ettiği osteoblastik aktivitenin devam ettiği söylenebilir. Wakasugi ve ark yaptıkları çalışmada tirotoksik evredeki Graves hastalarında osteokalsin düzeyinin normal referans değerinin üstünde olduğunu ve tedavi sonrasında anlamlı olarak düşme saptadıklarını yayınlamışlardır (74). Bu çalışmada osteokalsin düzeyindeki değişimi serum tiroid hormonu seviyeleri ile değil TRAb seviyesindeki değişim ile korele bulmuşlardır (74).

Çalışmamızda tirotoksikozda yüksek bulunan serum osteokalsin seviyesi ötiroidik dönemde sağlıklı kontrol grubu seviyelerine gerilemiştir. Çalışmamızda serum TRAb seviyeleri antitiroid tedavi süresince düzenli aralıklarla izlenmediği için serum osteokalsin seviyesi ile TRAb seviyesi arasında korelasyonu inceleyemedik. Tirotoksikoz sonrası ötiroidi süresinin serum osteokalsin seviyesinin normal aralığa gelmesinde önemli bir faktör olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda tirotoksik hastalarda tedavi sonrası serum osteokalsin seviyesi ölçümünün medikal tedavi başladıktan ortalama $9,7 \pm 9,2$ (2-48) ay sonra yapılmış olması serum osteokalsin seviyesinin normale gelmesinin sebebi olabilir.

İdrarda NTX atılımının, kemik rezorpsiyon markerları arasında kemiğe en spesifik rezorpsiyon markerı olduğu düşünülmektedir (5). Tirotoksikozlu hastalarda idrarda NTX atılımı ile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Pantazi ve Papapetrou'un çalışmalarında, hipertiroidik dönemde bakılan idrarda NTX atılımı değerlerinin normalin 8 katı kadar daha yüksek seviyeye çıktığı, metimazol tedavisi başlanması ile düşüş eğilimine girdiği fakat 1 senelik tedavi sonunda tüm hastalarda ötiroidi sağlanmasına rağmen idrarda

NTX atılımının normalleşmediğini yayınlamışlardır (73) . Mora ve ark, 13 pubertal dönemdeki tirotoksik hasta ile yaptıkları çalışmada tanı anında idrarda atılan NTX düzeylerinde belirgin yükseklik tespit etmişlerdir (92). Tedavi ile birlikte 6 ayın sonunda idrarla atılan NTX düzeylerinde belirgin düşme olduğu, 12-24 ay arasında normal idrar NTX değerlerine ulaşıldığını yayınlamışlardır (92). Pantazi ve Papapetrou yaptıkları çalışmada, idrar NTX düzeyleri ile tiroid homorn düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (73). Mora ve ark, yaptıkları çalışmada idrar NTX değerlerini tanı anında serbest T3 ve serbest T4 değerleri ile yüksek düzeyde korele bulmuşlardır (92).

Çalışmamızda ise tirotoksik dönemde idrarla günlük NTX atılım miktarı sağlıklı kontrol grubundan farklı bulunmamış, ancak medikal tedavi sonrasında ötiroidi sağlandığında idrar ile günlük NTX atılımını yaklaşık %50 oranında anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Bu veriler yayınlanan çalışmalarla uyumlu değildir. Elde ettiğimiz sonuçların çok farklı saptanmış olması tirotoksik hastalarda araştırdığımız parametrelerin kemik döngüsü göstergesi olarak esas belirleyici olmadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda kemik matriksin kollajen moleküllerinin yıkım ürünü olan NTX molekülünün 24 saatlik idrarda atılımı ile serbest tiroid hormonları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Osteokalsin ve ALP kemik izoenzimi, tiroid hormonlarının osteoblast hücreleri üzerine etkilerinin sonucunda oluşan, kemik formasyonuna işaret eden belirteçlerinden ikisidir. Çalışmamızda serum tiroid hormonları ile alkale fosfataz arasında zayıf korelasyon saptarken, osteokalsin arasında korelasyon gösterilememiştir. Osteokalsinin yarı ömrü çok kısadır ve böbrekten atılır (87). Alkale fosfataz ise karaciğerde metabolize edilir ve yarı ömrü biraz daha uzundur (87). Çalışmamızda kemik metabolizma parametreleri ile elde ettiğimiz farklı sonuçlar bunların farklı metabolizmaları nedeni ile olmuş olabilir. Osteokalsin ve kemik ALP osteoblastik fonksiyonun farklı yönlerini yansıttıkları için bazı hastalıklarda bu iki belirtecin uyumsuz sonuç vermesinin beklenen bir durum olabileceği belirtilmiştir (87). Buna neden olarak kemik rezorpsiyonuna primer olarak tiroid hormon düzeylerinin aracılık etmesinin, kemik

formasyonundaki artışın kompensatuar bir süreç olduğunu öne sürmüştür (93).

Çalışmamızda elde etmiş olduğumuz sonuçları değerlendirdiğimizde tirotoksikozlu hastalarda kemik döngüsünü artıran fizyopatolojik mekanizmanın net olarak sebebini açıklayabilmek mümkün değildir. Araştırdığımız sistemik faktörleri ile çok farklı sonuçların elde edilmiş olması kemikteki döngü üzerine sistemik faktörlerden daha fazla kemikteki lokal faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan araştırmalarda tiroid hormonlarının osteoblastik hücreler üzerinde direk uyarıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (94). Tiroid hormonunun osteokalsin, osteopontin, tip1 kolajen, alkalen fosfataz, IGF-1(İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1), IGF1-BP2 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Bağlayıcı Protein 2) ve IGF1-BP4 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Bağlayıcı Protein-4) MMP9 (Matrix Metalloproteinaz 9) MMP13 (Matrix Metalloproteinaz 13) ve FGFR-1 (Fibroblast Growth Factor Reseptör 1) ekspresyonunu artırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (71,95,96).

Tiroid hormonunu, ayrıca osteoblastlar üzerinde yaptığı uyarı sonucunda RANKL (Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Ligand) ekspresyonunu artırabilmektedir. RANKL osteoklastlar üzerindeki RANK (Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör)'a bağlanır, bu bağlantı sonucunda ve IL-6 (İnterlökin-6), IL-8 (İnterlökin-8) ve prostoglandin E₂'yi de içeren diğer sitokinlerin de etkisi ile osteoklast aktivasyonu ve osteoklastogenesis aktive olur (97). Hem osteoklastik hem osteoblastik aktiviteyi artırmasına rağmen, artmış tiroid hormonlarında osteoklastik aktivite artışı daha baskındır. Bunun net sonucunda kemik kütlelerinde kayıp olur (97). Bahsedilen bu faktörlerin tümü tiroid hormonların kemik turnoverı üzerindeki lokal etkilerinden sorumlu olabilir.

Diğer taraftan tirotoksikozlu hastalarda tiroid hormonlarının diğer sistemik hormonlarla olan etkisi ve bu hormonların kemik metabolizmasındaki etkileri ile kemik döngüsü artmış olabilir. Tiroid hormonları katekolaminlerin beta adrenerjik reseptörlere olan duyarlılıklarını artırır (85). Bunun kemik

yıkımına etkisi olan diğerk bir faktör olduğu belirtilmiş, beta bloker tedavi ile bu etkinin de azaldığı öne sürülmüştür (85). Kalsitonin düzeylerinde hiperkalsemi nedenli artma olması beklense de normal veya düşük kalsitonin düzeyleri görülür, bu nedenle kemik yıkımında kalsitoninin majör rolü olduğu düşünülmez (85). Sonuçta hipertiroidide görülen artmış kemik turnover nedenli kemik belirteçlerinde artış gerçekleşir (86).

Çalışmamızda tedavi edilmeyen tirotoksik hasta grubu ile kontrol grubu KMY değerleri ve Z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Lee ve ark, tirotoksik Graves hastalarında lomber bölge, femur boyun, trochanter, ward üçgeni olmak üzere bakılan 4 bölgenin tümünde KMY değerlerinde kontrol grubuna göre azalma tespit etmişlerdir (75). Grupları kadın ve erkek olarak ayırıp değerlendirdiklerinde kadın grubunda bahsedilen 4 bölgede de KMY değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı daha düşük olduğunu bulurken, erkek grubunda aynı bölgeler için kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptamamışlardır (75). Toh ve ark, yaptıkları çalışmada hipertiroidik hastalarda başvuruda KMY değerlerinde yaş uyumlu kontrol grubu ile kıyaslandığında düşme görmüşlerdir (98). Aynı çalışmada 1 yıl başarılı tedavi aldıktan sonra KMY değerlerinde düşmenin devam ettiğini göstermişler ve bunu ötiroidik dönem sağlansa da kemik hasarının çabuk onarılmadığı şeklinde yorumlamışlardır (98). Fraser ve ark, 14 erkek hipertiroidi hastası ile yaptığı çalışmada kontrol grubu ile kıyaslandığında KMY değerlerinde %7 azalma tespit etmişlerdir (99). Biswas ve ark, tirotoksik Graves tanılı hastalarda lomber vertebra, kalça ve önkol KMY değerlerinde normal sağlıklı kontrol grup KMY lerine göre düşme tespit etmişlerdir (100). Krolner ve ark, tedavi öncesinde tirotoksik grupta KMY değerlerinde kontrol grubuna göre %2-17 düşüklük tespit etmişlerdir (62). Çalışmamızda DEXA parametrelerinde tedavi öncesi ve sonrasında farklılık bulunmamasının nedeni tirotoksik süresi ve TRAb düzeylerinin KMY üzerine yansıyacak düzeyde uzun süreli veya yüksek olmaması olabilir.

Çalışmamızda DEXA değerlerinden lomber ve femur KMY parametreleri ve Z skorları ile serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri arasında

anlamli korelasyon tespit etmedik. Diamond ve ark, tedavi basında ölçülen total T3 düzeyleri ile antitiroid tedaviyle birlikte lomber kemik mineral miktarındaki artışı pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir (76). Wakasugi ve ark yaptıkları çalışmada tedavi sonrası serbest T3 ve serbest T4 değerlerindeki değişim ile KMY değerlerindeki değişim arasında anlamlı bir korelasyon tespit etmemişlerdir (74). Bununla birlikte lomber KMY değerlerindeki değişimin TRAb değerlerindeki değişimle ters yönde anlamlı korele olduğunu bulmuşlardır (74). Wakasugi ve ark, 1992 yılında yaptığı önceki çalışmasında; 1994 yılındaki çalışmalarını destekleyici şekilde tedavi edilmemiş tirotoksik hastalarda vertebra KMY değerleri ile osteokalsin, TRAb, ALP arasında ters yönde korelasyon bulduklarını yayınlamışlardır (71). Mora ve ark, yaptıkları çalışmada serbest T4 ile spinal ve tüm vücut KMY arasında belirgin negatif korelasyon tespit etmişlerdir (92). Çalışmamızdaki sonuçlar ile yayınlanan çalışmalar arasındaki uyumsuzluğun çalışmamızdaki tirotoksik süresinin kısa olması ile ilişkili olduğu kanaatine vardık.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı yapıldığı dönemde COVID-19 pandemisi nedeniyle endokrinoloji ve iç hastalıkları polikliniğimize yeni tanı tirotoksikla başvuran hasta sayısının azalmış olması nedeniyle, 35 tirotoksik hastanın dahil edilebilmesi oldu. Takiplerinde çeşitli nedenlerle ötiroidizm sağlanamayan 10 hastanın çalışma dışı bırakılmış olması diğer bir kısıtlılığımızdır. Tanı anında çalışmaya diyabetes mellitus tanılı hastaların eklenmesi bir kısıtlılık olarak sayılabilir de diyabetes mellitus tip 1, diğer otoimmün endokrinolojik hastalıklara sık eşlik edebilmektedir. Çalışmamızda çoğu parametremiz için hastanemizin Biyokimya Anabilim Dalı tarafından belirlenen referans değerleri ve laboratuvar sonuçları kullanılmıştır. Çalışmayı yaptığımız dönem içinde serum osteokalsin düzeylerinin sonuçları raporlanırken, ondalık basamaklarının raporlanmamasının uygun bulunması ve çalışmada değerlerin bu şekilde kullanılmış olması diğer bir kısıtlılığımız olabilir.

Sonuç olarak;

- Tirotoksikozlu hastalarda kemik rezorbsiyonu daha fazla olmak üzere kemik döngüsü hızlanmaktadır.
- Normal aralıklar içerisinde olmakla birlikte tirotoksikozlu hastalarda serum kalsiyum seviyesinde yükselme olmaktadır.
- Serum kalsiyum seviyesindeki artış serum parathormon seviyesinin artışına bağlı değildir.
- Serum kalsiyum seviyesindeki artış D vitamininin aktif hale dönmesine bağlı değildir.
- Tirotoksikozlu hastalarda idrar kalsiyum artışı tubuler kalsiyum reabrosrbsiyonuna değil, ultrafiltrata geçen kalsiyum miktarındaki artışa bağlıdır.
- Kemik döngüsü yapım göstergelerinden olan alkalen fosfataz ve alkalen fosfataz kemik izoenzimi tirotoksikozlu hastalarda artmıştır.
- Tirotoksikozda serum alkalen fosfataz seviyesi ötiroidi sağlandıktan daha geç dönemde normal aralığa dönmektedir.
- Kemik döngüsü yapım göstergelerinden olan serum ostekalsin düzeylerinde tirotoksik dönemde artış görülür.
- Kemik döngüsü yıkım göstergelerinden olan idrarla NTX atılımı çalışmamızın tirotoksikoz döneminde anlamlı yüksek bulunmamış, ancak ötiroid sağlandıktan sonra anlamlı seviyede azaldığı görülmüştür.
- Artmış kemik döngüsüne rağmen hastalarımızda kemik mineral yoğunluğunda anlamlı değişiklik saptanmamış olması tirotoksikoz tanısının gecikilmeden konulmuş olmasına ve ötiroidi sağlanmış olmasına bağlanmıştır.

- Araştırdığımız sistemik faktörlerin (PTH, D-vit), kemik döngüsünün hızlandığı tirotoksikozlu hastalarda fizyopatoloik etken olmadığı saptanmıştır.

- Tirotoksikozlu hastalarda kemik döngüsünün artışının, tiroid hormonlarının kemikteki lokal faktörler üzerine etkisi ile olduğu kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343–421.
2. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T (4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):489-99.
3. Yakar RM, Yıldırım Z, Özyay Y ÇM, H. D. Investigation of Thyroid Metabolism Diseases in Kütahya Region. *Annals of Clinical and Analytical Medicine*. 2012;03(03):311–5.
4. Aydın Y, Besir FH, Erkan ME, Yazgan O, Gungor A, Onder E, et al. Spectrum and prevalence of nodular thyroid diseases detected by ultrasonography in the Western Black Sea region of Turkey. *Med Ultrason*. 2014;16(2):100–6.
5. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Bird T, Smith PA. Thyroid Disease In a Community: the Whickham Survey. *Clinical Endocrinology* 1977; 7: 481–93.
6. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the united states: A comprehensive review. Vol. 94, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94: 1853–78.
7. Sharma A, Stan MN. Thyrotoxicosis: Diagnosis and Management. *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2019; 94: 1048–64.
8. Laurberg, P., Pedersen, I. B., Knudsen, N., Ovesen, L., & Andersen S. Environmental Iodine Intake Affects the Type of Nonmalignant Thyroid Disease. Vol. 82, *Archives of Surgery*. 2001. p. 457–69.

9. Schwartz F, Bergmann N, Zerahn B, Faber J. Incidence rate of symptomatic painless thyroiditis presenting with thyrotoxicosis in Denmark as evaluated by consecutive thyroid scintigraphies. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013;73(3):240–4.
10. Nikolai TF, Coombs GJ, McKenzie AK, Miller RW, Weir GJ. Treatment of lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism (silent thyroiditis). *Archives of Internal Medicine* 1982;142: 2281–3.
11. Leo S De, Lee SY, Braverman LE, Unit E, Sciences C. Hyperthyroidism: Lancet review. *Lancet.* 2016; 388(10047): 906–18.
12. Zimmermann, M. B., & Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders.pdf. 2015. p. 286–95.
13. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee VK, et al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006;91(12):4873–80.
14. Enzmann DR, Donaldson SS, Kriss JP. Appearance of graves' disease on orbital computed tomography. Vol. 3, *Journal of Computer Assisted Tomography.* 1979; 3: 815–9.
15. Fatourech V. Thyroid dermopathy and acropachy. Vol. 26, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2012. p. 553–65.
16. Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, Bizzaro N. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: Improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis. Vol. 12, *Autoimmunity Reviews* 2012; 12: 107–13.
17. Bianco P, Robey PG. Marrow stromal stem cells. *Journal of Clinical Investigation* 2000; 105: 1663–8.
18. Arai F, Miyamoto T, Ohneda O, Inada T, Sudo T, Brasel K, et al. Commitment and differentiation of osteoclast precursor cells by the sequential expression of c-Fms and receptor activator of nuclear factor κ B (RANK) receptors. *Journal of Experimental Medicine.* 1999;190(12):1741–54.

19. Delitala AP, Scuteri A, Doria C. Thyroid hormone diseases and osteoporosis. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9:1034.
20. Recker R, Lappe J, Davies KM, Heaney R. Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. *Journal of Bone and Mineral Research* 2004;19:1628–33.
21. Wu Q, Xiao X, Xu Y. Evaluating the performance of the WHO international reference standard for osteoporosis diagnosis in postmenopausal women of varied polygenic score and race. *J Clin Med* 2020;9(2):499.
22. De Paula Fransico JA, Black Dennis M. Osteoporosis: Basic and Clinical Aspect In: Melmed Shlomo, Auchus Richard J, Goldfine Allison B, Koenig RJ, Rosen CJ (eds). *Williams Textbook of Endocrinology* 14 th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2020.1282.
23. Elshahaly M, Tuck SP, Datta HK, van Laar JM, The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *Journal of Translational Medicine* 2013; 11: 14.
24. Becker CB, Cohen AM, Evaluation and treatment of premenopausal osteoporosis. www.uptodate.com/contents/evaluation-and-treatment-of-premenopausal-osteoporosis. Erişim Tarihi:22.03.2023
25. Sobh MM, Abdalbary M, Elnagar S, Nagy E, Elshabrawy N, Abdelsalam M, et al. Secondary Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases. Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11: 1–36.
26. Aggarwal HK, Jain D, Yadav S, Kaverappa V. Bone mineral density in patients with predialysis chronic kidney disease. *Ren Fail* 2013; 35(8): 1105–11.
27. Fidan N, Inci A, Coban M, Ulman, C, Kursat S. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in predialysis patients with chronic kidney disease. *Journal of Investigative Medicine. Journal of Investigative Medicine*. 2016; 64(4): 861–6.

28. Mazariegos C, Loaiza J, Sánchez-Polo V. Osteoporosis In Ckd: Prevalence And Associated Factors In A Guatemalan Center. *Kidney Int Rep.* 2021;6(4): 116–7.
29. Asadipooya K, Abdalbary M, Ahmad Y, Kakani E, Monier-Faugere MC, El-Husseini A. Bone Quality in CKD Patients: Current Concepts and Future Directions – Part I. *Kidney Diseases.* 2021; 7(4): 268–77.
30. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2006; 69: 1945–53.
31. Vilaca T, Schini M, Harnan S, Sutton A, Poku E, Allen IE, et al. The risk of hip and non-vertebral fractures in type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis update. *Bone.* 2020; 137:1–14.
32. Ha J, Baek KH. Response to letter, re. “Comparison of fracture risk between type 1 and type 2 diabetes: a comprehensive real-world data.” *Osteoporosis International.* 2022; 33(4): 955–6.
33. Stumpf U, Hadji P, van den Boom L, Böcker W, Kostev K. Incidence of fractures in patients with type 1 diabetes mellitus—a retrospective study with 4420 patients. *Osteoporosis International.* 2020;31(7):1315–22.
34. Shah VN, Harrall KK, Shah CS, Gallo TL, Joshee P, Snell-Bergeon JK, et al. Bone mineral density at femoral neck and lumbar spine in adults with type 1 diabetes: a meta-analysis and review of the literature. *Osteoporosis International.* 2017; 28(9): 2601–10.
35. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: A nationwide case finding study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2015; 30(9): 1738–44.
36. Narayanan N, Palui R, Merugu C, Kar SS, Kamalanathan S, Sahoo J, et al. The Risk of Fractures in Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. *JBMR Plus.* 2021; 5(4): 1–9
37. Ohmori N, Nomura K, Ohmori K, Kato Y, Itoh T, Takano K. Osteoporosis is more prevalent in adrenal than in pituitary Cushing’s syndrome. *Endocr J* 2003; 50(1): 1–7.

38. Dos Santos C V., Vieira Neto L, Madeira M et al. Bone density and microarchitecture in endogenous hypercortisolism. *Clinical Endocrinology* 2015; 83: 468–74.
39. Tauchmanová L, Pivonello R, Somma C Di et al. Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: Role of disease etiology and gonadal status. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91(5): 1779–84.
40. Ganji R, Moghbeli M, Sadeghi R, Bayat G, Ganji A. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in men and premenopausal women with celiac disease: A systematic review. *Nutr J*. 2019;18(1):1–7
41. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. June, 2000. *J Bone Miner Res*. 2005;20(8):1486–93.
42. De Vries F, Bracke M, Leufkens HGM, Lammers JWJ, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis and Rheumatism* 2007; 56: 208–14.
43. Nicolaisen P, Obbling ML, Winther KH et al. Consequences of Hyperthyroidism and Its Treatment for Bone Microarchitecture Assessed by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. *Thyroid* 2021; 31: 208–16.
44. Zhu H, Zhang J, Wang J, Zhao X, Gu M. Association of subclinical thyroid dysfunction with bone mineral density and fracture: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Endocrine*. 2020;67(3):685–98.
45. Delitala AP, Steri M, Fiorillo E, Marongiu M, Lakatta EG, Schlessinger D, et al. Adipocytokine correlations with thyroid function and autoimmunity in euthyroid sardinians. *Cytokine*. 2018; 111:189–93.
46. Chiamolera MI, Wondisford FE. Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology* 2009; 150: 1091–6.
47. Abel ED, Kaulbach HC, Campos-Barros A, Ahima RS, Boers ME, Hashimoto K, et al. Novel insight from transgenic mice into thyroid

- hormone resistance and the regulation of thyrotropin. *Journal of Clinical Investigation* 1999; 103: 271–9.
48. Forrest D, Golarai G, Connor J CT. Genetic analysis of thyroid hormone receptors in development and disease. *Recent Prog Horm Res.* 1996; 51:1–22.
 49. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 704–28.
 50. Burggraaf J, Tulen JH, Lalezari S, Schoemaker RC, De Meyer PH, Meinders AE, Cohen AF, Pijl H. Sympathovagal imbalance in hyperthyroidism. *American Journal of Physiology- Endocrinology and Metabolism* 2001; 1: 190–5.
 51. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Progress in Hormone Research* 2004; 59: 31–50.
 52. Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiological Reviews* 2006; 86: 435–64.
 53. Hollenberg A, Wiersinga Wilmar M. Hyperthyroid Disorders. In: Melmed Shlomo, Auchus Richard J, Goldfine Allison B, Koenig RJ, Rosen CJ (eds). *Williams Textbook of Endocrinology 14 th Edition*. Philadelphia: Elsevier; 2020. 365–367
 54. Rizzoli R, Poser J, Bürgi U. Nuclear thyroid hormone receptors in cultured bone cells. *Metabolism.* 1986;35(1):71–4.
 55. Abu EO, Bord S, Horner A, Chatterjee VKK, Compston JE. The expression of thyroid hormone receptors in human bone. *Bone.* 1997;21(2):137–42.
 56. Kim IS, Otto F, Zabel B, Mundlos S. Regulation of chondrocyte differentiation by Cbfa1. *Mechanisms of Development* 1999; 80: 159–70.
 57. Siddiqi A, Burrin JM, Wood DF, Monson JP. Tri-iodothyronine regulates the production of interleukin-6 and interleukin-8 in human bone marrow stromal and osteoblast-like cells. *Journal of Endocrinology* 1998;157:453–61.

58. Saltó C, Kindblom JM, Johansson C, Wang Z, Gullberg H, Nordström K, et al. Ablation of TR α 2 and a concomitant overexpression of α 1 yields a mixed hypo- and hyperthyroid phenotype in mice. *Molecular Endocrinology*. 2001;15(12):2115–28.
59. Pereira RC, Jorgetti V, Canalis E. Triiodothyronine induces collagenase-3 and gelatinase B expression in murine osteoblasts. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1999;277(3 40-3):496–504.
60. Miura M, Tanaka K, Komatsu Y, Suda M, Yasoda A, Sakuma Y, et al. A novel interaction between thyroid hormones and 1,25(OH) $_2$ D $_3$ in osteoclast formation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;291(4):987–94.
61. Bassett JHD, Williams GR. The molecular actions of thyroid hormone in bone. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2003; 14:356–64.
62. B. Krølner, J. Vesterdal Jørgensen Spn. Spinal Bone Mineral Content In Myxoedema And Thyrotoxicosis. Effects Of Thyroid Hormone(S) And Antithyroid Treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983;18(5):439–46.
63. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, Bone Mineral, and Fracture Risk-A Meta-Analysis. *Thyroid* 2003;13:585-93
64. Harvey CB, O'Shea PJ, Scott AJ, Robson H, Siebler T, Shalet SM, et al. Molecular mechanisms of thyroid hormone effects on bone growth and function. Vol. 75, *Molecular Genetics and Metabolism*. 2002. p. 17–30.
65. Brown JP, Albert C, Nassar BA, Adachi JD, Cole D, Davison KS, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clinical Biochemistry* 2009; 42 :929–42.
66. Fink E, Cormier C, Steinmetz P, Kindermans C, Le Bouc Y, Souberbielle JC. Differences in the capacity of several biochemical bone markers to assess high bone turnover in early menopause and response to alendronate therapy. *Osteoporosis International* 2000;11: 295–303.
67. Gertz BJ, Clemens JD, Holland SD, Yuan W, Greenspan S. Application of a new serum assay for type I collagen cross-linked N- telopeptides: Assessment of diurnal changes in bone turnover with and without

- alendronate treatment. Vol. 63, *Calcified Tissue International*. 1998. p. 102–6.
68. Gasser A, Celada A, Courvoisier B, Depierre D, Hulme PM, Rinsler M, et al. The clinical measurement of urinary total hydroxyproline excretion. *Clinica Chimica Acta*. 1979;95(3):487–91.
 69. Mosekilde L, Sanvig Christensen M. Decreased parathyroid function in hyperthyroidism: interrelationships between serum parathyroid hormone, calcium phosphorus metabolism and thyroid function. *Acta Endocrinologica*. 1977; 84: 566–75.
 70. Garrel, D. R., Delmas, P. D., Malaval, L., & Tourniaire J. Serum Bone Gla Protein: A Marker Of Bone Turnover In Hyperthyroidism. *Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1986; 62(5): 1052–5.
 71. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Koizumi K, Onaya T. Bone mineral density in patients with hyperthyroidism measured by dual energy X-ray absorptiometry. *Clinical Endocrinology* 1993; 38: 283–6.
 72. Siddiqi A, Burrin JM, Noonan K, James I, Wood DF, Price CP, et al. A longitudinal study of markers of bone turnover in Graves' disease and their value in predicting bone mineral density. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997; 82(3): 753–9.
 73. Pantazi H, Papapetrou PD. Changes in Parameters of Bone and Mineral Metabolism during Therapy for Hyperthyroidism. Vol. 85, *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1099-1106.
 74. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Inoue M, Koizumi K, et al. Change in bone mineral density in patients with hyperthyroidism after attainment of euthyroidism by dual energy X-ray absorptiometry. *Thyroid* 1994; 4: 179–82.
 75. Lee MS, Kim SY, Lee MC, Cho BY, Lee HK, Koh CS, et al. Negative correlation between the change in bone mineral density and serum osteocalcin in patients with hyperthyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1990; 70(3): 766–70.

76. Diamond T, Vine J, Smart R, Butler P. Thyrotoxic bone disease in women: A potentially reversible disorder. *Ann Intern Med* 1994;120(1):8–11.
77. Baxter JD, Bondy PK Hypercalcemia of thyrotoxicosis. *Ann Intern Med* 1966; 65(3): 429–42.
78. Martin NH, Perkins DJ. The calcium binding of human serum albumin in health and disease. *The Biochemical Journal* 1953; 54: 642–5.
79. Buchanan WW, Koutras DA, Alexander WD, Crooks J. Serum proteins in thyroid disease. *Br Med J* 1962; 1(5283): 979–82.
80. Bouillon R, Muls E, De Moor P. Influence of thyroid function on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1980; 51: 793–7.
81. Al-Shoumer KAS, Vasanthy BA, Al-Zaid MM. Effects of treatment of hyperthyroidism on glucose homeostasis, insulin secretion, and markers of bone turnover. *Endocrine Practice*. 2006;12(2):121–30.
82. Van de Ven AC ERJ. Changes of bone mineral density, quantitative ultrasound parameters and markers of bone turnover during treatment of hyperthyroidism. 2008; 66: 428–32.
83. Manderlier T, Bergans A, Brauman J, Brauman H CJ. No Title. *Ann Endocrinol (Paris)*. 1974; 35(2): 185–8.
84. Bommer J, Ritz E GE. Parathyroid activity in hyperthyroidism. *Calcif Tissue Res*. 1976; Aug (21): 288–93
85. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. Vol. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1990; 19: 35–63.
86. B. Jastrup, L. Mosekilde, F. Melsen, Bi. . Lund BjL and OHS. Serum levels of vitamin D metabolites and bone remodelling in hyperthyroidism. *Metabolism* 1982 ;31(2): 126–32.
87. Garnero P, Vassy V, Bertholin A, Riou JP. Markers of Bone Turnover in Hyperthyroidism and the Effects of Treatment 1994; 78: 955–9.
88. Jyotsna VP, Sahoo A, Ksh SA, Sreenivass V, Gupta N. Bone mineral density in patients of Graves disease pre- & posttreatment in a

- predominantly vitamin D deficient population. *Indian Journal of Medical Research*. 2012; 135(1): 36–41.
89. Eriksen EF. Normal and Pathological Remodeling of Human Trabecular Bone : Three Dimensional Reconstruction of the Remodeling Sequence in Normals and in Metabolic 1986; 7: 379–408.
 90. Cooper DS, Kaplan MM, Ridgway EC, Maloof F, Daniels GH. Alkaline phosphatase isoenzyme patterns in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1979; 90(2): 164–8.
 91. Lukert BP, Higin JC, Stoskopf MM. Serum Osteocalcin Is Increased in Patients with Hyperthyroidism and Decreased in Patients Receiving Glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 May;62(5):1056–8.
 92. Mora S, Weber G, Marenzi K, Signorini E, Rovelli R, Proverbio MC, et al. Longitudinal changes of bone density and bone resorption in hyperthyroid girls during treatment. *Journal of Bone and Mineral Research* 1999; 14: 1971–7.
 93. Akalin A, Colak Ö, Alatas Ö, Efe B. Bone remodelling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(1):125–9.
 94. Gogakos AI, Duncan Bassett JH, Williams GR. Thyroid and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010;503(1):129–36.
 95. Beber EH, Capelo LP, Fonseca TL, Costa CC, Lotfi CF, Scanlan TS, et al. The thyroid hormone receptor (TR) β -selective agonist GC-1 inhibits proliferation but induces differentiation and TR β mRNA expression in mouse and rat osteoblast-like cells. *Calcified Tissue International* 2009; 84: 324–33.
 96. Varga F, Spitzer S, Klaushofer K. Triiodothyronine (T3) and 1,25-dihydroxyvitamin D3 (1,25D3) Inversely Regulate OPG Gene Expression in Dependence of the Osteoblastic Phenotype. *Calcified Tissue International*. 2004; 74: 382–7.
 97. Velimir altabas, maja berkovic, branko becejac miljenko solter. *Bone Remodeling And Thyroid Function*. 2007;(46):41–7.

98. Toh SH, Claunch BC, Brown PH. Effect of Hyperthyroidism and Its Treatment on Bone Mineral Content. *Arch Intern Med.* 1985;145(5):883–6
99. Fraser SA, Smith DA, Anderson JB, Wilson GM. Osteoporosis And Fractures Following Thyrotoxicosis. *The Lancet* 1971; 297(7707): 981–3.
100. Biswas D, Dutta D, Maisnam I, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Occurrence of osteoporosis & factors determining bone mineral loss in young adults with graves' disease. *Indian Journal of Medical Research, Supplement.* 2015;141(Mar2015):322–9.

EKLER

Ek 1: Bakılan paramaterelerin laboratuvar referans değerleri

	Alt sınır	Üst sınır	Birim
St4	0,7	1,48	ng/dL
St3	1,71	3,71	ng/L
Tsh	0,35	4,94	mU/L
Trab	-	<1,5	IU/L
Ast	5	34	U/L
Alt	8	55	U/L
Total kalsiyum	8,4	10,2	mg/dl
Düzeltilmiş kalsiyum	8,4	10,2	mg/dl
Fosfor	2,4	4,4	mg/dl
Üre	12,8	42,8	mg/dl
Kreatinin	0,5	1,1	mg/dl
Parathormon	15	68,3	mg/L
25 hidroksi kolekalsiferol	20	50	µg/L
1,25 dihidroksi kolekalsiferol	39	193	pmol/L
Osteokalsin	0	22	µg/L
ALP	40	150	U/L
ALP (kemik, premenopozal)	2,9	14,3	µg/L

ALP (kemik, postmenopozal)	4,7	22,4	µg/L
ALP	40	150	U/L
GGT	9	36	U/L
24 s idrar kalsiyum	100	300	mg/24 saat
24 s idrar fosfor	400	1300	mg/24 saat
24 s idrar kreatinin	601	1689	mg/24 saat
24 s idrar NTX (kadın)	11	48	nmol (BCE)/mmol creatinin
24 s idrar NTX (erkek)	7	68	nmol (BCE)/mmol creatinine

NTX (tip1 kollajenin aminoterminal telopeptidi)

TEŞEKKÜR

Tamamlamış olduğum tez çalışmasının prospektif olması için beni destekleyen, bana yol gösteren ve eğiten, çalışmanın her aşamasında emeği olan tez danışmanım Prof. Dr. Erdiñç ERTÜRK başta olmak üzere, asistanlık eğitimim sırasında emeği geçen tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında biyokimyasal olarak yardımlarını esirgemeyen, çalışmış olduğum kitin maksimum doğrulukla çalışmasına olanak sağlayan Prof. Dr. Melehat DİRİCAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin çatısını oluşturmamda yol gösterici olan, her aşamasında uzakta da olsa fikirleriyle bana destek olan Doç. Dr. Yasemin Aydoğan ÜNSAL'a; hasta grubunu toplamamda yardımlarını esirgemeyen, takıldığım konularda bilgisiyle yol gösterici olan Uzm. Dr. Erhan HOCAOĞLU'na teşekkür ederim.

Tezimin hayatıma kattığı iyikilerin başında gelen, biyokimya ile ilgili her konuda çekinmeden arayabildiğim, görüşleriyle yol gösterici olan arkadaşım Uzm. Doktor Aylin BEYAZ'a,

Tezimin istatistiğinde yardımlarını ve fikirlerini esirgemeyen Prof. Dr İlker ERCAN 'a,

Tezimde gerçekleştirmiş olduğum hizmet alımı ve kullanmış olduğum idrarda NTX kiti için bana TTU-2022-614 kodlu proje ile destek olan Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP)'ne,

Çalışmaya dahil ettiğim hastalardan serum örneklerinin toplanmasında, iş yoğunluklarının arasında yardımlarını esirgemeyen başta Endokrinoloji poliklinik hemşirelerimiz Hem. Nihan AKMAN, Hem. Hülya EK'e ve kan alma biriminden başta Hem. Fethiye Özgür YILDIZ olmak üzere kan alma birimi hemşire ve personellerine,

Hastaların randevularını ayarlamamda, tirotoksik hastaları bulmamda yardımcı olan Endokrinoloji poliklinik sekreterlerimiz ve çalışanlarına,

Asistanlık dönemi boyunca birçok şeyi paylaştığımız ve aile olduğumuz, asistanlığımı güzelleştiren, tez yazım aşaması boyunca da

desteklerini yanımda hissettiğim başta eşkıdemlerim olmak üzere tüm dahiliye doktor arkadaşlarıma,

Eğitimim süresince birçok konuda bana kattıkları ve yol gösterici oldukları için birlikte çalıştığım uzmanlarımıza,

Beni bugünlere getiren, hayatta aldığım kararlarda her zaman yanımda olan, sabırlı ve dürüst bir insan, iyi bir doktor olmayı öğreten annem Uzm Dr. Tansel HACIMUSTAFAOĞLU ile genel tıp ve dahili branş bilgisiyle beni her zaman şaşırtan, bana hekimlik sanatını sevdiren, tecrübeleri, öğretmenliği, çalışkanlığı ve insanlığıyla her daim yol gösterici olan babam Prof Dr. Mustafa Kemal HACIMUSTAFAOĞLU'na;

Bugünkü insan olmamda ve yetişmemde emeği olan, desteklerini uzakta olsalar da her zaman hissettiğim aileme,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Asuman Şebnem HACIMUSTAFAOĞLU

2023

ÖZGEÇMİŞ

Haziran 1992'de Bursa'da doğdum. İlk ve orta öğretimimi Özel İnal Ertekin Okulu'nda okudum. Liseyi Özel Tan Fen Lisesi'nde bitirdim. 2017'de Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdim. 2012 Ağustos ayı boyunca Çek Cumhuriyeti'nde Charles University 2nd Medical Faculty'de Nörobilim Bölümünde Araştırma Değişim Programı'na katıldım. 2015 Temmuz-Ağustos ayları arasında Amerika'da Washington University in St. Louis'de 2,5 ay süreyle gözlemci doktor olarak bulundum. Temmuz 2019'da Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na devam etmekteyim.