

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİPERTİROİDİ HASTALARINDA SERUM SKLEROSTİN DÜZEYİNİN  
OSTEOPOROZ ÜZERİNDEKİ ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr.Neslihan Bozkurt

**TEZ DANIŞMANI**

Yrd.Doç.Dr.Hacer ŞEN

**Çanakkale, 2016**

ÇOMÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından  
TTU-2015-486 Nolu proje ile desteklenmiştir.

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**İç Hastalıkları** uzmanlık eğitimi  
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
**Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25/01/2016

**TEZ KONU BAŞLIĞI**  
"Hipertiroidi Hastalarında Serum Sklerostin Düzeyinin Osteoporoz  
Üzerindeki Rolü"

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Hacer ŞEN

**Tez Jürisi Üyeleri:**

**Adı Soyadı**

Yrd. Doç.Dr. Hacer ŞEN

Yrd. Doç.Dr. Hüseyin KURT


Yrd.Doç.Dr. Gökhan ERBAĞ

**İmzası**

.....  
.....  
.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki  
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim  
Kurulunun 03/01/2016 tarih ve /2016/05 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

  
Prof. Dr. Yavuz DEMİRARAN  
Dekan

## TEŐEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği geçen İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teőekkür ederim. Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen tez sorumlum Yrd. Doç. Dr. Hacer Şen'e ve Doç. Dr. Mehmet Aşık'a, tez hastalarımın serumlarını alışan Yrd. Doç. Dr. Hakan Türkön'e, istatistik çalışmalarında yardımları için Doç. Dr. Coşkun Bakar'a, eğitim hayatım boyunca yardımlaştığım asistan arkadaşlarım ve servis çalışanlarına teőekkür ederim.

Son olarak uzmanlık eğitimi ve tezimin hazırlanması aşamasında bana destek olan sevgili eşim Dr. Emre Bozkurt'a ve aileme çok teőekkür ederim.

Dr.Neslihan Bozkurt

## ÖZET

**Amaç:** Subklinik ve aşikar hipertirodileri olan hastaların serum sklerostin seviyeleri kontrol grubunun serum sklerostin seviyeleri ile karşılaştırmayı amaçladık. Bu parametrenin hipertroidi süresi, tedavi süresi, tedavisiz kalan süre, kadın hastalar için menopoz durumu, gebelik sayısı, sigara ve alkol kullanımı, VKİ ile ilişkisini araştırdık.

**Yöntem:** Çalışma için ÇOMÜ Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğine başvurarak hipertiroidi tanısı alan 60 hasta seçildi. Kontrol grubu, hasta grubu ile benzer özelliklere sahip gönüllü 27 kişiden oluşturuldu. Serum TSH, sT3, sT4 değerleri ECLIA yöntemi ile Cobas e601 analizöründe Roche kitleri (Roche Diagnostics GmbH) kullanılarak ve serum sklerostin düzeyi ELISA yöntemine dayanan ticari kitler kullanılarak ölçüldü.

**Bulgular:** Hasta grupları ve kontrol grupları arasında serum sklerostin seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Tüm gruplarda baktığımızda serum sklerostin ile sT3 ve sT4 arasında pozitif yönde kuvvetli bir korelasyon saptadık ( $p=0,268$ ;  $p=0,227$ ). Serum sklerostin seviyesi ile yaş, cinsiyet, VKİ, sigara ve alkol kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptamadık ( $p=-0,101$ ,  $p=0,276$ ,  $p=-0,182$ ,  $p=0,402$ ,  $p=0,451$ ). Serum sklerostin ile hastalık süresi ve tedavi süresi arasında anlamlı ilişki kuramadık ( $p=-0,020$ ,  $p=-0,069$ ). Çalışmaya aldığımız kadın hastaların gebelik sayıları ve menopoz durumları ile serum sklerostin seviyelerini karşılaştırdığımızda anlamlı bir ilişki saptamadık ( $p=-0,034$ ,  $p=0,386$ ).

**Sonuç:** Tüm gruplara baktığımızda sT3 ve sT4 yüksek olan hastalarda serum sklerostin seviyesini daha yüksek bulduk ama alt gruplara baktığımızda aşikar hipertiroidi ve subklinik hipertiroidi grupları ile kontrol grubu arasında serum sklerostin seviyeleri arasında herhangi bir fark tespit edemedik. Literatüre baktığımızda bu konuda yapılmış benzer bir çalışma bulunmamaktadır.

Yaptığımız çalışma Serum sklerostinin hipertiroidide meydana gelen osteoporozda etkili olduğunu düşündürmektedir. Osteoporozun erken tanısında serum düzeyi bakılarak ve osteoporoz tedavisinde anti sklerostin antikoru kullanılarak, sklerostinden yararlanılabilir. Bu konuda kesin kararlar alabilmek için daha fazla sayıda hasta grubu ile yapılmış gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sklerostin, hipertiroidi, osteoporoz



## ABSTRACT

**Introduction:** We aimed to compare the levels of serum sclerostin in patients that have subclinic and overt hyperthyroidism to the control group. We examined this paradigm's relation to duration of hyperthyroidism, duration of treatment, duration without treatment, the status of menopause for female patients, number of pregnancies, alcohol and tobacco consumption, and VKI.

**Methods:** For this study, 60 individuals are selected from the patients that applied to the Departments of Endocrinology and Metabolism, Faculty of Medicine, Canakkale Onsekiz Mart University and diagnosed with hyperthyroidism. The control group is composed of 27 volunteer individuals that have similar characteristics to the patient group. Serum TSH, sT3, sT4 values are measured by the ECLIA method using Roche kits (Roche Diagnostics GmbH) in Cobas e601 analyser; and the level of serum sclerostin is measured by the ELISA method by using commercial kits.

**Results:** No significant difference is observed between the patient group and the control group. In all groups, we found a strong positive correlation between serum sclerostin and sT3-sT4 ( $p=0,0268$ ;  $p=0,227$ ). We did not observe any correlation between serum sclerostin levels and age, sex, VKI, tobacco and alcohol consumption ( $p=-0,101$ ,  $p=0,276$ ,  $p=-0,182$ ,  $p=0,402$ ,  $p=0,451$ ). We compared the serum sclerostin levels with the women patients' number of pregnancy and menopause status, and found no correlation ( $p=-0,034$ ,  $p=0,386$ ).

**Discussion:** We found that in all groups the patients with high sT3 and sT4 have higher serum sclerostin levels, but in sub-groups we did not find a difference between the serum sclerostin levels of the patient group with overt hyperthyroidism and subclinic hyperthyroidism and the control group. To the best of author's knowledge, there is not any similar study conducted in this particular subject.

This study makes us consider that serum sclerostin is effective in the osteoporosis that occurs in hyperthyroidism. Sclerostin can be used in the early diagnosis of osteoporosis by examining the serum levels, and in the osteoporosis treatment by using anti sclerostin anticors. In order to reach certain conclusions in this subject, future studies with larger number of patients are required.

Keywords: Sclerostin, hyperthyroidism, osteoporosis.



## İÇİNDEKİLER

Özet	iv
Abstract	vi
İçindekiler	viii
Kısaltmalar	x
Şekiller ve Tablolar	xii
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	3
2.1 Hipertiroidi	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Risk Faktörleri	3
2.1.3 Tarama	4
2.1.4 Belirtiler	4
2.1.5 Fiziksel Bulgular	5
2.1.6 Laboratuat Bulguları	5
2.1.7 Ayırıcı Tanı	6
2.1.8 İlaç Olmayan Tedavi Önerileri	6
2.1.9 İlaç Tedavisi	6
2.1.10 Radyoaktif İlaç Tedavisi	8
2.1.11 Tiroidektomi	9
2.1.12 Takip	9
2.1.13 Sublinik Hipertiroidi ve Tedavisi	10
2.1.14 Tiroit Fırtınası	11
2.2 Osteoporoz	12
2.2.1 Tanım	12
2.2.2 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	12
2.2.3 Tarama ve Tanı	14
2.2.4 Tedavi	15
2.3 Sklerostin	16
2.3.1 Sklerostin ekspresyonunun düzenlenmesi	19
2.3.2 Sklerostin antikoru	20



2.3.3 Sklerostin ilişkili hastalıklar	21
3.Gereç ve Yöntem	23
3.1 Hasta Seçimi	23
3.2 Anket Uygulaması	23
3.3 Örneklerin Analizi	24
3.4 İstatistiksel Analiz	24
4. Bulgular	26
5.Tartışma	35
6.Sonuç ve Öneri	38
Kaynaklar	39



## KISALTMALAR

AF: Atriyal Fibrilasyon  
ALP: Alkalen Fosfataz  
ALT: Alanin Aminotransferaz  
AMG 785: Sklerostin Monoklonal Antikor  
Anti Tg: Anti Tiroglobulin  
Anti TPO: Antitiroit Peroksidaz Antikor  
AST: Aspartat Aminotransferaz  
ATİ: Antitiroit İlaç  
BMP: Kemik Morfogenetik Protein  
Ca: Kalsiyum  
CTX: C-terminal telopeptide  
ÇOMÜ: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi  
DM: Diyabetes Mellitus  
DNA: Deoksiribonükleik Asit  
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü  
DXA: Dual X-ray Absorbsiyometri  
ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı  
FDA: U.S. Food and Drug Administration  
GH: Graves Hastalığı  
GSK: Glikojen Sentaz Kinaz  
HT: Hipertansiyon  
İ 131: İyot 131  
KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu  
LRP: Düşük Yoğunluklu Reseptör İlişkili Protein  
MMI: Metimazol  
MNG: Multinodüler Guatr  
NSAİİ: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar  
OR: Otozomal Resesif  
P: Fosfor  
P1NP: Prokollajen tip 1 N terminal propeptid

PTU: Propiltiourasil  
PTH: Parathormon  
RA: Romatoid artrit  
RAİ-131: Radyoaktif iyot 131  
RAİ: Radyoaktif İyot  
RAİU: Radyoaktif İyot Uptake  
RANKL: Nükleer Faktör Kappa B Ligandının Reseptör Aktivatörü  
SH: Subklinik Hipertiroidi  
sT4: Serbest T4  
sT3: Serbest T3  
sT4İ: Serbest T4 İndeksi  
T3: Triiyodotreonin  
T4: Tetraiodotreonin  
TA: Toksik Adenom  
TBAb: TSH Reseptoru Blokan Antikoru  
TBG: Tiroit Bağlayıcı Globulin.  
Tg: Tiroglobulin  
TMNG: Toksik Multinodüler Guatr  
TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon  
TSİ: Tiroid Uyarıcı İmmünglobulinler  
TSAb: TSH Reseptoru Stimulan Antikoru  
TSH: Tiroit Stimulan Hormon  
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

## ŞEKİLLER ve TABLOLAR

Tablo 2.1 Primer Osteoporoz İçin Majör Risk Faktörleri

Tablo 2.2 Sekonder Osteoporoz Nedenleri

Tablo 2.3 T Skoru Değerlerine Göre KMY sınıflaması

Şekil 2.1 Wnt/ $\beta$ -Katenin Sinyal Yolu

Şekil 2.2 Wnt Sinyal Yolunun Sklerostin ile İnhibiyonu

Şekil 2.3 Romosuzumab Etki Mekanizması

Şekil 2.4 Sklerostin Metabolizması ve İlişkili Hastalıklar

Tablo 4.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş Ortalamaları

Tablo 4.2 Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet ayrımı

Tablo 4.3 Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Kadın Hastaların Menopoz Durumları

Tablo 4.4 Sklerostin, TSH, sT4, sT3 ve PTH Arasındaki İlişki

Tablo 4.5 Sklerostin ile yaş, VKİ, Gebelik sayısı, Hastalık süresi, Tedavi süresi ve Tedavisiz geçen süre arasındaki ilişki

Tablo 4.6 Sklerostin Düzeyleri ile Kontrol ve Hasta Grupları Arasındaki İlişki

Tablo 4.7 Sklerostin ile cinsiyet arasındaki ilişki

Tablo 4.8 Menopoz Durumu ve sklerostin seviyeleri arasındaki ilişki

Tablo 4.9 Sigara İçen ve İçmeyen Hasta Gruplarında Sklerostin Düzeyleri

Tablo 4.10 Alkol İçen ve İçmeyen Hasta Gruplarında Sklerostin Düzeyleri

Tablo 4.11 Sklerostin ile KMY Arasındaki İlişki



## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Hipertiroidi, tiroit bezinden aşırı miktarda tiroit hormonun sentez ve sekresyonuna bağlı olarak oluşan klinik bir tablodur. Düşük serum tiroit stimulan hormon (TSH) düzeyi, artmış serum tetraiodotreoinin (T4) ve/veya artmış serum triiyodotreoinin (T3) düzeyleri ilişkili olduğu zaman, hipertiroidi aşikar olarak kabul edilir. Serum TSH düzeyinin azalmasına rağmen serum T4 ve T3 düzeyleri normal değer aralığında ise subklinik hipertiroidi (SH) kabul edilir. En sık görülen nedenleri ise sırası ile Graves hastalığı (GH), Toksik multinodüler guatr (TMNG) ve Toksik adenomdur (TA) (1-3).

Diffüz veya nodüler guatr, endokrin ve endokrin olmayan otoimmün hastalıkların varlığı, hipertiroidi veya hipotiroidi aile öyküsü, hipertiroidizm için risk faktörleridir(4-8). Bu hastalarda hipertiroidi açısından tarama yapılmalıdır. Ayrıca osteoporoz, supraventriküler taşikardi veya atriyal fibrilasyon gibi hipertiroidinin neden olduğu veya şiddetlendirdiği medikal durumlara sahip hastalara da tarama uygulanabilir (9).

Hipertiroidinin kalp, kemik ve santral sinir sistemi üzerine negatif potansiyel etkilerini gündeme getiren yeni çalışmalara rağmen TSH seviyesinin normal değerlerin altında fakat 0.1 mU/L'in üzerinde olduğu durumlarda tedaviye ilişkin tartışmalar devam etmektedir. TSH persistan olarak <0.1 mU/L olduğunda ya da SH varlığında  $\geq 65$  yaş tüm bireylerde ve östrojen veya bifosfonat almayan postmenopozal kadınlarda, kardiyak risk faktörleri, kalp hastalığı veya osteoporoz olan hastalarda ve hipertiroidi belirtileri olan bireylerde şiddetle düşünülmelidir (3).

Hipertiroidi sekonder osteoporoz nedenleri arasında yer almaktadır. Ancak mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Tiroit hormonlarının osteoporozdan sorumlu olan osteoklast aktivitesini direkt olarak uyarmadığı ancak bir takım aracı mekanizmalar kullanarak osteoporozu yol açtığı düşünülmektedir (10).

Sklerostin bir SOST gen ürünüdür, osteositlerden eksprese edilir ve osteoblastik kemik yapımını inhibe eder. Birçok hormonun sklerostin yapımında muhtemel düzenleyiciler olduğu gösterilmiştir. Paratiroit hormonun in vitro olarak farelerde, in vivo olarak insanlarda sklerostin yapımını azalttığı gösterilmiştir. Diğer taraftan kalsitriol in vitro insan osteoblastik hücrelerinde tek başına veya retinoik asit ile kombine olarak SOST ekspresyonunu artırmıştır. Glukokortikoidlerin osteositlerden sklerostin salınımını uyardığı düşünülmektedir (10).

Hipotalamus-pitutar-tiroit aksın kemik metabolizması üzerindeki etkisi çok iyi bilinmesine rağmen, tiroit hormonlarının sklerostin sentezi üzerine etkisi bilinmemektedir. Popülasyon çalışmaları hipertiroidi ve hipotiroidin her ikisinin artmış kemik kırığı riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (10). Ancak kesin mekanizması halen tartışmalıdır.

Biz bu çalışmada aşikar ve SH hastalarında, serum sklerostin seviyelerinin tiroit hormon düzeyi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Hipertiroidi

#### 2.1.1. Tanım

Hipertiroidi, tiroit bezinden aşırı miktarda tiroit hormonun sentez ve sekresyonuna bağlı olarak oluşan klinik bir tablodur. Tirotoksikoz ise; endojen ve/veya ekzojen kaynaklı tiroit hormon fazlalığının neden olduğu bir sendromdur.

Düşük serum TSH düzeyi, artmış serum T4 ve/veya T3 düzeyleri ilişkili olduğu zaman hipertiroidi aşikar olarak kabul edilir. Serum TSH düzeyinin azalmasına rağmen serum T4 ve T3 düzeyleri normal değer aralığında ise SH kabul edilir. Bu nedenle aşikar ve subklinik terimleri klinik özellikler olmadan biyokimyasal olarak tanımlanmıştır. Semptomlar ve bulgular aşikar hipertiroidide genellikle belirgin olmasına rağmen, SH'de mevcut olabilir veya olmayabilir. Dünyada hipertiroidi prevalansı tahminen %0.4 ile %1.2 arasındadır ve bunların yaklaşık %40'ı aşikar, geri kalanı subklinikdir. En sık görülen nedenleri ise sırası ile GH, TMNG ve TA'dır (1-3).

#### 2.1.2 Risk Faktörleri

Diffüz veya nodüler guatr, endokrin ve endokrin olmayan otoimmün hastalıkların varlığı, hipertiroidi veya hipotiroidi aile öyküsünün olması hipertiroidizm için risk faktörleridir. Amiodarone, alfa-interferon, interlökin-2, lityum ve iyot, hipertiroidizm riskini arttıran medikasyonlardır. Önceden varolan otoimmün veya nodüler tiroit hastalığına sahip bireylerde görüntüleme çalışmaları için kullanılan iyotlu kontrast maddeler de hipertiroidi riskini artırır (4-8).



### 2.1.3 Tarama

Genel popülasyonda hipertiroidi taraması düşük prevalans nedeniyle önerilmemektedir. Bir önceki bölümde belirtilen yüksek riskli hasta grubunda tarama yapılması isabetli olur. Ayrıca osteoporoz, supraventriküler taşikardi veya atriyal fibrilasyon (AF) gibi hipertiroidinin neden olduğu veya şiddetlendirdiği klinik durumlara sahip hastalara da tarama uygulanabilir. Ayrıca 50 yaş üstü kadınlarda tarama yapılabilir, çünkü bu yaş grubundaki her 71 kadından biri asemptomatik olan hipertiroidi veya hipotiroidiye sahiptir. Sonuç olarak, 50 yaş üstü kadınların taranması özellikle önerilir.

Serum TSH düzeylerinin taranması hipertiroidi için en iyi yoldur. Serum TSH düzeyi, aşikar ve SH'nin her ikisinde artmış tiroit hormon düzeylerinin hipofiz bezi üzerine baskılayıcı etkisiyle azalır. Ayrıca TSH analizleri standart, güvenilir ve yaygındır (9).

### 2.1.4 Belirtiler

Sinirlilik, terleme artışı, sıcağa tahammülsüzlük, çarpıntı, yorgunluk, güçsüzlük, huzursuzluk, uykusuzluk, kilo kaybı, taşikardi, dispne, kuvvetsizlik, bacak ödemi, göz bulguları, duygusal değişkenlik ve dışkı miktarında artış olmaksızın sık defekasyon hipertiroidinin belirtileridir. Yaşlı hipertiroidi hastaları yorgunluk, kilo kaybı ve AF'nin baskın olduğu daha az ve daha hafif sayıda belirtilere sahiptir. Apatetik hipertiroidizm terimi bu klinik durumu tarif eder.

Hastanın hikayesindeki bazı unsurlar hipertiroidinin özel bir nedenini işaret edebilir. Göz ağrısı veya şişliği, çift görme ve tibia ön yüzündeki tiroit dermopatisi GH'nı akla getirmelidir. Yakın zamanda doğum öyküsü olan bir hastada postpartum tiroidit ihtimali artar. Ön boyun ağrısı, kırıklık, ateş ve boğaz ağrısı subakut tiroiditin karakteristiğidir. Amiodaron, lityum, alfa-interferon, interlökin-2 veya potasyum iyot kullanımı veya iyotlu radyokontrast maddelere maruziyet hipertiroidi gelişimini açıklayabilir (11)

### 2.1.5 Fiziksel Bulgular

Hipertiroidi hastalarında sık tanımlanan fiziksel bulgular taşikardi, guatr, deri değişiklikleri, tremor, tiroit üfürümü ve göz bulgularıdır. Fiziksel bulguların bazıları hipertiroidinin nedenini belirlemede faydalı olabilir. Diffüz guatr, tiroit üfürümü; proptosis, kemozis, periorbital ödem, ekstraoküler kas disfonksiyonu ve optik nöropati gibi göz bulguları; pretibial miksödem, parmaklarda yumuşak doku genişlemesi ve çomaklaşma, vitiligo ve erken saç beyazlaşması gibi cilt bulguları GH'nı işaret eder. Palpasyonda tek nodül varlığı TA, birden fazla nodül varlığı TMNG tanısını destekler (3).

### 2.1.6 Laboratuvar Bulguları

Yukarıda bahsettiğimiz gibi serum TSH ölçümü tanı için en iyi yoldur. Düzeyleri aşık ve SH'nin her ikisinde düşüktür. Eğer TSH seviyesi düşükse klinisyen serbest T4 (sT4) veya serbest T4 indeksi (sT4I) istemelidir. Eğer sT4 veya sT4I normal ise total T3 veya sT3 istenmelidir. Çünkü bazı hastalar normal T4 düzeyleri ile birlikte artmış T3 seviyesine sahiptir.

Hipertiroidi tanısı bir kez konulduktan sonraki testler nedeni belirlemek için gereklidir. Belirtiler ve fiziksel bulgular güçlü bir şekilde GH'na işaret ediyorsa sonraki tanı testlerinden vazgeçmek mantıklıdır. Eğer neden açık değilse klinisyen ek testler istemelidir. Radyoaktif iyot uptake (RAIU) en yararlı ek testtir ve prezentasyon GH'na benzemiyorsa mutlaka istenmelidir. Yüksek RAIU ile ilişkili hipertiroidizm GH, TMNG ve TA sonucu ortaya çıkar.

RAIU ile aynı anda yapılabilen tiroit taraması bu üç farklı durumu ayırt etmemize yardımcı olur. GH'na iyot uptake'i diffüz, TMNG'da yamalı ve TA'da tek nodül içine alım gözlenir. TSH-reseptör antikoları (TRAb), tiroit uyarıcı immünglobulinler (TSİ), tiroit-peroksidaz antikoları (TPO), tiroglobulin ve insan koryonik gonadotropin serum düzeyleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve renkli doppler ultrasonografi gibi diğer testler, radyoizotop çalışmalarının kontrendike olduğu gebelik ve emzirme gibi durumlarda tercih edilmelidir (12-13).

### **2.1.7 Ayırıcı Tanı**

Enfeksiyon, sepsis, anksiyete, depresyon, kronik yorgunluk sendromu, AF ve feokromositoma gibi durumların klinik özellikleri hipertiroidinin klinik özelliklerine benzeyebilir. TSH testi bunların çoğunu hipertiroididen ayırt eder. Ancak hamilelik, hiperemezis gravidarum, ötiroid hasta sendromu, santral hipotiroidizm ve glukokortikoidler, dopamin ve heparin benzeri medikasyonların kullanımı gibi durumlarda da TSH seviyesi sıklıkla düşük olur (14).

### **2.1.8 İlaç Olmayan Tedavi Önerileri**

Hastalık kontrol altına alınıncaya kadar hipertiroidili hastalar ağır fiziksel hareketlerden kaçınmalı, kafein alımını azaltmalı, dekonjestan ve soğuk algınlığı ilaçlarından kaçınmalı ve sigara kullanmamalıdır. Ayrıca ekzojen iyot alımını engellemek için yosun, iyot takviyeleri, inorganik iyodür ve iyotlu kontrast ajanlardan uzak durmalıdır (15-16).

### **2.1.9 İlaç Tedavisi**

Beta-adrenerjik blokaj tüm semptomatik hipertiroidi hastaları için uygundur. Metimazol (MMI) ve propiltiyourasil (PTU) kullanılan anti-tiroit ilaçlardır (ATİ). Bu ajanlar tiroit hormon sentezini inhibe ederler ve tiroit hormon düzeylerini düşürürler (17). Her iki ajan genel olarak oldukça etkilidir ama PTU'nun hepatik yetmezliğe neden olabilme potansiyeli nedeniyle başlangıç tedavisinde MMI kullanımı önerilmektedir (18).

GH'de MMI'nın optimal kullanım süresi genellikle 12-18 aydır. Hasta asemptomatik hale gelince ve TSH seviyesi normale dönünce azaltılır veya kesilir (19). İlaç kesildikten sonra yaklaşık %50 vakada GH tekrarlar. Bu durumda klinisyen, adrenerjik bloker, radyoaktif iyot 131 (I-131) tedavisi veya ameliyat önerir. Ancak MMI tekrar başlanabilir ve düşük dozlarda uzun süreli kullanılabilir (20,21).

ATİ'ler aynı zamanda TMNG ve TA'lı hastalarda tiroit hormon düzeylerini etkili bir şekilde azaltır. Ama bu tedavi kalıcı remisyon ile sonuçlanmaz. Bu

yüzden bu hastalıklar için I-131 veya tiroidektomi tercih edilen ilk tedavidir. Yine de, uzun süreli-düşük doz MMI tedavisi bu seçeneği tercih eden ve sık takibi kabul eden hastalar için makuldür (3).

Hastalar I-131 veya tiroidektomi ile tedavi edilecekleri zaman, hipertiroidiyi kontrol etmek ve tedavi sonrası tiroit fırtınasını önlemek amacı ile ATİ'ler sıklıkla kullanılır. Bu amaçla kullanılan ilaç tedavisi I-131 tedavisi öncesi, tedavinin etkinliğinin azalmasını önlemek amacı ile kesilmelidir. PTU için 5, MMI için 3 gün önce kesmek yeterlidir (22,23).

ATİ'ler düşük RAIU olan hastalarda kullanılmamalıdır çünkü bu bireylerde hastalık kendini sınırlama eğilimindedir ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlara (NSAİİ), beta-adrenerjik blokerlere ve glukokortikoidlere sıklıkla iyi yanıt verir (24). RAIU düşük olduğu amiodorona bağlı tiroiditte tedavi steroiddir (4).

ATİ tedavisinin hafif yan etkileri; cilt döküntüsü ve karaciğer testlerindeki anormal sonuçlardır. MMI tedavisi ile kolestatik değişiklikler, PTU tedavisi ile hepatosellüler enzim artışları meydana gelebilir. PTU hepatik yetmezlik ile sonuçlanan ciddi hepatosellüler hasara neden olabilir. 2009 yılında *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), klinisyenleri tiroit fırtınası, MMI alerjisi ve gebelik (ilk trimester) hariç PTU yerine MMI kullanımını önermiştir (25,26). İlk trimesterde MMI kullanan gebelerin çocuklarında aplasia cutis ve koanal atrezi gibi konjenital malformasyonlar gözlenmiştir.

Agranülositoz ATİ tedavisi alan hastaların yaklaşık %0.2 ile %0.4'ünde gelişen hayatı tehdit edici bir bozukluktur (27,28). Sıklıkla tedavinin ilk birkaç ayında gelişir ve daha sık olarak yüksek doz (>40 mg/gün) MMI alan hastalarda meydana gelir (29,30). PTU alan hastalarda dozdan bağımsız gelişir. PTU aynı zamanda anti nötrofil sitoplazmik antikor pozitif vaskülite neden olabilir (31).

### 2.1.10 Radyoaktif İyot Tedavisi

Etkinliği ve güvenilirliği nedeniyle I-131 tedavisi primer tedavi seçeneklerinden biridir (32). I-131 tedavisi, ATİ tedavisi ile remisyona girmeyen hastalarda iyi bir tedavi seçeneğidir (3). Bu tedavi yöntemi GH olan bireylerin yaklaşık %90'ında remisyon sağlar. En sık yan etkisi hipotiroididir ve tedavinin etkili olduğu hastaların hemen hemen hepsinde ortaya çıkar. Çoğu hastada I-131 tedavisinin 3-6. ayında hipotiroidi meydana gelir. Bu nedenle bu hastalarda hipotiroidi açısından uyanık olunmalı ve ciddi hipotiroidi gelişmeden replasman başlanmalıdır. Sialadenit, tükrük bezlerinin iyot alımı ile ara sıra olan bir yan etkidir. Mevcut Graves orbitopatinin kötüleşmesi I-131 tedavisinin iyi bilinen potansiyel bir komplikasyonudur (33-35). Hafif orbitopatisi olan hastalar I-131 tedavisi alabilir ama glukokortikoid n tedavisinden fayda grrleri. Orta veya ciddi orbitopatisi olan hastalar başka tedavi seçeneği seçmelidir (3). I-131 tedavisinin kanser riskini artırdığına dair bir kanıt yoktur (36).

RAİ tedavisi TMNG ve TA için primer tedavi yöntemlerinden biridir (3). I-131 tedavisi alan GH'de hipotiroidi gelişimi %100'e yakın olmasına rağmen TMNG ve TA 'da bu oran %50-%75 arasındadır.

Tanıdan bağımsız olarak tiroit hormon düzeyleri sıklıkla I-131 tedavisi sonrası ilk 1-2 hafta içerisinde geçici olarak artar. Bu durum semptomların kötüleşmesine ve ciddi hipertiroidili bireylerde tiroit fırtınası gelişimine neden olabilir (22). Uzmanlar aşırı semptomatik veya sT4 veya sT4I düzeyleri normal değerlerin iki katından fazla olan bireylerin I-131 tedavisi öncesi bir aya kadar beta-adrenerjik blokerler, MMI veya her ikisi ile birlikte tedavi edilmesini öneriyorlar (3).

Hamilelik I-131 tedavisi için kesin kontrendikasyondur ve tedavi öncesi doğurgan çağdaki kadınların gebelik testlerinin negatif olduğu gösterilmelidir (12). Düşük RAIU olan hipertiroidi hastalarında I-131 tedavisi etkisizdir, bu nedenle uygulanmamalıdır (37).

### 2.1.11 Tiroidektomi

Tiroidektomi yüksek RAIU olan hipertiroidi hastaları ve amiodaronun indüklediği inatçı hipertiroidi vakaları için primer tedavi seçeneği olabilir. Tiroidektomi sıklıkla malignite şüpheli tiroit nodülü olan veya alternatif tedavi seçeneklerini tolere edemeyen veya reddeden hipertiroidi hastalarına tavsiye edilir. ATİ tedavisi ile klinik durumu kontrol altına alınamamış ikinci trimesterde olan gebelerde ameliyat düşünülmelidir. Ayrıca ameliyat ATİ tedavisi ile remisyon elde edilemeyen veya orta veya ciddi graves orbitapatililer için uygun bir tedavi seçeneğidir.

Cerrahi öncesi ötiroidizmi sağlamak için MMI kullanılmalıdır. Aynı zamanda ATİ ile kontrol edemediğimiz hastalarda hormon düzeylerini ve tiroit bezi vaskülarizasyonunu azaltmak için ameliyattan önceki hafta, oral potasyum iyodür kullanılmalıdır. Ameliyat sonrası hastaların çoğunda hipotiroidi gelişeceği için 1.7 µg/kg/gün levotiroksin replasman tedavisi taburculuk öncesi başlanmalıdır (3). Tiroidektomi, amiodaron kaynaklı dirençli hipertiroidi gelişen bazı hastalar dışında düşük RAIU olan hipertiroidi hastaları için endike değildir (37).

### 2.1.12 Takip

Hangi tedavi seçeneği uygulanırsa uygulansın tedavi öncesi klinisyenler tam kan sayımı ve karaciğer paneli istemelidir. Bazal değerler önemlidir. Çünkü hipertiroidizmin kendisi ve uygulanan tedaviler çeşitli anormalliklere neden olabilir. Tedavi sonrası takip stratejisi seçilen tedavi türüne göre değişiklik gösterir.

Ötiroid hale gelen hastalar hayatlarının geri kalan kısmında her 6-12 ayda bir klinik olarak değerlendirilmeli ve TSH ölçümü yapılmalıdır. ATİ tedavisi alan hastalar agranülositoz (ateş, boğaz ağrısı), karaciğer hasarı (sarılık, koyu idrar, akolik dışkılama, kaşıntı, karın ağrısı, bulantı, kusma) veya vaskülit (yorgunluk, eklem ağrısı) belirti ve bulguları gelişirse ilaç kullanımını kesmeleri ve ilgili

doktora bildirmeleri konusunda uyarılmalıdırlar (3). Klinisyen bu durumda tam kan sayımı ve karaciğer panelini tekrarlamalıdır.

Hipertiroidi semptomlarının kaybolduğu ve test sonuçlarının normal referans değerler arasında olduğu zaman klinisyen beta-adrenerjik blokeri kesmeli, MMI dozunu azaltmalı ve her 3-6 ayda bir klinik ve laboratuvar değerlendirmesi yapmalıdır. GH'de azaltılmış tedavi dozları altında 12-18 ay sonra TSH düzeyi normal ise tedavi hastanın remisyonda olup olmadığını anlamak için tamamen kesilebilir (19). Bazı uzmanlar bu zamanda TRAb ölçümü önerirler çünkü normal TRAb seviyesi daha büyük olasılıklı remisyona işaret eder ve hangi hastalarda ATİ tedavisinin kesilmesinin başarılı olacağını tahmin etmemizi sağlar (38). Remisyon meydana gelmediyse klinisyen I-131 veya cerrahi tedavi düşünülmelidir. Fakat hasta tercihine bağlı olarak uzun süreli düşük doz MMI tedavisi de uygundur (3).

RAI tedavisi alan hastalarda; klinik ve laboratuvar değerlendirmesi, uygulamadan 1-2 ay sonra tekrarlanmalıdır (3). Çünkü serum TSH seviyesi 6 hafta süre ile baskılanmış kalabilir (37). Tedavi sonrası ilk 1-3 ay içerisinde TSH ve sT4 seviyelerinin birlikte ölçümü önemlidir çünkü bu zamanda gelişecek hipotiroidizm yükselmiş TSH ile veya düşük sT4 ile karakterize olabilir. Bu nedenle tiroit hormon tedavisi sT4 seviyesi düştüğünde veya serum TSH seviyesi yükseldiğinde başlanmalıdır. Serum TSH testi tiroit hormon replasman tedavisi sonrası 6-8 hafta sonra tekrarlanmalı ve istenilen aralığa gelene kadar 6-8 haftada bir doz ayarlaması yapılmalıdır.

### **2.1.13 Subklinik Hipertiroidi ve Tedavisi**

SH düşük TSH seviyesi ve normal değer aralığındaki T4 ve T3 seviyeleri ile karakterizedir (39). Hastaların çoğu asemptomatiktir veya hafif semptomatiktir. RAIU tipik olarak referans değerler arasındadır ve tiroit tarama bulguları altta yatan neden ile tutarlıdır.

SH'nin tanımı konusunda ortak bir kabul olmasına rağmen, hastaların ne zaman ve nasıl tedavi edilecekleri konusunda daha az uzlaşma söz konusudur

(40). Uzmanlar tedavi önermezler çünkü hastaların çoğu birkaç hafif semptomla sahiptir ve TSH seviyeleri tedavisiz normale döner. TSH seviyesi  $<0.1$  mU/L altında olan ve daha semptomatik hastalarda tedavi önerilir (39,40). Hipertiroidinin kalp, kemik ve santral sinir sistemi üzerine negatif potansiyel etkilerini gündeme getiren yeni çalışmalara rağmen TSH seviyesinin normal değerlerin altında fakat  $0.1$  mU/L'in üzerinde olduğu durumlarda tedaviye ilişkin tartışmalar devam etmektedir (41,42). Örneğin mevcut verilere göre TSH seviyesinin  $0.3$  mU/L'in altında olduğu durumlarda AF için artmış risk vardır (41). TSH persistan olarak  $<0.1$  mU / L olduğunda SH tedavisi;  $\geq 65$  yaş tüm bireylerde ve östrojen veya bifosfonat almayan postmenopozal kadınlarda, kardiyak risk faktörleri, kalp hastalığı veya osteoporoz olan hastalarda ve hipertiroidi belirtileri olan bireylerde şiddetle düşünülmelidir (3).

Semptomatik SH hastalarında semptomlar klinisyenin emin olması için yetersiz ise bazı uzmanlar ATİ tedavisine başlanmasını ve TSH seviyesinin normale gelmesi ile semptomlar düzeliyorsa tedaviye devam edilmesini önermektedir (42).

#### **2.1.14 Tiroid Fırtınası**

Tiroit fırtınası hipertiroidi semptomlarının aşırı artması ile karakterize hayatı tehdit edici bir durumdur. Genellikle farkedilmeyen veya yeterli tedavi almayan hastalarda cerrahi, enfeksiyon veya travma gibi tetikleyici faktörlere bağlı ortaya çıkar. Ayrıca ciddi hipertiroidi hastalarında I-131 tedavisi tiroit fırtınasını tetikleyebilir. Ateş ana belirtisidir. Taşikardi genellikle vardır ve taşipne sık görülür. Kardiyak aritmi, konjestif kalp yetmezliği ve iskemik kalp bulguları sıklıkla gelişir. Bulantı, kusma, diare ve karın ağrısı görülen diğer semptomlardır. Hiperkinezis, psikoz ve koma, santral sinir sistemi belirtileridir (43).

Serum total ve sT4 ve sT3 seviyeleri genellikle artmıştır ve serum TSH seviyesi tespit edilemeyecek kadar düşmüştür. Anemi, lökositoz, hiperglisemi, azotemi, hiperkalsemi ve artmış karaciğer enzimleri diğer anormal laboratuvar değerleridir.



Çoğu durumda klinisyen tiroit fırtınası tanısını laboratuvar değerleri olmadan non-spesifik klinik bulgular ile koymak zorundadır. Çünkü laboratuvar sonuçlarının çıkmasını beklemek hayat kurtarıcı tedavinin gecikmesine neden olabilir. Ayrıca tiroit hormon seviyeleri tiroit fırtınası ile komplike olmamış tirotoksikoz tablosunu güvenilir bir şekilde ayırt edemez. Bu nedenle klinik özellikler tanı için anahtardır ve tiroit fırtınası skorlama sistemi bu konuda klinisyene yardımcı olur (43).

Tedavinin amacı; MMI veya PTU ile tiroit hormon sentezini azaltmak, sodyum veya potasyum iyodür ile tiroit hormon salınımını inhibe etmek, kalp hızını esmolol, metaprolol veya propranolol gibi bir beta-bloker veya diltizem gibi bir kalsiyum kanal blokeri ile düşürmektir. Aynı zamanda glukokortikoidler, intravenöz sıvı, oksijen ve soğutma ile dolaşımı desteklemek ve tetikleyen nedeni ortadan kaldırmak gerekir (43).

## **2.2 Osteoporoz**

### **2.2.1 Tanım**

Osteoporoz kemik kütlesinde azalma ve kemiğin mikromimarisinde meydana gelen değişiklikler ile kırık riskinde artışa neden olan bir kemik hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre osteoporoz kalça ve/veya omurgada dual x-ray absorpsiyometri (DXA) ile ölçülen kemik mineral yoğunluğunun (KMY), genç erişkinlerin KMY ölçümlerinin ortalamasının en az 2.5 standart sapma altında olması olarak tanımlanır (44).

### **2.2.2 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri**

Osteoporoz prevalansı ortalama yaşam süresindeki artışa bağlı olarak giderek artmaktadır ve dünya genelinde demografik dağılım göstermektedir. Birleşik Devletler'de yaklaşık olarak her yıl meydana gelen 1.5 milyon kırıktan sorumlu tutulmaktadır (45). İtalya'da 3.5 milyon osteoporoz hastası olduğu tahmin edilmekte ve 50 yaş ve üzeri hasta grubunda yılda 90.000 osteoporotik kırık meydana gelmektedir (46).

Osteoporotik kırıklarla ilişkili mortalite %15 ila %30 arasında değişmektedir ve bu oran meme kanseri ve inmedekine benzerdir. Ayrıca osteoporotik kalça kırığı gelişen kadınların yarısında günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılığa neden olan sakatlık gelişmektedir (46). Primer osteoporoz ile ilişkili çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1 Primer osteoporoz için majör risk faktörleri

---

İleri yaş
Kadın cinsiyet
Beyaz veya asya ırkı
Düşük beden kitle indeksi
Osteoporotik kırık aile öyküsü
Erken menapoz
Sedanter yaşam
Aşırı alkol, kafein ve tütün kullanımı
Düşük kalsiyum ve/veya vitamin D alımı
Yetersiz güneş ışığı maruziyeti

Endokrin ve metabolizma hastalıkları (hipogonadizm, hiperkortizolizm, hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, anoreksi), lenfoproliferatif hastalıklar, intestinal malabsorbsiyon patolojileri, romatoid artrit, böbrek yetmezliği, kollajenopatiler ve bazı ilaçlar (kortikosteroidler, selektif serotonin alım inhibitörleri, antikoagülanlar, antidiyabetikler) sekonder osteoporozu yol açabilir (Tablo 2.2). Sebep ne olursa olsun, tüm osteoporoz vakalarında kemik yıkım ve yapım arasındaki denge bozulmuştur: kemik yapım hızı sıklıkla normalden kemik yıkımı artmıştır (47). Ancak osteoklast aktivasyonunu başlatan olay henüz tam olarak anlaşılmamıştır.

Tablo 2.2 Sekonder Osteoporoz Nedenleri

Endokrin Nedenler	Cushing sendromu, hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, hipogonadizm, tip 1 Diyabetes Mellitüs,
Gastrointestinal nedenler	Malabsorbsiyon sendromları, inflamatuvar barsak hastalıkları, kronik karaciğer hastalıkları
Hematolojik nedenler	Lösemi, lenfoma, multipl myelom, orak hücreli anemi, talasemi
Bağ dokusu hastalıkları	Osteogenezis imperfekta, marfan senromu ve ehler-danlos sendromu
İnflamatuvar hastalıklar	Romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozus
İlaçlar	Glukokortikoidler, kemoterapötikler, anti-epileptikler, immün-supresanlar, lityum, heparin, tiazolidindionlar

### 2.2.3 Tarama ve Tanı

65 yaş ve üstü tüm kadınlarda ve 70 yaş ve üstü tüm erkeklerde osteoporoz varlığı araştırılmalıdır (45). 65 yaş altı postmenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkekler majör risk faktörü veya sekonder osteoporoz nedeni varsa osteoporoz açısından taranmalıdır. İlk değerlendirmede serum kalsiyum (Ca), serum fosfor (P), parathormon (PTH) ve 25 hidroksi vitamin D düzeyi istenmelidir. ESH, tam kan sayımı, serum protein elektroforezi, serum alkalin fosfataz (ALP), serum kreatinin ve 24 saatlik idrar kreatinin ve kalsiyum tahlili muhtemel sekonder osteoporoz nedenlerini dışlamak için istenmelidir. Kemik döngüsü belirteçleri önerilmez (46).

Osteoporoz tanısı için altın standart görüntüleme yöntemi DXA kullanımıdır. Kemik dansitesi sonuçları, bir santimetrelilik kemik alanındaki mineralin, gram cinsinden ölçümünü vermektedir. Ancak daha çok T ve Z skorları kullanılmaktadır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3 T skoru değerlerine göre KMY sınıflaması

	T skoru
Normal	-1,0 SD ve üstü
Osteopeni	-1,0 ila -2,5 SD arasında
Osteoporoz	-2,5 SD ve altı
Ciddi osteoporoz	-2,5 SD ve altı ve frajilite kırığı

T skoru normal genç erişkin yaş grubunun ortalama değerinden standart sapmayı gösterirken, Z skoru yaş, ırk ve cinsiyete göre eş olan grubun ortalama değerinden sapmayı gösterir. Radius, ulna, vertebra ve proksimal femurun KMY ölçümü ile kırık riski tahmin edilebilir. 65 yaş üzeri hastalarda vertebrada meydana gelen osteoartritik değişiklikler yanıtıcı sonuçlara neden olabileceğinden proksimal femur ölçümü daha uygundur. Üstelik proksimal femurun KMY kırık riski açısından daha güçlü bir belirleyicidir. Genel kural olarak, standart sapmada meydana gelen her bir azalma kırık riskinde 1.5-3 kat artışa neden olur (46). Osteopeni kırık açısından düşük-orta risk taşımaya rağmen sıklıkla osteoporozla ilerlediği için tanımlanması ve tedavisi yüksek öncelikli halk sağlığı unsurudur .

#### 2.2.4 Tedavi

Osteoporoz tedavisinde iki yaklaşım vardır: Kemik yıkımını azaltmak (anti-rezorptif tedavi) ve kemik yapımını artırmak (anabolik tedavi). Güncel tedavilerin çoğu anti-rezorptiftir. Bunlar bifosfonatlar, selektif östrojen reseptörleri ve denosumabtır (48,49).

Ancak kemik yapımını artıran iki ajan vardır. Teriparatid; aktif 1-34 amino-terminal PTH fragmanıdır. Teriparatid ve rekombinant insan PTH (1-84) kemik yapımını artırırken kullanımları ile ilişkili bazı dezavantajları vardır. İlk olarak, PTH ve fragmanları günlük enjeksiyonlar halinde kullanılmalı ve buzdolabında saklanmalıdır. İkinci olarak, teriparatidin Birleşik Devletler'de kullanımı iki sene ile sınırlıyken rekombinant insan PTH (1-84)'ın Avrupa Birliği'nde önerilen kullanım süresi 18-24 aydır. Üçüncü olarak, teriparatid etiketi potansiyel osteosarkom riski hakkında siyah kutu uyarısına sahiptir. Çünkü süre ve doza bağımlı olarak deney hayvanlarında osteosarkom insidansında artış gözlenmiştir. Dördüncü olarak, bu ajanlar kemik yapımını artırırken kemik yıkımında da bir miktar artışa neden olurlar (50). Bu nedenle araştırmacılar hastaya daha fazla kolaylık sağlayan ve daha avantajlı kar zarar ilişkisi sağlayan diğer anabolik ajanları araştırmaya başladılar. Kemik kütlesinin korunmasında Wnt/düşük yoğunluklu reseptör ilişkili protein 5 (LRP5)/  $\beta$ -katenin yolağının önemini keşfedilmesi ile birlikte bu yolağın aktivasyonunun nasıl sağlanacağı konusunda çalışmalar hızlanmıştır (51).

Sklerostin, Wnt sinyalinin endojen bir inhibitörüdür. Sklerostin osteoblastik kemik yapımını azaltır. Bu nedenle sklerostin inhibisyonu, kemik yapımını artırabilir ve osteoporoz için yeni bir tedavi seçeneği olabilir.

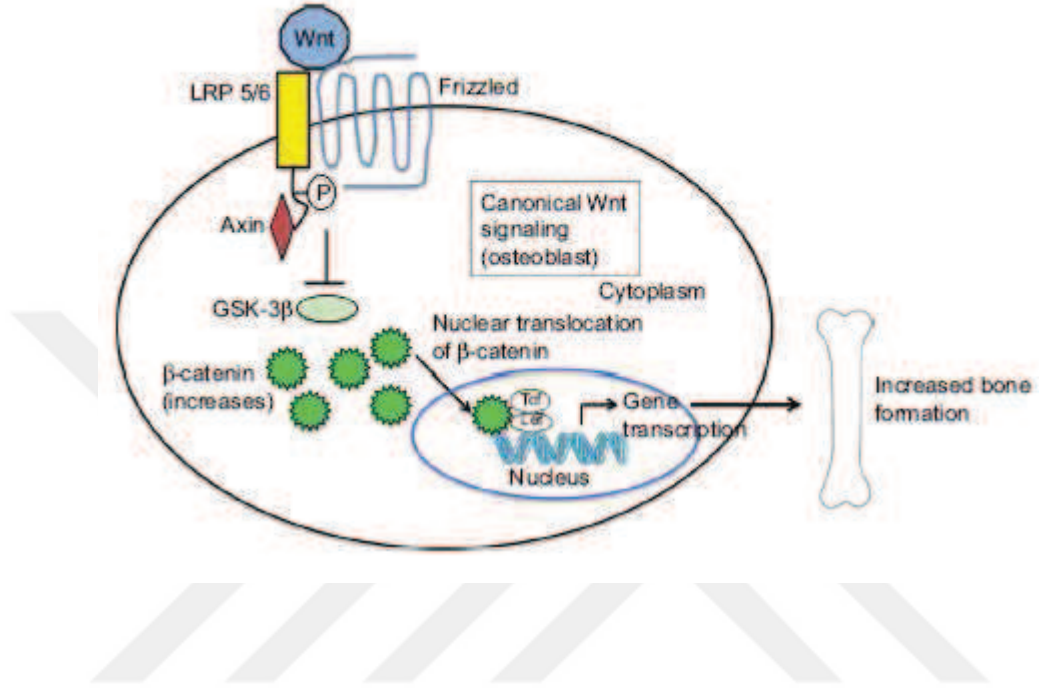
### **2.3 Sklerostin**

Sklerostin 190 aminoasitten meydana gelen, matriks mineralizasyonu başladıktan sonra son evrelerinde osteositler tarafından üretilen bir glikoproteindir. Yeni sentezlenen sklerostin osteositlerin kanaliküler ağı aracılığı ile kemik yüzeyine taşınır. Osteoblast fonksiyonunu inhibe eder ve osteoblast apoptozunu uyarır. Sklerostin ayrıca otokrin rol oynar ve RANKL (nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörü) sentezini artırır. Osteoblastlardaki Wnt sinyal yolağını antagonize eder (52).

Sklerostin, osteoblastlardaki Wnt liganı ve LRP5/6 koreseptörleri arasındaki karşılıklı etkileşimi antagonize etmesiyle ve böylece doğal Wnt sinyalini inhibe etmesiyle kemik formasyonunun bir negatif regülatörüdür (53,54). Wnt sinyali hem kemik gelişimi hem kemik kitlesinin düzenlenmesi için çok önemlidir. Wnt proteinleri, yedi kıvrımlı transmembran reseptörleri ve LRP5 veya LRP6 içeren reseptör kompleksine bağlanır. Bu bağlanma LRP5 veya LRP6'nın sitoplazmik kuyruğunun fosforilasyonu ile sonuçlanır ve aksin proteini oraya bağlanır. Aksinin bağlanması  $\beta$ -katenin yıkımına neden olan glikojen sentaz kinaz (GSK)-3 $\beta$  aktivitesini inhibe eder (55). Sitoplazmik  $\beta$ -katenin düzeyinin artışı nükleer translokasyona, DNA (deoksiribonükleik asit) bağlayıcı proteinlere bağlanmaya ve hedef gen promoterlerinin aktivasyonuna neden olur.

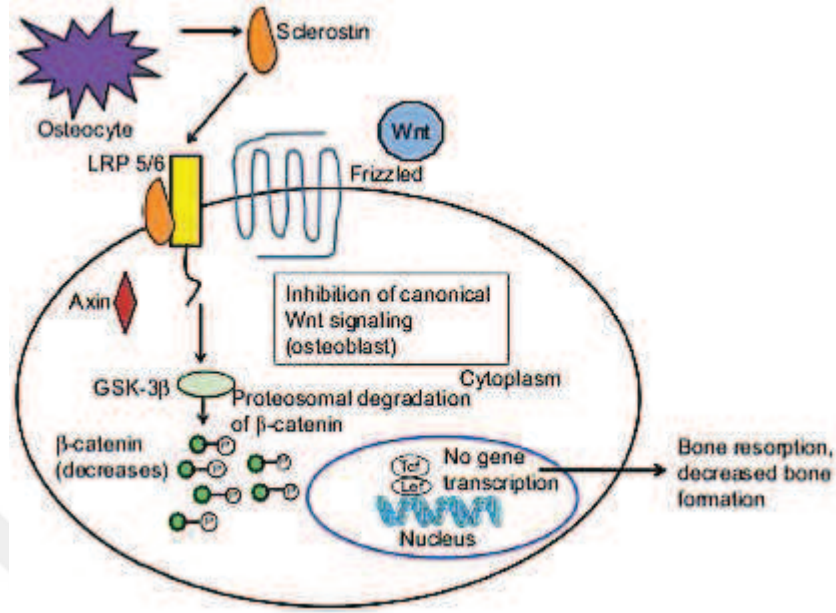
Wnt sinyali osteoblast farklılaşması ve proliferasyonunu sağlar. Böylece kemik kitlesi artar (56). Wnt ligandları hücre yüzeyinde bulunan LRP5/6 ve Frizzled ko-reseptörlerine bağlanırlar. İntrasellüler  $\beta$ -kateninin aktivasyonunu ve toplanmasını uyaran sinyalin iletimini sağlarlar.  $\beta$ -katenin nükleusa yer değiştirir ve osteoblastlardaki hedef genlerin transkripsiyonunu uyarır. Sklerostin LRP5/6 reseptörünün ilk helisel alanına bağlanarak LRP5/6-Frizzled ko-reseptör kompleksinin yapımını inhibe eder. Wnt sinyal yolağı inhibe olur. Sklerostinin tam fonksiyonel olması için kofaktör olarak LRP4 gerekir (52).

Şekil 2.1 Wnt/ $\beta$ -Katenin Sinyal Yolu



Sklerostin Wnt sinyal yolağının düzenleyici bir anahtarıdır. Kemik morfogenetik protein (BMP) tarafından uyarılmış kemik yapımını Wnt sinyalini antagonize ederek inhibe eder. Bu osteoblastik aktiviteyi azaltır. Sklerostin LRP5 veya LRP6'ya bağlanarak sinyal iletimini bozar (57).

Şekil 2.2 Wnt Sinyal Yolunun Sklerostin ile İnhibisyonu



### 2.3.1 Sklerostin ekspresyonunun düzenlenmesi

Sklerostinin osteositler tarafından ekspresyonu paratiroid hormonu, kalsitonin ve glukokortikoidler tarafından düzenlenir (58). İn vitro çalışmalarda ve hayvan modellerinde paratiroid hormonun SOST gene ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (59). İn vivo çalışmalarda primer hiperparatiroidi hastalarının normal PTH seviyesine sahip hastalara göre daha düşük serum sklerostin seviyesine sahip oldukları gösterilmiştir. Bu sonuçlar insanlarda SOST geninin PTH tarafından down-regüle edildiğini doğrular. Diğer taraftan kalsitonin sklerostinin osteositler tarafından ekspresyonunu artırır (60).

İmmobilizasyon, sklerostin pozitif osteosit sayısını artırır. Ayrıca sklerostin seviyeleri seks steroidlerinden de etkilenir. Postmenopozal kadınlara uygulanan östrojen replasman tedavisi sklerostin artışını inhibe eder.



Glukokortikoidlerin sklerostin ekspresyonunu artırdıkları in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir. İnsanlardaki veriler yetersizdir ve aralarında önemli farklılıklar vardır. Endojen hiperkortizolizm hastalarında sklerostin seviyelerinin azaldığı ve hastalığın remisyon döneminde arttığı rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada ise ekzojen olarak yüksek doz glukokortikoid uygulanan hastalarda sklerostin seviyelerinde artış rapor edilmiştir (61).

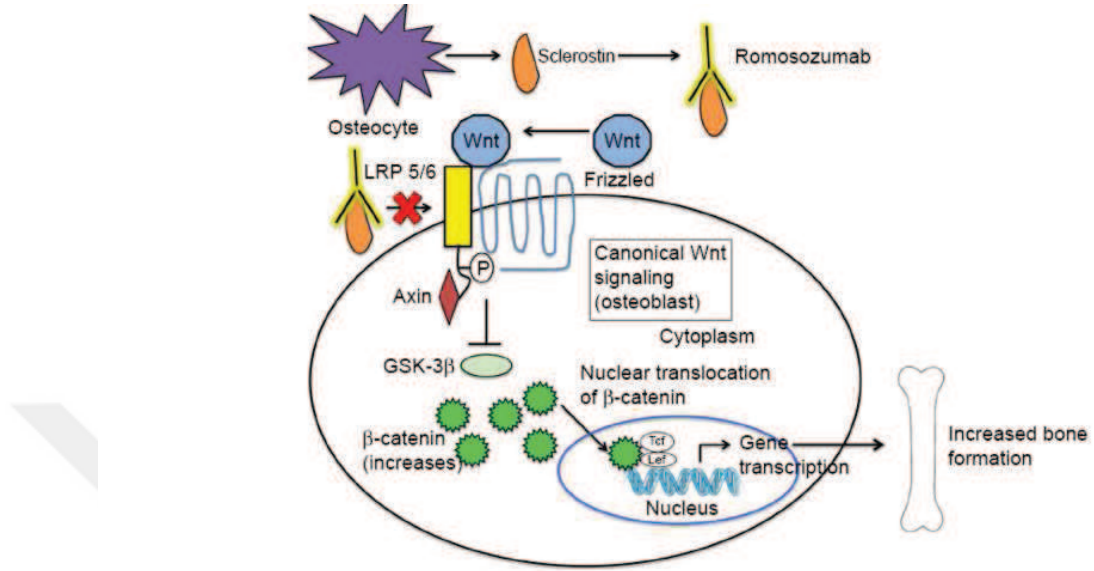
### **2.3.2 Sklerostin antikorumları**

İnsanlar üzerinde yapılan ilk çalışmasında, sklerostin monoklonal antikor (AMG 785) sağlıklı erkek ve postmenopozal kadınlarda uygulanmıştır. Bu çalışmada, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, artan tek doz ile AMG 785'in kemik döngüsü belirleyicileri ve KMY üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, AMG 785 genellikle iyi tolere edilmiş, sağlıklı erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda kemik formasyonunda artış ve kemik resorpsiyon belirleyicilerinde azalma sağlamıştır (58).

Yeni geliştirilen Romosozumab (sklerostin antikor), kemik hücreleri tarafından salgılanan ve kemik formasyonunu inhibe eden bir protein olan sklerostini inhibe eden bir insan monoklonal antikorudur. Antirezorptif ajandan daha fazla kemik formasyonunu stimüle eden anabolik bir ajandır. Romosozumab ile yapılan randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, artan çoklu doz çalışmasında, 32 postmenopozal kadın ve düşük kemik kütlesi olan 16 sağlıklı erkek çalışmaya alınmış, AMG 785 artan tek doz çalışmasına benzer sonuçlar elde edilmiştir (62).

Anti-sklerostin antikorumları ile sklerostini engelleme osteoporozda osteoanabolik tedavi için umut verici yeni bir tedavi yaklaşımıdır (63,64,65).

Şekil 2.3 Romosozumab Etki Mekanizması



### 2.3.3 Sklerostin ilişkili hastalıklar

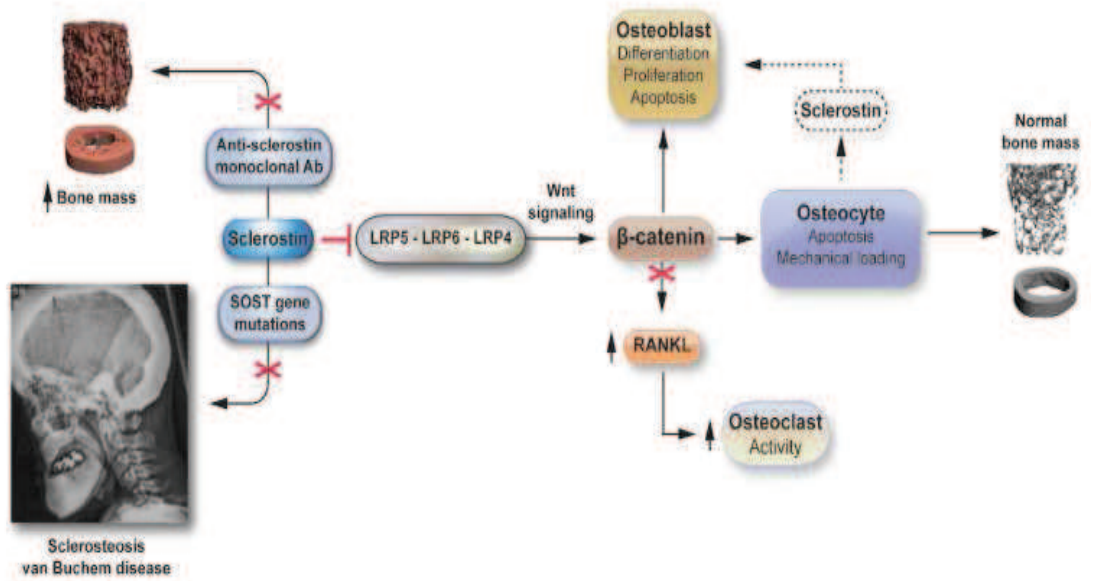
İnsanlarda sklerostin ile ilişkili iki iskelet hastalığı tanımlanmıştır. Sklerosteozis otozomal resesif (OR) bir hastalıktır ve bu hastalığa sahip homozigotların tipik fenotipi uzun boy, sindaktili, yoğun kemikler ve yüz felcine neden olan kranial sinir sıkışması ile birliktelik gösteren kafatası büyümesidir. İntrakranial basınç artışı, beyin sapı herniasyonu ve erken ölüm daha ciddi komplikasyonlardır.

Sklerosteozis 17q12-q21 kromozomunda yerleşik SOST geninde fonksiyon kaybına neden olan bir mutasyon sonucu meydana gelir. Bu mutasyon sklerostin yapımında belirgin azalmaya neden olur. Homozigot mutasyon görülen bireylerde serum sklerostin düzeyi saptanamaz. Sklerostin seviyesindeki azalma Wnt/β-katenin yolağında artmış aktivasyona neden olur. Osteoblastik kemik yapımında meydana gelen artış kemik mineral yoğunluğunu artırır. Bu hastalarda kemik kırıkları nadirdir. Kemik yapım belirteci prokollajen tip 1 N terminal propeptid (P1NP) seviyelerinde artış olur. Homozigot hastalar

sindaktili hariç doğumda asemptomatiktirler. Heterozigot taşıyıcılar düşük ama saptanabilir serum sklerostin seviyelerine sahiptirler ve genel popülasyon ile karşılaştırıldığında artmış kemik yoğunluğu ve normal fenotip ile karakterizedirler.

Van Buchem hastalığı OR kalıtım gösteren nadir bir hastalıktır. Hollanda'nın küçük bir balıçkı kasabasında rapor edilmiştir. SOST genindeki bir delesyon sonucu meydana gelir. Homozigotlar düşük ama saptanabilir serum sklerostin seviyelerine sahiptir. Etkilenen hastalar yüksek kemik mineral yoğunluğuna ve yüksek kemik yapım belirteçleri seviyelerine sahiptir fakat uzun boy ve sindaktili görülmez. Sklerosteozis hastalığının hafif bir formudur (66).

Şekil 2. 4 Sklerostin Metabolizması ve İlişkili Hastalıklar



### **3.GEREÇ ve YÖNTEM**

Çalışma için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 26/11/2014 tarih ve 22/08 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

#### **3.1 Hasta Seçimi**

Çalışmaya ÇOMÜ Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğine başvurarak hipertiroidi tanısı alan, kronik, otoimmün ve inflamatuvar herhangi bir hastalığı olmayan 60 hasta (44 kadın ve 16 erkek) alındı. Kontrol grubu için ise polikliniğe başvuran kronik, otoimmün ve inflamatuvar hiçbir hastalığı olmayan, demografik özellikler açısından hasta grubu ile benzer özelliklere sahip gönüllü 27 kişiden (19 kadın ve 8 erkek) oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubuna çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve onamları alınan kişiler çalışmaya dahil edildi.

#### **3.2 Anket Uygulaması**

Hasta ve kontrol grubuna anket uygulandı. Kişilerin yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu ve mesleği sorgulandı. Sigara kullanımı sorgulandı ve kullanım süresi paket/yıl olarak kaydedildi. Hastaların alkol kullanımları sorgulandı ve kaydedildi. Hastaların kan basınçları ve nabız sayıları kaydedildi. Boy ve kilo ölçümü yapıldı ve vücut kilo indeksi (VKİ) hesaplanarak kaydedildi. Hastaların bel ve kalça ölçümleri kaydedildi. Hastaların hastalık süresi ve tedavi süresi, başka bir otoimmün hastalığı olup olmadığı sorgulandı. Böbrek yetmezliği veya kanda üre miktarının normalin üstü olduğu bir durumun yaşanıp yaşanmadığı sorgulandı. Diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) gibi eşlik eden hastalıklar sorgulandı. Hastaların ilaç kullanımları sorgulandı (steroid, Proton Pompa İnhibitörü vs). Hastaların kullandığı ATİ ve kullanım süreleri sorgulandı. Çalışmaya alınan kadın hastaların menopoz durumu, menopoz süreleri ve gebelik sayıları sorgulandı.

### 3.3 Örneklerin Analizi

Çalışmamızda incelenecek tüm testler için 12 saatlik açlık sonrasında sabah saat 08:00-09:00 arasında kan örnekleri alındı. Hasta ve kontrol grubunda sklerostin, glukoz, üre, kreatinin, Ca, P, AST (Aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz), ALP, albumin, D vitamini, TSH, sT3 ve sT4 ölçümü için vakumlu jelli tüplere, PTH ve tam kan sayım testleri için K3EDTA'lı tüplere kan alındı. Jelli tüplere alınan örnekler oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra, PTH için K3EDTA'lı tüplere alınan örnekler hemen 4000rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.

Sklerostin için kan örneklerinden serumlar ayrılarak, çalışma gününe kadar -80 derecede saklandı. Tekrar dondurma-çözme yapılmadı. Glukoz, üre, kreatinin, ALT, AST, ALP enzimatik yöntemle, albumin, Ca, P düzeyleri kolorimetrik yöntemle Cobas c501 analizöründe, Vitamin D, TSH, sT3 ve sT4 elektrokemilüminesans (ECLIA) yöntemi ile Cobas e601 analizöründe Roche kitleri (Roche Diagnostics GmbH) kullanılarak, hemogram testleri Beckman Coulter LH-780 (Beckman Coulter Ireland Inc Mervue, Galway, Ireland) kan sayım cihazı ile aynı gün çalışıldı. Sklerostin (ab155440, Abcam, Cambridge UK) düzeyleri; serumda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemine dayanan ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ELX 808 IU model ELISA okuyucusunda okunarak belirlendi. Sklerostin kiti için gün içi ve günler arası %CV (varyasyon katsayısı) değerleri sırasıyla <%10 ile <12'dir.

### 3.4 İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin analizi SPSS versiyon 15.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, frekans ve yüzde değerleri kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis Varyans Analizi, Mann-Whitney U Testi, Pearson Korelasyon analizi ile Spearman Korelasyon analizi kullanılmıştır.

Bağımlı, bağımsız değişkenlerin tek değişkenli analizinde Ki-Kare testi kullanıldı. P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4.BULGULAR

Çalışmaya ÇOMÜ Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği tarafından takip edilen, hipertiroidi tanısı alan 60 hasta (44 kadın ve 16 erkek) seçildi. Kontrol grubu ise polikliniğe başvuran kronik, otoimmün ve inflamatuvar hiçbir hastalığı olmayan, demografik özellikler açısından hasta grubu ile benzer özelliklere sahip gönüllü 27 kişiden (19 kadın ve 8 erkek) oluşturuldu. Tüm grupların yaş ortalaması  $46,7 \pm 14,9$  (21-82) idi. Kontrol grubunda yaş ortalaması  $40,74 \pm 8,9$  (27-57), SH'lilerde yaş ortalaması  $54,69 \pm 15,3$  (22-79), aşikar hipertiroidilerde yaş ortalaması ise  $42,6 \pm 15,5$  (21-82) idi. SH'li grubun yaş ortalaması anlamlı olarak diğer iki gruptan yüksek tespit edildi ( $p=0,001$ ). Hasta ve kontrol gruplarının yaş verileri Tablo 4.1' de verilmiştir.

Tablo 4.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş Ortalamaları

Yaş	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Maks)
<b>Tüm grup</b>	$46,7 \pm 14,9$	46,0 (21-82)
<b>Kontrol</b>	$40,74 \pm 8,9$	40 (27-57)
<b>Subklinik hipertiroidi</b>	$54,69 \pm 15,3^*$	58 (22-79)
<b>Aşikar hipertiroidi</b>	$42,6 \pm 15,5$	39 (21-82)
<b>*p= 0,001</b>		

p : Kruskal Wallis Varyans Analizi

Çalışmaya alınan toplam 87 hastanın 63'ü (%72,4) kadın, 24'ü (%27,6) erkekti. Kontrol grubunda toplam 27 hasta vardı ve bunların 19'u (%70,4) kadın, 8'i (%29,6) erkekti. Hasta grupları SH ve aşikar hipertiroidi olarak 2 gruba ayrıldı, 35 SH ve 25 aşikar hipertiroidi hastası mevcuttu. SH hastalarının 26 'sı (%74,3) kadın, 9 'u (%25,7) erkekti. Aşikar hipertirodi hastalarının ise 18'i (%72) kadın, 7'si (%28) erkekti. Her iki grupta cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0,942$ ). Her iki grubun cinsiyet verileri Tablo 4.2 'de verilmiştir.

Tablo 4.2 Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet ayrımı

Hasta Grupları	KADIN		ERKEK		TOPLAM	
	SAYI	YÜZDE*	SAYI	YÜZDE*	SAYI	YÜZDE**
<b>Kontrol</b>	19	70,4	8	29,6	27	31,0
<b>Subklinik hipertroidi</b>	26	74,3	9	25,7	35	40,3
<b>Aşık</b>	18	72,0	7	28,0	25	28,7
<b>TOPLAM</b>	63	72,4	24	27,6	87	100,0
P	0,942					

p: Ki-Kare Testi  
\* : Satır Yüzdesi  
\*\* : Kolon Yüzdesi

Çalışmaya almış olduğumuz toplam 87 hastanın 5'inin okuma yazması yoktu, 33'ü ilkokul, 6'si ortaokul, 16'si lise, 27'si üniversite mezunuydu. Kontrol grubunda okuma yazması olmayan yoktu. Kontrol grubundan 6'si ilkokul, 3'ü lise, 18'i üniversite mezunuydu. SH grubundaki 35 hastadan 4'ü okuma yazma bilmiyordu, 15'i ilkokul, 4'ü ortaokul, 5'i lise, 7'si üniversite mezunuydu. Aşık hipertiroidisi olan 25 hastanın 1'i okuma yazma bilmiyordu, 12'si ilkokul, 2'si ortaokul, 8'i lise, 2'si üniversite mezunuydu.

Hasta ve kontrol grubu 87 hastadan toplamda 23 tanesi menopozdaydı ve bunların 6'si kontrol grubunda, 14'ü SH grubunda ve 3'ü aşık hipertiroidi grubundaydı. Çalışmaya aldığımız hastaların menopoz durumlarının verileri Tablo 4.3' de verilmiştir (p=0,036).

Tablo 4.3 Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Kadın Hastaların Menopoz Durumları

Hasta Grupları	MENOPOZ(+)		MENOPOZ(-)		TOPLAM	
	SAYI	YÜZDE*	SAYI	YÜZDE*	SAYI	YÜZDE**
<b>Kontrol</b>	6	31,6	13	68,4	19	30,2
<b>Subklinik hipertroidi</b>	14	53,8	12	46,2	26	41,2
<b>Aşık</b>	3	16,7	15	83,3	18	28,6
<b>TOPLAM</b>	23	36,5	40	63,5	63	100,0
P	0,036					

p: Ki-Kare Testi  
\* : Satır Yüzdesi  
\*\* : Kolon Yüzdesi



Çalışmaya aldığımız toplam 87 hastadan 24'ü (%27,6) sigara içerken, 63'ü (%72,4) sigara içmiyordu. Kontrol grubunda toplam 27 hastadan 8'i (%29,6) sigara içerken, 19'ü (%70,4) sigara içmiyordu. SH grubundaki 35 hastadan 8'i (%23) sigara içerken 27'si (%77) sigara içmiyordu. Aşikar hipertirodi grubunda toplam 25 hastadan 8'i (%32) sigara içerken 17 'si (%68) sigara içmiyordu.

Çalışmamıza aldığımız toplam 87 hastadan 10'u (%1,5) alkol içerken, 77' si (%88,5) alkol içmiyordu. Kontrol grubunda toplam 27 hastadan 5'i (%18,5) alkol içerken, 22'si (%81,5) alkol kullanmıyordu. SH grubundaki 35 hastadan 3'ü (%8,6) alkol içerken, 32'si (91,4) alkol kullanmıyordu. Aşikar hipertiroidi grubunda toplam 25 hastadan 2'si (%8) alkol içerken, 23'ü (%92) alkol kullanmıyordu.

Çalışmaya aldığımız tüm gruplarda ve gruplar arası hastaların serum sklerostin seviyeleri ile TSH, sT3, sT4 ve PTH seviyelerini karşılaştırdık. Tüm gruplarda baktığımızda serum sklerostin ile sT3 ve sT4 arasında pozitif yönde kuvvetli bir korelasyon saptadık ( $p=0,268$ ;  $p=0,227$ ). Hastaları alt gruplara ayırıp korele ettiğimiz zaman, aşikar hipertiroidi grubunda TSH ve PTH arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptarken, SH grubunda TSH ve PTH arasında negatif yönde anlamlı korelasyon tespit ettik. PTH ve TSH arasında saptadığımız korelasyonları PTH'ı çalışma şartlarındaki sıkıntılardan dolayı (soğuk zincirin sağlamaması) anlamlı kabul etmedik. Tüm gruplarda ve gruplar arası hastaların serum sklerostin seviyeleri ile TSH, sT3, sT4 ve PTH seviyelerini karşılaştıran veriler tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.4 Sklerostin, TSH, sT4, sT3 ve PTH Arasındaki Korelasyon

	Sklerostin	TSH	FT3	FT4	PTH
<b>Tüm gruplar</b>	r*	r*	r*	r*	r*
<b>Sklerostin</b>	1,00				
<b>TSH</b>	0,001	1,00			
<b>sT3</b>	0,268*	-0,297**	1,00		
<b>sT4</b>	0,227*	-0,292**	0,777**	1,00	
<b>PTH</b>	-0,040	0,023	-0,137	-0,137	1,00
	Sklerostin	TSH	FT3	FT4	PTH
<b>Kontrol</b>	r**	r**	r**	r**	r**
<b>Sklerostin</b>	1,00				
<b>TSH</b>	-0,065	1,00			
<b>sT3</b>	-0,349	0,215	1,00		
<b>sT4</b>	0,328	0,149	0,282	1,00	
<b>PTH</b>	0,086	-0,170	-0,117	0,017	1,00
	Sklerostin	TSH	FT3	FT4	PTH
<b>Subklinik</b>	r**	r**	r**	r**	r**
<b>Sklerostin</b>	1,00				
<b>TSH</b>	0,00	1,00			
<b>sT3</b>	0,086	-0,048	1,00		
<b>sT4</b>	0,168	-0,035	0,385*	1,00	
<b>PTH</b>	0,153	-0,403*	0,289	0,166	1,00
	Sklerostin	TSH	FT3	FT4	PTH
<b>Aşık</b>	r**	r**	r**	r**	r**
<b>Sklerostin</b>	1,00				
<b>TSH</b>	-0,221	1,00			
<b>sT3</b>	0,333	-0,385	1,00		
<b>sT4</b>	0,198	-0,324	0,557**	1,00	
<b>PTH</b>	-0,164	0,523**	-0,055	-0,210	1,00

r\*: Pearson Korelasyon analizi – Korelasyon katsayısı (n:87)

r\*\*: Spearman Korelasyon Analizi – Korelasyon Katsayısı (n:27-Kontrol, n:35-subklinik; n:25:-aşık)

\*: p<0,05

\*\* : p<0,01

Serum sklerostin düzeyleri ile yaş, VKİ, gebelik sayısı (erkek hastalar dışlanarak hesaplandı) , hastalık süresi, tedavi süresi ve tedavisiz kalan süre arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Bahsedilen parametrelerle sklerostin arasındaki korelasyon analizi Tablo 4.5'de verilmiştir.

Tablo 4.5 Sklerostin ile yaş, VKİ, Gebelik sayısı, Hastalık süresi, Tedavi süresi ve Tedavisiz geçen süre arasındaki ilişki

	Sklerostin	Yaş	VKİ	Gebelik Sayısı	Hastalık Süresi	Tedavi Süresi	Tedavisiz kalan süre
	r	r	r	r	r	r	r
<b>Sklerostin</b>	1,00						
<b>Yaş</b>	-0,101	1,00					
<b>VKİ</b>	-0,182	0,518**	1,00				
<b>Gebelik Sayısı</b>	-0,034	0,537**	0,393*	1,00			
<b>Hastalık Süresi</b>	-0,020	0,031	-0,158	0,226	1,00		
<b>Tedavi Süresi</b>	-0,069	0,113	-0,006	0,125	0,868**	1,00	
<b>Tedavisiz kalan süre</b>	0,020	-0,038	-0,246	0,262	0,926**	0,616**	1,00

r: Pearson Korelasyon Analizi – Korelasyon Katsayısı

\*: p<0,05

\*\* : p<0,01

Ortalama serum sklerostin düzeyi kontrol grubunda  $70,8 \pm 6,7$  pg/mL (60,1-83,4) , SH grubunda  $69,6 \pm 5,6$  pg/mL (61-82,3), aşikar hipertiroidi grubunda ise  $71,06 \pm 9,57$  pg/mL (61-98,7) olarak hesaplandı. Gruplar arasında sklerostin düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı. (p=0,766) Gruplar arası sklerostin düzeylerini gösteren veriler Tablo 4.6' te verilmiştir.

Tablo 4.6 Sklerostin Düzeyleri ile Kontrol ve Hasta Grupları Arasındaki İlişki

Sklerostin	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Maks)
<b>Kontrol</b>	$70,8 \pm 6,7$	70,3 (60,1-83,4)
<b>Subklinik hipertroidi</b>	$69,6 \pm 5,6$	69,3 (61-82,3)
<b>Aşikar</b>	$71,06 \pm 9,57$	67,4 (61-98,7)
<b>P</b>	0,766	

p : Kruskal Wallis Varyans Analizi

Ortalama serum sklerostin düzeyi kadın cinsiyette  $70,06 \pm 7,28$  pg/mL (61-98,7) iken; erkek cinsiyette  $71,3 \pm 7,25$  pg/mL (60,1-93,14) olarak hesaplandı. Her iki cinsiyette arasında serum sklerostin düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,766$ ). Hastaların grupları içinde cinsiyete göre sklerostin baktığımızda kontrol grubundaki kadınların serum sklerostin düzeyi  $71,3 \pm 7,37$  pg/mL (61,02-83,4) iken erkeklerin serum sklerostin düzeyi  $69,6 \pm 5,3$  pg/mL (60,13-76,21) olarak hesaplandı. SH grubundaki kadın hastaların serum sklerostin seviyeleri  $69,3 \pm 5,67$  pg/mL (61,02-82,35) iken hasta erkeklerin serum sklerostin seviyeleri  $70,4 \pm 5,95$  pg/mL (61,02-81,31) olarak hesaplandı.

SH grubunda erkek hastaların serum sklerostin değerleri daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Aşikar hipertiroidi grubunda olan kadın hastaların serum sklerostin seviyeleri  $69,7 \pm 9,26$  pg/mL (61,02-98,79) iken, hasta erkeklerin serum sklerostin seviyeleri  $74,5 \pm 10,2$  pg/mL (64,65-93,14) olarak hesaplandı. Yine aşikar hipertiroidi grubundaki SH grubundakine benzer bir şekilde serum sklerostin seviyeleri erkek hastalarda kadınlara göre daha yüksek saptandı ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ortalama serum sklerostin düzeylerini cinsiyete ve hasta gruplarına göre gösteren veriler Tablo 4.7' da verilmiştir.

Tablo 4.7 Sklerostin ile cinsiyet arasındaki ilişki

Tüm gruplar	Sklerostin	
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Maks)
Kadın	70,06 $\pm$ 7,28	67,4 (61-98,7)
Erkek	71,3 $\pm$ 7,25	70,3 (60,1-93,14)
P	0,276	
Kontrol	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Maks)
Kadın	71,3 $\pm$ 7,37	70,31 (61,02-83,4)
Erkek	69,6 $\pm$ 5,3	70,31 (60,13-76,21)
P	0,775	
Subklinik	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Maks)
Kadın	69,3 $\pm$ 5,67	67,9 (61,02-82,35)
Erkek	70,4 $\pm$ 5,95	71,2 (61,02-81,31)
P	0,565	
Aşık	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Maks)
Kadın	69,7 $\pm$ 9,26	66,51 (61,02-98,79)
Erkek	74,5 $\pm$ 10,2	69,35 (64,65-93,14)
P	0,125	

p : Mann-Whitney U Testi

Çalışmaya aldığımız hastaların menopoz durumlarına göre menopozda olmayan hastaların serum sklerostin düzeyleri  $71,1 \pm 8,3$  pg/mL (61,2-98,8) iken, menopozda olan kadınlarda serum sklerostin düzeyi  $68,3 \pm 4,61$  pg/mL (61,2-81,3) olarak hesaplandı. Hastaların menopoz durumuna göre serum sklerostin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,386$ ). Hastaların menopoz durumlarına göre menopozda olmayan hastaların serum sklerostin düzeylerini içeren veriler tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8 Menopoz Durumu ve sklerostin seviyeleri arasındaki ilişki

Sklerostin	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Maks)
Menopoz (-)	71,0 $\pm$ 8,3	67,5 (61,2-98,8)
Menopoz (+)	68,3 $\pm$ 4,61	67,5 (61,2-81,3)
<b>P</b>	0,386	

p : Mann-Whitney U Testi

Sigara içmeyen grubun serum sklerostin düzeyleri 69,9  $\pm$  6,8 pg/mL (61-98,7) iken, sigara içen grupta serum sklerostin düzeyi 71,7  $\pm$  8,33 pg/MI (60,1-93,1) idi. Sigara içen ve içmeyen grupların arasında, sigara içen grupta serum sklerostin seviyelerini daha yüksek tespit ettik ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,402). Sigara içen ve içmeyenlerde serum sklestin düzeylerini gösteren veriler Tablo 4.9 'da verilmiştir.

Tablo 4.9 Sigara İçen ve İçmeyen Hasta Gruplarında Sklerostin Düzeyleri

Sklerostin	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Maks)
Sigara (-)	69,9 $\pm$ 6,8	67,4 (61-98,7)
Sigara (+)	71,7 $\pm$ 8,33	69,8(60,1-93,1)
<b>P</b>	0,402	

p : Mann-Whitney U Testi

Alkol içmeyen gruplarda serum sklerostin düzeyi 70,6  $\pm$  7,21 pg/mL (61-98,7) iken, alkol içen grubun serum sklerostin düzeyi 68,8  $\pm$  7,74 pg/MI (60,1-83,4) olarak hesaplandı. Alkol içen ve içmeyen gruplar arasında serum sklerostin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,451). Alkol içen ve içmeyen gruplar arasında serum sklerostin düzeylerini içeren veriler tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10 Alkol İçen ve İçmeyen Hasta Gruplarında Sklerostin Düzeyleri

Sklerostin	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Maks)
Alkol (-)	70,6 $\pm$ 7,21	68,4 (61-98,7)
Alkol (+)	68,8 $\pm$ 7,74	67,4 (60,1-83,4)
<b>P</b>	0,451	

p : Mann-Whitney U Testi

Çalışmaya aldığımız 87 hastadan arşiv incelemesinde 26 tanesinin KMY sonuçlarına ulaştık ve bu sonuçları serum sklerostin düzeyleri ile karşılaştırdığımızda anlamlı bir sonuç elde edemedik. Serum sklerostin ve KMY arasındaki korelasyon analizi tablo 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4.11 Sklerostin ile KMY Arasındaki İlişki

	Sklerostin	L1-L4	Femur Boyun	Femur Total
	r	r	r	r
<b>Sklerostin</b>	1,00			
<b>L1-L4</b>	0,173	1,00		
<b>Femur Boyun</b>	0,355	0,605**	1,00	
<b>Femur Total</b>	0,323	0,706**	0,880**	1,00

7 Kontrol, 14 subklinik, 5 aşıkâr : 26 hasta

r: Spearman Korelasyon Analizi – Korelasyon Katsayısı

\*: p<0,05

\*\* : p<0,01

## 5.TARTIŞMA

Çalışmaya aldığımız tüm gruplarda ve gruplar arası hastaların serum sklerostin seviyeleri ile TSH, sT3, sT4 ve PTH seviyelerini karşılaştırdık. Tüm gruplarda baktığımızda serum sklerostin ile sT3 ve sT4 arasında pozitif yönde kuvvetli bir korelasyon saptadık. Hastaları gruplara ayırıp korele ettiğimiz zaman aşikar hipertiroidi grubunda TSH ve PTH arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptarken, SH grubunda TSH ve PTH arasında negatif yönde anlamlı korelasyon tespit ettik. PTH ve TSH arasında saptadığımız korelasyonları PTH'ı çalışma şartlarındaki sıkıntılardan dolayı (soğuk zincirin sağlanamaması) anlamlı kabul etmedik.

Hipertiroidi sık görülen endokrinolojik bozukluk olup, iskelet sistemi dahil birçok sistem ve organı etkilemektedir. Hipertiroidi kemik metabolizmasını arttırmakta ve osteoporoz gelişmesine neden olmaktadır (67,68). Hipertiroidi hastalarında kemik turnoverı yüksek olup, negatif kalsiyum ve fosfor dengesi bulunmaktadır (69). Tiroit hormonlarının hangi mekanizma üzerinden osteoporozu yol açtığı kesin olarak bilinmemektedir. Yaptığımız çalışma tiroit hormon artışı ile sklerostin arasında anlamlı ilişki saptamıştır. Buna bağlı olarak Hipertiroidi hastalarında sık görülen osteoporoz gelişiminde, sklerostinin de sorumlu olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatüre baktığımızda hipertiroidi ile sklerostin arasında ilişkiyi araştıran çok az çalışma bulunmaktadır. Skowronska ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada; GH ve TMNG' ye bağlı tirotoksikoz gelişen 15 hasta alınarak, serum sklerostin konsantrasyonları, ilk tanı aldıklarında ve ATİ tedavisinin 6-10. haftasında değerlendirilmiştir. Yaptıkları bu çalışma ile tirotoksikozlu hastalarda yüksek serum sklerostin seviyelerinin varlığını ve ötiroid durumun sağlanmasıyla serum sklerostin konsantrasyonlarında anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir (10). Ancak sklerostin seviyeleri ile serbest T3 ve T4 değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamız sklerostin seviyeleri ile serbest T3 ve T4 değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir.



Yaptığımız çalışmanın daha fazla sayıda hasta içermesinin, bu korelasyonun varlığını ortaya koyduğunu düşünmekteyiz.

Aynı çalışmada tedavi ile sklerostin seviyelerindeki azalmanın kemik metabolizmasının normalleşmesi ile ilişkili olabileceği tahmininde bulunarak, bu azalma PTH aracılığı ile gerçekleşiyor olabileceğini düşünmüşlerdir. Çünkü tirotoksikozlu hastalarda PTH konsantrasyonlarında düşüş rapor edilmiştir ve ATİ'yi takiben PTH seviyesinin arttığını gösterilmiştir. Sklerostin konsantrasyonlarının PTH tarafından düşürüldüğünü gösteren güncel veriler de mevcuttur. Örneğin PTH enjeksiyonu sonrasında ve hiperparatiroidli hastalarda düşük serum sklerostin seviyeleri gösterilmiştir (70,71,72).

Skowronska ve arkadaşlarının 2015 de yapmış oldukları bir diğer çalışmada; tirotoksikozlu 33 hastanın katıldığı tanıda ve tedavinin 6-10. haftasında serum sklerostin, sT3, sT4, TSH, PTH, CTX (C-terminal telopeptide) ve osteokalsin düzeylerine bakılmış. Yaptıkları bu son çalışmada özellikle tirotoksik hastalarda sklerostin düzeylerindeki değişimin PTH ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmalarında da anti-tiroit tedavi ile sT3 ve sT4 düzeylerinde anlamlı azalma ile birlikte Serum sklerostin düzeylerinde anlamlı olarak azalma görülmüştür. Ancak yine sklerostin seviyeleri ile tiroit hormon konsantrasyonları ve TSH arasında doğrudan bir ilişki gösterememişlerdir. Çalışmalarında anti-tiroit tedavi ile PTH seviyelerinde artış, sklerostin düzeylerinde azalma olmasına rağmen aralarında doğrudan bir korelasyon saptayamamışlar (73). Bizim yürüttüğümüz bu çalışmada serum sklerostin seviyeleri ile tiroit hormonları arasında korelasyon saptanırken PTH arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Çalışma sırasında PTH kan analizi için önemli olan soğuk zincire uyumumuzun sağlanamadığı ve bunun, sonuçları etkilediğini düşünüyoruz.

Literatür incelendiğinde bazı çalışmalarda sklerostin ile PTH ilişkisi incelenmiştir. Luigi Gennari ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, tip 1 ve tip 2 DM'lilerin serum sklerostin seviyelerini kontrol grupları ile karşılaştırmak ve sklerostin ile PTH, 25 OH vitamin D ve kemik turnover belirteçleri arasındaki ilişkiyi analiz etmeyi amaçlamışlar. Tüm çalışma gruplarında kemik turnover

markerları ile sklerostin arasında anlamlı korelasyon saptanmamış. Diyabet olmayan grupta sklerostin ile PTH arasında negatif bir korelasyon saptarken diyabetli hastalarda ilişki bulunamamışlardır (74).

Çalışmaya aldığımız 87 hastanın arşiv incelemesinde 26 tanesinin KMY sonuçlarına ulaştık ve bu sonuçları serum sklerostin düzeyleri ile karşılaştırdığımızda anlamlı bir sonuç elde edemedik. Agostino ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada tip 2 DM'lilerde serum sklerostin ve KMY ölçümleri parametre arasında anlamlı ilişki bulunamadığını bildirmişlerdir (75). Yine Tip 2 DM hastalarında yapılan bir diğer çalışmada, vertebra kırığı olan erkek tip 2 DM hastalarında serum sklerostin seviyeleri kadınlardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Vertebra kırığı olan erkeklerde sklerostin değerleri kırığı olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (76).

Kemik mineral yoğunluğu ile sklerostin ilişkisini araştıran bir çalışmada romatoid artrit (RA) hastaları ile sağlıklı kontrollerin serum sklerostin seviyeleri, lomber vertebra KMY ve total kalça KMY ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (77).

Farklı olarak Leslie R Morse ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 2 yıldan daha uzun süreli spinal kord yaralanmalı hastalarda, sklerostin seviyeleri ile kemik kitlesi arasındaki ilişkiyi araştırılmıştır. Spinal kord yaralanması olan hastalarda sklerostin seviyeleri hem distal femur hem de proksimal tibia'daki KMY ile pozitif olarak anlamlı ilişki gösterilmiştir (78).

Biz çalışmaya aldığımız hastalarımızın retrospektif olarak incelediğimiz KMY sonuçları ile serum sklerostin seviyeleri arasında ilişki kuramadık. Bunun nedenini bu sonuçların hastaların ötiroid olduğu zamanlara ait olabileceği ya da hipertiroideye maruziyet süresinin bilinmemesine bağlıyoruz. Henüz KMY sonuçlarında bozulma olmadan serum sklerostin seviyelerinde yükselme beklenmektedir. Bu konuda daha net görüşler elde edebilmek için daha fazla hasta sayısı ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

## SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Hipertiroidi sık görülen endokrinolojik bozukluk olup, iskelet sistemi dahil birçok sistem ve organı etkilemektedir. Hipertiroidi kemik metabolizmasını arttırmakta ve osteoporoz gelişmesine neden olmaktadır. Hipertiroidi hastalarında kemik turnoverı yüksek olup, negatif kalsiyum ve fosfor dengesi bulunmaktadır.

Tiroit hormonlarının hangi mekanizma üzerinden osteoporoza yol açtığı kesin olarak bilinmemektedir. Yaptığımız çalışma tiroit hormon artışı ile sklerostin arasında anlamlı ilişki saptamıştır. Buna bağlı olarak Hipertiroidi hastalarında sık görülen osteoporoz gelişiminde, sklerostinin de sorumlu olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız sklerostin seviyeleri ile serbest T3 ve T4 değerleri arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir. Ayrıca serum sklerostin seviyeleri ile PTH arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu sonucu çalışma sırasında PTH kan analizi için önemli olan soğuk zincire uyumumuzun sağlanamadığı ve bunun sonuçları etkilediğini düşünmekteyiz.

Biz çalışmaya aldığımız hastalarımızın retrospektif olarak incelediğimiz KMY sonuçları ile serum sklerostin seviyeleri arasında ilişki kuramadık. Bunun nedenini bu sonuçların hastaların ötiroid olduğu zamanlara ait olabileceği ya da hipertiroidiye maruziyet süresinin bilinmemesine bağlıyoruz.

Sonuç olarak sklerostinin osteoporoz patogenezinde rol oynadığı aşikardır. Hipertiroidi hastalarında ortaya çıkan osteoporozda tiroit hormonlarının yüksekliği serum sklerostin seviyelerini artırarak osteoklastik aktivitede artışa yol açtığı düşünülmektedir. Osteoporoz tedavisinde sklerostin antikorları kullanılmaya başlanacaktır.

Daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalar bu konudaki belirsizliklere ışık tutacaktır.

## KAYNAKLAR

1. SINGER PA, COOPER DS, LEVY EG. (1995). Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. JAMA. 273:808-12.
2. HOLLOWELL JG, STAEHLING NW, FLANDERS WD. (2002). Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 87:489-99.
3. BAHN RS, BURCH HB, COOPER DS. (2011). Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid 21:593-646).
4. NEWMAN CM, PRICE A, DAVIES DW, GRAY TA, WEETMAN AP. (1998). Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. Heart. 79:121-7.
5. DUMOULIN FL, LEIFELD L, SAUERBRUCH T, SPENGLER U. (1999). Autoimmunity induced by interferon-alpha therapy for chronic viral hepatitis. Biomed Pharmacother. 53:242-54.
6. VIALETES B, GUILLERAND MA, VIENS P. (1993). Incidence rate and risk factors for thyroid dysfunction during recombinant interleukin-2 therapy in advanced malignancies. Acta Endocrinol (Copenh). 129:31.
7. MILLER KK, DANIELS GH. (2001). Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. Clin Endocrinol (Oxf ). 55:501-8.
8. STANBURY JB, ERMANS AE, BOURDOUX P. (1998) Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. Thyroid. 8:83-100.
9. U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. (2004). Screening for thyroid disease: recommendation statement. Ann Intern Med. 140:125-7.
10. SKOWRONSKA-JOZWIAK et al. Successful treatment of thyrotoxicosis is accompanied by a decrease in serum sclerostin levels. Thyroid Research 2012, 5:14

11. TRIVALLE C, DOUCET J, CHASSAGNE P. (1996). Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc.*44:50-3.
12. GORMAN CA. (1999). Radioiodine and pregnancy. *Thyroid.* 9:721-6.
13. ABALOVICH M, AMINO N, BARBOUR LA. (2007) Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 92:s1-7.
14. SPENCER C, EIGEN A, SHEN D, DUDA M, QUALLS S, WEISS S. (1987) Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin Chem.* 33:1391-6.
15. MANJI N, CARR-SMITH JD, BOELAERT K. (2006) Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 91:4873-80.
16. ECKSTEIN A, QUADBECK B, MUELLER G. (2003) Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol.* 87:773-6.
17. COOPER DS. (2005) Antithyroid drugs. *N Engl J Med.* 352:905-17.
18. NAKAMURA H, NOH JY, ITOH K. (2007) Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.*92:2157-62.
19. ABRAHAM P, AVENELL A, WATSON WA, PARK CM, BEVAN JS. (2005) Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.*CD003420.
20. RITTMASER RS, ABBOTT EC, DOUGLAS R. (1998) Effect of methimazole, with or without L-thyroxine, on remission rates in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.*83:814-8.
21. MAUGENDRE D, GATEL A, CAMPION L. (1999) Antithyroid drugs and Graves' disease—prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clin Endocrinol (Oxf J).* 50:127-32.
22. MCDERMOTT MT, KIDD GS, DODSON LE JR, HOFELDT FD. (1983) Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review. *Am J Med.*75:353-9.

23. COOPER DS. (2003) Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:3474-81.
24. FATOURECHI V, ANISZEWSKI JP, FATOURECHI GZ, ATKINSON EJ, JACOBSEN SJ. (2003) Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:2100-5.
25. WILLIAMS KV, NAYAK S, BECKER D, REYES J, BURMEISTER LA. (1997) Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned? *J Clin Endocrinol Metab.* 82:1727-33.
26. COOPER DS, RIVKEES SA. (2009) Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab.* 94:1881-2.
27. MEYER-GESSNER M, BENKER G, LEDERBOGEN S, OLBRICHT T, REINWEIN D. (1994) Antithyroid drug-induced agranulocytosis: clinical experience with ten patients treated at one institution and review of the literature. *J Endocrinol Invest.* 17:29-36.
28. SHENG WH, HUNG CC, CHEN YC. (1999) Antithyroid-drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. *QJM.* 92:455-61.
29. COOPER DS, GOLDMINTZ D, LEVIN AA. (1983) Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med.* 98:26-9.
30. TAKATA K, KUBOTA S, FUKATA S. (2009) Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily. *Thyroid.* 19:559-63.
31. CHEN YX, YU HJ, NI LY. (2007) Propylthiouracil-associated cytoplasmic autoantibody-positive vasculitis: retrospective study of 19 cases. *J Rheumatol.* 34:2451-6.
32. ABRAHAM-NORDLING M, WALLIN G, LUNDELL G, TORRING O. (2007) Thyroid hormone state and quality of life at long-term follow-up

- after randomized treatment of Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 156:173-9.
33. BARTALENA L, MARCOCCI C, BOGAZZI F. (1998) Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.*338:73-8.
  34. TRÄISK F, TALLSTEDT L, ABRAHAM-NORDLING M. (2009) Thyroid Study Group of TT 96. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab.*94:3700-7.
  35. ACHARYA SH, AVENELL A, PHILIP S, BURR J, BEVAN JS, ABRAHAM P. (2008) Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 69:943-50.
  36. RON E, DOODY MM, BECKER DV, BRILL AB. (1998) Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA.*280:347-55.
  37. UY HL, REASNER CA, SAMUELS MH. (1995) Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary- thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. *Am J Med.*99:173-9.
  38. FELDT-RASMUSSEN U, SCHLEUSENER H, CARAYON P. (1994) Metaanalysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 78:98-102.
  39. SURKS MI, ORTIZ E, DANIELS GH. (2004) Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.*291:228-38.
  40. GHARIB H, TUTTLE RM, BASKIN HJ, FISH LH, SINGER PA, MCDERMOTT MT. (2005) Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 90:581-5; discussion 586-7.

41. SAWIN CT, GELLER A, WOLF PA. (1994) Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med.* 331:1249-52.
42. BAUER DC, ETTINGER B, NEVITT MC, STONE KL. (2001) Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med.* 134:561-8.
43. BURCH HB, WARTOFSKY L. (1993) Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 22:263-77.
44. GENANT HK, COOPER C, POOR G. (1999) Interim report and recommendations of the World health organization task force for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 10:259-264.
45. COOPER C, COLE ZA, HOLROYD CR. (2011) Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 22:1277-1288.
46. Societa Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS). (2012) Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia osteoporosi.
47. AKESSON K. (2003) New approaches to pharmacological treatment of osteoporosis. *Bull World Health Organ.* 81:657-664.
48. BERNABEI R, MARTONE AM, ORTOLANI E, LANDI F, MARZETTI E. Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis: A brief review. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(3):201–207.
49. MARTIN TJ. Bone Biology And Anabolic Therapies For Bone: Current Status And Future Prospects. *J Bone Metab.* 2014;21(1):8–20.
50. AUGUSTINE M, HORWITZ MJ. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein analogs as therapies for osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2013;11(4):400–406.
51. HOEPPNER LH, SECRETO FJ, WESTENDORF JJ. Wnt signaling as a therapeutic target for bone diseases. *Expert Opin Ther Targets.* 2009;13(4):485–496.



52. INIGUEZ ARIZA NM, CLARKE BL .Bone biology, signaling pathways, and therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas* 2015 Oct;82(2):245-55.
53. DAS S, CROCKETT JC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:435-48.
54. LIN C, JIANG X, DAI Z, GUO X, WENG T, WANG J, et al. Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/beta-catenin signaling. *J Bone Miner Res* 2009;24:1651-61.
55. BURGERS TA, WILLIAMS BO. Regulation of Wnt/beta-catenin signaling within and from osteocytes. *Bone*. 2013;54(2):244–249.
56. BARON R, KNEISSEL M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: From human mutations to treatments. *Nat Med*. 2013;19(2):179–192.
57. VAN BEZOOIJEN RL, SVENSSON JP, EEFTING D. Wnt but not BMP signaling is involved in the inhibitory action of sclerostin on BMP-stimulated bone formation. *J Bone Miner Res*. 2007;22(1):19–28.
58. PADHI D, JANG G, STOUCHE B, FANG L, POSVAR E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011;26:19-26.
59. SIMS NA, CHIA LY, 2012 Regulation of sclerostin expression by paracrine and endocrine factors. *Clin Rev Bone Miner Metab* 10:98-107.
60. BELLIDO T, ALI AA, GUBRIJ I, et al, 2005 Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology* 146: 4577-4583.
61. VAN LIEROP AH, WITTEVEEN JE, HAMDY NA, PAPAPOULOS SE, 2010 Patients with primary hyperparathyroidism have lower circulating sclerostin levels than euparathyroid controls. *Eur J Endocrinol* 163: 833-837.
62. MARIA P. YAVROPOULOU, CHRISTOS XYGONAKIS, MARIA LOLOU, FOTINI KARADIMOU, JOHN G. YOVOS. The sclerostin story :From

- human genetics to the development of novel anabolic treatment for osteoporosis . *Hormones* 2014, 13(4):476-487.
63. PADHI D, ALLISON M, KIVITZ AJ, GUTIERREZ MJ, STOUCH B, WANG C, et al. Multiple doses of sclerostin antibody romosozumab in healthy men and postmenopausal women with low bone mass: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 2013.
64. COSTA AG, BILEZIKIAN JP. Sclerostin: therapeutic horizons based upon its actions. *Curr Osteoporos Rep* 2012;10:64-72.
65. LEWIECK EM. Sclerostin: a novel target for intervention in the treatment of osteoporosis. *Discov Med* 2011;12:263-73.
66. MARYAM SHARIFI & LISA EREIFEJ & E. MICHEAL LEWIECKI. Sclerostin and skeletal health. *Rev Endocr Metab Disord* DOI 10.1007/s11154-015-9311-6.
67. PANTAZI H, PAPAPETROU PD: Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:1099–1106.
68. VESTERGAARD P, MOSEKILDE L: Fractures in patients with hyperthyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid* 2002, 12:411–419.
69. NAGASAKA S, SUGIMOTOH, NAKAMURA T, KUSAKA I, FUJISAWA G, SAKUMA N, TSUBOI Y, FUKUDA S, HONDA K, OKADA K, ISHIKAWA S, SAITOT: Antithyroid therapy improves bony manifestations and bone metabolic markers in patients with Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997,47:215-221.
70. YU EW, KUMBHANI R, SIWILIA-SCAKMAN E, LEDER BZ: Acute decline in serum sclerostin in response to PTH infusion in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:E1848-E1851.
71. ARDAWI MS, AL-SIBIANY AM, BAKHSH TM, ROUZI AA, QARI MH: Decreased sclerostin levels in patients with primary hyperparathyroidism: a cross-sectional and longitudinal study. *Osteoporos Int* 2012, 23:1789-1797.

72. COSTA AG, CREMERS S, RUBIM MR, MCMAHON DJ, SLINEY J JR, LAZARETTI-CASTRO M, SILVERBURG SJ, BILEZIKAN JP: Circulating sclerostin in disorders of parathyroid gland function. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:3804-3810.
73. SKOWRONSKA-JOZWIAK et al. Mechanisms of Normalisation of Bone Metabolism during Recovery from Hyperthyroidism: Potential Role for Sclerostin and Parathyroid Hormone. *International Journal of Endocrinology* Volume 2015, Article ID 948384, 5 pages.
74. LUIGI GENNARI et al. Circulating Sclerostin Levels and Bone Turnover in Type 1 and 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, May 2012, 97(5):1737-1744.
75. AGOSTINO GAUDIO et al. Sclerostin Levels Associated with Inhibition of the Wnt/  $\beta$ -catenin Signaling and Reduced Bone Turnover in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, October 2012, 97(10):3744-3750.
76. MASAHIRO YAMAMOTO et al. Elevated Sclerostin Levels Are Associated Vertebral Fractures in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, October 2013, 98(10):4030-4037.
77. PACCOU J. et al. The relationships between serum sclerostin, bone mineral density and vascular calcification in rheumatoid arthritis. *J Clin Endocrinol Metab*. Doi: 10.1210 /jc.2014-2327.
78. LESLIE R MORSE et al. Association Between Sclerostin and Bone Density in Chronic Spinal Cord Injury. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 27, No.2, February 2012, pp 352-359.