



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL SAğLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**KRONİK HİPOTİROİDİSİ OLUP EN AZ 1 YILDIR
LEVOTİROKSİN KULLANAN POSTMENOPUZAL
KADINLARDA TİROİD HORMON REPLASMAN
TEDAVİSİNİN KEMİK MİNERAL YOğUNLUğU İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Uğur Alp YEŞİLOVA

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2018



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KRONİK HİPOTİROİDİSİ OLUP EN AZ 1 YILDIR
LEVOTİROKSİN KULLANAN POSTMENOPOZAL
KADINLARDA TİROİD HORMON REPLASMAN
TEDAVİSİNİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Uğur Alp YEŞİLOVA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Esmā GÜLDAL ALTUNOĞLU

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bize aktaran, kişiliği ve etik kurallara gösterdiği hassasiyeti ile örnek olan, değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Esmâ Güldal Altunoğlu'na ve bilgi ve hayat tecrübelerinden yararlandığım tüm değerli hocalarıma,

Güzel dostlarım; birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve beraber neşeli vakitler geçirdiğim Dr. Hakan Toker ve Dr. Ahmet Kadioğlu'na, mücahedesi ve gayretiyle her zaman bizlere örnek olan Dr. Yavuz Karahan'a, yanlışların ıslahı için büyük azim ve dirayet gösteren Dr. Emre Özge'ye ve asistanlığımın önemli bir kısmını beraber yaşadığım, başarılı arkadaşım Dr. Mazhar Yalçın'a,

Asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen Dr. İlker Nihat Ökten, Dr. Murat Bayrak, Dr. Engin Yılmaz, Dr. Servet Emir, Dr. Goncagül Akdağ, Dr. Selman Baran ve daha adını sayamadığım tüm poliklinik ve servis çalışanlarına,

Ve destekleriyle her daim yanımda olan, bana güç ve moral veren sevgili eşime ve üzerimdeki haklarını asla ödeyemeyeceğim canım annem ve babama tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Dr. Uğur Alp Yeşilova

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
TİROİD BEZİ VE HORMONLARI	3
Tiroid Hormon Sentezi	3
Tiroid Hormonlarının Sentezinin Düzenlenmesi	5
Tiroid Hormonlarının Vücutta Yaptığı Etkiler	6
TİROİD FONKSİYON TESTLERİ	7
Serum TSH Konsantrasyonu	8
Serum ST4 ve ST3 Konsantrasyonu	9
Serum TT3 ve TT4 Konsantrasyonu	11
HİPOTİROİDİ.....	12
Etiyoloji	12
Klinik Bulgular	16
Tanı/Ayırıcı Tanı	17
Tedavi	18
KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU VE OSTEOPOROZ.....	21
Kemik Mineral Yoğunluğu	24

Postmenopozal Osteoporoz.....	26
TİROİD HORMONLARININ KEMİK ÜZERİNE ETKİLERİ	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
HASTALAR.....	32
İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	49
7. KAYNAKLAR	50

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Tiroid hormonlarının etkileri.....	7
Tablo 2. Hipotiroidi nedenleri.....	13
Tablo 3. Osteoporoza neden olan veya katkıda bulunan durumlar, hastalıklar ve ilaçlar.....	23
Tablo 4. Hastaların genel özellikleri.....	34
Tablo 5. Kontrol grubuyla Levotiroksin alan grubun temel özelliklerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 6. Kontrol grubuyla Levotiroksin alan grubun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 7. Kontrol grubuyla Levotiroksin alan grubun kalça ve lomber T-skorlarının karşılaştırılması.....	36
Tablo 8. Kontrol grubuyla Levotiroksin alan grupta ötiroidi, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi sıklığının karşılaştırılması.....	37
Tablo 9. Temel özelliklerin, laboratuvar parametrelerinin ve Levotiroksin dozunun kalça ve lomber T-skoruyla korelasyon analizi.....	39
Tablo 10. Hastaların tiroit fonksiyon durumlarının kalça T-skoruyla ilişkisi.....	39
Tablo 11. Hastaların tiroid fonksiyon durumlarının lomber T-skoruyla ilişkisi.....	40
Tablo 12. Kontrol grubuyla Levotiroksin alan grupta ötiroid olanların kalça ve lomber T-skorunun karşılaştırılması.....	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kemiğin yeniden şekillenme döngüsü.....	29
Şekil 2. T3 ve TSH'nin kemik hücreleri üzerindeki etkileri.....	30
Şekil 3. Kontrol grubuyla Levotiroksin alan grubun ortalama serum 25-OH D vitamin, TSH ve ST4 düzeyleri.....	36
Şekil 4. Kontrol grubuyla Levotiroksin alan grubun ortalama kalça T-skoru ve ortalama lomber T-skoru.....	37
Şekil 5. Kontrol grubuyla Levotiroksin alan grubun ötiroidi, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi oranları.....	38
Şekil 6. Ötiroidi, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi gruplarında ortalama kalça T-skoru düzeyleri.....	40
Şekil 7. Ötiroidi, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi gruplarında ortalama lomber T-skoru düzeyleri.....	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	: Alkaleen fostafaz
Anti-TPO	: Anti-tiroid peroksidaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Ca	: Kalsiyum
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DXA	: Dual-enerji X-ray absorpsiyometri
FRAX	: Fracture risk assessment
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
LT4	: Levotiroksin
Maks.	: Maksimum
Min.	: Minimum
P	: Fosfor
PTH	: Parathormon
RT3	: Reverse triiyodotironin
ST3	: Serbest triiyodotironin
ST4	: Serbest tiroksin
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TBG	: Tiroksin bağlayan globülin
TRH	: Tirotropin releasing hormon
TSH	: Tiroid stimülan hormon
TT3	: Total triiyodotironin
TT4	: Total tiroksin
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ÖZET

Amaç: Kemik mineral yoğunluğunun (KMY) azalmasıyla ortaya çıkan fragilite kırıkları bireyler ve toplumlar için önemli bir sağlık sorunudur. Hipertiroidinin ve supresif dozda tiroid hormon tedavisinin kemikler üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Hipotiroidide replasman için verilen Levotiroksin'in (LT4) KMY üzerine etkileri hakkında net bir görüş yoktur. Bu çalışma ile hipotiroidili postmenopozal kadın hastalarda replasman amaçlı LT4 tedavisinin KMY ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Sağlık Bilimler Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'nde hipotiroidi tanısı ile takip edilmekte olan hastalarla ve kontrol grubu ile yapılmıştır. Hastaların KMY ölçümü dual-enerji x-ray absorpsiyometri (DXA) ile Sağlık Bilimler Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya en az 1 yıldır LT4 tedavisi alan hipotiroidi tanılı > 50 yaş, 100 postmenopozal kadın hasta ile tiroid hastalığı olmayan >50 yaş, 100 postmenopozal kadın birey kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya osteoporozu ve kronik hastalığı olanlar, osteoporozu neden olabilecek ilaç kullananlar, tiroid malignitesi öyküsü olanlar dahil edilmedi.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 200 hastanın yaş ortalaması 61.3 (min.-maks. 51-81) sonuçlandı. Hastaların 155'i ötiroidik (%77.5), 10'u subklinik hipertiroidik (%5) ve 35'i (%17.5) subklinik hipotiroidik saptandı. Hastaların ortalama kalça T-skoru -0.7 (min.-maks. -4.1, 4.4) ve ortalama lomber T-skoru -1.1 (min.-maks. -3.8, 4.2) sonuçlandı. LT4 alan hastaların günlük dozu ortalama 91.2 mcg (min.-maks. 50-200 mcg) sonuçlandı. LT4 alan grupta ortalama kalça T-skoru, almayan gruptan hafif düşük olsa da (sırasıyla -0.8±1.2, -0.6±1.3); bu anlamlı bir düşüklük değildi (p: 0.339). Aynı şekilde iki grubun ortalama lomber T-skorları arasında da (LT4 alanların -1.1±1.5, LT4 almayanların -1.1±1.4) anlamlı ilişki çıkmadı (p:0.538).

Sonuç: Sonuç olarak, hipotiroidili postmenopozal kadın hastalarda LT4 replasmanı ile kalça ve lomber KMY arasında kayda değer bir ilişki saptanmamıştır.

Dolayısıyla aşırı tedaviye girmeden ve düzenli takip edilerek yapılan LT4 replasmanının KMY üzerine olumsuz etkileri olmadığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Kemik Mineral Yoğunluğu, Levotiroksin, Postmenopozal, Replasman Dozu



ABSTRACT

Aim: Fragility fractures as a result of decreased bone mineral density (BMD) are a major health problem for individuals and societies. It is known that hyperthyroidism and thyroid hormone treatment in suppressive dose have negative effects on bones. There is no clear view about effects of Levothyroxine (LT4) given for hypothyroidism replacement therapy. The aim of this study is to investigate the relationship between LT4 given for replacement therapy and BMD in hypothyroidal postmenopausal women.

Materials and Methods: This study was done with patients being followed-up with hypothyroidism diagnosis at Health Sciences University Istanbul Training and Research Hospital Internal Medicine Polyclinic and a control group at the same hospital. The BMD measurements of the patients was done with dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) at Health Sciences University Istanbul Training and Research Hospital Radiology Clinic. 100 postmenopausal woman hypothyroid patients older than 50 years, under LT4 treatment for at least 1 year and 100 postmenopausal women older than 50 years, without thyroid disease as a control group were included in the study. Patients with osteoporosis, those with chronic diseases, drug users who may cause osteoporosis and those having history of thyroid malignancy were not included.

Results: The mean age of 200 patients included in the study was 61.3 (min.-max.51-81). Of the 200 patients, 155 were euthyroid (%77.5), 10 were subclinical hyperthyroid (%5) and 35 (%17.5) were subclinical hypothyroid. Patients' mean hip T-score was -0.7 (min.-max. -4.1, 4.4) and lumbar spine T-score was -1.1 (min.-max. -3.8, 4.2). Mean dosage for patients taking LT4 was 91.2 mcg (min.-max. 50-200 mcg). Although the mean hip T-score of the patients under LT4 treatment was slightly lower than that of the control group (-0.8 ± 1.2 , -0.6 ± 1.3 respectively), this was not significant low ($p:0.339$). In the same way, there was no significant relationship between lumbar spine T-score of the two groups (-1.1 ± 1.5 for patients under LT4 treatment, -1.1 ± 1.4 for control group) ($p:0.538$).

Conclusion: As a conclusion, no remarkable relationship has been established between LT4 treatment for hypothyroidism in postmenopausal woman patients and hip and/or lumbar spine BMD. Therefore, it can be said to LT4 replacement therapy for hypothyroidism have not adverse effects on BMD, without excessive treatment and with regular follow-up.

Key Words: Bone Mineral Density, Levothyroxine, Postmenopausal, Replacement Doses



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipotiroidizm; tiroid bezinin periferik dokuların ihtiyaç duyduğu kadar tiroid hormonunu üretemediği durumdur. Çok sık karşılaşılan bir durum olan hipotiroidinin prevalansı, tiroid hormonlarının alınan referans değerlerine göre değişmekle birlikte, TSH> 4.5 mIU/L alınan bir çalışmada genel toplumdaki prevalansı %3.7 saptanmıştır. Kadınlarda erkeklere nazaran 2-8 kat daha sık görülmekte ve sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. 60 yaşın üzerinde (TSH> 10 mIU/L) prevalans kadınlarda %5.9 bulunmuştur (1-3). Geçici hipotiroidi (örneğin sessiz tiroidit, subakut tiroidit) veya reversibl (sebebi olan ilacın kesilmesi gibi) durumlar dışında, etiolojisinden bağımsız olarak aşikar hipotiroidilerin (hem santral hipotiroidinin, hem de primer hipotiroidinin) tedavisinde tiroid hormon replasmanı verilmektedir ve bunun için büyük çoğunlukla LT4 kullanılmaktadır (4,5).

Osteoporoz; kemik kütlesinin azalması ve kemik mimarisinin bozulması ile karakterize ve kemiğin kırılabilirliğinde artışa ve ana sonuç olarak kırıkların artmasına neden olan, korunabilir ve tedavi edilebilir bir metabolik kemik hastalığıdır. Frajilite kırıkları; hasta için ciddi ağrı, maluliyet ve hatta ölüm nedeni olurken, toplum için de önemli maliyetlere sebep olur (6). Tüm dünyada insan yaşamının uzaması ile yaşanan nüfusun artmasıyla, osteoporoz giderek önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Dünyada yaklaşık 9 milyon osteoporotik fraktür olduğu ve bunun 1.6 milyonunu kalça kırığı, 1.4 milyonunu ön kol kırığı ve 1.7 milyonunu da klinik vertebra kırığının oluşturduğu tahmin edilmektedir. Türkiye’de 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50’sinde osteopeni ve %25’inde osteoporoz saptanmıştır. 50 yaşından sonra kadınlar için yaşam boyu kalça kırığı riski %14.6, erkeklerin için ise %3.5 bulunmuştur (7-9). KMY en düşük olanlarda kırık riskinin en yüksek olmasıyla birlikte, kırıkların büyük kısmı, kemik kütlesi düşük olan çok sayıda kişiden ötürü, osteoporozdan ziyade kemik kütlesi düşük hastalarda görülür (10). Osteoporoz vakalarının %70’den fazlasını kadınlar oluşturur ve bunların çoğu postmenopozal dönemdedir (11).

Aşıkâr hipertiroidi her ne kadar erken tanınıp, tedavi edildiğinden dolayı uzun süreli yan etkileri çok gözlemlenmese de hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde KMY'yi azalttığı ve kırık riskini arttırdığı görülmüştür (12–15). Ayrıca bununla birlikte hipertiroidinin tedavi edilmesiyle birlikte hastalarda KMY'nin tam ya da kısmi olarak arttığı gözlemlenmiştir (12,16,17). Postmenopozal kadınlarda endojen subklinik hipertiroidinin de supresif dozda LT4 tedavisinin de hem KMY'yi azalttığı hem de kırık riskini arttırdığı görülmüştür (18,19). Bu yüzden subklinik hipertiroidili postmenopozal kadınlarda KMY takibi önerilmektedir (20–22). Öte yandan LT4 ile replasman dozunda hipotiroidi tedavisinin KMY üzerine etkileriyle ilgili literatürde doyurucu ve netlik taşıyan yeterli çalışma yoktur ve var olan çalışmalar da birbirleriyle çelişmektedir (23,24).

Gerek LT4 kullanımı çok yaygın olduğundan, gerekse de osteoporoz sonuçlarıyla bireyler ve toplum için çok önemli olumsuz nitelikler taşıdığından ve her iki durumda da postmenopozal kadınlar büyük bir kesimi oluşturduğundan dolayı, biz bu çalışmamızda; LT4'ün postmenopozal kadınlarda KMY üzerine etkilerini incelemek ve olası ilişkiler halinde LT4 replasmanında aşırı ve yanlış tedaviden sakınmaya dikkat çekmek istedik.

2. GENEL BİLGİLER

TİROİD BEZİ VE HORMONLARI

Tiroid bezinin gelişimi gebeliğin birinci ayında başlar. Dil kökünden doğan tiroglossal kanaldan köken alır. Bezin kökeni foramen cecum olarak dil kökünde belirlidir. Buradan çıkan kanal aşağı doğru ilerleyerek tiroid bezini oluşturur (25).

Tiroid bezi kahverengi renkte olup, sert kıvamlı ve servikal 5. ve torakal 1. vertebra arasında boynun ön-alt kısmında yer alır. Tiroid bezinin normal ağırlığı yaklaşık 20 gram olmakla beraber, vücut ağırlığı ve iyot alımına bağlı olarak değişmektedir. Endokrin bezlerin en büyüklerinden biri olan tiroid bezinin farenks, larenks, özefagus, trakea, iki çift paratiroid bezi ve rekürren larengeal sinir ile komşuluğu bulunmaktadır. Tiroid iki lobdan oluşur ve krikoid kıkırdağın hemen altında isthmusla orta hatta birbirine bağlanır (26,27).

İçi kolloid dolu 15-500 µm çapındaki foliküller fonksiyonel birimleridir. Bir tiroid bezinde ortalama 3×10^6 folikül vardır. Her bir folikül, küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur ve merkezinde TSH kontrolü altında epitel hücreleri tarafından salgılanan kolloid vardır (28,29). Epitel hücrelerinin boyu tiroidin stimülasyonuna göre değişir; aktif iken kolumnar şekle girerler, inaktif iken düzdürler. Tiroid bezinde follikül hücrelerinden başka bir hücre grubu daha vardır. Bunlara parafoliküler hücreler ya da C hücreleri denilir. Kalsitonin salgılayarak vücut kalsiyum dengesinin korunmasına yardımcı olurlar (25,30).

Tiroid Hormon Sentezi

Hipotalamustan tirotropin releasing hormon (TRH) ve hipofizden TSH salgılanması tiroid hormonlarının salgılanmasının düzenlenmesini sağlar. TSH hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diüurnal varyasyon ile salgılanır (31). TSH tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranındaki TSH reseptörlerine bağlanarak adenilat siklaz ve fosfolipaz C aktivasyonunu sağlar (32).

Tiroid hormonu bir glikoprotein olan tiroglobulinin tirozil kısmının iyotlanması ile sentezlenir. İyot tutulması tiroid hormonlarının sentezinde ilk basamağı oluşturmaktadır. İyodun günlük gereksinimi çocuklar için 90-120 mcg/gün, yetişkinler için 150 mcg/gün, gebe kadınlarda 200 mcg/gün'dür. Yeterli iyot alan toplumlarda idrar iyotu 10 mcg/dL'nin üzerindedir. İyot tutulumu tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranında ekspresse olan Na⁺ /I⁻ simporter aracılığıyla olur. Bunu takiben tiroid peroksidaz enzimi aracılığıyla iyodun oksidasyonu gerçekleşir. Bu oksidasyon sonucunda öncül hormonlar olan monoiyodotirozin ve diiyodotirozin oluşur. Ardından tiroid peroksidaz aracılığıyla iki diiyodotirozin'in birleşmesiyle tiroksin (T4), bir diiyodotirozin ve bir monoiyodotirozin'in birleşmesiyle triiyodotironin (T3) meydana gelir. Bu sentez sonrasında serbestlenen T4 ve T3 tiroid tarafından kan dolaşımına verilir. Tiroid bezinden salgılanan ana hormon T4'dür. T3'ün sadece %20'si tiroidden salgılanırken kalanı periferde T4'den üretilir (32,33). T3, T4'ten dört kat daha güçlüdür fakat yarı ömrü daha kısadır (34).

Tiroid ven akımında az miktarda reverse triiyodotironin (rT3) bulunur, rT3 inaktiftir (35). Reverse T3 de, T3 gibi, T4'ün deiodinasyonu ile ortaya çıkar. Deiodinasyon reaksiyonlarında rol oynayan enzimler en az üç tanedir. Tip 1 5'-deiodinaz en yaygın olanıdır ve büyük ölçüde böbrek ve karaciğerde, daha az oranda da iskelet ve kalp kasları ve diğer dokularda bulunur. Plazmadaki T3'ün oluşumunu sağlar, propiltiourasil tarafından inhibe edilir, ancak metimazolden etkilenmez. İnhibisyonu sonucunda T4'ün T3'e dönüşümü azalır. Çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda ve bazı ilaçların kullanımında tip 1 5'-deiodinaz enzimi inhibe olabilir. İntrauterin dönemde, gıda alımında yetersizlikte, karaciğer hastalıklarında, ağır sistemik hastalıklarda, selenyum eksikliğinde, propiltiourasil, glukokortikoid, propranolol, iyotlu kontrast ajanlar ve amiodaron kullanımında bu inhibisyon sonucu T4'ün T3'e dönüşümü azalabilir. Propiltiorasil, amiodaron ve ipodat intraselüler ortamdaki T4'ün T3'e dönüşümünü de bloke ederler, diğerleri ise sadece serum düzeylerini etkilerler. Tip 2 5'-deiodinaz büyük oranda beyin ve hipofizde bulunur. Propiltiourasil dirençli, fakat dolaşımdaki T4'e çok duyarlıdır. En önemli fonksiyonu santral sinir sisteminde intraselüler ortamdaki T3 düzeyini sabit tutmaktır. Serum T4 düzeyi yükselince tip 2 5'-deiodinaz düzeyi düşer ve bu şekilde beyin hücreleri fazla miktarda T3'e maruz kalmazlar. Tip 3 5'-deiodinaz plasentada ve santral sinir

sistemindeki glial hücrelerde bulunur. T4'ü rT3, T3'ü de 3,3'-diiodotironin'e dönüştürerek inaktive eder. Fetusu ve beyin dokusunu tiroid hormon fazlalığından korur (30).

Tiroid hormonları salgılandıktan sonra dolaşımında proteinlere bağlanır. Bunlar; albümin, tiroksin bağlayan prealbümin ve tiroksin bağlayan globülin (TBG)'dir. Fizyolojik koşullarda tiroksin bağlanma afinitesi en yüksek olan TBG'dir. Dolayısıyla dolaşımdaki T4'ün çoğu TBG'ye bağlıdır. Daha az oranda tiroksin bağlayan prealbümin ve albümine bağlanmıştır. T3 ise % 99,8 oranında proteinlere bağlıdır (% 46'sı TBG'ye, % 53'ü albümine, % 1'i tiroksin bağlayan prealbümine bağlanır). Reverse T3 de TBG'ye bağlanır (35).

TBG düzeyini arttıran nedenler arasında gebelik, klofibrat, trankilizanlar, eroin kullanımı sayılmaktadır. TBG düzeyini azaltan nedenler arasında ise glukokortikoidler, androjenler, danazol, L-asparajinaz kullanımı vardır. TBG arttığında total tiroid hormon düzeyi artar, dolaşımdaki serbest tiroid hormon düzeyleri azalır. Bunun sonucunda negatif feed-back yolu ile TSH düzeyi artarak dolaşımdaki serbest tiroid hormon düzeyi tekrar normal düzeye ulaşır. Sonuç olarak hasta ötiroid halde kalır. TBG düzeyinin azaldığı durumlarda da tersi fizyolojik olaylar geçerlidir (35).

Tiroid Hormonlarının Sentezinin Düzenlenmesi

Tiroid fonksiyonları hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ile ayarlanır. Tiroidin yapısını ve fonksiyonunu ayarlayan başlıca düzenleyici TSH'dir. Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler nöronlarında yapılan TRH, ön hipofizdeki tirotrop hücrelere etki ederek TSH salgılanmasını uyarır. TRH, hedef hücre yüzeyinde adenilat siklazı uyararak etkisini gösterir. TRH, TSH sentezini hem transkripsiyon hem de translasyon düzeyinde artırır. TSH ise tiroid glandüler hücrelerinin bilinen tüm salgılama aktivitelerini artırır ve tiroid bezinin gelişimini sürdürür (36).

Tiroid hormonları ile TSH ve TRH arasında negatif feedback mekanizması mevcuttur. Tiroid hormonlarının seviyesinin düşüşü bazal TSH üretimini ve TRH

kaynaklı TSH stimülasyonunu arttırır. Yüksek tiroid hormon seviyeleri hızlıca ve direkt olarak TSH gen ekspresyonunu baskılar ve TRH kaynaklı TSH stimülasyonunu inhibe eder. Burada görüldüğü üzere TSH salgılanmasının düzenlenmesinde baskın düzenleyici tiroid hormonlarıdır (32).

Tiroid Hormonlarının Vücutta Yaptığı Etkiler

Tiroid hormonları etkilerini çekirdekteki gen transkripsiyonu üzerinden sağlamaktadır. Bu yüzden, vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde, enzim proteinleri, yapısal proteinler, taşıyıcı proteinler ve diğer maddelerde büyük miktarlarda artış olur. Bütün bunların net etkisi, vücudun her tarafında işlevsel aktivitedeki genel artıştır. Tiroid hormonları hemen hemen bütün vücut dokularının metabolik aktivitesini arttırır. Büyük miktarlarda hormon salgılandığı zaman, bazal metabolizma hızı normalin %60-100'ü oranında arttırabilir. Bu etkisini hem mitokondrilerin sayısını ve aktivitesini arttırarak, hem de Na-K-ATPaz pompası ile aktif iyon transportunu arttırarak yapar (34).

Tiroid hormonu, glikozun hücrelerden tutulmasında artma, glikolizde artma, glikoneojenezde artma, sindirim sisteminden emilim hızında artma sağlayarak karbonhidrat metabolizmasını hemen hemen her yönüyle uyarır. Aynı zamanda lipitleri hızla yağ dokusundan mobilize ederek yağ metabolizmasını da uyarır. Bu yağ asidi mobilizasyonu beraber plazmadaki kolesterol, fosfolipit ve trigliseritlerin miktarını azaltır. Tiroid hormonu birçok enzimin miktarını arttırdığından ve vitaminler bazı enzim ve koenzimlerin gerekli parçaları olduklarından, tiroid hormonu vitamin gereksinimi de arttırır (34).

Tiroid hormonları vücuttaki tüm hücrelere etki ettiği için Tablo 1.'de de görüldüğü üzere sistemler üzerinde bir takım değişikliklere yol açar. Tiroid hormonlarının kemikleri üzerine etkilerinden detaylı olarak ayrıca bahsedilecektir.

Tablo 1. Tiroid hormonlarının etkileri (32, 37)

Sistem	Etkileri
Kardiyovasküler sistem	Kan akımında ve kalp debisinde artma, kalp hızında artma, kalbin atım gücünde artma, sistolik basınçta artış – diyastolik basınçta düşüş
Solunum sistemi	Solunum derinliğinde ve hızında artma
Gastrointestinal sistem	İştah artışı, sindirim salgılarında ve mide-barsak kanalının hareketlerinde artma
Nöromuskuler sistem	Sinapslarda uyarıcı etkiler, kaslarda protein katabolizması
Endokrin sistem	Endokrin bezlerin çoğunda salgı hızında artma, dokuların hormon ihtiyacında artma
Hematopoetik sistem	Eritrosit ve kan kitlesinde artma

TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Tiroid bezinden T4 ve T3 hormonlarının salgılanması, hipofiz tarafından TSH aracılığıyla düzenlenmektedir. Öte yandan TSH'nin salınımı da negatif feed-back ile tiroid hormonları tarafından kontrol edilmektedir. Serum serbest T4 (ST4) ile TSH arasında bir negatif doğrusal-log ilişkisi vardır. Bunun anlamı şudur; serum ST4 seviyelerindeki en ufak değişiklikler, TSH düzeyinde aksi yönde büyük değişikliklere yol açar. Sonuç olarak, koşulların stabil olduğu ve hipotalamo-hipofizer bir bozukluğun olmadığı durumlarda, tiroid fonksiyonlarının en iyi değerlendirmesi TSH düzeylerinin ölçülmesiyle olur. Ancak yine de serum tiroid hormonlarının ölçülmesi de; hipotalamo-hipofizer aksın durumunu belirtmek gerektiği için çok önemlidir (38,39).

Laboratuvarda, tiroid fonksiyonlarının değerlendirmesinde şunlar kullanılır;

- Serum TSH konsantrasyonu
- Serum ST4 (veya ST3) konsantrasyonu
- Serum total T3 (TT3) ve total T4 (TT4) konsantrasyonu

Serum TSH Konsantrasyonu

Metodolojideki değişmeler TSH ölçümlerindeki hassasiyeti gittikçe arttırdı ve bugün yaygın olarak kullanılan 3. ve 4. jenerasyon kemiluminometrik ölçümler sayesinde 0.01 mIU/L düzeyine kadar olabilen TSH seviyeleri ölçülebiliyor. Önceki jenerasyon ölçüm yöntemleri (1. ve 2.) primer hipotiroidileri saptamada faydalı olsalar da; TSH yakalama limitleri sırasıyla yaklaşık olarak 1.0 mIU/L ve 0.1 mIU/L olduğu için bazı hipertiroidili hastaları yanlış negatif değerlendirebiliyor ya da hipertiroidinin derecesini saptayamayabiliyorlardı (40,41).

Serum TSH testi son derece duyarlıdır ve sistemik bir hastalık yokluğunda normal aralıkta bir TSH konsantrasyonu primer hipotiroidi ve hipertiroidiyi dışlamada %99 negatif prediktif bir değere sahiptir (42).

Nedeni ne olursa olsun primer hipotiroidili hastalarda TSH seviyeleri yüksektir. TSH yüksekliğinin derecesi tiroid hormon eksikliğinin derecesi ve hastalığın süresi ile ilişkilidir. Serum serbest tiroid hormon düzeylerinin normal sınırlarda olduğu ve hastalarda hipotiroidiye ait klinik belirti ve bulguların olmadığı ancak TSH seviyelerinin normalin üstüne çıktığı tablolar olabilir (subklinik hipotiroidi, kompanse hipotiroidi). Hipertiroidide ise serum serbest tiroid hormon seviyeleri yüksek, TSH baskılı bulunmaktadır. Yine serbest tiroid hormonlarının normal, TSH düzeyinin baskılı olduğu tablo da subklinik hipertiroidi olarak tanımlanır (43).

Her ne kadar nadir olsa da hipofiz yetmezliğine bağlı olan santral hipotiroidide tiroid hormonları düşük olmasına rağmen TSH normal veya düşük olarak karşımıza çıkabilir. Böyle bir durumda hipofiz yetmezliğinin diğer bulguları genellikle eşlik eder. Bununla beraber bazen bu tabloda hipofizden salınan biyolojik

olarak inaktif fakat immunometrik ölçümde immünreaktif TSH varlığından dolayı TSH hafif yüksek dahi olabilir (42,44).

Hospitalize hastalarda T4'ün T3'e dönüşümünün bozulduğu ve genellikle ST4 ve TSH düzeylerinin normal veya nadiren düşük olduğu durumlar, hastalar taburcu olduktan sonra tablo düzeldiğinden dolayı tiroid hastalığı olarak anlam kazanmamaktadır (45).

Hipotiroidisi olan hastanın LT4'ü düzensiz kullandığı durumlarda hem TSH düzeyleri hem de ST4, ST3 düzeyleri yüksek çıkar. Ayrıca azımsanmayacak sıklıkta hastada da (%0.05-%3) heterofil antikorlar olduğu zaman hem TSH düzeyleri hem de ST4, ST3 düzeyleri yalancı yüksek görünebilir (46).

Tiroid hormonlarına gerçek direncin olduğu durumlar mevcut olsa da çok nadirdirler. Böyle durumlarda hipotiroidi varlığına rağmen tiroid hormonları yüksek ve buna uygunsuz olarak TSH normal veya yüksektir. Benzer laboratuvar tablosu TSH sekrete eden adenom varlığında da gözlenir ve bu iki durumun ayrımı yapılmalıdır. Fakat nadir görülen bu iki hastalığın ayırıcı tanısını yapmadan önce daha sık olan ve yukarıda da bahsettiğimiz düzensiz LT4 kullanımı ve heterofil antikor varlığı sorgulanmalıdır (45,47).

TSH alt sınırı 0.5 mIU/L olmakla beraber, üst sınırı değişmektedir;

Sağlıklı genç popülasyonda: 4 mIU/L

70-79 yaş arası: 6 mIU/L

80 yaş üzeri: 7,5 mIU/L

Gebelik planlayanlarda ve gebelerde: 2,5 mIU/L (46).

Serum ST4 ve ST3 Konsantrasyonu

Serumda dolaşan tiroid hormonlarının büyük çoğunluğu serum proteinlerine bağlıdır ve bu onların taşınmasını ve daha uzun yarılanma ömrüne sahip olmalarını sağlar. Öte yandan bu hormonlar proteinlere bağlı olduğu için ve dokulara

alınıp etki gösteremedikleri için T3 ve T4 inaktif varsayırlar. TBG serumda düşük konsantrasyonlarda bulunmasına rağmen gösterdiği yüksek afiniteden dolayı T3'ün %80'ini ve T4'ün %75'ini taşır. Geri kalan kısmı daha az afinite gösteren albümin ve transtiretine bağlıdır. Bazı durumlarda bu proteinlerin konsantrasyonlarında değişiklikler olabilir ve bu total tiroid hormon konsantrasyonlarını önemli miktarlarda değiştirebilir (48). T3 hormonunun sadece 0.04% kadarı ve T4 hormonun sadece 0.02% kadarı dolaşımda serbest olarak bulunabilir. Serbest tiroid hormonları hücreler tarafından periferden içeriye alınabilir ve bu hormonlar hücre çekirdeğine etki ederek gerekli aktivitelerini gösterebilirler. Öte yandan proteinlere bağımlı olan hormonlar da plazmadaki tiroid hormon deposu işlevini görürler. Bununla beraber son zamanlarda T4 hormonunun tiroid hormon nükleer reseptör afinitesinin çok düşük olmasından ve T3'ün bu reseptöre çok daha güçlü bağlanmasından anlaşılmıştır ki; T4 bir prehormondur ve etki göstermesi için aktif hormon olan T3'e dönüşmesi gerekmektedir (49,50).

Serbest T4 ve ST3 tiroid hastalığı olan veya tiroid hastalığı mevcudiyetinden klinik ve laboratuvar olarak çok kuvvetle şüphe edilen hastalarda TSH ile beraber bakılmaktadır. Klinik pratikte serbest tiroid hormon ölçümlerinde kullanılan metodlar immunometrik yöntemlerle direk serbest tiroid hormon ölçümü ya da serbest tiroid hormon indeksi hesaplama yöntemidir. Bu yöntemler çok yaygın kullanılmasına rağmen serbest tiroid hormonları tiroid hormonlarının sadece 0.03% kadarını oluşturdukları için hiç bir zaman tam olarak doğru ölçtükleri söylenemez. Equilibrium diyalizi veya ultrafiltrasyonu serbest tiroid hormonlarını çok daha doğru ölçmektedirler. Fakat bu yöntemler çok pahalı oldukları için sadece klinik araştırmalarda kullanılmaktadırlar (51-53).

İmmunometrik ölçümler ile ultrafiltrasyon veya equilibrium diyalizi likit kromatografi tandem mass spektrometreyi kıyaslayan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sonuç olarak ötiroid hastalarda ikisi arasında anlamlı bir uyum gözlenmiş olsa da, özellikle TSH'nin 4.5 mIU/L üzerinde olduğu durumlarda likit kromatografi tandem mass spektrometre ölçümlerinde düşük çıkan TT3, ST3 ve ST4 değerlerinin immunometrik ölçümlerde yanlış normal çıktıkları görülmüştür. LT4 replasmanı alan ve TSH, ST4 ve ST3 değerleri normal aralıkta olmasına rağmen hipotiroidi belirti ve

bulguları devam eden hastaların bir kısmında yapılan likit kromatografi tandem mass spektrometre ölçümüyle özellikle TT3 ve ST3 normal aralığın altında saptanmış ve hastaların tedavisine T3 preparatı da eklendiğinde hastalarda iyileşme görülmüştür. Likit kromatografi tandem mass spektrometre her ne kadar bu durumlarda önerilse de ekipmanların pahalı olması ve uzmanlaşma gerektiren bir uygulama olması işleme kısıtlılıklar getirmektedir (53-55).

Serum TT3 ve TT4 Konsantrasyonu

Serum TT3 ve TT4 proteinlere bağlı olduklarından ve bu yüzden çok güvenilir olmadıklarından klinikte tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ilk istenecek testlerden değildir. Ancak yine de bazı özel durumlardaki değerlerini korumaktadırlar. TT3 düzeyi; özellikle tiroid hiperfonksiyonu olan hastalarda bazen ST4 normal olmasına rağmen (T3 toksikozu), TSH düşüklüğüyle beraber, yüksek olabilir. Bu yüzden serum TT3 konsantrasyonu hem hipertiroidinin ilk değerlendirmesinde, hem de takibinde kullanılır. Ayrıca TT3 düzeyi Graves hastalığını (TT3/TT4 oranı yüksek), subakut tiroiditten (TT3/TT4 oranı düşük) ayırmak için de istenebilir. Serum TT4 düzeyi de gebelerde ST4 güvenilir olmadığından onun yerine kullanılabilir. Gebelerde TBG arttığı için TT4 normalin 1.5 katının üzerine çıktığında yükselmiş kabul edilir (56-58).

Tiroid fonksiyon testleri başta tiroid fonksiyon taraması, LT4 tedavisi ve takibi ve hipertiroidi takibi olmak üzere çeşitli durumlarda kullanılmaktadır. Tiroid taraması amaçlı çoğunlukla önerilen maliyet etkin olması dolayısıyla hipofizer hastalık şüphelenilmeyen hastalarda öncelikle sadece TSH bakılmasıdır. TSH yüksek çıkması durumunda hipotiroidi açısından ST4 bakılması, TSH düşük çıkması durumunda hipertiroidi açısından ST4 ve TT3 bakılması, TSH normal çıkanlarda da ileri ilave test yapılmaması önerilmektedir. Hipofizer bir hastalıktan şüphelenilen hastalarda (örneğin amenoresi olan genç kadın hasta) veya TSH normal olmasına rağmen hipotiroidi veya hipertiroidi belirti ve bulguları olan hastalarda ise ST4'ün ilave edilmesi gerekmektedir. Yatan hastalarda ise ciddi tiroid dışı hastalıktan dolayı tiroid hormonları ve TSH konsantrasyonları değişebileceği için tiroid hastalığından

kuvvetle şüphelenilmediği takdirde tiroid fonksiyon testi yapılması önerilmemektedir. Yatan hastalarda tiroid fonksiyon testlerinde değişikliğe sebep olarak; tiroid hormon bağlayıcı proteinlerin konsantrasyonunun azalması, tiroid hormonlarını proteinlerden ayıran serbest yağ asitlerinin konsantrasyonunun artması ve hastanın tiroid fonksiyon testlerini etkileyen ilaç kullanabiliyor olması sayılabilir. Gerek görüldüğü takdirde ise TSH, ST4 ve TT4'ün birlikte bakılması önerilmektedir. LT4 kullanan hastalarda takipte TSH önemli olmakla beraber santral hipotiroidililerde takipte ST4 kullanılır (59-61).

HİPOTİROİDİ

Hipotiroidizm; tiroid bezinin periferik dokuların ihtiyaç duyduğu kadar tiroid hormonunu üretemediği durumdur. Bebeklerde ve çocuklarda büyüme ve gelişmede belirgin yavaşlamaya yol açarak mental geriliği de içeren ciddi ve kalıcı olaylarla sonuçlanır. Erişkinlerdeki hipotiroidizm organizmadaki olayların genel bir yavaşlamasına sebep olmasının yanısıra, hücreler arası mesafede özellikle deri ve kanda glikozaminoglikan birikimi ile karakterizedir (1).

Çok sık karşılaşılan bir durum olan hipotiroidinin prevalansı, tiroid hormonlarının alınan referans değerlerine göre değişmekle birlikte, TSH> 4.5 mIU/L alınan bir çalışmada genel toplumdaki prevalansı %3.7 saptanmıştır (2). Kadınlarda erkeklere nazaran 2-8 kat daha sık görülmekte ve sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. 60 yaşın üzerinde (TSH> 10 mIU/L) prevalans kadınlarda %5.9, erkeklerde ise %2.4 bulunmuştur. Ayrıca düşük doğum ağırlığıyla doğan ve çocuklukta düşük vücut kitle indeksine (VKİ) sahip olan kadınlarda daha sık gözlenmiştir (3,62).

Etiyoloji

Hipotiroidinin dünyadaki en sık nedeni iyot eksikliğidir. İyotun yeterli olduğu yerlerde otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı) ve iyatrojenik nedenler (hipertiroidi tedavisine bağlı) en sık nedenlerdendir. Tablo 2.'de hipotiroidi nedenleri sıralanmıştır (32).

Tablo 2. Hipotiroidi nedenleri (32)

Primer Hipotiroidizm
Otoimmün hipotiroidizm: Hashimoto tiroiditi, atrofik tiroidit İyatrojenik: Radyoaktif iyot tedavisi, subtotal veya total tiroidektomi, lenfoma veya kanser nedenli servikal radyasyon İlaçlar: İyot fazlalığı (iyot içeren kontrast madde, amiodaron), lityum, antitiroid ilaçlar, p-aminosalisik asid, interferon alfa ve diğer sitokinler, aminoglutetimid, tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib v.b.) Konjenital hipotiroidizm: Tiroid bezi yokluğu veya ektopisi, dishormonogenezis, TSH reseptör mutasyonu İyot eksikliği İnfiltratif bozukluklar: Amiloidozis, sarkoidozis, hemokromatozis, skleroderma, sistinozis, riedel tiroiditi İnfanıl hemanjiyoma ve diğer tümörlere bağılı tip 3 deiyodinaz fazla ekspresyonu
Geçici Hipotiroidiler
Sessiz tiroidit, postpartum tiroidit Subakut tiroidit Sağılam tiroid bezi olanlarda suprafizyolojik tiroksin tedavisinin kesilmesi Graves hastalarında radyoaktif iyot tedavisi veya subtotal tiroidektomi sonrası
Sekonder Hipotiroidizm
Hipopituiterizm: Tümörler, hipofiz cerrahisi veya radyasyonu, infiltratif bozukluklar, Sheehan sendromu, travma, hipofiz hormon eksiklikleriyle kombine genetik formlar İzole TSH eksikliği veya inaktivitesi Beksaroten tedavisi Hipotalamik hastalık: Tümörler, travma, infiltratif bozukluklar, idiyopatik

Hipotiroidi; hipotalamus, hipofiz ve tiroid arasındaki aksın herhangi bir yerinde kaynaklanan bozuklukta oluşabilmekle beraber vakaların büyük bir kısmı tiroid bezinden kaynaklanır. Tiroid bezinin çalışmamasına bağılı gelişen durumlar primer hipotiroidiyi oluşturur. Primer hipotiroidide tiroid hormon konsantrasyonları düşmüş ve bununla beraber TSH düzeyi kompensasyon amaçlı artmıştır.

Primer hipotiroidilerin iyotun yeterli olduğu bölgelerde en sık sebebi kronik otoimmün tiroidit diğer adıyla Hashimoto tiroiditidir. Hashimoto tiroiditi tiroid bezinin hem hücresel hem de antikor kaynaklı destrüktif hastalığıdır. Guatröz ve atrofik olmak üzere iki formu vardır ve bu formlar bezdeki lenfosit infiltrasyonuna, fibrozise ve tiroid foliküler hücre hiperplazisine göre şekillenmektedir (63).

Hashimoto hastalığı en fazla orta yaş grubu olmak üzere her yaşta görülebilmektedir. Genel popülasyondaki sıklığı %2 olan hastalık kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir (64,65).

Bütün otoimmün hastalıklarda olduğu gibi Hashimoto tiroiditinin oluşmasında da genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi söz konusudur. Ancak genetik komponent bu kompleks hastalığın oluşmasında daha ağır basmaktadır. Etiyolojide rol alması muhtemel çevresel faktörler arasında; diyetsel iyot alımı, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, sitokin tedavisi ve gebelik yer almaktadır (66).

Hashimoto hastalığının kliniğe geliş şekilleri guatr, hipotiroidi veya tirotoksikoz şeklinde olabilir. Hastalığın en sık bulgusu guatrdır ve bu hastaların yaklaşık %75'i ötiroidtir. %20 kadar hastada hipotiroidi olmakla beraber, bu vakaların bir kısmı subklinik hipotiroididir. Subklinik hipotiroidili hastaların her yıl %5'nin aşık hipotiroidiye ilerlediği gözlenmiştir. Öte yandan aşık hipotiroidisi olanların büyük bir kısmında bu durum yaşam boyu kalıcıdır. Hashimoto hastalarının yaklaşık %5'inden azında başlangıçtaki tiroid glandının yıkımı dolayısıyla kana karışan tiroid hormonlarından dolayı hastalar tirotoksikozis (Hashitoksikozis) ile prezente olabilir (30, 67).

Anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobülin tiroid bezinin otoimmün hastalıklarında pozitifleşebilen antikorlardır. Kendileri hastalığa neden olmayıp, tiroid hasarına sekonder gelişirler. Hashimoto tiroiditli hastaların %95'inde anti-TPO pozitif olup hastalığın tanısında kullanılabilir. Bununla birlikte anti-TPO, Graves hastalarının %70-80'inde, normal popülasyonun %12-14'ünde pozitifleşebilmektedir. Anti-tiroglobülin ilk basamakta Hashimoto tiroiditi tanısında kullanılmamakla beraber anti-TPO'nun negatif olduğu durumlarda ya da tiroid malignitelerinde tiroglobülin takibiyle beraber kullanılmaktadır (43).

Hashimoto tiroiditi olan hastalarda ve bunların yakınlarında diğer otoimmün hastalıkların prevalansı artmıştır. Örneğin; Addison hastalığı, tip 1 diabetes mellitus, pernisiyöz anemi, romatoid artrit, miyastenia gravis, multipl skleroz ve vitiligo Hashimoto tiroiditinde daha sık görülmektedir (68). Bununla beraber Hashimoto tiroiditinde tiroid lenfoma sıklığı normal popülasyona göre artmıştır ve özellikle yeni başlayan asimetric tiroid bezi büyümesi, ağrı, ses kısıklığı ve servikal lenfadenomegali durumlarında akla gelmelidir (30).

İyatrojenik nedenlerden en iyi bilinenler tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi ve eksternal radyoterapidir. Total tiroidektomiden 2-4 hafta sonra hastalarda hipotiroidi gelişmeye başlar. Subtotal tiroidektomi sonrası hipotiroidi gelişme sıklığı ise oldukça değişkendir. Hastaların çoğunda hipotiroidi ilk bir yıl içinde gelişmekle beraber ötiroid kalanlarda ise daha sonraki her yılda yaklaşık %1-2 sıklığında hipotiroidi gelişir (69). Radyoaktif iyot tedavisi sonrası hipotiroidi gelişimi 4. haftadan sonra başlar, 8. hafta olduğunda hastaların %40'ı, 4. aya doğru hastaların %80'inden çoğu hipotiroidi olur. Bu hastalarda tiroid hormon tedavisi de tiroid fonksiyon testlerine, klinik belirti ve bulgularına göre hipotiroidi geliştiği zaman başlanır (70). Hipotiroidi gelişenlerde nadiren bu durum geçici olur ve tiroid bezi tekrardan tiroid hormonu üretebilir ya da hipertiroidi nüksedebilir (71). Servikal radyoterapide etki doz bağımlıdır ve çoğu hasta uzun yıllar subklinik hipotiroidizm ile takip edilir ve klinik hipotiroidizm geç gelişir (72).

Hem iyot yetersizliği hem de aşırı iyot alımı hipotiroidiye neden olabilir. Dünya çapında hipotiroidinin en sık nedeni iyot yetersizliğidir. 1990'larda dünya nüfusunun % 28,9'u iyot yetersizliği riski altındaydı. Bazı bölgelerde sofraya tuzlarına iyot katılarak iyot eksikliği ciddi oranda azaltıldı. Önerilen günlük iyot alımı normal popülasyonda 150 µg, gebelikte ve laktasyonda ise 225-350 µg'dır. Aşırı iyot alımı da iyodun organifikasyonunu ve T3, T4 sentezini inhibe ederek geçici hipotiroidiye yol açabilir (Wolf- Chaikoff etkisi) (73,74).

Çeşitli mekanizmalarla hipotiroidiye neden olabilecek çok sayıda ilaç mevcuttur. Lityum, propiltiyourasil, metimazol, sülfonamidler, amiodaron, interferon alfa, interferon beta, interlökin 2 hipotiroidiye neden olabilen guatrojen ilaçlardır. Bazı kemoterapötik ajanlar da sessiz tiroidit yaparak hipotiroidi oluşturabilirler;

tirozin kinaz inhibitörleri (örneğin sunitinib), denilökin, alemtuzumab, ipilimumab, tremelimumab, talidomid ve lenalidomid. Bunlar ilkin çoğunlukla farkedilmeyen hipertiroidiye ardından hipotiroidiye yol açarlar. Bexaroten sıklıkla santral hipotiroidizmli hipofizer yetmezliğe neden olur (75).

Tiroid bezinin infiltratif hastalıklarına (fibröz tiroidit, hemokromatozis, skleroderma, lösemi, sistinozis, amiloidozis, sarkoidozis) bağlı hipotiroidizm ve tiroid hormon direnci son derece nadir görülen durumlardır (76,77).

Santral hipotiroidi; tiroid bezinin hipofiz veya hipotalamik düzeydeki bozukluktan dolayı TSH ile yetersiz uyarılmasından kaynaklanır. Nadir olan bu durumun en sık nedeni hipofiz tümörleridir (78).

Klinik Bulgular

Tiroid hormon reseptörleri çok sayıda önemli fizyolojik olayları düzenleyici işlev görürler. Bu yüzden hipotiroidizm çok sayıda klinik semptom ve bulguya yol açabilir. Tüm semptom ve bulguların şiddeti çoğunlukla tiroid hormon eksikliğinin derecesine ve gelişim zamanına bağlıdır. Hipotiroidide oluşan semptomlar çoğunlukla nonspesifiktirler. Kilo artışı, yorgunluk, konsantrasyonda azalma, soğuğa intolerans, depresyon, yaygın kas ağrısı ve menstrüel değişiklikler buna örnek verilebilir (79). Hipotiroidi şiddetlendikçe ciltte kserosis, azalmış terleme, ciltte kalınlaşma ve saçlarda dökülme gözlenebilir. Ayrıca kaşların lateral kenarlarında dökülme (Quenn Anne bulgusu) ve vitiligo saptanabilir (80).

Hipotiroidide oluşan bulguların bazıları da interstisyel alanda glikozaminoglikan birikmesiyle ilişkilidir. Şişmiş yüz, dilde büyüme, periorbital ödem, ses kısıklığı ve vücutta generalize gode bırakmayan sert ödem bunların bir kısmıdır (81).

Nöromuskuler bulgulara; karpal tünel sendromu, sensorimotor polinöropati, proksimal kas güçsüzlüğü, gecikmiş derin tendon refleksi gevşeme fazı, ataksi, nöbet ve koma, kardiyovasküler bulgulara; bradikardi, düşük basınçlı hipertansiyon, perikardiyal effüzyon, gastrointestinal bulgulara; azalmış motilite, kabızlık, ileus,

bakteriyel aşırı çoğalma sendromu, reproduktif bozukluklara; oligomenore, amenore, seyrek olarak hipermenore, erkekte erektil disfonksiyon, gecikmiş ejakulasyon ve her iki cinste de azalmış libido ve infertilite sayılabilir (82-85).

Hipotiroidili hastada ciddi fizyolojik dekompanseasyonun sonucu olarak gelişen miksödem koması çok nadiren oluşup yıllık insidansı milyonda 0.22'dir (86).

Laboratuvarında hiponatremi, hiperkapni, hipoksi, anemi, kreatinin kinaz artışı, hiperprolaktinemi ve hiperlipidemi görülebilir. EKG'de bradikardi, voltaj düşüklüğü ve T dalgasında düzleşme görülebilir (87).

Tanı/Ayırıcı Tanı

Hipotiroidi tanısı klinik bulguları yeterince spesifik olmadığından asıl olarak laboratuvar testleriyle konulur. Primer hipotiroidizm yüksek serum TSH konsantrasyonu ve düşük serum ST4 konsantrasyonu ile karakterizedir. TSH yüksek iken ST4'ün normal aralıkta olması durumuna subklinik hipotiroidizm denilir. Santral hipotiroidizm düşük serum T4 konsantrasyonu ve buna uygun bir şekilde yüksek olmayan serum TSH konsantrasyonu ile karakterizedir (88).

Bulgu ve belirtileri hipotiroidiyi düşündüren bütün hastalarda ilk yapılması gereken serum TSH ölçümüdür. TSH'nin yüksek çıkması durumunda serum TSH ve ST4 birlikte bakılmalıdır. ST4 düşük ise hasta primer hipotiroidi olarak değerlendirilip anti-TPO bakılır. Anti-TPO'nun pozitif sonuçlandığı durumda otoimmün tiroidit tanısı konulur, negatif sonuçlanırsa primer hipotiroidinin diğer nedenleri araştırılır. Serum TSH yüksek, ST4 normal sonuçlandığı durumda hasta subklinik hipotiroidi olarak değerlendirilip anti-TPO negatif olan, asemptomatik hastalar yıllık TSH takibine alınır. Serum TSH'nin normal olduğu durumlarda eğer hipofizer bir hastalıktan şüpheleniliyorsa serum ST4 bakılır, ST4 düşük sonuçlanırsa ilaç etkisi ve ötiroid hasta sendromu dışlandıktan sonra hasta diğer hipofiz hormonlarının ölçümü yapılarak hipofizer yetmezlik açısından değerlendirilir (32).

Hipotiroidili hastalarda deiyodinaz aktivasyonu adaptasyon nedeniyle arttığından; serum ST3 konsantrasyonu %25 hastada normaldir. Bu yüzden hipotiroidide ölçüm endikasyonu yoktur (32).

Tedavi

Geçici hipotiroidi (örneğin sessiz tiroidit, subakut tiroidit) veya reversibl (sebeup olan ilacın kesilmesi gibi) durumlar dışında aşikar olan bütün primer veya santral hipotiroidililer semptomatik olmasalar dahi tedavi edilmelidirler. Tedavide sentetik tiroksin preparatı LT4 kullanılır. LT4; hipotiroidizmdeki semptomların gerilemesinde etkili olması, uzun dönem kullanım tecrübesine sahip olunması, düşük yan etki profili, kolay kullanımı, ince barsaktan iyi absorbe olması, uzun yarılanma ömrü ve düşük maliyetli olmasından dolayı önerilir (4).

Hastaların büyük çoğunluğu tek başına T4 tedavisinden fayda gördükleri için T4 ve T3 tedavisinin kombine kullanımı önerilmemektedir. 2014 Amerikan Tiroid Birliği rehberlerine göre tek başına T4 tedavisiyle tatminkar iyileşme hissetmeyen hastalarda T4 ve T3 kombine tedavisinin rutin kullanımına dair yeterli kanıt yoktur (4).

LT4 replasman tedavisinde üç ana hedef vardır. Bunlar; hastanın hipotiroidiye bağlı semptom ve bulgularının azaltılması, serum tiroid hormonlarıyla beraber TSH konsantrasyonunun normalizasyonu ve özellikle yaşlılarda aşırı tedaviden kaçınılması (iyatrojenik tirotoksikozis) (4).

Primer hipotiroidide LT4 replasman tedavisinde hedef TSH değerleri risk taşımayan gençlerde 0.5 – 2.5 mIU/L'dir. Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, 65 yaş üzerinde, ileri osteoporozu olanlarda, atriyal fibrilasyon varlığında hedef TSH değeri 1 – 4 mIU/L'dir. Gebelerde ilk trimestr 0.1 – 2.5 mIU/L, ikinci trimestr 0.2 – 3 mIU/L, üçüncü trimestr 0.3 – 3 mIU/L'dir (46).

Sekonder hipotiroidide LT4 replasman tedavi prensipleri ve tedavi hedefleri aynıdır. İzlemde, TSH düzeyi ölçülmemeli, serum ST4 düzeyi ile takip edilmelidir. Takiplerde ST4 değeri normal aralığın ortası ve 1/3 üst sınırı arasında olmalıdır (46).

Erişkinlerde ortalama T4 replasman dozu yaklaşık 1,6 mcg/kg/gündür (sıklıkla 100-150 µg/gün). Gereken tiroksin dozu 50-200 mcg/gün gibi geniş bir aralıkta değişebilir. Tiroid dokusu tamamen hasarlanmamış olan hastalarda daha düşük dozlar yeterlidir (89).

Sağlıklı genç erişkinlerde 1,6 mcg/kg/gün tiroksinle tedaviye başlanabilir. Yaşlı veya koroner kalp hastalığı olan hastalarda 25-50 mcg/gün gibi daha düşük dozlarla başlamak gerekir. Bu hastalarda ilaç dozu iki-dört haftada bir 25 mcg'lık dozlarda arttırılır. Tedavinin seyri sırasında anjina pektoris veya aritmi gelişen hastalarda LT4 dozu derhal azaltılmalıdır. Böyle hastalara beta-bloker verilmelidir. Beta-bloker problemi çözebilir. Hafif ve orta ağırlıkta hipotiroidizmin olduğu böyle hastalarda perkutan transluminal koroner anjiyoplasti veya koroner by-pass cerrahisi daha iyi çözüm yöntemleridir. Bu tip işlemlerden sonra koroner perfüzyonun düzeltilmesini takiben hastanın çok dikkatli izlenmesiyle ötiroidizm sağlanabilir. Bu yöntemlerin uygulanmasının mümkün olmadığı koşullarda hastaya anjina pektoris ve aritmiye neden olmayacak dozlarda LT4 verilir (90).

Doz ayarlaması genellikle tedavi başlandıktan 4-6 hafta sonra yapılır. Çünkü yarılama ömründen dolayı LT4'ün kararlı seviyeye ulaşması ve TSH'nin de en alt düzeye ulaşması için gereken zaman bu kadardır. Genellikle serum TSH değeri istenen hedef değerden yüksek veya düşük sonuçlandığında günlük LT4 dozu 12-25 mcg arttırılır veya azaltılır ve hedefe ulaşmaya kadar 4-6 haftada bir TSH bakılır. Hedefe ulaştıktan sonra TSH 6 ay veya yılda bir değerlendirilir. Tiroid yetmezliği ilerlediğinde ve gebelikte replasman ihtiyacı artarken, yaşlandıkça ve kilo kaybedince de replasman ihtiyacı azalır (4).

LT4'ün emilimi jejunum ve ileumda gerçekleşir. İntestinal absorpsiyon için midenin asidik olması ve bunun için de boş olması önemlidir. Bundan dolayı LT4 alımı için en uygun zaman sabah kahvaltıdan 1 saat öncedir. Fakat bazı hastalar buna uymakta güçlü çekebilir, bu durumda LT4'ü gece yatmadan önce (akşam yemeğinden 3-4 saat sonra) alabilirler (91,92,93).

Demir ve kalsiyum bileşikleri, proton pompa inhibitörleri, antasidler, kolestiramin, sevelamer, sukralfat ve raloksifen gibi ilaçlar LT4'ün absorpsiyonunu bozduklarından mümkünse aralarında en az 4 saatlik bir fark olmalıdır (4).

Helikobacter ilişkili gastrit, atrofik gastrit, çölyak hastalığı ve ince bağırsak ameliyatı gibi malabsorbsiyon durumlarında ve östrojen, rifampisin, amiodaron, karbamazepin ve fenitoin gibi ilaç tedavileri sırasında LT4'ün emilimi ve klirensi değişeceğinden, LT4 gereksinimi artabilir (94,95).

Hipotiroidi tedavisi sırasında LT4 replasmanına rağmen TSH yüksekliği olduğu durumlarda akla gelmesi gerekenler (46);

- TSH yüksek ve ST4 de yüksek ise; düzensiz ilaç kullanan hastanın testten önce LT4 alması
- Yetersiz LT4 replasmanı
- Çölyak hastalığı
- LT4 ile birlikte kolestiramin, demir, kalsiyum, alüminyum hidroksit alınması
- Hızlanmış hormon metabolizması (fenitoin, karbamazepin, rifampisin)
- Tabletleri ezmek
- LT4 tedavisi yapılırken 6 haftadan önce TSH ölçmek.

Yetersiz tedaviyle beraber aşırı replasmandan da kaçınılmalıdır. Bu durum subklinik hipertiroidiye (normal serum T4 ve T3 ve düşük serum TSH değeri), hatta hipertiroidiye neden olabilir. Atriyal fibrilasyon subklinik hipertiroidideki önemli risklerden biridir ve serum TSH konsantrasyonunun <0.1 mU/L olduğu yaşlılarda TSH'si normal olanlara göre 3 kat daha sık gözlenmiştir. Ayrıca iyatrojenik subklinik hipertiroidisi olanlarda, özellikle postmenopozal kadınlarda, kemik kaybı hızlanmıştır (96).

KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU VE OSTEOPOROZ

Osteoporoz; kemik kütlesinin azalması ve kemik mimarisinin bozulması ile karakterize ve kemiğin kırılabilirliğinde artışa ve ana sonuç olarak kırıkların artmasına neden olan bir hastalıktır. Frajilite kırıkları; hasta için ciddi ağrı, maluliyet ve hatta ölüm nedeni olurken, toplum için de önemli maliyetlere sebep olur (6).

Tüm dünyada insan yaşamının uzaması ile yaşlanan nüfusun artmasıyla, osteoporoz giderek önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Günümüzde 200 milyondan fazla insanın osteoporotik olduğu tahmin edilmektedir. Gene tüm dünyada yaklaşık 9 milyon osteoporotik fraktür olduğu ve bunun 1.6 milyonunu kalça kırığı, 1.4 milyonunu ön kol kırığı ve 1.7 milyonunu da klinik vertebra kırığının oluşturduğu tahmin edilmektedir (7,8).

Türkiye’de ise osteoporoz prevalansı gelişmiş ülkelere göre daha az olmakla birlikte artma eğiliminde olduğu görülmektedir. Türkiye’de 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50’sinde osteopeni ve %25’inde osteoporoz saptanmıştır. 50 yaşından sonra kadınlar için yaşam boyu kalça kırığı riski %14.6, erkeklerin için ise %3.5 bulunmuştur. Türkiye’de 2009’da 24.000 kalça kırığı olan hasta varken, 2035 yılında bunun 64.000 olacağı öngörülmektedir (9).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanısal sınıflamasına göre, osteoporoz kalça ya da bel omurgasındaki KMY’nin, genç-erişkin referans popülasyonunun ortalama KMY’sinden 2.5 standart sapmadan daha düşük ya da eşit olması olarak tanımlanmaktadır. Hipertansiyonun inme için olduğu gibi, osteoporoz da kırık için bir risk faktörüdür. KMY’si en düşük olanlarda kırık riskinin en yüksek olmasıyla birlikte, kırıkların büyük kısmı, kemik kütlesi düşük olan çok sayıda kişiden ötürü, osteoporozdan ziyade kemik kütlesi düşük hastalarda görülür (10).

Frajilite fraktürü; normalde kemiklerde kırık oluşturmayacak kadar düşük enerjili travmalardan dolayı oluşan kırıklara denir. DSÖ’ye göre düşük enerjili travma; kişinin kendi boyundan veya daha az mesafeden travmasız veya minimal travma nedeniyle düşmesine eşittir. Düşük KMY frajilite fraktürü için majör risk faktörüdür. Frajilite fraktürü riskini arttıran diğer etkenler; oral veya sistemik

glukortikoid kullanımı, yaş, cinsiyet, önceki kırık varlığı, ailede osteoporoz öyküsü, fazla alkol kullanımı ve sigaradır (97-99).

Osteoporotik kırıklar; vertebra, ön kol, kalça ve omuz kırıklarıdır. Bu kırıklar ciddi ağrılara ve maluliyetlere, hayat kalitesinde azalmaya sebep olur ve kalça ve vertebra kırıkları hayat beklentisinde düşüşle ilişkilidir. En korkulan komplikasyonlardan olan kalça kırıkları hemen daima hospitalizasyona neden olur ve hastaların %20'sinde ilk 2 yıl içinde ölüme, %50'sinde kalıcı sakatlığa neden olur. Hastaların sadece %30'u tamamen iyileşir (99,100).

Vertebral kompresyon kırıkları osteoporotik kırıkların en yaygın olanıdır. Sıklıkla midtorasik (T7-T8) ve torakolomber bileşkede (T12-L1) olur. Oluşan bu kırıklar önemli sırt ağrılarına, fiziksel kapasitede ve günlük aktivitelerde kısıtlanmaya ve bu yüzden kişinin bağımsızlığının kaybına, depresyona ve kronik ağrılara neden olabilir. Ayrıca boy kısalığına ve kifoza neden olabilir. Pubis-verteks mesafesinin azalmasından dolayı gastrointestinal sistemin yerleşme alanı daralır ve bu da dispeptik yakınmalara, erken doymaya ve karında distansiyona neden olur. Göğüs bölgesinde ise, torakal vertebralardaki yükseklik kayıpları, akciğer ekspansiyonunu azaltır ve restriktif bir solunum yetmezliği yaratır; bu problem kalp fonksiyonlarında da ikincil değişiklikler yapar (101,102).

Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen faktörler göz önüne alınarak, primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılmıştır.

Primer osteoporoz iki başlık altında incelenir:

1. Tip 1 Osteoporoz (İnvolusyonel Osteoporoz Tip 1)

Menopoz sonrası, endojen östrojen eksikliğine bağlı, esas olarak trabeküler kemik kaybını ifade eder. Postmenopozal osteoporoz olarak da adlandırılır.

2. Tip 2 Osteoporoz (İnvolusyonel Osteoporoz Tip 2)

Yaşa bağlı (senil) osteoporoz da denilir. Kortikal ve trabeküler kemiğin, her iki cinste yaşa bağlı kaybını ifade eder. Primer osteoporozda erkek kadın oranı 4/5.7'dir (102).

Sekonder osteoporoz kemik tutulumunun ana patolojik bulgu olmadığı tüm klinik durumları kapsayan şemsiye bir terimdir; aksine burda bir hastalığın olumsuz sonuçlarından veya tedavisinde kullanılan ilaçlardan, özellikle glukokortikoidlerden kaynaklanır. Tablo 3.'de sekonder osteoporoz nedenleri listelenmiştir (103).

Tablo 3. Osteoporozu neden olan veya katkıda bulunan durumlar, hastalıklar ve ilaçlar (103)

<p>Yaşam tarzı değişiklikleri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sigara kullanımı (aktif veya pasif) • İmmobilizasyon • Düşük Ca alımı • Fazla tuz kullanımı • Yetersiz fizik aktivite • Fazla Vitamin A • Vitamin D eksikliği • Sık düşmeler • Aşırı zayıflık • Alkol kullanımı <p>Hipogonadal durumlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Androjen insensitivitesi • Anoreksiya nervosa • Atletik Amenore • Hiperprolaktinemi • Panhipopituitarizm • Erken menopoz <p>Endokrin hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antral obezite • Cushing sendromu • Diabetes mellitus • Hiperparatiroidi • Tirotoksikoz <p>Gastrointestinal hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Çölyak hastalığı • Gastrik bypass • Gastrointestinal cerrahi • İnflamatuvar barsak hastalığı • Malabsorpsiyon • Pankreatik hastalık 	<p>Genetik hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kistik fibrozis • Ehler Danlos hastalığı • Hemakromatozis • Glikojen depo hastalığı • Marfan sendromu • Homosisteinüria • Hipofosfatazya • Porfiria • Osteogenezis imperfekta • Menkes Steely Hastalığı • Gaucher hastalığı • Riley–Day sendromu <p>Çeşitli Durumlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • AIDS / HIV • Alkolizm • Amiloidozis • Kronik metabolik asidoz • Kronik obstruktif akciğer hastalığı • Konjestif kalp yetmezliği • Depresyon • Böbrek yetmezliği • Hiperkalsiüri • İdyopatik skolyoz • Post transplant kemik hastalığı • Sarkoidoz • Kilo kaybı <p>İlaçlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aromataz inhibitörleri • Antikonvülzan • Kemoterapötikler • GnRH (Gonadotropin salıverici hormon)
---	--

<ul style="list-style-type: none"> • Primer biliyer siroz <p>Hematolojik Hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemofili • Lösemi ve lenfoma • Monoklonal gamopatiler • Multipl myeloma • Orak hücreli anemi • Sistemik mastositoz • Talasemi <p>Romatolojik ve Otoimmün Hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ankilozan spondilit • Diğer romatolojik ve otoimmün hastalıklar • Romatoid artrit • Sistemik lupus <p>Nörolojik ve Kas-İskelet Risk Faktörleri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epilepsi • Multipl skleroz • Muskuler distrofi • Parkinson hastalığı • Spinal kord yaralanmaları • İnme 	<p>agonistleri)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoidler (>5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri, >3 ay) • Depo medroksiprogesteron • Premenopozal kontrasepsiyon • Alüminyum • Barbütiratlar • Antikoagulanlar • Lityum • Siklosporin A ve tacrolimus • Metotreksat • Parenteral beslenme • Proton pompa inhibitörleri • Selektif serotonin reuptake inhibitörleri • Tamoksifen (Premenopozal) • Tiazolidindion • Tiroid hormonu fazlalığı
--	---

Kemik Mineral Yoğunluğu

Osteoporoz klinik tanısı; KMY ölçümü olmadan, özellikle omurga, kalça, el bileği, humerus, kaburga ve pelviste, bir frajilite kırığı varlığında yapılabilir. Frajilite kırığı yokluğunda ise DXA ile KMY değerlendirmesi DSÖ önerilerine göre osteoporoz tanısı için standart testtir. DXA ile KMY ölçümü sadece tanıda değil, kırık riskini belirlemede, farmakolojik tedaviye başlama kararında, tedavi monitarizasyonunda da faydalıdır (102,103).

Kemik gücü; KMY dışında kemiğin başka özelliklerine göre de belirlenmekte ve bunların hepsine birden kemik kalitesi denilmektedir. Bu özellikler kemiğin döngü hızı, mimarisi (ebatlar, şekil veya kemik geometrisi), mikromimari (örneğin; trabeküler kalınlık, trabeküler bağlantı, trabeküler delinme, kortikal kalınlık ve

kortikal gözenekler), hasar birikimi, matriks özellikleri, mineralizasyon ve mineral özellikleridir. Kemik kalitesinin incelenmesi osteoporozun patogenezinin ve tedavide kullanılan ilaçların etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlamasıyla birlikte, kemik döngü hızı belirteçleri dışındakilerin hiçbiri şu anda klinik pratikte rutin olarak kullanılmamaktadır. Yüksek rezolüsyonlu periferel kantitatif bilgisayarlı tomografi (BT) ve mikro-magnetik rezonans görüntüleme trabeküler mikromimariyi değerlendirmekte çoğunlukla klinik uygulamalar için değil araştırmalar için kullanılmaktadır. DXA, KMY'nin ölçümü için en yaygın kullanılan metoddur. Ölçüm kolaydır. Klinik olarak önemli kemik bölgeleri hakkında önemli bilgiler sağlar. DXA'nın en önemli dezavantajı, çekim tekniğine ve alet kalibrasyonuna bağlı çekim hataları olabilmesidir. Ölçüm sırasında maruz kalınan radyasyon miktarı çok düşüktür. DXA tekniği ile KMY alansal olarak ölçülür ve her santimetre kareye düşen mineral miktarını gram olarak ifade eder (g/cm²). DSÖ ve Uluslararası Osteoporoz Vakfı tarafından osteoporoz tanısında bu tekniğin referans teknoloji olarak seçilmesi önerilmektedir (102,104).

Omurga ve kalça kırıkları hastanın sağlığı üzerinde büyük etkiye sahip olduğundan, KMY ölçümü için aday olanlarda, omurga ve kalça DXA ölçümleri yapılmaktadır. Kalça KMY ölçümü, kalça kırığı için en yüksek prediktif değere sahiptir. Farmakolojik tedavi planlanmış ise kalça KMY daha az değişkenlik gösterir ve tedaviye yanıtları daha erken algılayabilir. Buna ek olarak, omurga KMY ölçümü de tanı için faydalıdır. Omurga ölçümünde, osteofitler ve vasküler kalsifikasyona bağlı yanlış sonuçlar sık görülür. Bu durumda, tek başına kalça KMY veya kalça ve distal radius KMY ölçümü yeterlidir (105).

KMY sonuçları değerlendirilirken klinikte T-skoru ve Z-skoru kullanılır. T-skoru; aynı cinsiyet ve aynı ırktaki kişilerin KMY'lerinin genç erişkinlerle kıyaslanmasıdır. Z-skoru ise; kişilerin KMY'lerinin aynı yaş, cinsiyet ve ırktakilerle kıyaslanmasıdır. T-skoru postmenopozal kadınlarda ve 50 yaş üstü erkeklerde kullanılırken, Z-skoru premenopozal kadınlarda ve 50 yaş altı erkeklerde kullanılır (106).

KMY ölçüm endikasyonları şunlardır;

- Klinik risk faktörlerinden bağımsız olarak ≥ 65 yaş kadınlar ve ≥ 70 yaş erkekler
- Kırık için risk faktörü olan <65 yaş postmenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkekler
- 50 yaşından sonra kırığı olan erişkinler
- Düşük kemik kütlelerine ya da kemik kaybına yol açabilen hastalığı (örneğin; romatoid artrit) olanlar veya ilaç kullananlar (örneğin; ≥ 3 aydır, günlük ≥ 5 mg prednison veya eş değerini kullananlar) (106)

Postmenopozal Osteoporoz

Osteoporoz vakalarının %70'den fazlasını kadınlar oluşturur ve bunların çoğu postmenopozal dönemdedir. Son dönemde yapılan retrospektif çalışmalara göre 55 yaşından sonraki kadınlarda osteoporoz ilişkili kırıkların yıllık maliyeti, meme kanseri, miyokard infarktüsü ve inmeye bağlı harcamalardan daha fazladır. Osteoporoz korunabilir ve tedavi edilebilir olmasına rağmen kırık riski artmış olanların sadece çok az bir kısmı tanı konularak tedavi edilmektedir. 60 yaşından sonraki beyaz kadınların yarısında osteopeni ya da osteoporoz vardır (11).

Postmenopozal osteoporoz kadınlarda östrojen eksikliğine bağlı gelişir. Perimenopozal dönemde ve postmenopozal dönemde gelişen hormonal değişiklikler hızlanmış kemik kaybına yol açar. Kemik döngü hızı ve kemik kütle kaybı son âdet döneminden 3-5 yıl önce hızlanır ve 3-5 yıl sonra yavaşlar. Bu dönemde yıllık kemik kaybı %1, menopoza geçiş döneminin tümünde %10 civarındadır (102).

KMY; osteoporoz tanısında ve kırık riskini öngörmede yaygın olarak kullanılmaktadır. DSÖ'ye göre T-skoru <-2.5 olanlar osteoporoz, T-skoru -2.5 ile -1.0 arasında olanlar osteopeni tanısı almaktayken, T-skoru >-1.0 olanlar normaldir (107).

İlk değerlendirmede, tıbbi durumlar ve/veya kemik kaybına neden olan ilaçlar, kırıklar için altta yatan klinik risk faktörleri öyküsü, fizik muayene ve temel biyokimyasal testler ile başlanmalıdır. Kırık riski DSÖ Kırık Riski Değerlendirme Aracı (FRAX) ile değerlendirilebilir. FRAX aracı; 40-90 yaşı arası tedavi edilmemiş hastalar için femur boyun KMY kullanılarak veya kullanılmadan, klinik risk faktörleri değerlendirilerek 10 yıllık kalça kırığı ve majör osteoporotik kırık (kalça, klinik omurga, proksimal humerus ya da önkol kırığı) olasılığını tahmin eden bilgisayar tabanlı kırık riski değerlendirme ölçeğidir (105).

Osteoporozu yol açacak sekonder nedenlerin çoğu dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile saptanabilir. Sigara, aşırı alkol, fiziksel inaktivite ve kötü beslenme de dahil olmak üzere kemik kaybına katkıda bulunan yaşam tarzı faktörleri ele alınmalıdır. Boy ve kilo ölçülmelidir. Laboratuvarında biyokimya profili (özellikle kalsiyum (Ca), fosfor (P), albümin, total protein, kreatinin, alkalen fosfataz (ALP) dahil olmak üzere karaciğer enzimleri, elektrolitler, 25-OH D vitamini, tam kan sayımı bakılmalıdır. Eğer tanı fragilite kırığından dolayı konulmuşsa bu durumda KMY'nin kantitatif değerlendirilmesi ve tedavi takibi için DXA yapılmalıdır (105).

Hastaların kemik kütlesini korumak ve arttırmak, dolayısıyla kırıkların önüne geçmek için tüm hastalara koşma ve ağırlık taşıma gibi yerçekimine karşı yapılan egzersizler önerilmektedir. Ayrıca düşmeler kırıkların gelişiminde önemli bir etken olduğu için hastalar bu açıdan da değerlendirilip, gerekli önlemler alınmalı ve düzenli denge, postür egzersizleri de yapılmalıdır. Sigara ve alkol alımı varsa kesilmelidir. Tüm hastalar günde 1200 mg kalsiyum ve 800 IU D vitamini almalıdır (103).

Farmakolojik tedavide kullanılan ilk basamak ilaçlar bisfosfonatlar ve denosumabtır. Bunların kullanılmadığı uygun hastalarda raloksifen, stronsiyum ranelat kullanılabilir. Ciddi osteoporozu (T-skoru <-3.5) olan multipl kırıklı hastalarda teriparatid kullanılabilir. Farmakolojik tedavi başlama endikasyonları şunlardır;

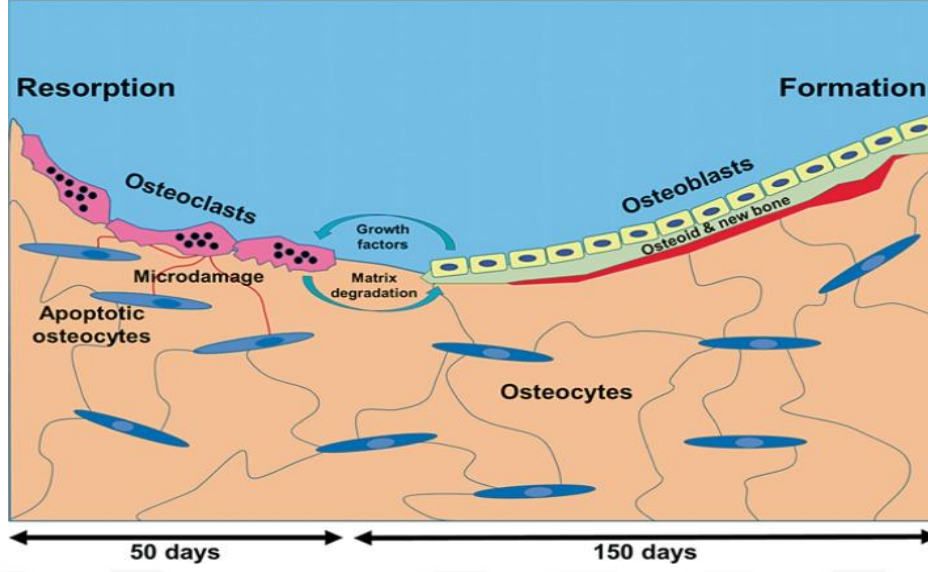
- Kalça veya vertebra (klinik ya da asemptomatik) kırığı olanlar
- DXA ile kalça ya da lomber T-skoru ≤ -2.5 olanlar

- Düşük kemik kütlesi (T-skoru -2.5 ile -1.0 arasında) olan postmenopozal kadınlarda FRAX ile hesaplanan 10 yıllık kalça kırığı riski \geq %3 olanlar ya da 10 yıllık majör osteoporoz ilişkili kırık riski \geq %20 olanlar (103)

Tedaviye başlandıktan sonra KMY vertebra ve kalçadan DXA ölçümü ile izlenmelidir. Tedavi alan ve almayan hastaların takiplerinde çekilen DXA ölçümlerinde T skorları değil, kemik mineral yoğunluk (g/cm²) ölçümleri kıyaslanmalıdır. Tedavi almayan postmenopozal kadınlarda 2 yılda bir, tedavi altında olanlarda yılda bir, teriparatid tedavisi alanlarda ise 6 ayda bir KMY ölçümü yapılmalıdır. Eğer KMY stabil veya düzelme gösteriyor ise, daha uzun aralıklarla yapılan DXA ölçümleri ile izlenebilir (102).

TİROİD HORMONLARININ KEMİK ÜZERİNE ETKİLERİ

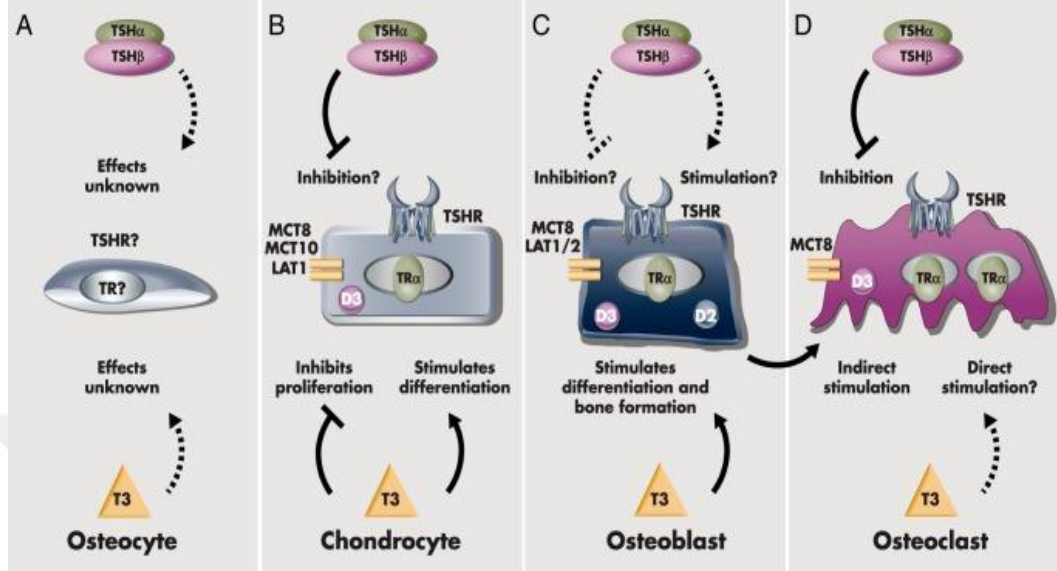
Kemikler yapısal bütünlüğün ve sağlamlığın korunması için iskelet boyunca birden fazla yerde meydana gelen mekanik stres ve yaralanmaya tepki olarak sürekli yeniden yapılanmaya uğrar. Kemik döngüsü ve onarımı döngüsel süreci, osteositler tarafından başlatılır. Bu hücreler, kalsifiye kemik içerisinde gömülüdür ve birbirleriyle ayrıntılı dendritik işlemsel ağlar vasıtasıyla iletişim kurarlar. Osteositler, mekanik yüklenmedeki değişime veya mikro-kırıklara (osteoklastları mikro hasar alanlarına çeken sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınması ile) apoptozise girerek tepki verirler. Osteoklastlar, hasar gören kemik alanlarını rezorbe ederler ve çeşitli büyüme faktörleri ve kemik rezorpsiyonu sırasında salınan yıkılmış matriks proteinleri tarafından ortama çekilen osteoblastlarla iletişim kurarlar. Osteoblastlar daha sonra yeni kemiğin ortaya çıkması için osteoid sentezler, salgılar ve salgıladıkları osteoidi mineralize ederler. Kusurlu kemiğin onarımı, kemik yenileme döngüsünün oluşum aşamasının osteoblastlar tarafından tamamlanması ile sonlanır. Genel olarak, kemik rezorpsiyonunun kemik oluşumuna dengeli bir şekilde bağlanması, kemiğin yapısının, mineralizasyonunun ve kuvvetinin korunması için şarttır (108). Şekil 1.'de bu süreçler resmedilmiştir (109).



Şekil 1. Kemikğin yeniden şekillenme döngüsü (109)

T3 ve TSH'nin osteositler üzerindeki aktiviteleri araştırılmamıştır ve osteositlerin tiroid hormon taşıyıcılarını, deiyodinazları, tiroid hormon reseptörlerini veya TSH reseptörünü eksprese edip etmediği bilinmemektedir. Kondrositler, monokarboksilat taşıyıcısı 8 ve 10'u ve L-tipi aminoasit taşıyıcısı 1'i (tiroid hormonlarının periferik dokularda hücre içine alınmasını düzenleyen membran proteinleri), deiyodinaz 3'ü, tiroid hormon reseptörlerini (baskın olarak tiroid hormon reseptör α) ve TSH reseptörünü eksprese ederler. T3 proliferasyonu inhibe edip, prehipertrofik ve hipertrofik kondrosit farklılaşmasını uyarırken, TSH proliferasyonu ve matriks sentezini inhibe edebilir. Osteoblastlar monokarboksilat taşıyıcısı 8'i ve L-tipi aminoasit taşıyıcıları 1 / 2'yi, deiyodinaz 2'yi ve deiyodinaz 3'ü, tiroid hormon reseptörlerini (baskın olarak tiroid hormon reseptör α) ve TSH reseptörünü eksprese ederler. Çoğu çalışma, T3'ün osteoblast farklılaşmasını ve kemik oluşumunu stimüle ettiğini göstermektedir. TSH'nin osteoblast farklılaşmasını ve fonksiyonlarını uyarabildiğini veya inhibe edebildiğini veya hiçbir etkisi olmadığını belirten çelişkili veriler vardır. Osteoklastlar monokarboksilat taşıyıcısı 8'i, deiyodinaz 3'ü, tiroid hormon reseptörü ve TSH reseptörünü eksprese ederler. T3'ün osteoklastlar üzerindeki etkilerinin direkt olarak mı yoksa osteoblastlar üzerinden dolaylı olarak mı olduğu halen belli değildir. Çoğu çalışma, TSH'nin

osteoklastların farklılaşmasını ve fonksiyonlarını inhibe ettiğini göstermektedir. Tüm bu etkileşimler şekil 2.'de resmedilmiştir (110).



Şekil 2. T3 ve TSH'nin kemik hücreleri üzerindeki etkileri (110)

(D2: Type 2 deiodinase, D3: Type 3 deiodinase, LAT 1/2: L-type amino acid transporter 1/2, MCT 8/10: Monocarboxylate transporter 8/10, TR: thyroid hormone receptor, TSHR: TSH receptor)

Trabeküler kemikler üzerinde yapılan histomorfometrik çalışmalar neticesinde; tiroid hormon fazlalığında trabeküler kemik hacminde azalma, osteoklast aktivitesinde ve kalsifikasyon hızında artış olduğu gözlenmiştir. Yeniden şekillenme döngüsünün tekrardan yapılandırılması sıklığının 3 yılda birden 1.4 yılda bire arttığı görülmüştür. Yeniden şekillenme döngüsü 151 günden 109 güne düşmüştür. Yeniden şekillenme döngüsü tamamlandığında sonuç; rezorbsiyon ve yapılanma arasındaki dengenin rezorbsiyon lehine bozulmasıdır. Bu negatif denge ile artmış yeniden şekillenme sıklığının birlikteliğinin sonucu kemiklerde hacim kaybı olmasıdır. Trabeküler kemik hacmi %15-30 azalmaktadır. Rezorbsiyon hızında %250 artış, rezorbsiyon periyodunda ise %70 azalma olmakta ama nihai rezorbsiyon derinliği değişmemektedir. Kemik yapılanma periyodu ise %30 azalır, kemik yapılanma hızı %40-60 artar ama en önemlisi yeniden şekillenme tamamlandığında kemik duvar kalınlığı %13 düşmektedir. Bu yüzden kemik kaybında asıl sebebin bozulmuş osteoblast fonksiyonları olduğu görülmüştür. Gene hipertiroidili hastaların

iliyak krestlerinden alınan biyopsilerin incelenmesiyle trabeküler kemik hacminde orta derecede bir azalma görülürken, kortikal kemikte osteoklastik aktivite artışı ve belirgin porozite artışı olduğu görülmüştür (111,112).

Hipotiroidinin de kemik döngüsü üzerindeki etkileri histomorfometri ile araştırılmıştır. Osteoblast aktivitesinde azalma, osteoidlerin bir araya gelmesinde bozulma ve sekonder kemik mineralizasyon periyodunda uzama görülmüştür. Düşük kemik döngüsü durumuyla tutarlı şekilde osteoklast aktivitesi ve kemik rezorpsiyonu da azalmıştır. Uzamış yeniden şekillenme döngüsünden dolayı kemik kütlelerinde artma olabilir, ama tüm bunların net etkisi; kemik hacminde majör değişiklikler olmadan mineralizasyonunda artış olmasıdır. Hipotiroidizmden kaynaklanan kemik kütleleri değişikliklerini tanımlamak için, tedavi edilmemiş hastaların uzun vadeli izlemi gerekebilir ve bu tür çalışmaların verileri mevcut değildir (113).

Osteoporoz, kırıklar ve tiroid hormon fazlalığı ilişkisini araştıran çalışmalarda tiroid hormonu ve TSH'nin bu ilişkideki görece rolleri konusunda çelişkiler vardır. Bu çalışmalarda hipotalamohipofizer aks normal olduğundan ve tiroid hormonlarıyla TSH arasında resiprokal ilişki varlığı korunduğundan dolayı bu soru aydınlatılamamaktadır. Ancak yine de otoimmün olmayan otozomal dominant hipertiroidizm, tiroid hormon direnci ve TSH reseptörünü stimüle eden otoantikörlerle T3 ve T4'ün üretiminin arttığı Graves hastalığı gibi klinik durumlarda aynı anda artmış tiroid hormonu ve TSH sinyali oluşur. Geleneksel olarak, Graves hastalığındaki sekonder osteoporozun, dolaşımdaki tiroid hormonu seviyelerinin yükselmesine bağlı olarak kemikteki T3 eylemlerinin artmasının bir sonucu olduğu düşünülür. Bu fikrin tersine, TSH'nin kemiğin yeniden şekillenmesinin negatif bir düzenleyicisi olduğuna dayanarak; tirotoksikozdaki baskılanmış TSH düzeylerinin kemik kaybının primer nedeni olduğunu öne sürenler olmuştur. Fakat, Graves hastalığı, otoantikör aracılı TSH reseptör stimülasyonu ile karakterizedir ve eğer tirotoksikozdaki kemik kaybı TSH'ye bağlı olsaydı; o zaman Graves hastaları kemik kaybı açısından korunmuş olmalıydı. Halbuki, Graves hastalığı sekonder osteoporozun ve kırıkların belirgin ve önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir (110).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu onayı alınarak, Sağlık Bilimler Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne 20/05/2017 ile 20/11/2017 tarihleri arasında başvuran, çalışma için onam veren, Hipotiroidi tanısı ile takip edilmekte olan hastalarla ve tiroid hastalığı olmayan kontrol grubu ile yapılmıştır. DXA ile KMY ölçümü Sağlık Bilimler Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir.

HASTALAR

Çalışma için gerekli olan hasta sayısı yüzde 5 yanılma payı, yüzde 80 güç yeterliliği kriter alınarak hesaplandı. Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları Polikliniğinden takipli, Hipotiroidili, en az 1 yıldır LT4 tedavisi alan, >50 yaş, 100 postmenopozal kadın hasta alındı. Kontrol grubu olarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları Polikliniğine başvuran, tiroid hastalığı olmayan, >50 yaş, 100 postmenopozal kadın birey alındı. Her iki grupta da osteoporozu olanlar veya osteoporoz için farmakolojik ajan kullananlar, tiroid malignitesi öyküsü olanlar, hipofiz hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, malabsorbsiyonu, inflamatuvar barsak hastalığı, hipo-hiperparatiroidisi, malignitesi, romatoid artriti olanlar, glukokortikoid tedavisi alanlar, sigara-alkol kullananlar, VKİ <20, non-koopere, immobil olanlar, antikoagülan, antikonvülzan, tiazolidenidion kullananlar çalışmaya alınmadı. Poliklinik takip dosyasında veya biyokimyasal parametrelerinde eksik veri bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaşı, hastalık öyküsü, kullandığı ilaçlar, sigara-alkol öyküsü ve son 1 ay içerisinde bakılmış olan TSH, ST4, üre, kreatinin, transaminazlar, albumin, Ca, P, ALP, parathormon (PTH), 25-OH D vitamini değerleri hasta dosya

bilgilerinden ve hastane otomasyon sisteminden kaydedildi. Ayrıca hastaların yaşı, hastalık öyküsü, kullandığı ilaçlar ve sigara-alkol öyküsü hastalara sorularak teyit edildi. Albümin değerlerine göre Ca sonuçları düzeltilti. Üre, kreatinin, transaminazlar, ALP, Ca, P ve PTH değerleri yüksek veya düşük olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların yaşı, kaç yıl önce menopoza girdiği, kullanıyorsa günlük LT4 dozu kaydedildi. Kiloya göre aldıkları LT4 dozu hesaplandı. Sonra hastaların boy ve kilosu ölçülüp, VKİ; [ağırlık(kg)/boy²(m)] formülü ile hesaplanarak kaydedildi. Daha sonra hastaların lomber ve kalça KMY'leri Sağlık Bilimler Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği'nde Hologic QDR Discovery marka DXA makinesi ile ölçülerek T-skorları kaydedildi.

Hastalar TSH ve ST4 değerlerine göre ötiroid, subklinik hipotiroid ve subklinik hipertiroid olmak üzere gruplara ayrıldı. ST4 normal olup TSH<0.5 mIU/L olanlar subklinik hipertiroidi, ST4 normal olan 51-69 yaş arası kadınlar için TSH>4 mIU/L olanlar, 70-79 yaş arası kadınlar için TSH>6 mIU/L olanlar, 80 yaş ve üzeri kadınlar için TSH>7.5 mIU/L olanlar subklinik hipotiroidi olarak sınıflandırıldı (46).

LT4 kullanan grup ile kontrol grubu kendi arasında karşılaştırıldıktan sonra, diğer parametrelerin kalça ve lomber KMY ile ilişkisi çalışıldı. Daha sonra tiroid durumu ötiroid olanlar, subklinik hipotiroid olanlar ve subklinik hipertiroid olanların KMY'leri karşılaştırıldı. Son olarak LT4 kullanan ötiroidik hastalar ile kontrol grubundan ötiroidik hastaların KMY'leri karşılaştırıldı.

İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov Test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U Test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-Kare Test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı. P değerinde 0.05 anlamlılık değeri olarak kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 100'ü Hipotiroidisi olup en az 1 yıldır LT4 alan, 100'ü de tiroit hastalığı olmayan toplam 200, 50 yaş üstü postmenopozal kadın alındı. Hastaların yaş ortalaması 61.3 (min.-maks. 51-81), menopoz sonrası geçen süre ortalaması 13 yıl (min.-maks. 1-44) iken hastaların ortalama VKİ 31.2 kg/m² (min.-maks. 21.1-46.1) saptandı. Hastaların 155'i ötiroidik (%77.5), 10'u subklinik hipertiroidik (%5) ve 35'i (%17.5) subklinik hipotiroidik saptandı. Hastaların ortalama kalça T-skoru -0.7 (min.-maks. -4.1, 4.4) ve ortalama lomber T-skoru -1.1 (min.-maks. -3.8, 4.2) saptandı. LT4 alan hastaların günlük dozu ortalama 91.2 mcg (min.-maks. 50-200) ve günlük kiloya göre dozu ortalama 1.2 mcg/kg (min.-maks. 0.5-2.0 mcg/kg) saptandı. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri Tablo 4.'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Hastaların genel özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş (yıl)	51,0 - 81,0	61,0	61,3 ± 7,3
Menopoz sonrası süre (yıl)	1,0 - 44,0	13,0	15,0 ± 9,5
Boy (cm)	145,0 - 175,0	158,5	158,0 ± 5,8
Kilo (kg)	50,0 - 115,0	78,0	77,8 ± 13,0
VKİ (kg/m ²)	21,1 - 46,1	30,9	31,2 ± 5,2
Kalsiyum (mg/dl)	8,1 - 10,6	9,4	9,5 ± 0,4
Fosfor (mg/dl)	2,4 - 5,2	3,6	3,6 ± 0,5
ALP (IU/L)	18,0 - 321,0	76,0	80,7 ± 29,5
PTH (pg/ml)	12,9 - 177,8	53,3	57,0 ± 25,2
25-OH D vitamini (ng/ml)	3,8 - 73,3	21,3	22,7 ± 11,5
TSH (mIU/L)	0,0 - 50,0	2,3	3,5 ± 5,7
ST4 (ng/dl)	0,4 - 1,3	0,8	0,9 ± 0,2
Kalça T-skoru	-4,1 - 4,4	-0,9	-0,7 ± 1,3
Lomber T-skoru	-3,8 - 4,2	-1,3	-1,1 ± 1,4
Levotiroksin dozu (mcg)	50,0 - 200,0	100,0	91,2 ± 34,5
Levotiroksin dozu (mcg/kg)	0,5 - 2,5	1,1	1,2 ± 0,5
Tanı			
Ötiroidi			n: 155 77,5%
Subklinik Hipertiroidi			n: 10 5,0%
Subklinik Hipotiroidi			n: 35 17,5%

LT4 alan ve almayan grupta hastaların yaşları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. LT4 alan ve almayan grupta menopoz sonrası süre anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. LT4 alan ve almayan grupta boy, kilo, VKİ değerleri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5.)

Tablo 5. Kontrol grubuyla Levotiroksin alan grubun temel özelliklerinin karşılaştırılması

	Levotiroksin (-)		Levotiroksin (+)		p
	Ort±s.s.	Medyan	Ort±s.s.	Medyan	
Yaş (yıl)	62.3 ± 7.1	62.0	60.3 ± 7.5	59.0	0.054 ^m
Menopoz sonrası süre (yıl)	15.6 ± 9.2	14.0	14.3 ± 9.7	12.5	0.222 ^m
Boy (cm)	157.6 ± 5.7	159.0	158.4 ± 5.9	158.0	0.470 ^m
Kilo (kg)	77.7 ± 13.0	78.0	78.0 ± 13.1	78.0	0.829 ^m
VKİ (kg/m ²)	31.3 ± 4.9	30.9	31.2 ± 5.5	31.2	0.895 ^m

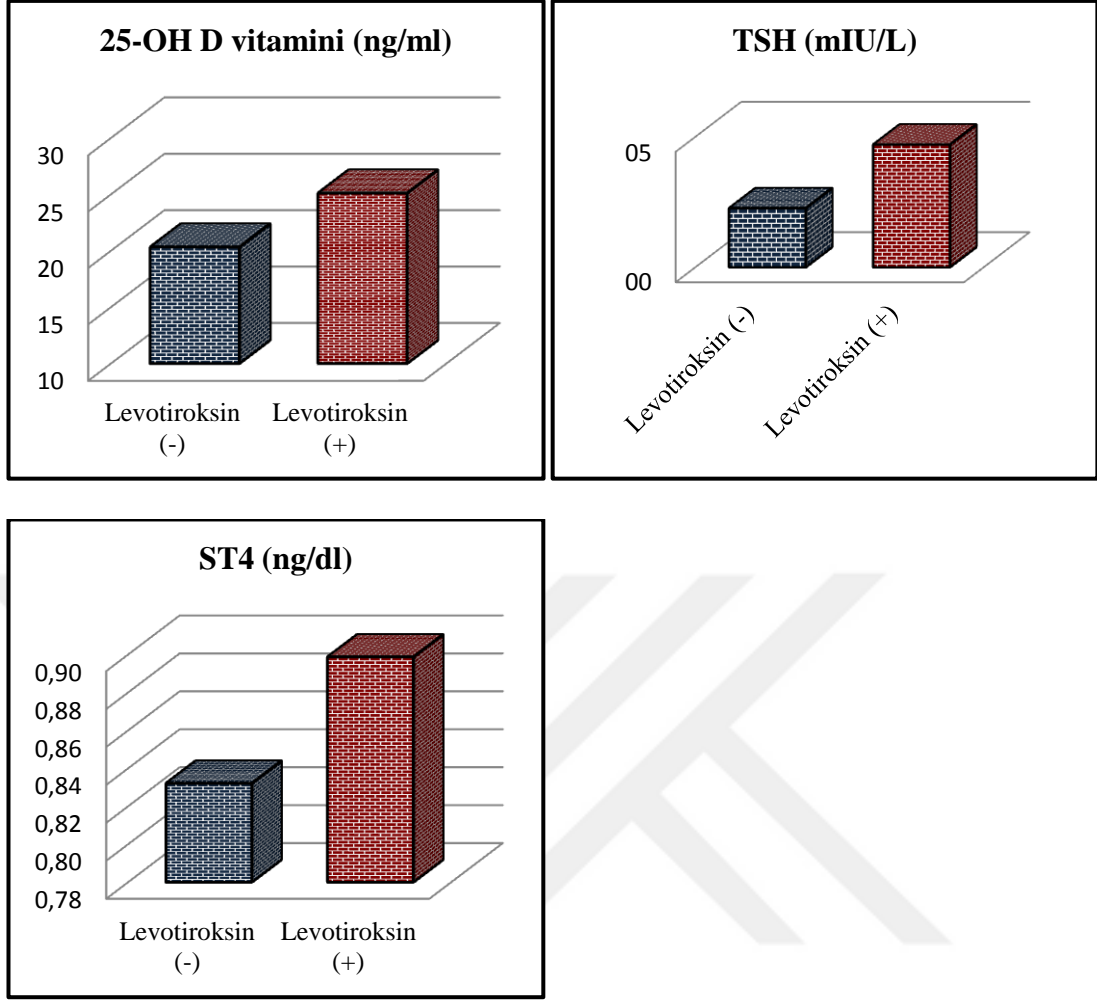
^m Mann-Whitney U Test

LT4 alan ve almayan grupta kalsiyum, fosfor, ALP, PTH değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. LT4 alan grupta 25-OH D vitamini değeri LT4 almayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir. LT4 alan grupta TSH değeri LT4 almayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir. LT4 alan grupta ST4 değeri LT4 almayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksektir. (Tablo 6.)

Tablo 6. Kontrol grubuyla Levotiroksin alan grubun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Levotiroksin (-)		Levotiroksin (+)		p
	Ort±s.s.	Medyan	Ort±s.s.	Medyan	
Kalsiyum (mg/dl)	9.5 ± 0.4	9.5	9.4 ± 0.4	9.4	0.135 ^m
Fosfor (mg/dl)	3.6 ± 0.5	3.6	3.6 ± 0.5	3.5	0.665 ^m
ALP (IU/L)	81.3 ± 33.2	75.0	80.0 ± 25.4	77.5	0.788 ^m
PTH (pg/ml)	56.6 ± 27.6	50.3	57.5 ± 22.8	57.3	0.333 ^m
25-OH D vitamini (ng/ml)	20.3 ± 10.3	17.8	25.1 ± 12.1	24.2	0.001 ^m
TSH (mIU/L)	2.3 ± 1.5	2.2	4.7 ± 7.8	2.6	0.010 ^m
ST4 (ng/dl)	0.8 ± 0.1	0.8	0.9 ± 0.2	0.9	0.002 ^m

^m Mann-Whitney U Test



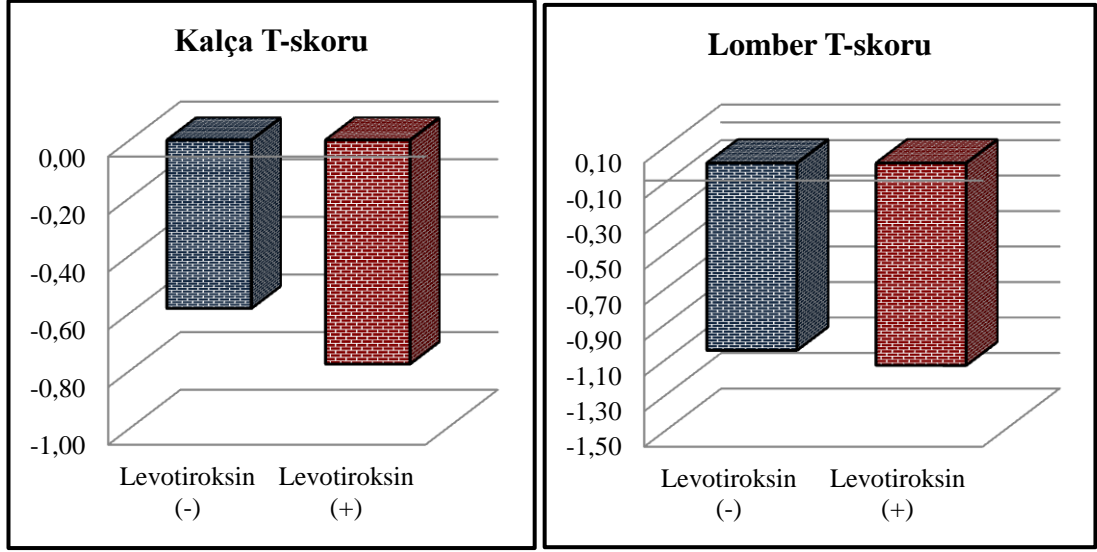
Şekil 3. Kontrol grubuyla Levotiroksin alan grubun ortalama serum 25-OH D vitamini, TSH ve ST4 düzeyleri

LT4 alan ve almayan grupta kalça T-skoru anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. LT4 alan ve almayan grupta lomber T-skoru anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7.)

Tablo 7. Kontrol grubuyla Levotiroksin alan grubun kalça ve lomber T-skorlarının karşılaştırılması

	Levotiroksin (-)		Levotiroksin (+)		p
	Ort±s.s.	Medyan	Ort±s.s.	Medyan	
Kalça T-skoru	-0.6± 1.3	-0.8	-0.8± 1.2	-0.9	0.339 ^m
Lomber T-skoru	-1.1± 1.4	-1.3	-1.1± 1.5	-1.3	0.538 ^m

^mMann-Whitney U Test



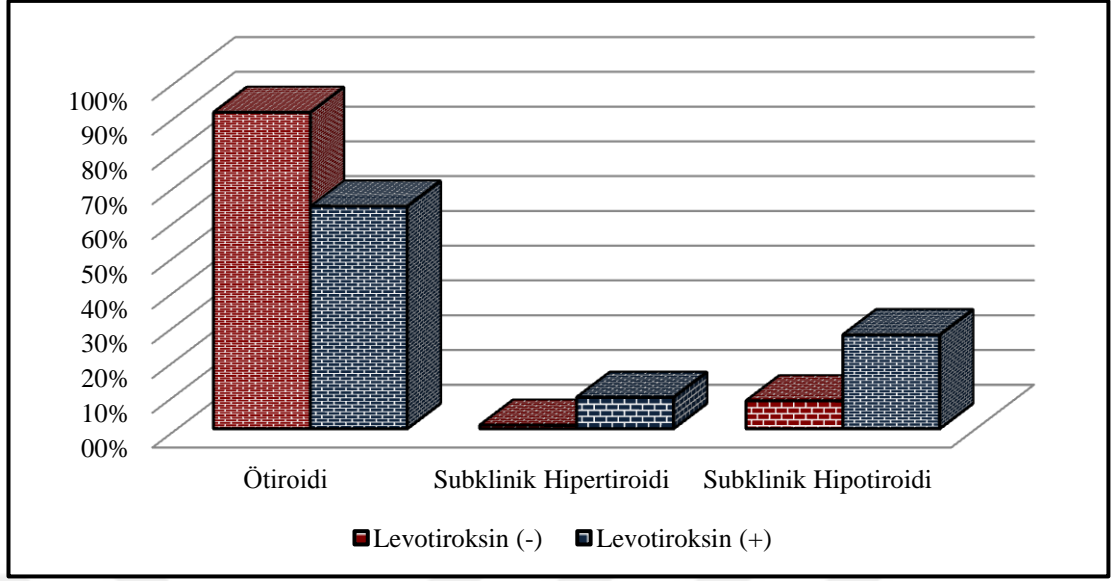
Şekil 4. Kontrol grubuyla Levotiroksin alan grubun ortalama kalça T-skoru ve ortalama lomber T-skoru

LT4 almayan grupta ötiroidi oranı yüksek iken, LT4 alan grupta subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi oranı daha yüksektir. (Tablo 8.)

Tablo 8. Kontrol grubuyla Levotiroksin alan grupta ötiroidi, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi sıklığının karşılaştırılması

Tanı	Levotiroksin (-)		Levotiroksin (+)		p
	n	%	n	%	
Ötiroidi	91	91.0%	64	64.0%	0.000 ^{x²}
Subklinik Hipertiroidi	1	1.0%	9	9.0%	
Subklinik Hipotiroidi	8	8.0%	27	27.0%	

^{x²} Ki-Kare Test



Şekil 5. Kontrol grubuyla Levotiroksin alan grubun ötiroidi, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi oranları

Lomber T-skoru ile kalça T-skoru arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon mevcuttur. Kalça T-skoru ile yaş, menopoiz süresi, ALP değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon mevcuttur. Kalça T-skoru ile kilo ve VKİ değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon mevcuttur. Kalça T-skoru ile boy, Ca, P, PTH, 25-OH D vitamini, TSH, ST4 ve LT4 dozu arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon yoktur. (Tablo 9.)

Lomber T-skoru ile menopoiz süresi değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon mevcuttur. Lomber T-skoru ile kilo ve VKİ değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon mevcuttur. Lomber T-skoru ile yaş, boy, Ca, P, PTH, 25-OH D vitamini, TSH, ST4, ALP ve LT4 dozu arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon yoktur. (Tablo 9.)

Tablo 9. Temel özelliklerin, laboratuvar parametrelerinin ve Levotiroksin dozunun kalça ve lomber T-skoruyla korelasyon analizi

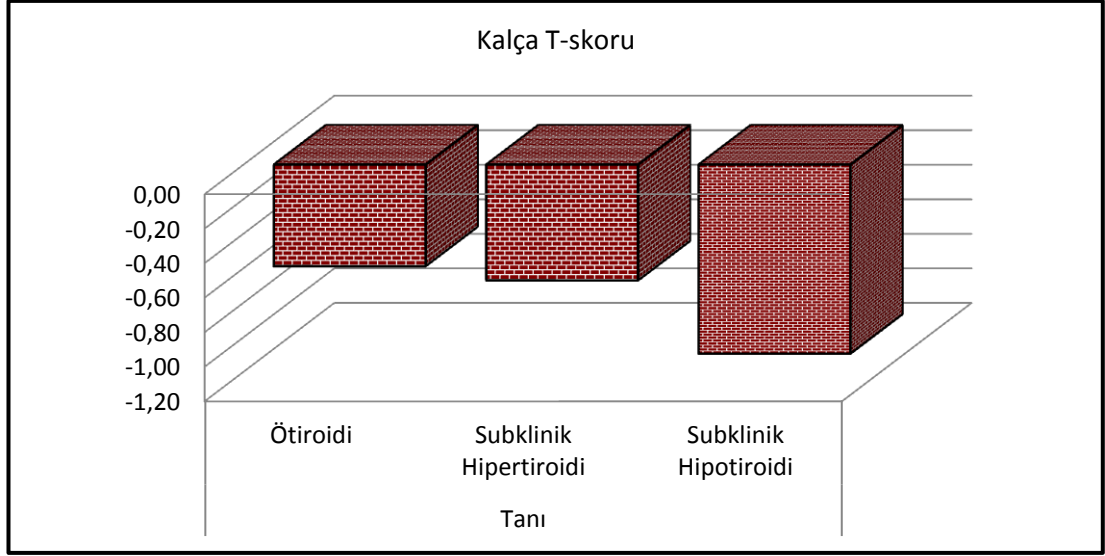
	Kalça T-skoru		Lomber T-skoru	
	r	p	r	p
Lomber T-skoru	0.595	0.000		
Yaş (yıl)	-0.248	0.000	-0.126	0.074
Menopoz sonrası süre (yıl)	-0.281	0.000	-0.244	0.000
Boy (cm)	0.136	0.056	0.131	0.065
Kilo (kg)	0.489	0.000	0.460	0.000
VKİ (kg/m ²)	0.437	0.000	0.414	0.000
Kalsiyum (mg/dl)	-0.049	0.487	-0.012	0.871
Fosfor (mg/dl)	-0.096	0.178	-0.036	0.614
ALP (IU/L)	-0.166	0.019	-0.091	0.201
PTH (pg/ml)	-0.094	0.185	-0.003	0.967
25-OH D vitamini (ng/ml)	-0.045	0.529	0.002	0.981
TSH (mIU/L)	-0.050	0.480	0.018	0.798
ST4 (ng/dl)	-0.023	0.749	-0.019	0.792
Levotiroksin dozu (mcg)	0.105	0.299	-0.004	0.968
Levotiroksin dozu (mcg/kg)	-0.112	0.269	-0.154	0.126
Spearman Korelasyon				

Ötiroidi, subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi tanı grubunda kalça T-skoru anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 10.)

Tablo 10. Hastaların tiroit fonksiyon durumlarının kalça T-skoruyla ilişkisi

		Kalça T skoru			P
		Min-Mak	Medyan	Ort±s.s.	
Tanı	Ötiroidi	-2.9 - 4.4	-0.8	-0.59 ± 1.29	0.201 ^k
	Subklinik Hipertiroidi	-2.0 - 1.1	-0.6	-0.67 ± 0.98	
	Subklinik Hipotiroidi	-4.1 - 1.4	-1.1	-1.09 ± 1.12	

^kKruskal-Wallis



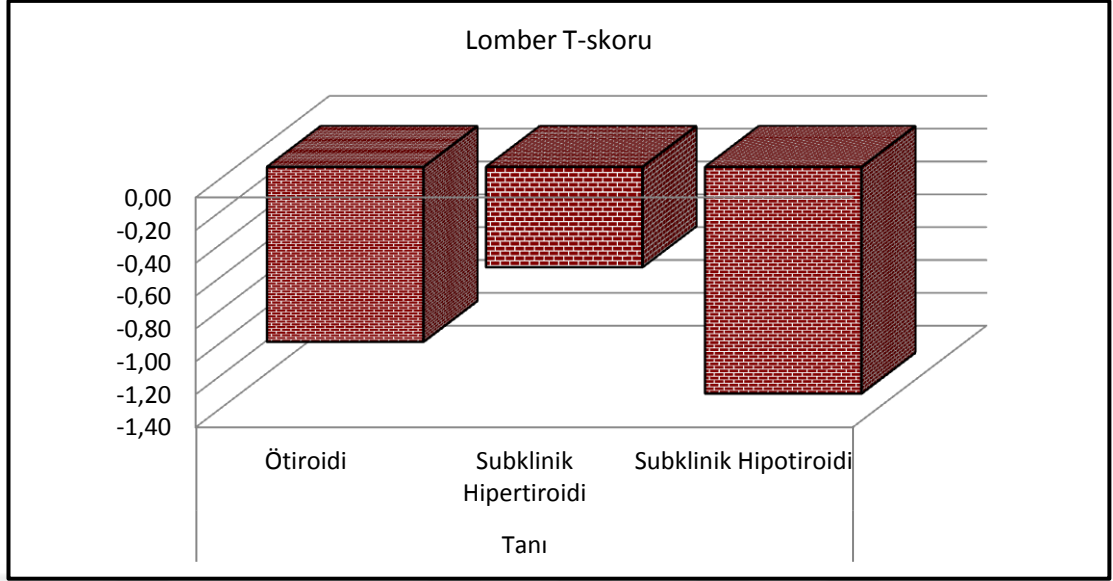
Şekil 6. Ötiroidi, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi gruplarında ortalama kalça T-skoru düzeyleri

Ötiroidi, subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi tanı grubunda lomber T-skoru anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11.)

Tablo 11. Hastaların tiroid fonksiyon durumlarının lomber T-skoruyla ilişkisi

Tanı		Lomber T skoru			P
		Min-Mak	Medyan	Ort±s.s.	
Tanı	Ötiroidi	-3.6 - 4.2	-1.3	-1.07 ± 1.43	0.197 ^k
	Subklinik Hipertiroidi	-3.0 - 2.0	-0.9	-0.61 ± 1.42	
	Subklinik Hipotiroidi	-3.8 - 2.5	-1.8	-1.38 ± 1.50	

^kKruskal-Wallis



Şekil 7. Ötiroidi, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi gruplarında ortalama lomber T-skoru düzeyleri

Ötiroid hastalarda LT4 alan ve almayan grupta kalça T-skoru anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Ötiroid hastalarda LT4 alan ve almayan grupta lomber T-skoru anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12.)

Tablo 12. Kontrol grubuyla Levotiroksin alan grupta ötiroid olanların kalça ve lomber T-skorunun karşılaştırılması

Ötiroid	Levotiroksin (-)		Levotiroksin (+)		p
	Ort±s.s.	Medyan	Ort±s.s.	Medyan	
Kalça T skoru	-0.5 ± 1.3	-0.7	-0.7 ± 1.3	-0.9	0.556 ^m
Lomber T skoru	-1.0 ± 1.4	-1.2	-1.2 ± 1.5	-1.4	0.232 ^m

^m Mann-Whitney U Test

5. TARTIŞMA

Osteoporoz; kemik kütlesinin azalması ve kemik mimarisinin bozulması ile karakterize, kemiğin kırılabilirliğinde artışa ve ana sonuç olarak kırıkların artmasına neden olan bir hastalıktır. Frajilite kırıkları; hasta için ciddi ağrı, maluliyet ve hatta ölüm nedeni olurken, toplum için de önemli maliyetlere sebep olur (6). Omurga ve kalça kırıkları hastanın sağlığı üzerinde büyük etkiye sahip olduğundan, KMY ölçümü için aday olanlarda, omurga ve kalça DXA ölçümleri yapılmaktadır. Kalça KMY ölçümü, kalça kırığı için en yüksek prediktif değere sahiptir. Buna ek olarak, omurga KMY ölçümü de tanı için faydalıdır. KMY ölçümü sadece tanı ve kırık riskini belirlemede değil, farmakolojik tedaviye başlama kararında, tedavi monitarizasyonunda da faydalıdır (10,102,103,105). Aşikar hipertiroidin hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde KMY'yi azalttığı ve kırık riskini arttırdığı görülmüştür (12–15). Endojen subklinik hipertiroidi ve supresif dozda LT4 tedavisinin premenopozal kadınlarda KMY ve kırıklar ile ilişkisi üzerine net bir görüş yoktur (18,20,21). Postmenopozal kadınlarda ise endojen subklinik hipertiroidin de supresif dozda LT4 tedavisinin de hem KMY'yi azalttığı, hem de kırık riskini arttırdığı görülmüştür (18,19). Tüm bunlarla beraber hipotiroidili hastalarda LT4 replasmanının KMY ve kırıklar ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda bir takım tutarsızlıklar mevcuttur (23,24,114-120). Bizim yaptığımız çalışma da ise postmenopozal kadınlarda LT4 replasmanı ile; hem kalça KMY, hem de lomber KMY arasında bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda LT4 alan grupta ortalama kalça T-skoru, LT4 almayan gruptan hafif düşük olsa da (sırasıyla -0.8, -0.6); bu anlamlı bir düşüklük değildi (p: 0.339). Aynı şekilde iki grubun lomber T-skorumları arasında da anlamlı ilişki çıkmadı. (p:0.538) Hastaların tiroid durumları incelendiğinde LT4 alan grupta, almayan gruba göre subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi sayısı anlamlı olarak daha fazlaydı (p:0.000). LT4 kullanan grubun %27'sinin subklinik hipotiroidik, %9'nun da subklinik hipertiroidik olduğu ve Gonzalez ve ark.'nın >50 yaş sonrası LT4 alan kadınlarla ilgili yaptığı "LAVOS" çalışmasındakilerle (Latin American Vertebral Osteoporosis Study) kıyaslandığında her ikisinin de fazla olduğu görüldü (121). LT4

almayan grubun ise %8'nin subklinik hipotiroidik %1'nin subklinik hipertiroidik olduğu ve bu değerlerin genel popülasyonla yaklaşık olarak örtüştüğü görüldü (122). LT4 alan grupla almayan gruptan sadece ötiroid olan hastalar karşılaştırıldığında da gene aynı şekilde kalça T-skoru ve lomber T-skoru arasında anlamlı ilişkili görülmedi (sırasıyla p:0.556, p:0.232). LT4 alan grupta ortalama günlük doz 91.2 mcg (min.-maks.; 50-200), kiloya göre ortalama günlük doz 1.2 mcg (min.-maks.; 0.5-2.5) sonuçlandı. Günlük LT4 dozu, günlük kiloya LT4 dozu, ST4 ve TSH konsantrasyonu ile kalça ve lomber KMY arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Çalışmamızda her iki ana grubun, KMY sonuçları üzerine etkili olabilecek tiroid dışı diğer parametreler açısından iyi eşleştiği görülmektedir. İki grup arasında yaş, menopoz sonrası geçen süre, VKİ, Ca, P, ALP, PTH açısından farklılık yoktu. 25-OH D vitamini değerinin LT4 alan grupta daha yüksek olması (p:0.001) bu gruptaki hastaların kontrol grubuna göre daha çok hastaneye giden popülasyondan oluşması ve daha çok supplant desteği alabiliyor olmasına bağlanabilir. Nitekim Moser ve ark. LT4 alımının kemik belirteçleri etkisi üzerine yaptıkları araştırmada, 25-OH D vitamini düzeyini LT4 alan grupta almayanlara göre daha yüksek bulmuşlar (sırasıyla 76 nmmol/L, 66 nmmol/L) (114). Serum TSH (p:0.01) ve ST4 (p:0.002) konsantrasyonu, LT4 alan grupta anlamlı olarak daha yüksek sonuçlandı. Bu bulgular LT4 alan grupta subklinik hipotiroidi oranının da fazla olmasıyla (%27) beraber değerlendirildiğinde hastalarda yetersiz ve düzensiz LT4 replasmanı olduğu öngörülebilir.

Literatüre bakıldığında çalışmamızın ana sonucuyla uyuşan çalışmalar görülmektedir. Hanna ve ark. iyi eşleştirilmiş 25'i primer hipotiroidi nedeniyle 25'i de radyoaktif iyot tedavisine sekonder hipotiroidi nedeniyle en az 5 yıldır replasman dozunda LT4 alan hastayı aldıkları çapraz kesitsel çalışmada; iki grupta da kontrol grubuna göre hem kalça, hem de lomber KMY 'lerde anlamlı farklılık bulmamışlar. Ayrıca bu iki grup kendi arasında karşılaştırdıklarında da farklılık gözlemeyerek, hipotiroidinin altında yatan etiyolojinin de bu durumda bir farklılık oluşturmadığı sonucuna varmışlar (115). Bizim çalışmamızda LT4 alan hastaların hepsi replasman amaçlı alıyor olsa da, biz hastaları hipotiroidilerinin etiyolojisi açısından kategorize etmedik. Moser ve ark. 2015 yılında yaptıkları "uzun dönem LT4 replasmanı alan

tiroidektomili hastalarda kemik göstergelerinin DXA ve yüksek rezolüsyonlu periferel kantitatif BT'yle değerlendirilmesi" adlı çapraz kesitsel çalışmada, ortalama 11 yıldır LT4 alan 49 tiroidektomize hasta ile yaş ve cinsiyet açısından iyi eşleştirilmiş 49 bireyli kontrol grubunun karşılaştırdıklarında kalça ve lomber KMY, kemik geometrisi ve kemik gücü açısından farklılık görmemişler (114). Ayrıca bu çalışmada da bizimkinde olduğu gibi LT4 alan grupta serum ST4 konsantrasyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuş ($p<0.001$). Her ne kadar sadece başlarda supresif dozda LT4 almış iyi diferansiye vakalar olsa da, bu çalışmadaki tiroidektomili hastaların %10'u (n:5) tiroid kanseri öyküsüne sahiptir. Oysa ki biz tiroid kanseri öykülü hastaları çalışmamıza almadık.

Bu çalışmalarla birlikte, supresif ve replasman dozunda LT4 alan hastaların karışık veya ayrı ayrı alındığı fakat sonuçları bizim çalışmamızın ana sonucuyla uyumlu çalışmalar da mevcuttur. Schneider ve ark. yaptıkları 1 yıllık prospektif çalışmada diferansiye tiroid karsinomu nedeniyle supresif dozda LT4 alan 27 erkek ve 45 premenopozal kadın ile replasman dozunda LT4 alan 17 non-toksik guatrli premenopozal kadının KMY'lerini sağlıklı kontrol grubundakilerin KMY'leriyle (periferel kantitatif BT'yle ölçerek) karşılaştırmış ve gruplar arasında anlamlı fark bulmamışlar (123). Aynı şekilde De Rosa ve ark.'nın yaptığı prospektif çalışmada supresif dozlarda LT4 alan 19 premenopozal, 21 postmenopozal kadın hasta 1 yıl sonra kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hem lomber KMY, hem de kalça KMY'de belirgin azalma görülmüş (124). Fakat aynı ekibin yaptığı bir başka çalışmada hafif supresif dozda LT4 alan (50-200 mcg/gün) 25 premenopozal, 25 postmenopozal kadın hastanın lomber ve kalça KMY'lerinde bir değişiklik gözlenmemiş (116).

Yukarda değindiğimiz çalışmaların aksine bizim bulduğumuz sonuçla uyuşmayan çalışmalar da mevcuttur. Babu ve ark.'nın 2015 yılında yaptığı vaka-kontrol çalışmasında en az 5 yıldır LT4 replasmanı alan 25 kronik hipotiroidili, 25 yeni tanı hipotiroidi ve 25 ötiroid kadın hasta karşılaştırıldığında KMY'nin LT4 alanlarda anlamlı olarak düşük olduğu görülmüş ($p<0.0001$). Ayrıca LT4 alan hastalarda kendi içlerinde 10 yıldan fazla alan (n:9) ve 10 yıldan az alan (n:16) diye alt gruplara ayrıldığında 10 yıldan fazla süredir alanlarda KMY daha düşük çıkmış ($p:0.01$) (117). Fakat çalışma kritize edildiğinde, kendi içerisinde önemli zaafiyetler

barındırdığı görülmektedir. Özellikle KMY'nin periferik kantitatif ultrasonografiyle ölçülmüş olması, bu çalışma için önemli bir dezavantajdır. Çünkü yapılan metanalizler neticesinde görülmüştür ki; periferik kantitatif ultrasonografi DXA'ya göre oldukça düşük spesifite ve sensitiviteye sahiptir (125). Zaten gruplar arasında çıkan uyumsuz yüksek farklılık da bunu teyit eder niteliktedir. Ayrıca alınan örneklem büyüklüğü de böyle bir çalışma için oldukça yetersiz görülmektedir.

Adlin ve ark.'nın 38 postmenopozal kadın üzerinde yaptığı çalışmada en az 5 yıldır LT4 alan grupta, LT4 almayan gruba göre lomber ve kalça KMY anlamlı olarak düşük çıkmış. Fakat bu çalışmada LT4 alan 19 hastanın 13'nün TSH düzeyi düşük çıkmıştır ve 12 hastanın öyküsünde hipertiroidi mevcuttur. Bu hastalar çıkarılıp, geriye kalanlar karşılaştırıldığında çalışmamızla uyumlu olarak lomber ve kalça KMY'ler arasında ilişki görülmemiş (118). Terri ve ark.'nın 62 premenopozal kadın hasta üzerinde yaptığı çalışmada LT4 alan grupta kalça KMY anlamlı olarak düşük çıkmış olup, lomber KMY kontrol grubuyla benzer sonuçlanmıştır. Fakat aynı şekilde bu çalışmada da TSH düzeyi belirgin düşük olup (sırasıyla ort. 0.9 mU/L, 2.1 mU/L), hastaların bir kısmı suprafizyolojik dozda LT4 almıştır (126). Chai ve ark.'nın premenopozal ve postmenopozal kadınlardan oluşan toplam 66 hasta üzerinde yaptığı çalışmada; replasman amaçlı LT4 alan gruba, sağlıklı kontrol grubu tedaviden önce ve tedaviye başladıktan 1 yıl sonra karşılaştırılmış ve hem premenopozal kadınlarda hem de postmenopozal kadınlarda KMY'lerde bir miktar düşüş saptanmış fakat anlamlı farklılık çıkmamış ($p>0.05$) (120).

Bazı çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, hipotiroidili hastalar LT4 aldıklarında, KMY'lerinde "geçici" azalmalar olduğunu söyleyebiliriz. Coindre ve ark.'nın 16 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, hipotiroid hastaların LT4 replasmanı öncesi ve replasmandan 6 ay sonra iliyak kemik örnekleri histomorfometrik olarak incelenmiş ve tedavi sonrası hastaların trabeküler kemiklerinde kayıp ve kortikal kemik gözenekliliğinde artış görülmüş (127). Bu bulgular hipertiroidide gözlenen kemik bulgularıyla benzerdir (111). Daha sonra yapılan çalışmalarda bu kemik kaybının aslında hipotiroidik kemikte azalan kemik yeniden şekillenme döngüsünün yükselen tiroid hormon seviyesiyle beraber yeniden artmasına bağlı bir geçiş süreci nedenli olduğu görülmüş. Nitekim Trémollières ve ark.'nın yaptığı 2 yıllık prospektif

çalışmada; primer hipotiroidili 10 hasta (6 kadın, 4 erkek) LT4 replasmanı başlamadan önce ve başladıktan 24 ay ve 48 ay sonra değerlendirildiğinde; hastaların 24. ayda hem kalça hem de lomber KMY'lerinde belirgin azalma olduğu görülmüş. Fakat tedavinin 48. ayında bakıldığında lomber ve kalça KMY değerlerinin iyileştiği görülmüş (128). Bu durum, hipotiroidik kemiğin tiroid hormon düzeyindeki artışa karşı geçici bir aşırı duyarlılığına bağlı olabilir.

Çalışmamızda hastalar tiroid durumlarına göre sınıflandırıldığında hastaların %77.5'i ötiroidik (n:155), %17.5'i subklinik hipotiroidik (n:35) ve %5'i subklinik hipertiroidik (n:10) saptandı. Üç grup da kalça ve lomber KMY açısından birbirlerine anlamlı farklılık göstermedi. Garin ve ark. inceledikleri, tiroid hormonu almamış 678 subklinik hipotiroidilinin olduğu (418 kadın, 268 erkek), >65 yaş, 4936 katılımcıdan oluşan "The Cardiovascular Health Study" çalışmasında; KMY ile subklinik hipotiroidi arasında ilişki saptamamışlar (129). Aynı şekilde Waring ve ark. yaptığı >65 yaş, 1513 erkek katılımcıdan oluşan 126'sının subklinik hipotiroid olduğu prospektif çalışmada da subklinik hipotiroidi ile KMY arasında ilişki görmemişler (130). Uzzan ve ark.'nın yaptığı metaanaliz çalışmasında ekzojen subklinik hipertiroidin ve Faber ve ark.'nın yaptığı prospektif çalışmada da endojen subklinik hipertiroidin postmenopozal kadınlarda KMY'de azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (18, 131). Ayrıca Blum ve ark.'nın yaptığı 70.298 katılımcılı büyük metaanaliz çalışmasında subklinik hipertiroidin kalça kırığı riskini 1.36 kat ve vertebral kırık riskini 1.51 kat arttırdığı gösterilmiştir. Subklinik hipotiroidi ile kırık riski arasında bir ilişki görülmemiştir (132). Biz çalışmamızda subklinik hipertiroidili grupla diğer grupların KMY'leri arasında anlamlı farklılık saptamadık. Fakat çalışmamızın örneklem büyüklüğü açısından bu karşılaştırma için yeterli olmadığı (n:10) açıktır. Zaten çalışmamızdaki asıl amacımız da bu değildir.

Çalışmamızda serum TSH konsantrasyonu, serum ST4 konsantrasyonu ve günlük LT4 dozuyla kalça ve lomber KMY arasında ilişki bulunmadı (sırasıyla TSH için p:0.480, p:0.798; ST4 için p:0.749, p:0.792; LT4 için p:0.299, 0.968). Bu konuda yapılan çalışmalara bakıldığı zaman bizim çalışmamıza göre çok daha fazla sayıda hastanın katıldığı çalışmalarla normal referans aralıklarında serum TSH konsantrasyonunun KMY ile pozitif, serum ST4 konsantrasyonunun negatif korelasyon

içinde olduğu gözlemlenmiştir (133-136). Örneğin Kim ve ark.'nın 959 postmenopozal kadınla yaptığı çapraz kesitsel çalışmada; normal aralıktaki TSH düzeyinin, kalça ve lomber KMY ile pozitif korele olduğu görülmüş (134). Gene Murphy ve ark.'nın 2374 postmenopozal kadınla yaptığı prospektif çalışmada; normal aralıktaki ST4 düzeylerinin kalça KMY ile negatif korele olduğu gösterilmiş (135). Bu alanda yapılan tüm çalışmalar, ayrıca normal aralıktaki TSH ve ST4 düzeylerinin kardiyovasküler, metabolik, nörolojik ve diğer sistemler üzerindeki ilişkileriyle kombine edildiğinde, özellikle subklinik tiroid disfonksiyonlarına tanı ve tedavi yaklaşımlarımızda belirleyici olacaktır. LT4 dozuyla kemikler arasındaki ilişki üzerine iki büyük çalışma dikkat çekmektedir. Turner ve ark.'nın 70 yaş üzeri LT4 kullanan 22.236 hastayla yaptığı 3.8 yıl süreli iç içe geçmiş vaka-kontrol çalışmasında; yüksek doz (>93 mg/gün) ve orta doz (44-93 mg/gün) LT4 kullanımının, düşük doza göre (<44 mg/gün) kırık riskini sırasıyla 3.45 kat ve 2.62 kat arttırdığı gösterilmiştir (137). Ko ve ark.'nın 65 yaş üzeri 11.155 kadın hastayla yaptığı retrospektif kohort çalışmasında ise; >150 mcg/gün dozunda LT4 kullananlarda, yüksek ihtimalle osteoporoz olan alt grupta, daha düşük dozda LT4 olan hastalara göre (≤ 150 mcg/gün) kırık oranının 2.54 kat daha sık olduğu görülmüştür (138). Bu çalışmalar bize, özellikle yaşlı hastalarda, muhtemel olumsuz kemik etkilerinden dolayı aşırı LT4 tedavisinden sakınmamız gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızın kendi içerisinde taşıdığı bir takım kısıtlılıklar bulunmaktadır. Özellikle hastaların önceki KMY durumlarını bilmemekteyiz ve LT4 replasmanı alanların da tedavinin başından itibaren ne kadar ötiroid kalabildikleri hakkında fikir sahibi değiliz. Bununla beraber her ne kadar tiroid karsinomu öyküsü olan hastaları çalışmamıza almamış olsak da, hipertiroidi tedavisi amaçlı cerrahi veya radyoaktif iyot alıp, sonrasında LT4 replasmanı almak zorunda kalan hastalarımızın hipertiroidi döneminde ne kadar süre tirotoksikozda kaldığını da bilmemekteyiz. Ancak gene de bu eksikliklerin sonuç olarak LT4 ile KMY'de azalma olduğunu iddia etmeyen bu çalışma için aslında çok önemli bir handikap olmadığını söyleyebiliriz. Öte yandan her ne kadar çalışmamızda 25-OH D vitamini düzeyi kalça ve lomber KMY ile bir korelasyon göstermese de, LT4 alan grupta 25-OH D vitamini düzeyinin anlamlı

olarak yüksek olması (p:0.001), D vitamini kullanımını hariç tutma kriteri olarak uygulayamadığımız çalışmamız için bir zaafiyet olarak görülebilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada hipotiroidili postmenopozal hastalarda LT4 replasmanı ile kalça ve lomber KMY arasında bir ilişki saptamadık. Bu konuda sonucumuzu destekleyen çalışmalar olduğu gibi, aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızı tüm bunlarla beraber değerlendirdiğimiz zaman, aşırı tedaviye girmeden ve düzenli takip edilerek yapılan LT4 replasmanının KMY üzerine olumsuz etkileri olmadığını söyleyebiliriz. Fakat bunu daha kesin ve kuvvetli söyleyebilmemiz için daha geniş hasta gruplarıyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Replasman amaçlı LT4 alan postmenopozal kadınlarla, LT4 almayan postmenopozal kadınlar arasında kalça ve lomber T-skoru açısından anlamlı farklılık yoktur.
2. Postmenopozal kadınlarda replasman amaçlı LT4 alan ötiroid hastalarla, LT4 almayan ötiroid postmenopozal kadınların kalça ve lomber T-skoru arasında anlamlı farklılık yoktur.
3. Postmenopozal kadınlarda ötiroidikler, subklinik hipotiroidikler ve subklinik hipertiroidikler arasında kalça ve lomber T-skoru açısından anlamlı farklılık yoktur.
4. Postmenopozal kadınlarda serum TSH konsantrasyonu, serum ST4 konsantrasyonu ve günlük LT4 dozuyla, kalça ve lomber T-skoru arasında korelasyon yoktur.
5. Replasman amaçlı LT4 alan postmenopozal kadınlarda, LT4 almayan postmenopozal kadınlara göre 25-OH D vitamini, TSH ve ST4 daha yüksektir.
6. Replasman amaçlı LT4 alan postmenopozal kadınlarda, LT4 almayan postmenopozal kadınlara göre subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi oranı daha yüksektir.
7. Postmenopozal kadınlarda kalça T-skoruyla; yaş, menopoz süresi, ALP düzeyi arasında negatif, kilo ve VKİ arasında pozitif korelasyon vardır.
8. Postmenopozal kadınlarda lomber T-skoruyla; menopoz süresi arasında negatif, kilo ve VKİ arasında pozitif korelasyon vardır.
9. Postmenopozal kadınlarda kalça T-skoruyla; kalsiyum, fosfor, PTH, 25-OH D vit., TSH, ST4, LT4 dozu arasında korelasyon yoktur.
10. Postmenopozal kadınlarda lomber T-skoruyla; kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, 25-OH D vit., TSH, ST4, LT4 dozu arasında korelasyon yoktur.

7. KAYNAKLAR

1. McDermott MT. In the clinic. Hypothyroidism. *Ann Intern Med* 2009; 151:ITC61.
2. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahaffey KR. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). *Thyroid*. 2007 Dec. 17 (12):1211-23.
3. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1985 Aug. 145(8):1386-8.
4. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014; 24:1670.
5. Rodriguez GR, Maraka S, Ospina NS, Montori VM, Brito JP. Levothyroxine overuse: time for an about face?. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Apr;5(4):246-248. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30276-5. Epub 2016 Oct 28.
6. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 2013; 8:137. doi: 10.1007/s11657-013-0137-0. Epub 2013 Oct 11.
7. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis Int*. 1992 Nov;2(6):285-9.
8. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17:1726. DOI: 10.1007/s00198-006-0172-4. Epub 2006 Sep 16.
9. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarırmak U, Sarıdoğan M, Şenocak M (Turkish Osteoporosis Society). Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int* 2012;23(3):949-55. doi: 10.1007/s00198-011-1655-5. Epub 2011 May 19.
10. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359.
11. Camacho P. M., Petak S. M., Binkley N., Clarke B. L., Harris S. T., Hurley D. L., et al. (2016). American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis — 2016. *Endocr. Pract.* 22(Suppl. 4), 1–42.
12. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk—a meta-analysis. *Thyroid*. 2003;13:585–593.

13. Bours SP, van Geel TA, Geusens PP, Janssen MJ, Janzing HM, Hoffland GA et al. Contributors to secondary osteoporosis and metabolic bone diseases in patients presenting with a clinical fracture. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1360–1367.
14. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid.* 2002;12:411–419.
15. Abrahamsen B, Jørgensen HL, Laulund AS, Nybo M, Brix TH, Hegedüs L. Low serum thyrotropin level and duration of suppression as a predictor of major osteoporotic fractures-the OPENTHYRO register cohort. *J Bone Miner Res* 2014; 29:2040.
16. Udayakumar N, Chandrasekaran M, Rasheed MH, Suresh RV, Sivaprakash S. Evaluation of bone mineral density in thyrotoxicosis. *Singapore Med J.* 2006;47:947–950.
17. Karga H, Papapetrou PD, Korakovouni A, Papandroulaki F, Polymeris A, Pampouras G. Bone mineral density in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:466.
18. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4278–4289.
19. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA.* 2015;313:2055–2065.
20. Heemstra KA, Hamdy NA, Romijn JA, Smit JW. The effects of thyrotropin-suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2006;16:583–591.
21. Quan ML, Pasiaka JL, Rorstad O. Bone mineral density in well-differentiated thyroid cancer patients treated with suppressive thyroxine: a systematic overview of the literature. *J Surg Oncol.* 2002;79:62–69; discussion 69–70.
22. Murphy E, Williams GR. The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:285–298.
23. Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet.* 1992;340:9–13.
24. Kung AW, Pun KK. Bone mineral density in premenopausal women receiving long-term physiological doses of levothyroxine. *JAMA* 1991; 265:2688.
25. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Gardner DG, Shoback D. 8nded, Chapter 8, Lange Med. book, Mc Graw Hill, New York, 2007: 209-280.

26. Cochard L. Head and neck. In: Netter's Atlas of Human Embryology. Philadelphia: Saunders; 2002. Chapter 9, p. 215-228.
27. Gray H. Anatomy of the Human Body. 20th ed. Philadelphia: Lea Febiger; 2000; 1918-2000.
28. Georg-Hennemann MD. Theo-Visser PhD. Cellular uptake of thyroid hormones. The Thyroid and Its Diseases. www.thyroidmanager.org. 2005.
29. Cotran R.S, Kumar V. Robbins Pathologic Basis of Disease:6 th ed. Philadelphia, Pennsylvania; USA Collins; WB Saunders Company, 1999; 1130-131.
30. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G. İç Hastalıkları cilt 2 2. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi ISBN 975- 8531- 78- 6. S:2217- 2219.
31. Masters PA, Simons RJ. Clinical use of sensitive assays of thyroid stimulating hormone. J Gen Intern Med 1996; 11: 115- 27.
32. Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. Disorders of the Thyroid Gland. In: Harrison's's Principles of Internal Medicine (19th Edition). McGraw-Hill Education; 2015. Volume:2, P. 2283-2308.
33. Alagöl M, Tiroid hastalıkları. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. E. Sencer. 2001: Nobel Tıp Kitabevleri. p. 95-103, 121.
34. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Çeviri editörleri: Çavuşoğlu H., Yeğen B.Ç., Aydın Z., Alican İ. (11. Basım). 2007: Nobel Tıp Kitabevleri. S. 931-943.
35. William F Ganong. Ganong Medical Physiology 16nded, Prentice Hall Int. Inc. USA, Part IV. 2002: 345-356.
36. Kologlu EG. Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2 ed. 2005, Ankara: MN Medikal & Nobel. 158-168,240.
37. Attia J , Margetts P , Guyatt G. Diagnosis of Thyroid Disease in Hospitalized Patients: A Systematic Review. Arch Intern Med. 1999;159:658-665.
38. Ross DS. Laboratory assessment of thyroid function. Uptodate. Nov 2017. Available form URL: <http://www.uptodate.com/contents/laboratory-assessment-of-thyroid-function>.
39. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70:453.
40. Weetman AP. Abnormal thyroid stimulating hormone levels: when and who to treat? Clin Med 2008; 8:208.

41. Nicoloff JT, Spencer CA. Clinical review 12: The use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:553.
42. Todd CH. Management of thyroid disorders in primary care: challenges and controversies. *Postgrad Med J* 2009; 85:655.
43. Güllü S. Tiroid Hastalıklarının Fonksiyonel ve Morfolojik Tanısında Faydalanılan Yöntemler. *Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik*. Erdoğan G. 2.baskı, MN Medikal & Nobel, Ankara 2005: 173-99.
44. Demers LM. Thyroid function testing and automation. *J Clin Ligand Assay* 1999; 22: 38- 41.
45. Wass JA, Shalet SM, Chatterjee VK, Gurnell M. Thyroid hormone resistance syndrome. In: Wass JA, Shalet SM, eds. *Oxford textbook of endocrinology and diabetes*. Oxford: OUP, 2002:544–553.
46. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu. 6. Baskı. Ankara: BAYT yayını; 2016.
47. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. 2013 European Thyroid Association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J*. 2013;2:76–82.
48. Schussler GC. The thyroxine-binding proteins. *Thyroid*. 2000;10:141–149.
49. Ekins R. The free hormone hypothesis and measurement of free hormones. *Clin Chem*. 1992;38:1289–1293.
50. Abdalla SM, Bianco AC. Defending plasma T3 is a biological priority. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:633–641.
51. van Deventer HE, Soldin SJ. The expanding role of tandem mass spectrometry in optimizing diagnosis and treatment of thyroid disease. *Adv Clin Chem*. 2013; 61:127–152.
52. Wong TK, Pekary AE, Hoo GS, Bradley ME, Hershman JM. Comparison of methods for measuring free thyroxin in nonthyroidal illness. *Clin Chem* 1992; 38:720.
53. Welsh KJ., Soldin SJ. How reliable are free thyroid and total T3 hormone assays?. *Eur J Endocrinol*. 2016 Dec; 175(6); R255-R263.
54. Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, Soldin SJ. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA*. 2008;299:769–77.
55. Jonklaas J, Sathasivam A, Wang H, Gu J, Burman KD, Soldin SJ. Total and free thyroxine and triiodothyronine: measurement discrepancies, particularly in inpatients. *Clin Biochem*. 2014;47:1272–1278.

56. Laurberg P, Vestergaard H, Nielsen S, Christensen SE, Seefeldt T, Helleberg K et al. Sources of circulating 3,5,3'-triiodothyronine in hyperthyroidism estimated after blocking of type 1 and type 2 iodothyronine deiodinases. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2149.
57. Figge J, Leinung M, Goodman AD, Izquierdo R, Mydosh T, Gates S et al. The clinical evaluation of patients with subclinical hyperthyroidism and free triiodothyronine (free T3) toxicosis. *Am J Med* 1994; 96:229.
58. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; 27:315.
59. Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, Nicoloff JT, Solomon DH. American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. *JAMA* 1990; 263:1529.
60. DeGroot LJ, Mayor G. Admission screening by thyroid function tests in an acute general care teaching hospital. *Am J Med* 1992; 93:558.
61. Franklyn JA, Black EG, Betteridge J, Sheppard MC. Comparison of second and third generation methods for measurement of serum thyrotropin in patients with overt hyperthyroidism, patients receiving thyroxine therapy, and those with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1368.
62. Kajantie E, Phillips DI, Osmond C, Barker DJ, Forsen T, Eriksson JG. Spontaneous hypothyroidism in adult women is predicted by small body size at birth and during childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec. 91(12):4953-6. DOI: 10.1210/jc.2006-1093. Epub 2006 Sep 19.
63. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994; 15:788
64. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 189- 218.
65. Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 239- 253. 47
66. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis* 2005; 2: 1. doi: 10.1186/1740-2557-2-1. Published online 2005 Mar 11.
67. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mittrache C, Guglielmetti M, Huber P et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3221.

68. Jackson IMD, Hennessey JV, Thyroiditis. In: Becker KL, editors. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Third edition. Lippincott Williams & Wilkins. S. 2002; 456-458.
69. Franklyn JA, Daykin J, Drolc Z, Farmer M, Sheppard MC. Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34:71.
70. Stan MN, Durski DM, Brito JP, Bhagra S, Thapa P, Bahn RS. Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. 2013; 23:620–625.
71. Uy HL, Reasner CA, Samuels MH. Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. *Am J Med* 1995; 99:173–179.
72. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1991;325 (9):599-605.
73. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: Etiology, Diagnosis and Management. *Med Clin N Am*. 2012; 96: 203-21. doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.005. Epub 2012 Feb 14.
74. Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public Health Nutr* 2007; 10(12A): 1571- 80.
75. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. Current medical diagnosis and treatment. 55th edition. Mc Graw Hill Education. 2016; P. 1099-1103.
76. Barsano CP. Other forms of primary hypothyroidism. In: The thyroid: A fundamental and clinical text, 7th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 1996. P.768.
77. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, Benichou J, Hauser P, Wiggs E et al. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health Prospective Study. *Ann Intern Med* 1995; 123:572.
78. Samuels MH, Ridgway EC. Central hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21:903.
79. Wiersinga WM. Adult Hypothyroidism. [Updated 2014 Mar 28]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285561/> .
80. Burman KD, McKinley-Grant L. Dermatologic aspects of thyroid disease. *Clin Dermatol* 2006; 24(4): 247-55.
81. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev* 1989; 10:366.

82. Scott KR, Simmons Z, Boyer PJ. Hypothyroid myopathy with a strikingly elevated serum creatine kinase level. *Muscle Nerve* 2002; 26(1): 141-4.
83. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001; 344(7): 501-9.
84. Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Laginestra A et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4180.
85. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6472. DOI: 10.1210/jc.2005-1135. Epub 2005 Oct 4.
86. Dutta P, Bhansali A, Masoodi SR, Bhadada S, Sharma N, Rajput R. Predictors of outcome in myxoedema coma: a study from a tertiary care centre. *Crit Care.* 2008;12(1):R1.
87. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction [published correction appears in *Arch Intern Med.* 2001;161(2):284]. *Arch Intern Med.* 2000;160(11):1573-1575.
88. Ross DS, Cooper DS, Mulder JE. Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults. *Uptodate.* Nov 2017.
89. Gordon MB, Gordon MS. Variations in adequate levothyroxine replacement therapy in patients with different causes of hypothyroidism. *Endocr Pract* 1999; 5:233.
90. Erol Ç. İç Hastalıkları. 1. Baskı-2008 MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı. Cilt 2. 2008; 3713-3716.
91. Hays MT. Localization of human thyroxine absorption. *Thyroid.* 1991, 1:241–248.
92. Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, 94:3905–3912.
93. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med.* 2010, 170:1996–2003.
94. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle FG et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med.* 2006, 354:1787–1795.
95. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001; 344:1743.

96. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331:1249.
97. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int.* 2001;12:417–427.
98. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2010; 16 (Suppl 3): 1–37.
99. Sernbo I, Johnell O. Consequences of a hip fracture: a prospective study over 1 year. *Osteoporosis International* 1993; 3: 148–53.
100. Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int.* 2009;20:1633–1650. DOI: 10.1007/s00198-009-0920-3. Epub 2009 May 7.
101. Rosen HN, Walega DR. Osteoporotic thoracolumbar vertebral compression fractures: Clinical manifestations and treatment. www.uptodate.com. Dec 2017.
102. Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu. 12. Baskı. Ankara: BAYT yayını; 2017.
103. Cosman F, de Beur S J, LeBoff M S, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359–2381. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2. Published online 2014 Aug 15.
104. Lewiecki EM, Rosen HN. Overview of dual-energy x-ray absorptiometry. www.uptodate.com. Dec 2017.
105. Rosen HN, Marc K Drezner. Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women. www.uptodate.com. Dec 2017.
106. Lindsay R, Cosman F. Osteoporosis. In: *Harrisons's Principles of Internal Medicine* (19th Edition). McGraw-Hill Education; 2015. Volume:2, P. 2488-2504.
107. Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, Josse RG, Leslie WD. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ* 2007; 177:575.
108. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature.* 2003;423:349–355.
109. Williams GR. Thyroid hormone actions in cartilage and bone. *European Thyroid Journal.* 2013;2:3–13.

110. Bassett JHD, Williams GR. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance. *Endocr Rev.* 2016;37(2):135–187. DOI: 10.1210/er.2015-1106. Epub 2016 Feb 10.
111. Eriksen EF, Mosekilde L & Melsen F. Trabecular bone remodeling and bone balance in hyperthyroidism. *Bone* 1985; 421–428.
112. Melsen F, Mosekilde L. Morphometric and dynamic studies of bone changes in hyperthyroidism. *Acta Pathol Microbiol Scand A.* 1977; 141–150.
113. Mosekilde L, Melsen F. Morphometric and dynamic studies of bone changes in hypothyroidism. *Acta Pathol Microbiol Scand A.* 1978;86:56–62.
114. Moser E, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Bone indices in thyroidectomized patients on long-term substitution therapy with levothyroxine assessed by DXA and HR-pQCT. *J Thyroid Res.* 2015;2015:796871.
115. Hanna FW, Pettit RJ, Ammari F, et al. Effect of replacement doses of thyroxine on bone mineral density. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:229.
116. De Rosa G, Testa A, Maussier ML, Callà C, Astazi P, Albanese C. A slightly suppressive dose of L-thyroxine does not affect bone turnover and bone mineral density in pre- and postmenopausal women with nontoxic goitre. *Horm Metab Res.* 1995;27(11):503–507.
117. Babu RP, Christy A, Hegde A, Manjrekar P, D'Souza V. Do Premenopausal Hypothyroid Women on Levothyroxine Therapy Need Bone Status Monitoring?. *Clin Med Insights Womens Health.* 2015; 8: 1–6. DOI: 10.4137/CMWH.S22114. Published online 2015 Mar 15.
118. Adlin EV, Maurer AH, Marks AD, Channick BJ. Bone mineral density in postmenopausal women treated with L-thyroxine. *Am J Med.* 1991;90(3):360–366.
119. Meier C, Beat M, Guglielmetti M, Christ-Crain M, Staub JJ, Kraenzlin M. Restoration of euthyroidism accelerates bone turnover in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2004; 15:209. DOI: 10.1007/s00198-003-1527-8. Epub 2004 Jan 16.
120. Chai R, Ye Z, Zhan Z, Liu W, Yu M, Liu Y. The effects of levothyroxine replacement therapy on bone and mineral metabolism in patients with hypothyroidism. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 1999;38(1):18–21.
121. González-Rodríguez LA, Felici-Giovanini ME, Haddock L. Thyroid dysfunction in an adult female population: a population-based study of Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS) - Puerto Rico site. *P R Health Sci J.* 2013;32:57–62.

122. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-499.
123. Schneider R., Schneider M., Reiners C., Schneider P. Effects of levothyroxine on bone mineral density, muscle force, and bone turnover markers: a cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2012;97(11):3926–3934.
124. De Rosa G, Testa A, Giacomini D, Carozza C, Astazi P, Caradonna P. Prospective study of bone loss in pre- and post-menopausal women on L-thyroxine therapy for non-toxic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:529–535.
125. Nayak S, Olkin I, Liu H, Grabe M, Gould MK, Allen IE et al. Meta-analysis: accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis. *Ann Intern Med* 2006; 144:832.
126. Terri L, Kerrigan J, Kelly A, Lewis E, Baran T. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA.* 1988;259(21):3137–3141.
127. Coindre JM, David JP, Rivière L, Goussot JF, Roger P, Mascarel A et al. Bone loss in hypothyroidism with hormone replacement. A histomorphometric study. *Arch Intern Med* 1986; 146:48.
128. Trémollières F, Pouillès JM, Louvet JP, Ribot C. Transitory bone loss during substitution treatment for hypothyroidism. Results of a two year prospective study. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1991;58(12):869–875.
129. Garin MC, Arnold AM, Lee JS, Robbins J, Cappola AR. Subclinical thyroid dysfunction and hip fracture and bone mineral density in older adults: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2657–2664. doi: 10.1210/jc.2014-1051. Published online 2014 May 30.
130. Waring AC, Harrison S, Fink HA, Samuels MH, Cawthon PM, Zmuda JM et al. A prospective study of thyroid function, bone loss, and fractures in older men: the MrOS study. *J Bone Miner Res.* 2013;28:472–479.
131. Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedüs L, Siersbaek-Nielsen K. Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:285.
132. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA* 2015; 313:2055.
133. Lin JD, Pei D, Hsia TL, Wu CZ, Wang K, Chang YL et al. The relationship between thyroid function and bone mineral density in euthyroid healthy subjects in Taiwan. *Endocr Res.* 2011;36:1–8.

134. Kim DJ, Khang YH, Koh JM, Shong YK, Kim GS. Low normal TSH levels are associated with low bone mineral density in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64:86.
135. Murphy E, Glüer CC, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Eastell R, Williams GR. Thyroid function within the upper normal range is associated with reduced bone mineral density and an increased risk of nonvertebral fractures in healthy euthyroid postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3173–3181. doi: 10.1210/jc.2009-2630. Epub 2010 Apr 21.
136. van Rijn LE, Pop VJ, Williams GR. Low bone mineral density is related to high physiological levels of free thyroxine in peri-menopausal women. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:461–468.
137. Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA, et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *BMJ.* 2011;342:d2238. doi: 10.1136/bmj.d2238. Published online 2011 Apr 28.
138. Ko YJ, Kim JY, Lee J, Song HJ, Kim JY, Choi NK et al. Levothyroxine dose and fracture risk according to the osteoporosis status in elderly women. *J Prev Med Public Health.* 2014;47:36–46. DOI: 10.3961/jpmph.2014.47.1.36. Epub 2014 Jan 29.