

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİN VE METABOLİZMA
HASTALIKLARI BİLİM DALI

ÖTİROİD GUATR'LI HASTALARDA L-TİROKSİN SÜPRESYON TEDAVİSİNİN ETKİLERİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Tamer Tetiker

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Yard.Doç.Dr. Murat SERT

90327

ADANA 2000

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TABLO LİSTESİ.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TİROİD.....	2
2.1.1. Tiroid bezi hormonlarının yapısı, sentez ve sekresyonu.....	2
2.1.2. Tiroglobülin ve tiroid peroksidaz (TPO)	3
2.1.3. Tiroid hormonlarının metabolizması.....	4
2.1.4. Thyrotropin releasing hormon (TRH), thyroid stimulating hormon (TSH) ve tiroid fonksiyonunun kontrolü.....	5
2.1.5. Tiroid hormonlarının fizyolojik işlevleri.....	7
2.1.6. Nontoksik guatr.....	9
2.1.7. Tiroid nodülleri	12
2.2. OSTEOPOROZ.....	12
2.2.1. Kemik kütlelerinin gelişimi ve risk faktörleri.....	13
2.2.2. Kemik mineral ölçümü ve klinik olarak kullanımı.....	14
2.2.3. Kırık riskinin ve osteoporozun tayini.....	15
2.2.4 Dual energy X-Ray absorptiometry (DEXA)	17
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA.....	24
6. SONUÇ.....	32
7. KAYNAKLAR.....	33

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Nontoksik guatr'ın etiyolojisi	10
Tablo II. Benign tiroid nodüllerinin etiyolojisi	12
Tablo III. Osteoporozda risk faktörleri	16
Tablo IV. T ₄ süpresyon tedavisi öncesi ve sonrası nodül çapları ve nodül özellikleri	21
Tablo V. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen biyokimyasal tetkikler	22
Tablo VI. T ₄ süpresyonu öncesi ve sonrası T ₃ , T ₄ , TSH değerleri ve bazal düzeyleri ile karşılaştırmaları	22
Tablo VII. T ₄ süpresyonu öncesi ve sonrası ölçülen ortalama nodül çapları	23
Tablo VIII. T ₄ süpresyonu öncesi ve sonrası BMD değerleri ve bazal düzeyleri ile karşılaştırmaları	23
Tablo IX. T ₄ süpresyonu öncesi ve sonrası serum lipid değerleri ve bazal düzeyleri ile karşılaştırmaları	23

ÖZET

Ötiroid nodüler guatrın tıbbi yönetiminde L-tiroksin ile süpresyon tedavisi yaygın olarak uygulanan bir yöntemdir. Bu tedavinin nodül boyutlarına, kemik mineral yoğunluğuna etkileri konusunda değişik görüşler bildirilmiştir. Literatür taramalarında tedavinin serum lipoproteinleri, beden kitle indeksi üzerine etkileriyle ilgili çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu çalışmada ötiroid nodüler guatrı nedeniyle levotiroksin verilerek TSH süpresyonu yapılan 20 hasta prospektif olarak 18 ay süreyle izlendi. Hastalar tedavi öncesi ile tedavi sonrası; nodül boyutlarında küçülme, kemik mineral yoğunluğu, serum lipid düzeyleri ve beden kitle indekslerinde değişiklikler bakımından değerlendirildiler.

Tiroid nodül boyutları ultrasonografik ölçümlerle, kemik mineral yoğunluğu ise lomber vertebralardan ve kalça bölgesinden DEXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) yöntemiyle belirlenmiştir. Diğer laboratuvar parametreleri oto-analizler cihazlarında ölçülmüştür.

Sonuçlar değerlendirildiğinde, tiroid nodül boyutları, kemik mineral yoğunluğu, serum lipid düzeyleri ve beden kitle indeksleri, tedavi öncesi ve sonrası değerlerle karşılaştırıldığında önemli bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak bu çalışmada, L-tiroksin süpresyon tedavisinin tiroid nodül boyutlarında ve kemik mineral yoğunluğunda anlamlı bir azalmaya neden olmadığı görüldü. Bunlara ilaveten serum lipoprotein düzeyleri ve beden kitle indeksleri tedavi öncesine göre önemli bir değişiklik göstermedi. Literatürdeki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde, bu konuda daha geniş çaplı klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: L-tiroksin süpresyon tedavisi, nodüler guatr, kemik mineral dansitesi, serum lipid profili.

EFFECTS OF L-THYROXINE SUPPRESSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH EUTHYROID GOITER

ABSTRACT

L-thyroxine suppressive therapy for euthyroid nodular goiter is still a treatment of choice. Many conceptions have been reported about efficacy of this therapy on thyroid nodule size, and bone mineral density. In addition, we could not encounter any study, related with thyroxin suppressive therapy and serum lipoproteins, and body mass index.

In this prospective study, 20 euthyroid nodular goiter patients given L-thyroxine suppressive therapy were followed for changes in nodule size; bone mineral density, and serum lipids for 18-20 months.

The thyroid nodule size was measured by thyroid ultrasound, and bone mineral density assessed with DEXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) in the regions of hip and lumbar spine. Other laboratory studies were performed with auto-analyser devices.

At the end of the study, nodule size, bone mineral density, and serum lipid levels did not show any significant changes before and after suppressive therapy ($p>0.05$).

In conclusion, levothyroxine suppressive therapy did not cause any significant changes in thyroid nodule size, bone mineral density, serum lipid levels, and body mass index. However, when considered with the studies in literature, further studies are necessary.

Key Words: L-thyroxine suppressive therapy, nodular goiter, bone mineral density, serum lipid profile.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid bezinin anatomik olarak büyümesine “guatr” denir. Diffüz, nodüler ve multinodüler olarak ortaya çıkabilen, endokrinolojinin en sık görülen hastalığıdır. Klinik olarak hasta ötiroid, hipertiroid ya da hipotiroid olabilir. Ötiroid guatrlı hastalar tüm dünyada yaygın olarak görülmekte olup, iyod eksikliğinin bulunduğu bölgelerde endemik olarak görülebilmektedir. Dışarıdan tirod hormonları verilerek yapılan tiroid bezi süpresyonu, basit diffüz, nodüler ve multinodüler guatrlarda hala sık olarak kullanılmaktadır. Bu tedavinin etkinliği konusunda değişik sonuçlar bildirilmiş olmasına rağmen sık olarak uygulanmaktadır. Burada temel prensip, dışarıdan verilen tiroid hormonu ile hipofizden TSH salgılanmasını baskılamak ve böylece bezde veya nodülde büyümenin durdurulması ve/veya küçültülmesini sağlamaktır.

Tiroid süpresyon tedavisinin çekinceleri, verilen tiroid hormon preparatlarıyla bir anlamda subklinik hipertiroidi oluşması ve buna bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlar arasında osteopeni ve osteoporoz, taşı-aritmiler başlıcalarıdır. Tiroid hormonlarının kemik metabolizmasına etkisi bilinmekte olup, hipertiroidili hastalarda osteopeni, osteoporoz ve hiperkalsemi görülebildiği temel bilgilerimiz arasındadır. Fakat süpresyon tedavisindeki hastalarda osteoporoz gelişmesi konusunda literatürde birbirinden farklı çalışma sonuçları bildirilmiştir.

Diğer yandan, hipotiroidili hastalarda hiperkolesterolemi ve lipid metabolizmasında bozukluklar tiroid hormonlarının lipid metabolizması ile ilişkisine bir örnek olup, tiroid süpresyon tedavisindeki hastalarda lipid profilinde ne gibi değişiklikler olabileceği de araştırılmıştır.

Bu çalışmayı, basit nodüler guatrlı olan hastalarımızda tiroid süpresyon tedavisinin etkinliğini (nodül boyutlarında küçülme), kemik yapıda osteoporoz gelişip gelişmeyeceğini ve serum lipid profili üzerine etkilerini incelemek amacıyla planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1.TİROİD

2.1.1. Tiroid bezi hormonlarının yapısı, sentez ve sekresyonu

Tiroid bezi insan bedenindeki en büyük endokrin bezdir. Fonksiyonu yeterli miktarda, esas olarak 3,5, 3',5'-/tetraiyodotironin (T₄) ve daha az miktarda 3,5,3'-/triiodotironin (T₃) salgılamaktır. Tiroid hormonları normal büyüme ve gelişmeyi desteklemekle birlikte, enerji ve ısı üretimini de kapsayan çok sayıda homeostatik fonksiyonları düzenler. Ayrıca, insan tiroid bezindeki parafoliküler hücrelerinden, kalsiyum homeostazisinde önemli rolü olan kalsitonin salgılanır.

Tiroid bezi boynun ön yüzünde krikoid kıkırdağın hemen altında, 2-4 trakea halkaları arasında yerleşir. Sağ lob, sol lob ve bunları birbirine bağlayan ortada istmus kısmı vardır. Sağ ve sol lobların herbiri armut şeklinde olup boyutları yaklaşık 2.5-4 cm uzunluğunda, 1.5-2 cm. kalınlığındadır. Bezin ağırlığı ultrasonografik incelemelerde, normal bireylerde diyetle iyod alımı, yaş ve vücut ağırlığına bağlı olarak değişmekle birlikte yetişkinlerde 10-20 gramdır.

Tiroid bezi kanlanma açısından çok zengin bir yapıyla donatılmıştır. Süperior tiroid arter, karotis koministen ya da karotis eksternadan gelirken, inferior tiroid arter subklavyan arterin tiroservikal trunkusundan ve küçük tiroidea ima arteri de aortik arkustan brakiosefalik arterden ulaşır. Venöz drenajı süperior, lateral ve inferior tiroid venleri içinde birleşen çok sayıda yüzeysel venler aracılığıyla olur. Tiroid bezinin kan akımı yaklaşık 5mL/g/ dakika dır. Hipertiroidi durumlarında bir litreye kadar artabilir (33, 38).

Mikroskopik incelemede, tiroid bezinin değişik büyüklüklerde folikül serilerinden oluştuğu görülür. Foliküller, etrafı tek sıra tiroid epiteli tabakasıyla çevrili ortasında hematoksilen-eosin boyasıyla pembeye boyanan kolloid adı verilen bir materyal içerir. Bu hücreler TSH tarafından uyarıldığı zaman kolumnar hale geçerken, uyarı olmadığı, dinlenme esnasında yassı bir hal alırlar. Folikül hücreleri, folikülün lümenine verdikleri tiroglobülini sentezlerler. T₄ ve T₃ biyosentezi tiroglobulin içinde hücre-kolloid arayüzeyinde olur. Folikül yüzeyinden lümenin içine çok sayıda mikrovilluslar uzanır; bunlar tiroglobulinin endositozis ile alınmasında rol oynarlar, hücre içine alınan tiroglobulin hidrolize edilerek tiroid hormonları dolaşıma verilir.

Tiroid hormonları yapılarında %59-65'i iyod eser elementi içermeleri bakımından kendilerine özgü bir ayrıcalıkları vardır. Tiroglobulin içerisindeki tirozin moleküllerinin fenolik halkalarının iyodinizasyonundan kaynak alan iyodize tironinlerden, tiroglobulin içinde mono-ya da diiyodotirosin oluşur, bunlar da birleşerek T₃ yada T₄ oluşturur (33).

Tiroid bezi tarafından T₄ ve T₃ sentezi altı ana basamağı ihtiva eder: (1) iyodun aktif transport ile bazal membranı geçerek tiroid hücresi içine taşınması (iyodun yakalanması); (2) iyodun oksidasyonu ve tiroglobulin içerisinde tirozil rezidülerinin iyodinizasyonu; (3) iyodotirosin moleküllerinin tiroglobulin içerisinde T₃ ve T₄ oluşturmak üzere birleşmesi; (4) tiroglobulinin proteolizi, serbest iyodotironinler ve iyodotirosinlerin salınması; (5) iyodotirosinlerin tiroid hücresi içinde deiyodinasyonu, salınan iyodun biriktirilmesi ve yeniden kullanılması ve (6) bazı koşullar altında, 5'-deiyodinizasyonla T₄'den T₃ oluşumu.

Tiroid hormon sentezi, kendine özgü bir glikoprotein olan tiroglobulin ve esansiyel bir enzim olan tiroid peroksidazı (TPO) gerektirir (33, 38).

2.1.2. Tiroglobulin ve tiroid peroksidaz (TPO)

Tiroglobulin molekül ağırlığı yaklaşık 660.000 olan 5496 aminoasitten oluşan büyük bir glikoprotein molekülüdür. Yaklaşık olarak 140 tirozil rezidüsü, ve %10 oranında mannoz, N-asetilglukozamin, galaktoz, fruktoz, sialik asit ve kondrotin sülfat şeklinde karbohidrat ihtiva eder. Molekülün iyod içeriği ağırlığına oranla %0.1 ile %1 arasında değişebilmektedir. Tiroglobulin molekülü üzerinde hormon yapımı için dört tirozil bölgesi vardır; bir tanesi molekülün amino-terminal ucunda bulunurken diğer üçü karboksi terminal ucunda, son 600 aminoasitlik dizisinde yerleşmiştir.

TSH, tiroglobulin geninin transkripsiyonunu uyarır, hipofizektomi veya T₃ tedavisi transkripsiyonunu azaltır (33).

Tiroid peroksidaz, moleküler ağırlığı yaklaşık 102.000 olan, enzimin prostetik grubu olarak bir hem bileşiği içeren, membrana-bağlı bir glikoproteindir. Bu enzim iyod iyonlarının hem oksidasyonu hem de tiroglobulindeki tirozin rezidüleri içine yerleştirilmesini yönlendirir. Tiroid peroksidaz kaba endoplazmik retikulumda sentezlenir. Golgi cisimciği ve ekzositik veziküller vasıtasıyla apikal hücre yüzeyine taşınır. Burada, hücre kolloid ara bölgesinde, tiroglobulin içinde iyodinizasyon ve hormon yapımı için hazır bulunur. Tiroid peroksidaz biyosentezi TSH tarafından uyarılır (33).

2.1.3. Tiroid hormonlarının metabolizması

Normal tiroid bezinin günlük salgısı; yaklaşık 100 nmol T_4 , 5 nmol T_3 ve 5 nmol'dan daha az miktarda metabolik olarak inaktif reverse T_3 (rT_3) dır. Plazma havuzundaki T_3 'ün çoğu T_4 'ün periferik metabolizmasından (5'-deiyodinasyon) oluşur. T_4 'ün dış halkasının deiyodinasyonu (5'-deiyodinasyon) T_4 'den 3 ila 8 kat daha güçlü olan 3,5,3'-triyodotironin (T_3) oluşturur. Diğer yandan T_4 'ün iç halkasının deiyodinasyonu (5-deiyodinasyon) ise metabolik olarak inaktif 3,3',5'-triyodotironin (reverse T_3 , veya rT_3) oluşturur.

Monodeiyodinasyon işlemlerini en az üç enzim katalize eder: Tip 1- 5'-deiyodinaz, tip 2- 5'-deiyodinaz, ve tip 3- tirozil halkası deiyodinaz ya da 5-deiyodinaz. Bunlar buldukları dokuya, substrata özgüllük ve hastalığın etkisine göre farklılık gösterirler.

Tip 1- 5'-deiyodinaz, en fazla bulunan deiyodinaz olup, büyük ölçüde karaciğer ve böbrekte, daha az miktarda ise tiroid bezinde, iskelet kasında, kalp kasında ve diğer dokularda bulunur. Tip1 5' deiyodinazın esas fonksiyonu plazmaya T_3 sağlamaktır. Hipertiroidizmde artırılır, hipotiroidizmde ise azaltılır. Selenyumun diyetle yetersizliği de T_4 'ün T_3 'e çevrilmesini azaltır.

Tip 2- 5'-deiyodinaz büyük ölçüde beyin ve hipofiz bezinde bulunur. Dolaşımda bulunan T_4 miktarına çok hassastır. Enzimin esas etkisi, santral sinir sistemi içinde sabit düzeyde bir hücre içi T_3 düzeyinin sürdürülmesidir. Dolaşımdaki T_4 'ün azalmasıyla bu enzim aktivasyonu artarken, arttığı durumlarda ise enzimin aktivitesini baskılayarak beyin hücrelerini aşırı T_3 'e karşı korur. Bu durum hipofiz ve hipotalamusun periferik dolaşımdaki T_4 düzeylerini izleme mekanizması olabilir.

Tip 3- 5-deiyodinaz, yada tirozil halkası deiyodinazı, plasenta korionik membranında ve santral sinir sisteminde glial hücrelerde bulunur. T_4 'ü rT_3 'e çevirerek ve T_3 'de 3,3'-diiodotironine (3,3'- T_2) çevirerek inaktive eder. Düzeyi hipertiroidizmde artarken, hipotiroidide azalır. Bu sayede, fetus ve beyni T_4 fazlalığından yada azlığından koruyabilir.

Yaklaşık olarak T_4 'ün %80'i deiyodinasyonla metabolize edilir, bunun %35'i T_3 'e ve %45'i rT_3 'e dönüşür. Geriye kalan kısmı büyük ölçüde karaciğerde glukronidasyon ile inaktive edilip safrayla atılarak ya da daha az oranda karaciğer ve böbrekte sulfonizasyon ve deiyodinasyon ile inaktive edilir. Diğer metabolik reaksiyonları ise alanin yan zincirinin deaminasyonu ile biyolojik aktivitesi düşük olan tiroasetik asit

derivelere oluşturulması, ya da dekarboksilasyon veya eter köprülerinin ayrılmasıyla inaktif bileşikler oluşturulmasıdır (33, 38).

2.1.4. Thyrotropin releasing hormon (TRH), thyroid stimulating hormon (TSH) ve tiroid fonksiyonunun kontrolü

Tiroid bezinin büyümesi ve fonksiyonu en az dört mekanizma ile kontrol edilir: (1) TRH'un ön hipofizden TSH sentezini uyararak tiroid bezinin hormon salgılamasını ve büyümesini uyaran, klasik hipotalamus-hipofiz-tiroid aksisi; (2) T₄ ve T₃'ün etkilerini değiştirebilen hipofizer ve periferel deiyodinazlar; (3) tiroid bezinin iyod ihtiyacının sağlanmasına göre kendi kendine hormon sentezinin oto kontrolü; ve (4) tiroid fonksiyonlarının TSH reseptör otoantikörleri tarafından stimülasyonu yada inhibisyonu.

TRH bir tripeptiddir. Hipotalamusun supraoptik ve supraventriküler bölgesindeki çekirdeklerin nöronları tarafından sentezlenir. Hipotalamusun diğer bölgelerinde, beyinde, medulla spinaliste de bulunur ve nörotransmitter olarak rol oynar. Ayrıca pankreasta da bulunmaktadır.

Sentez ve salgısını takiben, TRH önce hipotalamusun median eminens'inde depolanır; sonra hipofizin portal venöz sistemi ile adenohipofize taşınır. Adenohipofizde tirotropların spesifik membran reseptörlerine ve prolaktin (PRL) salgılayan hücrelerin özel membran reseptörlerine bağlanarak, TSH ve PRL'nin sentez ve salıverilmesini sağlar.

Tiroid hormonları ile adenohipofiz kaynaklı TSH arasında negatif feed-back kontrol mekanizması mevcuttur. Ancak bu mekanizma adenohipofiz ve hipotalamusta mevcut olan lokal T₄'den tip2-5'-deiyodinaz aracılığı ile oluşan serbest T₃ ile TRH ve TSH arasında işlemektedir.

TRH'nun plazma düzeyi 25-100 pg/mL, yarı ömrü beş dakikadır. Salgısı 1.8 saatte bir olmak üzere, hipotalamusta bulunan bir jeneratör etkisiyle pulsatildir. Ayrıca gece 24 ile sabah 4 arasında en yüksek düzeylerine çıkan diüurnal bir ritmi vardır. TSH salgısı bu değişikliklere uygun olarak pulsatilite ve sirkadiyen ritm gösterir. Hipertiroidizmde baskılanmış olan bu mekanizma, hipotiroidizmde normalin üstüne çıkar (33, 38). Adenohipofizin tirotroplarının sentez ve salgıladığı TSH bir glikoproteindir; yaklaşık 28.000 moleküler ağırlığında olup, birbiriyle nonkovalan bağlı, alfa ve beta iki polipeptid subünitinden oluşmuştur. Alfa subunit diğer iki hipofizer glikoprotein FSH ve LH ile ve de plasental hormon hCG ile aynıdır. Beta subüniti herbir glikoprotein hormonun kendisine özgüdür, spesifik bağlanma

özelliklerini ve biyolojik aktivitelerini belirler. Beta subünitinin mutasyonu alfa-subuniti ile birleşmesini önler ve primer hipotiroidizme neden olur. TSH'nun biyolojik aktivitesini artıran ve metabolik klirensini düşüren glikolizasyonu, tirotropların endoplazmik retikulum ve Golgi cisimciğinde gerçekleşir. TSH, aktivitesini ancak iki zincirin birlikteliğinde gösterebilmektedir.

TSH tiroisit membranındaki özel TSH reseptörüne bağlanarak fonksiyonlarını gerçekleştirir. TSH'nun tiroid hücreleri üzerine birçok etkisi vardır. Etkilerinin çoğu G protein adenilil siklaz –cAMP sistemi üzerinden yürütülür. TSH'nun temel etkileri şu şekildedir:

A. Tiroid hücre morfolojisinde değişiklikler: TSH hızlı bir şekilde hücre-kolloid sınırında psödopod oluşumunu uyararak, tiroglobulin rezorpsiyonunu hızlandırır. Kolloid içeriği azalır; hücre içi kolloid damlacıkları oluşur ve lizozom oluşturulması uyarılarak, tiroglobulin hidrolizi artırılır.

B. Hücre büyümesi: Tiroid hücrelerinin boyutlarında; vaskülaritelerinde artış olur ve belli bir zaman sonra, tiroid büyümesi ya da guatr gelişir.

C. İyod metabolizması: TSH iyodun yakalanmasından, tiroglobulin içerisinde iyodinasyon, tiroid hormonlarının salgılanmasına kadar, iyod metabolizmasının tüm fazlarını uyarır. TSH'nun iyod transportu üzerine etkisi bifaziktir: İlk önce, baskılanır (iyod kaçışı); ve birkaç saatlik gecikmeden sonra, iyod yakalanması artar. İyodun dışarıya kaçması, tiroglobulinin hızla hidroliziyle hormon salınımı ve bu esnada serbest kalan iyodun bezden dışarıya sızmasına bağlı olabilir.

D. Tiroglobulin ve tiroid peroksidaz için mRNA sentezinde artışla birlikte, iyodun (I) MIT, DIT, T₃ ve T₄'e yerleştirilmesinde artış.

E. Bezden T₄ ve T₃ salgılanmasında artışa neden olan lizozomal aktivitede artış. Ayrıca, tip 1-5'-deiyodinaz aktivitede artışa yol açarak, iyodun tiroid içinde korunmasını da destekler.

F. TSH'nun tiroid bezi üzerindeki diğer etkileri arasında, glukoz uptake'nin, oksijen tüketiminin, CO₂ üretiminin ve heksoz-monofosfat ve Krebs döngüsü yoluyla glukoz oksidasyonunun artışı, fosfolipidlerin turnover'ında hızlanma, purin ve pirimidin prekürsörlerinin sentezinin uyarılmasıyla, DNA ve RNA sentezinde artış sayılabilir.

Normalde, serumda sadece alfa-subunit ve tam TSH bulunur. Alfa-subunit'inin düzeyi yaklaşık 0.5-2.0 µg/mL dir; postmenapozal kadınlarda ve TSH salgılayan hipofiz tümörü olanlarda düzeyi artar. TSH'nun serum düzeyi ise yaklaşık 0.5-5

$\mu\text{IU/mL}$ dir; hipotiroidizmde düzeyi artarken, endojen yada aşırı dozlarda dışarıdan oral yolla tiroid hormonu alınmasına bağlı hipertiroidizmde azalır. TSH'nun plazma yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve günlük üretim miktarı yaklaşık 40-150 $\mu\text{IU/gün}$ 'dür (33, 38).

TSH'nun sentez ve salgılanmasını kontrol eden iki ana faktör; TSH'nun sentez ve salgılanmasını mRNA düzeyinde kontrol eden intratirop T_3 düzeyi ile TSH'nun glikolizasyonunu, aktivasyonunu ve salgılanmasını kontrol eden TRH'dur.

Yüksek serum T_4 ve T_3 düzeyleri, TSH'nun sentez ve salgısını baskılayarak (hipertiroidizm) düşük tiroid hormon düzeyleri uyarıcı etki gösterirler (hipotiroidizm). Ayrıca bazı ilaçlar ve hormonlar da TSH salgılanmasını baskılayabilir (somatostatin, dopamin, bromokriptin gibi dopamin agonistleri ve glukokortikoidler). Akut yada kronik hastalıklar TSH'nun salgılanmasını baskılayabilir, hasta iyileşirken de bir rebound artış olabilir.

Hipotalamus yada ön hipofiz bezinin tahribine yol açabilen lezyonlar yada tümörler salgı hücrelerini tahrip ederek TRH ve TSH salgılanmasını bozabilirler. Hipofizin zarar görmesi sonucu oluşan hipotiroidizme "sekonder hipotiroidizm", hipotalamusun tahribine bağlı olana ise "tersiyer hipotiroidizm" denir (33).

2.1.5. Tiroid hormonlarının fizyolojik işlevleri

Birçok hormon, enzim, vitamin ve mineral tiroid hormonlarından etkilenmektedir. Bu nedenle metabolik işlevlerde ve organ fonksiyonlarında önemli değişiklikler (doku büyümesi, ısı ve oksijen tüketimi, glukoz ve amino asit taşınması v.s) gözlenmektedir; tiroid hormonlarının en önemli etkileri özetle şöyledir.

Tiroid hormonları, beyin, dalak ve testisler hariç, bütün dokularda $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz uyarısı ile O_2 kullanımını artırır. Kalorijen etki T_4 ile 1-2 gün sonra başladığı halde, T_3 ile birkaç saat sonra başlar, fakat daha kısa sürer. Bu etkiyi bazal metabolizmada yükselme ile izlemek mümkündür. Dokuların O_2 tüketiminin artmasıyla eritropoetin yapımı da artmaktadır.

Tiroid hormonları kalp ve iskelet adelesi, yağ dokusu ve lenfositlerdeki beta reseptör sayısını artırır. Ayrıca miyokard'da alfa adrenerjik reseptörleri azaltır. Bunlara ilaveten reseptör sonrası olaylarda katekolaminlerin aktivitelerini artırıcı rol oynarlar. Bunun en iyi örneği kalp üzerindeki etkileridir. Bu etki taşikardi ve göz kapağı retraksiyonuna neden olduğu halde, oksijen tüketimini artırmaz. Beta adrenerjik blokörler tiroid hormonunun bu etkilerini engeller. Bunların dışında tiroid hormonlarının kalp üzerinde belirgin kronotropik ve inotropik etkileri vardır. Bunların

sonucunda, hipertiroidizmde kardiyak atım hacmi ve kalp hızında belirgin bir artış olurken hipotiroidide tersi olur.

Tiroid hormonları solunum merkezindeki normal hipoksik ve hiperkapnik uyarımların sürdürülmesini sağlar. Ciddi hipotiroidizmde, bazen ventilasyon desteği gerektirecek kadar hipoventilasyona neden olabilir.

Hipertiroidizmde dokuların oksijen ihtiyacının artması, eritropoetin yapımının artmasına ve eritropoez artışına neden olur. Bununla birlikte, eritrosit turnover artışı ve hemodilüsyon nedenlerinden dolayı kan hacmi genellikle artış göstermez. Tiroid hormonları eritrositlerin 2,3-bisfosfogliserat içeriklerini artırarak, hemoglobinden oksijen ayrılmasını kolaylaştırarak, dokulara oksijen sağlanmasını artırır. Hipotiroidizmde ise tersi olur.

Tiroid hormonları barsak motilitesini uyarırlar. Hipertiroidide barsak motilitesi artışı ve ishal gelişebilirken, hipotiroidizmde barsak pasajı yavaşlaması ve kabızlık görülebilir.

Tiroid hormonlarının kemik metabolizması ve kemik turnover'ı üzerine etkileri konusu değişik görüşlerin sergilenmesine neden olmuştur. Hipertiroidizmde birtakım histomorfolojik değişiklikler gözlenmiştir. Bunlar arasında hem osteoklastik rezorpsiyonun hem de osteoblastik kemik yapımının arttığı "remodeling" in hızlandığı; trabeküler kemik hacminin ve korteks kalınlığının azaldığı ve bazı yazarlara göre osteoporoz ve kemik kırıklarının gelişebileceği bildirilmiştir. Hipotiroidizmde ise kemik dönüşümünün azaldığı, trabeküler kemik kitesinin ve korteks kalınlığının arttığı kaydedilmiştir (33).

Tiroid hormonları ile tedavinin kemik metabolizmasına olan etkisine gelince, yapılan incelemeler çelişkili sonuçlar vermiştir. Yapılmış çalışmalar arasında tiroid hormonu tedavisinin kemik kaybına yol açtığını ileri sürenler yanında, bu tedavinin kemik kaybına yol açmadığı yolunda da sonuçlar elde edilmiştir.

Tiroid hormonları birçok yapısal proteinlerin sentezini uyarmasına rağmen, hipertiroidizmde kas dokusunda protein yıkımında artış ve doku kaybı, miyopati vardır. Bu durum spontan kreatinüriye yol açabilir. Ayrıca kas kontraksiyon ve relaksasyon hızında da bir artış vardır, hipertiroidide hiperrefleksi gözlenirken, hipotiroidide ise tersi bulunur. Tiroid hormonları santral sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için esansiyeldir. Hipertiroidizmde hiperaktivite, hipotiroidizmde ise durgunluk, uyusukluk dikkati çekebilmektedir (33, 38).

Hipertiroidizm barsaklardan glüköz absorpsiyonunu artırmasının yanında hepatic glukoneogenez ve glikojenolizisi artırır. Dolayısıyla, hipertiroidizm altta yatan diabetes mellitusun alevlenmesine yol açar. Kolesterol sentez ve yıkımının her ikisi de tiroid hormonları tarafından artırılır. Son söylenilen etkiyi büyük ölçüde hepatic düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerinin sayısında artışa yol açarak yapar. Bu nedenle tiroid aktivitesinde artış kolesterol düzeylerini düşürür. Serbest yağ asitleri ve gliserolün salınmasına yol açan lipoliz de artırılır. Tersine, hipotiroidizmde kolesterol düzeyleri artar (33, 38).

Tiroid hormonları birçok hormon ve farmakolojik unsurların metabolik turnoverini artırır. Örneğin kortizolun yarı ömrü normal bir insanda 100 dakika iken, hipertiroid bir hastada yaklaşık 50 dakika, hipotiroidi bir hastada ise 150 dakikadır. Adrenal fonksiyonu normal bir hipertiroidi hastasında kortizol yapım oranı artırılarak dolaşımdaki normal kortizol düzeyi sağlanabilir. Bununla birlikte, adrenal yetersizliği olan birinde, hipertiroidizm gelişmesi yada hipotiroidizmin tiroid hormon tedavisi adrenal yetersizliği açığa çıkarabilir. Hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizm ovulasyon yetmezliğine yol açarak infertiliteye neden olabilir. Hormonun yerine konmasıyla ötiroid hale getirildiğinde düzeltilebilir. Hipotiroidili hastalarda serum TSH düzeyleri muhtemelen TRH salgılanmasında artışa bağlı olarak artar. Bu durum T₄ tedavisi ile normale döner. Tiroid hormonları eksikliğinde parathormonun etkisi azalır. Tirotoksikozda A, B kompleksi, C, D, E vitaminlerine ihtiyaç artmaktadır (33, 38). Tiroid ve ön hipofiz TSH sistemi insan fetusunda yaklaşık 11. haftada fonksiyon görmeye başlar. Bu zamandan önce fetal tiroid I¹²³ ü konsantre edemez. Plasentada yüksek miktarlarda tip3-5-deiyodinaz olması nedeniyle, maternal T₃ ve T₄'ün çoğu plasenta içinde inaktive edilir, çok az miktarda serbest hormon fetal dolaşıma ulaşır. Bu nedenle fetus büyük ölçüde kendi tiroid bezi hormon salgısına bağlıdır. Fetal tiroid salgısının yetersizliğinde bazı fetal büyümeler oluşmasına rağmen, beyin gelişimi ve iskelet maturasyonu önemli ölçüde geri kalarak kretinizmle (mental retardasyon ve cücelik) sonuçlanır (33, 38).

2.1.6. Nontoksik guatr

Nontoksik guatr genellikle yetersiz tiroid hormonu sentezi nedeniyle TSH uyarılmasından kaynaklanan tiroid bezinin büyümesidir. Tablo I'de nontoksik guatrın bazı nedenleri liste halinde sunulmuştur.

Tablo 1. Nontoksik guatr'ın etiyolojisi

1. İyod eksikliği.
2. Diyetle guatrojen.
3. Hashimoto tiroiditi.
4. Subakut tiroidit.
5. T₄ ve T₃ biyosentezi için gerekli tiroid enzimlerinde kalıtsal bozukluklara bağlı yetersiz hormon sentezi.
6. Hücre membranında T₄ reseptöründe kalıtsal eksiklik (nadir).
7. Benign yada malign neoplazmlar.

İyod eksikliği nontoksik guatrın veya “endemik guatrın” en sık nedenidir; iyodlu tuzların yaygın olarak kullanılması ve bazı gıdaların iyoddan zenginleştirilmesi ile gelişmiş ülkelerde nispeten nadir görülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde bulunmamaktadır. Orta Afrika, orta Asyanın dağlık kesimleri, Endonezya gibi iyod alımının hala eksik olduğu bölgelerde rastlanmaktadır. Erişkinler için optimal iyod gereksinimi 150-300 µg/gün dür. Endemik guatr bölgelerinde, günlük iyod alımı (ve idrarda iyod atılımı) 50µg/gün’ nün altına düşer. Bu bölgelerdeki populasyonun %90’ında guatr görülmekte ve çocukların %5-15’i miksödematöz yada kretinizmin nörolojik değişiklikleri ile doğmaktadırlar (33).

Diyeter guatrojenler, guatrın nadir sebepleri arasındadır. Bunlardan en sık görüleni iyodun kendisine bağlıdır. Amiodaron ve esmer su yosununda olduğu gibi çok fazla miktarlarda iyod, duyarlı kişilerde guatr ve hipotirodizm oluşturur. İyodun geri çekilmesiyle düzelir. Diğer guatrojenler lityum karbonat, bazı bitkisel gıda kök ve tohumlarında bulunabilen progoitrin; cassava ve lahanada bulunan siyanojenik glikozidler tiyosiyanat salarak, özellikle iyod eksikliğin bulunduğu ortamlarda guatr’a neden olabilirler. Ayrıca fenol, fitalatlar, piridinler ve poliaromatik hidrokarbonlar gibi endüstriyel atık sularında bulunan bileşikler zayıf ölçüde guatrojendirler. Bu bitkisel ve çevre kirliliğinin guatr oluşumundaki rolleri açık bir şekilde belirlenememiştir.

Gelişmiş ülkelerde tiroid büyümesinin en sık nedeni kronik tiroidit (Hashimoto tiroiditi)’dir (33). Subakut tiroidit, tiroid büyümesi ile birlikte bezde aşırı ağrı ve hassasiyete neden olur.

Nontoksik guatr, hormon biyosentezi için gerekli enzimlerde genetik eksikliklere bağlı olarak da görülebilir (tiroid dishormonogenezis ya da ailevi guatr). Bu etkiler guatrla beraber kretinizmin görüldüğü tam bir klinik tablo olarak veya nontoksik guatr

ve hafif hipotiroidizmin eşlik ettiği şekilde kısmen görülebilir. En az beş değişik biyosentetik anormallik bildirilmiştir: (1) iyodun yetersiz taşınması; (2) peroksidaz eksikliğine bağlı iyodun iyodine oksidasyonunda ve iyodun tiroglobulin içinde yerleştirilmesinde bozukluk; (3) iyodine tirozinlerin triiyodotironin veya tetraiyodotironin oluşturmak üzere birleşmesinde yetersizlik; (4) iyodotirozin deiyodinazın yokluğu yada eksikliğine bağlı olarak, iyodun bez içinde muhafaza edilememesi; ve (5) tiroid bezi tarafından metabolik olarak inaktif iyodoproteinlerin aşırı yapılması. Son söylenen tiroglobulin sentezinde yetersizlik yada anormalliği de içine alır. Bu sendromların tümünde, tiroid hormonlarının yetersiz üretimiyle olasılıkla TSH salınımını uyarak guatr oluşmasına yol açar.

Son olarak, tiroid büyümesi adenoma gibi benign lezyonlara yada karsinoma gibi malign bir olaya bağlı olarak da görülebilir.

TSH diffüz tiroid hiperplazisine neden olur, bunu takiben fokal hiperplazi ile beraber nekroz ve hemoraji ve en sonunda fokal hiperplazinin gelişimi için yeni alanlar takip eder. Fokal yada nodüler hiperplazi genellikle iyod yakalayan yada yakalayamayan veya tiroglobulin sentezleyebilen yada sentezleyemeyen klonal hücreleri kapsar. Nodüller; iyodu konsantre edebilen “sıcak” nodüllerden, konsantre edemeyen “soğuk” nodüllere kadar ve kolloid sentezleyebilen kolloidal nodüllerden, kolloid sentezi yapamayan mikrofoliküler nodüllere kadar çeşitlidir. Başlangıçta, hiperplazi TSH bağımlıdır, fakat sonra nodül TSH’den bağımsız, diğer deyişle otonom olur. Bu nedenle, TSH’a bağlı nontoksik diffüz guatr, belli bir zaman periyodu sonunda multinodüler toksik yada nontoksik, TSH’den bağımsız guatr haline geçebilir (33).

Neoplazmlara bağlı olanlar ekarte edildikten sonra, nontoksik guatrların günümüzdeki yönetimi TSH’u baskılayacak dozda tiroid hormonu vermekten ibarettir (33, 34). 0.1-0.2 mg günlük dozda levotiroksin (T₄) hipotiroidizmi düzelterek sıklıkla guatırda yavaş yavaş gerilemeye neden olur. Otonomi fonksiyonu kazanmış nodüller gibi uzun süreli guatrlılar da nekroz, hemoraji ve skar alanları tiroid süpresyonu ile gerilemez. Bununla birlikte, hasta tiroksin almakta iken lezyonlar genellikle daha yavaş ilerler. Multinodüler guatrlı yaşlılarda ve genellikle otonomi kazanmış olan sıcak nodüllerde endojen ve ekzojen hormonların kombinasyonu ile çabucak toksik semptomlara yol açabilmesi tehlikesiyle levotiroksin uygulamasına çok dikkat edilmelidir (33, 38).

Cerrahi; T₄ süpresyonuna rağmen büyümeye devam eden yada obstrüktif semptomlara yol açarlarda endikedir. Guatrın substernal uzanması genellikle cerrahi için bir endikasyondur (33).

2.1.7. Tiroid nodülleri

Tiroid nodüllerine özellikle kadınlar arasında son derece sık olarak rastlanmaktadır. Birleşik devletlerde yetişkinlerde prevalansı %4 olup kadın erkek oranı 4/1 dir. Genç çocuklarda, insidansı %1'in altında; 11-18 yaşları arasındaki kişilerde yaklaşık %1.5; ve 60 yaşın üzerinde yaklaşık %5 civarındadır (33, 34). Tiroid nodüllerinin büyük çoğunluğu benign olup, malign olması muhtemel olanlarla ayırd edilmesi önemlidir. Benign tiroid nodüllerinin etiyojisi Tablo II. de verilmiştir. Sol lobun agenezinde sağ lobun hiperplazisi ve bazı folliküler adenomalar haricinde bu lezyonların tümü tiroid sintigrafisinde "soğuk" nodül olarak görülür.

Tablo II. Benign tiroid nodüllerinin etiyojisi

-
1. Fokal tiroidit
 2. Multinodüler guatr'ın dominant kısmı.
 3. Tiroid, paratiroid yada tiroglossal kistler.
 4. Bir tiroid lobunun agenezisi.
 5. Cerrahi sonrası kalıntının hiperplazisi yada skatrisi.
 6. Radioiyodin sonrası kalıntının hiperplazisi.
 7. Benign adenomalar:
 - a. Folliküler:
 - Kolloid yada makrofolliküler.
 - Fetal.
 - Embriyonel.
 - Hurthle cell.
 - b. Nadir: Teratoma, lipoma, hemanjioma.
-

2.2. OSTEOPOROZ

Kemik kütleğinde ilerleyici azalmayla birlikte kemik yapısında mikromimarinin bozulması, kırık riskinde artma ile karakterize karmaşık, multifaktöryel, sistemik bir iskelet hastalığıdır. Bununla birlikte, küçük bir travma sonucunda dahi oluşabilen bir kırık olana kadar osteoporoz varlığı değerlendirilemez. Hipertansiyon gibi genellikle sinsi ve semptomsuz olup, temeldeki patoloji potansiyel olarak harabiyete yol açıdır. Kemik kütleğinde aynı yaş, cinsiyet ve ırka göre azalmayı ifade eden osteopeni bir risk faktörü iken osteoporoz bir hastalıktır (15, 58).

En sık görülen jeneralize iskelet hastalığı olan osteoporozda, osteoporotik kırıkların en fazla görüldüğü bölgeler yüksek trabeküler içeriği olan kemiklerdir. Bunlar proksimal femur, distal radius, vertebra, humerus, pelvis ve kostalardır. Gelişmiş ülkelerde kırıkların yaşlılarda giderek artan bir oranda morbidite ve mortaliteye neden olduğu kabul edilmektedir. Erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlarda osteoporoz riski dört kat daha fazladır. Hastaların yatağa bağlanması ve fonksiyonel kayıplarına yol açmaları dolayısıyla özellikle kalça kırıkları kritik bir öneme sahiptir. Kalça kırığı gelişen hastalarda izleyen yıl içinde %20'nin üzerinde mortalite artışı vardır. Çoğu hasta yürüme fonksiyonunu kaybederken %50'ye yakını hiçbir zaman tamamen düzelememektedir. Kadınlarda kalça kırığı gelişme riski meme, endometrium, ve over kanseri meydana gelme riski toplamından daha fazladır (13, 14, 25, 39).

2.2.1. Kemik kütlesinin gelişimi ve risk faktörleri

Kemikte hassasiyete bağlı kırık oluşma riski, kişinin yaşam boyunca kazandığı maksimum kemik miktarına ve bunu izleyen kemik kaybının hızına bağlıdır. Maksimum kemik kütlesine 25-30 yaş civarında ulaşılır. İskeletin büyümesi ve gelişmesi sırasında kadın ve erkekte kemik kütlesinde artış doğrusaldır. 20-30 yaşlarındaki erişkin değerlerine ulaşmaya kadar bu artış oldukça hızlıdır. Bu dönemde kemik rezorpsiyonu ile yapımı arasında bir dengeye ulaşılır. 35-40 yaşına kadar genellikle fazla değişmeden kalır (2).

Maksimum kemik kütlesini belirleyen etmenler üzerinde çok durulmuştur. Osteoporozun poligenik olduğu ve muhtemelen çok sayıda genin hem kemik kütlesi oluşumunda hem de kemik turnoverının hızının kontrolünde rol oynadığı saptanmıştır.

Hormonal, beslenme ve bazı çevresel faktörler de pik kemik kütlesinin gelişimine katkıda bulunur. Hastalık veya kırık sebebiyle immobilizasyon, gençlik döneminde kalsiyum ve D-vitamini eksikliği düşük kemik kütlesine yol açar. Yeterli düzeylerde yapılan fizik aktivite de pik kemik kütlesi oluşumuna katkıda bulunur.

Maksimum kemik kütlesine ulaştıktan sonra, ortalama yıllık kemik kaybı hızı kadınlarda 40 yaşından sonra menapozu kadar kortikal kemikte yıllık %0.3-0.5 iken menapoz sonrası yıllık %2-3 düzeyine çıkar. Erkeklerde ise yıllık kemik kaybı hızı %0.2-0.5'dir. Kadınlarda menapoz sonrası ilk 5-8 yılda çok fazladır sonra giderek azalır. Ancak 70 yaş sonrası tekrar artışa geçer. Maksimum kemik kütlesi kadınlarda erkeklere oranla daha düşüktür ve kemik kaybı daha belirgindir. Bu durum osteoporotik kırık riskinin kadınlarda erkeklere oranla neden daha yüksek olduğunu açıklamaktadır (39, 58, 64, 77).

Kadınlarda kemik kaybı ve osteoporozun ana nedeni menapozdan kaynaklanan östrojen eksikliğidir fakat herhangi bir sebeple oluşan östrojen eksikliği de kemik kaybına neden olabilir.

Erkeklerdeki osteoporozda androjenlerin rolünün iyi bilinmesine karşın osteoporozun patogenezi çok kapsamlı olarak incelenmemiştir. Erkeklerde prepubertal büyüme kadınlardan 2 yıl daha uzun olup daha büyük kemiklere sahiptirler. Ayrıca erkeklerde pik kemik kütlesi kadınlardan daha fazla miktarlarda oluşur, kadınlardan yaklaşık 300 gram daha fazla kalsiyum kazanırlar. Yaşlanma sırasında da kadınlarda net kalsiyum kaybı 250 gram iken erkeklerde bu miktar 100 gram civarındadır (70).

Erkeklerde progressif kemik kaybı 30'lu yaşlarda başlar ve yaşam boyu devam eder. Erişkin erkeklerde yaş artışıyla birlikte kortikal kemik kütlesi lineer bir azalma göstermektedir. Ancak kadınlardaki azalma kadar hızlı değildir. İlaveten bir menapoz hızlanmaları da yoktur (2).

Kemik kaybı erkek ve kadınlarda hayatın geç dönemlerinde kortikal bölgelerde hızlanır (proksimal femurda olduğu gibi). Bu şekilde hızlı kemik kaybı lomber vertebralarda bulunmayabilir. Bu durum kalça kırıklarına yatkınlık yaratmaktadır. Yaşlanmayla erkekler pik kemik kütlesinin %10'unu kaybederken kadınlarda bu %30 oranındadır bu da kemikte kırılmaya karşı hassasiyetin erkeklerde kadınlara oranla daha az olmasına yol açar (70).

Vertebral kırıklar erkeklerde yaygın değilken, kadınlarda 4 ila 10 kez daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Kırıklar erkeklerde özellikle alt torasik vertebralarda oluşur. Fakat bütün seviyelerde bulunabilir (2). Osteoporozda etkili olan risk faktörleri Tablo III.'de sunulmuştur.

2.2.2. Kemik mineral ölçümü ve klinik olarak kullanımı

Kemik mineral dansitesi (BMD=bone mineral density) ölçümü osteoporozlu hastaların teşhisi, prognozu ve tedavisinin takibinde en önemli rolü oynamaktadır. BMD ölçümü kemik kütlesinin tespit edilmesini sağlamaktadır (61). Bu amaçla son 10 yılda çeşitli dansitometre cihazları geliştirilmiştir. Bunlar kemik yoğunluğunu indirekt yoldan ölçmek için geliştirilmiş cihazlardır. Osteoporoz kemik dansitesinde azalma ile karakterize olduğundan kemik kütlesinin ölçümü, osteoporoz teşhisinde ve gelecekte meydana gelebilecek osteoporotik kırıkların göreceli riskinin tayininde klinisyene yardımcı olur.

Özellikle postmenapozal ve sekonder osteoporozda trabeküler kemiğin değerlendirilmesi öncelikli olarak önem kazanmaktadır. Metabolik olaylarda kortikal ve trabeküler kemik farklı şekilde etkilenir. Cushing sendromu gibi birçok osteoporoz formunda öncelikle trabeküler kemik etkilenirken kortikal kemik kısmen korunur. Raşitizm ve osteomalazi kortikal ve trabeküler kemikte mineralizasyon yetersizliği sonucunda gelişir. Raşitizmde en önemli değişiklik büyüme kıkırdağında görülür. Osteomalazide asıl eksiklik mineral kompartmanda olmasına rağmen osteoid doku anormal bir şekilde artmıştır.

Kemik mineral ölçümü klinik pratikte şu yönlerden faydalı olmaktadır:

- Kırık riskini tayin etmek.
- Osteoporoz tayini.
- Hormon replasman tedavisi gerektiren hastaların değerlendirilmesi.
- Tedavi etkinliğinin tayini.
- Metabolik kemik hastalığı olup osteoporoz riski taşıyanların belirlenmesi.

2.2.3. Kırık riskinin ve osteoporozun tayini

Prospektif çalışmalarda kemik kütlesi ölçümünün kırık riskini belirleyebildiği ve bunun vertebra ve kalça dahil bütün kırıklar için geçerli olduğu görülmüştür. BMD ile kemik dayanıklılığı arasındaki korelasyon oldukça yüksek olup, kırık hassasiyeti ve travmaya dayanıklılığın belirlenmesinde kemik dayanıklılığı önemli bir faktördür. BMD değeri hastalarda kırık riski ile koreledir. Kullanılan tekniğe ve ölçüm yapılan bölgeye bağlı olmakla birlikte BMD'deki her 1 SD azalmaya karşılık kırık için relatif risk oranı 1.5-3 kat artar (28, 35, 53, 58, 68).

Osteoporoz jeneralize ve non-homojen dağılımlı bir hastalık olduğundan sadece bir bölgedeki BMD değerinin ölçülmesi ve tedavi planının buna dayandırılması hatalı sonuçlara yol açabilir. Bazı araştırmacılar kortikal kemik kaybının femur boynu kırığı olan hastalarda, trabeküler kemik kaybının ise vertebral kırıklarda ana etken olduğunu söylemektedir. Bu nedenle ölçümü yapılan kemiğin vücudun hangi bölgesinde olduğu önemlidir. Ayrıca trabeküler kemikte yapılan ölçüm kortikal kemikte meydana gelen değişimleri yansıtmayabilir (77).

Kemik kütlesini ölçen çeşitli tekniklerin yüksek doğruluk oranı bunların osteoporoz için uygun birer teşhis yöntemi olarak kullanılmasına olanak vermiştir. Osteoporoz teşhisi temelde “kemik mineral ölçümü” ne dayanmaktadır. Burada iki kavram tanımlanmıştır (1, 13, 39):

Tablo III: Osteoporozda risk faktörleri

Genetik Faktörler <ul style="list-style-type: none">. Beyaz ırk /Asya kökenli olmak.. İnce minyon vücut yapısı.. Kollajen sentezinde ve yapısında defekt.. Erken menapoz (45 yaşın altı).. Osteoporoz veya osteoporoz ile ilişkili aile öyküsü.
Beslenme Faktörleri <ul style="list-style-type: none">. Vitamin D eksikliği.. Vitamin C eksikliği.. Protein eksikliği.. Kalsiyum ve fosfat eksikliği.. Kafein .. Sigara.. Alkol.
Hipogonadizm
İlaçlar <ul style="list-style-type: none">. Glukokortikoidler.. Tiroid hormon preparatları.. Anti epileptikler.. Kanser kemoterapisi.. Heparin.
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları <ul style="list-style-type: none">. Gastrik/intestinal rezeksiyon.. Malabsorbsiyon.. Pankreas yetmezliği.. Hepatik hastalık.
Böbrek Hastalıkları.
Hiperparatiroidizm.
Hipertiroidizm.
İmmobilizasyon.
Kilo kaybı ve/veya amenoreye neden olan aşırı egzersiz.
Ooferektomi.
Postmenopozal östrojen replasman tedavisinin yapılmaması.

T-score: Hastanın kemik kütlesi değeri, aynı cinsiyetteki normal genç erişkinlerin ortalama kemik kütlesi ile karşılaştırıldığında bunun altına veya üstüne düşen SD (standart sapma) sayısı.

Z-score: Hastanın kemik kütlesi değerinin aynı yaş ve cinsiyette olan popülasyondaki

kemik kütlesi ile karşılaştırıldığında bunun altında veya üstünde yer alan SD sayısı olarak tanımlanır.

T-score olarak ifade edilen değerlerin yaşa bağımlı değişiklikleri gözönüne alması nedeniyle osteopeni veya osteoporoz teşhisinde kullanılması tercih edilir.

Avrupa Osteoporoz ve Kemik Hastalıkları Derneği, Amerikan Osteoporoz Derneği ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen osteopeni ve osteoporoz teşhisinde kullanılan dansitometrik kriterler aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır (13):

1. Yerleşmiş osteoporoz

Kemik mineral yoğunluğu (BMD) genç normal erişkinlerin maksimal (pik) kemik kütlesinden 2.5 standart sapmadan (SD) daha düşük olması ve aynı zamanda kırık varlığı.

2. Osteoporoz

BMD'nin genç, normal erişkin pik kemik kütlesine göre (T-score) -2.5 SD'nin altında olması.

3. Osteopeni (kemik kütlesinde azalma)

BMD'nin genç, normal erişkin pik kemik kütlesine göre (T-score) -1 ile -2.5 SD arasında olması.

4. Normal

BMD'nin genç erişkin kemik kütlesine göre en fazla -1 SD düşük olması.

Son yıllarda iskelet sistemini non-invaziv bir şekilde değerlendirmek amacıyla kemik dansitesini periferik, santral veya tüm iskelette ölçmek için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bunlar şu şekilde sıralanabilir: Radiogrammetry, Radiographic Absorptiometry (RA), Single Photon Absorptiometry (SPA), Dual photon Absorptiometry (DPA), Quantitative Computed Tomography (QCT), Peripheral Quantitative Computed Tomography (PQCT), Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA), Quantitative Ultrasound (QUS), Magnetic Resonance Imaging (MRI).

2.2.4 Dual energy X-Ray absorptiometry (DEXA)

DEXA cihazları kullanım alanına girdiği 1987 yılından beri kemik mineral ölçümünde en yaygın olarak kullanılan yöntem olmuştur. X-ışını 2 pik enerji düzeyi meydana getirir. Kullanılan enerji, analizi yapılacak alanda mineralize ve yumuşak doku komponentleri arasında optimal ayırımı yapacak şekilde seçilir. HOLOGIC (Waltham, Massachusetts; USA) adlı üretici firma tarafından üretilen cihazlarda "enerji switching system" kullanılır ki bu sistemde X-ışını tüpü potansiyel olarak saniyede 60 kez (60/s) 70 kVp arasında hızlı ve birbirini takip eden şekilde enerji

üretir. Biri yüksek diğeri düşük enerjili iki ışının yumuşak dokulardan geçerken absorpsiyonları arasındaki fark orantılı iken, kemikte bu iki farklı enerjili ışının absorpsiyonları orantısızdır. Bu farklılık sayesinde matematiksel işlemler sonucunda görüntüleme alanına giren kemik dışındaki yapıların değerleri sıfırlanarak sadece kemiğin absorpsiyon değeri belirlenir ve görüntüde sadece kemiğin gösterilmesi sağlanır.

BMD sonuçlarını yorumlamak için hastada uygun yaş, ırk ve cinsiyetine bağlı BMD referans değerleri gerekmektedir. Hastanın sonuçları T-score ve Z-score veya o yaş için beklenen yüzde değerleri olarak ifade edilir. Bu sonuçlar WHO'nun dansitometrik kriterlerine göre normal, osteopeni veya osteoporoz olarak yorumlanır. Geniş hasta gruplarında yapılan uzun dönemli çalışmalarda BMD ölçümlerinin 6 aylık aralarla yapılması tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte bir hastada BMD'de anlamlı değişikliklerin olabilmesi için iki ölçüm arasında asgari bir yıl geçmesi gerekmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada 1996-1999 yılları arasında Ç.Ü. Tıp Fakültesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğinde ötiroid nodüler guatr tanısı konulan 20 hasta prospektif olarak altışar aylık aralarla toplam 18 ay izlendi. Hastalar 20-55 yaş grubunda idiler. Önceden bilinen herhangi bir hastalıkları yada operasyon geçirme öyküleri yoktu. Yine hasta grubunda kemik yada lipid metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir ilaç (antiepileptik ya da antihipertansif vb.), sigara, alkol, aşırı kafein kullanım öyküsü yok idi. Kadın hastaların tamamı premenopozal dönemde olup düzenli menstrüasyon görüyorlardı, çalışma boyunca da menopoz yönünden sorgulandılar. Hastaların tedavi öncesi ve altışar aylık takip dönemlerinde 14 saat açlık sonrası tam kan sayımı, BUN, kreatinin, AST, ALT, ALP, Ca, P, total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL-kolesterol düzeylerine (Olympus 5200 Japan oto-analizeri ile); serbest T₃ (N: 2,30-4,20 pg/dL), serbest T₄ (N: 0,89-1,80 ng/dL) ve sensitif TSH (N: 0,47-5,01 µIU/mL) düzeylerine (Chirion Diagnostic ACS:180 Automated Chemiluminescence Systems ile) bakıldı. Yine tedavi öncesi ve altışar aylık takiplerde aynı hekim tarafından tiroid ultrasonografileri yapılarak nodül boyutları tespit edildi. Bu işlemde "General Electric Medical System RT-X400 (V.2), 7,5 Lineer Prob" kullanıldı. Tedavi öncesi ve takip dönemlerinde kemik dansitometri ölçümleri DEXA ile "HOLOGIC QDR-1500" cihazı ile yapıldı. Her hastada trabeküler ve kortikal kemik kaybını görmek için; lomber vertebra ve proksimal femur kemik dansitometri ölçümleri birlikte yapıldı. Lomber vertebralarda L1, L2, L3, L4 vertebraların BMD değerleri; proksimal femur ölçümlerinde ise femur boyun (neck), trokanter, intertrokanterik ve Ward's alanı BMD değerleri (g/cm²= kemik minerali/alan) ölçüldü.

Palpabl tiroid nodüllerine bilim dalımızda ince iğne aspirasyonları yapılarak sitolojik değerlendirilmeye gönderildi. Hastaların tedavi öncesi ve takiplerinde boy ve vücut ağırlıkları ölçülerek beden kitle indeksleri [BKİ= Ağırlık(kg) / boy(m)²] izlendi.

Hastalar bazal tetkikleri yapıldıktan sonra TSH'yı süprese edecek şekilde 100 ila 150 µg/gün levotiroksin (L-T₄) tablet verilerek çalışma süresince takip edildiler.

Verilelerin istatistikî analizleri SPSS Programı (SPSS for Windows Release 6.0 Standart version 1989-1995, SPSS INC.) ile yapıldı. Parametrik, nonparametrik, deskriptif testler, ortalamaların karşılaştırılması paired student-t testi ile yapıldı. %95 güvenilirlik alanında, p>0.05 anlamsız; p<0.05 anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 20 hastanın (18 kadın, 2 erkek) ortalama yaşı±SD= 36.2±9.3 (min 20, maks 52) yıl idi. On hastaya 100 µg/gün; 10 hastaya da 150 µg/gün Levotroksin tablet verildi. Hastaların Tc99-pertechnetat ile sintigrafik görüntülemelerinde: 16 hastada hipoaktif nodül; 3 hastada normoaktif nodül; 1 hastada hiperaktif nodül bulundu. Bu sonuçlar sitolojik inceleme sonuçları ve nodül boyutlarının ölçümü ile birlikte Tablo IV’de özetlenmiştir. Hastaların tedavi öncesi beden kitle indeksi (BKİ) ortalama±SD=24.68±3.57; tedavi sonrası BKİ=24.89±3.41 kg/m² bulundu. Tedavi öncesi beden kitle indeksi tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.297; p>0.05).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası, hastaların tam kan sayımları, serum transaminaz değerleri, BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz düzeylerinde değişiklik görülmedi (p>0.05). Değerler Tablo V’de özetlenmiştir.

Serum serbest T₃, serbest T₄ ve sensitif TSH sonuçları ve bazal düzeyleriyle karşılaştırılmaları Tablo VI’ da; tedavi öncesi ve sonrası nodül boyutları ve bazal düzeyleriyle karşılaştırılmaları Tablo VII’de; kalça ve lomber vertebralardan BMD ölçüm sonuçları ve bazal düzeyleriyle karşılaştırılmaları Tablo VIII’de; serum lipid değerleri ve bazal düzeyleriyle karşılaştırılmaları ise Tablo IX’da sunulmuştur.

Tablo IV. T₄ süpresyon tedavisi öncesi ve sonrası nodül çapları ve nodül özellikleri.

Hasta	Yaş (Yıl)	Cins	Tedavi öncesi nodül çapı(mm)	Tedavi sonu nodül çapı(mm)	Tiroid sintigrafisi	İnce iğne aspirasyonu
1 ST	21	K	30	30	Hipoaktif	Kolloidal
2 SG	33	K	16	17	Hipoaktif	Benign nodül
3 ÇM	39	K	10	13	Normoaktif	(Yapılmadı)
4 YŞ	27	K	41	31,3	Hipoaktif	Kolloidal
5 DT	40	K	43	42	Hipoaktif	Kolloidal
6 AK	52	E	40	34	Normoaktif	Kolloidal
7 SÜ	45	K	15	20	Hipoaktif	Benign nodül
8 ŞB	36	K	23	30	Hipoaktif	Kolloidal
9 AE	21	K	8	9	Hipoaktif	(Yapılmadı)
10 ES	42	K	45	56	Hipoaktif	Kolloidal
11 HB	42	K	30	30	Hipoaktif	Kolloidal
12 Sİ	29	K	10	10	Hipoaktif	(Yapılmadı)
13 AA	30	K	11	20	İrregüler aktiv.	(Yapılmadı)
14 MK	39	E	35	38	Hiperaktif	Kolloidal
15 HP	36	K	15	30	Hipoaktif	Kolloidal
16 FK	52	K	60	60	Hipoaktif	Benign
17 AY	37	K	43	50	Hipoaktif	Kolloidal
18 EA	43	K	6	6	Normoaktif	(Yapılmadı)
19 YÇ	40	K	30	27	Hipoaktif	Kolloidal
20 TÖ	20	K	23	8	Hipoaktif	Kolloidal

Tablo V. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen biyokimyasal tetkikler

	Tedavi öncesi Ortalama±SD	Tedavi sonrası Ortalama±SD	P
AST	20.35±6.1 U/L	23.4 U/L (normal: 5-40)	p>0.05
ALT	17.45±7.3 U/L	19.45±10.055 (normal: 5-40)	p>0.05
BUN	13.1±4.2 mg/dL	11.5±3.00 (normal: 10-20)	p>0.05
KREAT	0.85±0.16 mg/dL	0.830±0.150 (normal:0.9-1.2)	p>0.05
ALP	142.2±48.34 U/L	168.6±61.21(normal:50-300)	p>0.05
Ca	9.4±0.36 mg/dL	9.2±0.72 (normal: 9-10.6)	p>0.05
P	3.5±0.44 mg/dL	3.6±0.674 (normal: 2.5-5)	p>0.05
Hct %	39,1±2,51	39,7±2,58	p>0.05

Tablo VI. T₄ süpresyonu öncesi ve sonrası T₃, T₄, TSH değerleri ve bazal düzeyleri ile karşılaştırılmaları.

	Bazal, (ortalama±SD)	6.ay (ortalama±SD)	18.ay (ortalama±SD)	p
Serbest T3 (pg/dL)	3.42±0.69	3.72±0.82	3.36±0.67	p>0.05
Serbest T4 (ng/dL)	1.38±0.36	1.73±0.67*	1.69±0.39	p>0.05
TSH(μIU/mL)	1.23±0.66	0.51±0.49*	0.38±0.51*	P<0.05

* p<0.05

Tablo VII. T₄ süpresyonu öncesi ve sonrası ölçülen ortalama nodül çapları

Tiroid ultrasonografi ölçüm dönemleri	Bulunan nodül çapı değeri Ortalama±SD, milimetre.	Bazal ölçüm değeri ile Karşılaştırılmaları
T.USG-0 (bazal)	26.70±15.31	
T.USG-1 (6. Ay)	25.18±15.77	p>0.05
T.USG-2 (18. Ay)	27.26±17.05	p>0.05

Tablo VIII. T₄ süpresyonu öncesi ve sonrası BMD değerleri ve bazal düzeyleri ile karşılaştırılmaları.

BMD ölçüm yeri	BMD-Bazal, Ortalama±SD g/cm ²	BMD- 1.kontrol ortalama±SD g/cm ²	BMD-2.kontrol ortalama±SD g/cm ²	BMD-3.kontrol ortalama±SD g/cm ²	P-değeri*
Ward	0.687±0.146	0.677±0.143	0.662±0.168	0.741±0.160	>0.05
Trochanter	0.691±0.830	0.669±0.80	0.644±0.081	0.654±0.102	>0.05
Intertroc.	1.134±0.117	1.118±0.119	1.078±0.117	1.086±0.32	>0.05
Neck	0.8511±0.113	0.849±0.13	0.820±0.113	0.853±0.131	>0.05
Kalça-total	0.969±0.110	0.956±0.101	0.925±0.097	0.889±0.097	>0.05
L1-L4	0.972±0.125	0.973±0.132	0.969±0.137	0.973±0.077	>0.05

* Bazal-BMD ile 3. kontrol-BMD değerlerinin karşılaştırılmaları.

Tablo IX. T₄ süpresyonu öncesi ve sonrası serum lipid değerleri ve bazal düzeyleri ile karşılaştırılmaları.

	Bazal ortalama±SD (mg/dL)	6.ay ortalama±SD (mg/dL)	18.ay ortalama±SD (mg/dL)	p
T.kolesterol	174.7±36	164.2±41.2	159.0±48.6	p>0.05
Trigliserid	118.6±69.7	116.8±60.1	96.3±37.8	p>0.05
LDL-kolesterol	106.5±36.7	94.8±35.4	95.5±22.9	p>0.05
HDL-kolesterol	44.8±11.9	46.0±12.6	53.1±18.2	p>0.05

5. TARTIŞMA

Son yıllardaki gelişmeler tiroid nodüllerinin tanı ve yönetiminde önemli ilerlemelere yol açmıştır. Bu ilerlemeler ince iğne aspirasyonu, yüksek-çözünürlükte ultrasonografi ve üçüncü jenerasyon sensitif TSH testlerini kapsamaktadır. Birçok makalede, tiroid nodüllerinin sıklıkları bildirilmiş, sitolojik yapılarına göre sınıflandırılması yapılmış, TSH süpresyonu sırasında tiroidin fonksiyonel durumunu izleme teknikleri ve tedavinin potansiyel komplikasyonları tanımlanmıştır. Son yıllarda, nodüllere tıbbi yaklaşımın değişmesine rağmen yazarlar arasında özellikle de tiroksin süpresyon tedavisi hususunda önemli fikir ayrılıkları hala bulunmaktadır. Benign tiroid hastalıklarında TSH'ı tamamen süprese edecek şekilde yüksek doz tiroid hormonu kullanımının yararlı olmadığı artık kabul edilmiştir. Ancak, düşük doz tiroksin tedavisiyle TSH'un kısmi süpresyonuyla uzun süreli tedavisinin etkili ya da güvenilir olduğu konusu da belli değildir. (31).

Tiroid-uyarıcı hormon süpresyonunun temeli, TSH'un tiroid fonksiyonlarında ve büyümesinde en önemli etken olmasına dayandırılmaktadır (16, 17). Tiroksin süpresyon tedavisi, TSH salgısını normalin alt limitlerinin aşağısındaki konsantrasyonlarda tutacak şekilde baskılayabilecek yeterli dozlarda tiroksin verilmesi olarak tanımlanmıştır (16, 71). Çok hassas TSH testleri, ötiroid tabloyu sublinik hipertiroididen ayırt etmede güvenilir olup, bu sayede replasman ve süpresif tedavi için gerekli olan tiroksin dozlarına karar verilebilmektedir. Optimal TSH süpresyonunun sınırları tanımlanmamış olmasına rağmen, TSH'un düzeyini 0.1mIU/L den daha aşağı konsantrasyonlara düşürecek tam süpresyon benign tiroid hastalıkları için önerilmemektedir (7).

Palpabl soliter tiroid nodülleri, Kuzey Amerikadaki yetişkin populasyonun %4 ila 7'sinde bulunmaktadır (32, 66). Özellikle de kadınlar olmak üzere, iyod eksikliği olan bölgelerde yaşayan kişilerde yada çocukluk çağında iyonize radyasyona maruz kalanlarda yaşam boyunca bu nodüllerin görülme sıklığı artmaktadır (7, 67). Otopsi çalışmalarında ya da ultrasonografik incelemeler ile %30'dan %50'ye kadar değişen oranlarda nodül saptanmıştır (23). Ancak, klinik açıdan palpabl tiroid nodüllerinin %5'inden daha azı maligndir. Birleşik Devletlerde tiroid kanser insidansı yılda yaklaşık olarak 100.000 kişide 4 yeni olgudur (7, 49, 50).

Çoğunlukla multinodüler bezlerde soliter olanlara göre malignensi ihtimalinin daha düşük olduğu şeklinde bir düşünce olmasına karşın, bu her zaman doğru değildir.

Belfiore ve arkadaşlarının (4) yaptığı 5637 hastalık bir çalışmada, palpasyonla soliter nodül olduğuna karar verilenlerde tiroid kanser sıklığı %4.1, multinodüler olduğuna karar verilenlerde ise %4.7 olduğu bildirilmiştir. Bu McCall ve arkadaşlarının (52) histolojik inceleme ile soliter ve multinodüler tiroid nodülleri olan hastalarda kanser sıklığı bakımından fark bulamadıkları çalışma ile de uyumludur. Ultrasonografi ya da diğer görüntüleme teknikleri ile tespit edilen non-palpabl nodüllerin klinik önemi hastadan hastaya büyük ölçüde değişmektedir fakat soliter bir tiroid nodülü ile multinodüler guatr arasında ayırım yapmak eskiden düşünüldüğü kadar zorunlu değildir (51).

Tan ve Gharib (74), tesadüfen tespit edilen tiroid nodüllerinin (insidentaloma) klinik önemi konusunda yakın zamanlarda bir derleme yaptılar. İnsidentalomaların büyük çoğunluğu küçük (<1.5 cm) ve tiroid dışı diğer hastalıkların araştırılmasında görüntüleme çalışmaları sırasında tespit edilmektedir. İnsidentaloma prevalansı, toplumlara, muayene sırasında tiroide dikkat edilmesine bağlı olarak değişmekle birlikte %13 ila %50 arasında değişmektedir. Genel popülasyonda bu kadar yüksek sıklıkta insidentaloma bulunmasına karşın, klinik olarak belirlenen tiroid malignensi sıklığının düşük olması arasındaki zıtlık, insidentalomaların büyük çoğunluğunun benign yapıda olduğunu göstermektedir (32, 66). Bununla birlikte bazıları malign olmak durumundadır, çünkü agresif olanlarda dahil tüm tiroid kanserleri palpe edilemeyen nodüller olarak başlarlar. Üstelik, bazı hastalarda tiroid kanseri tanı esnasında bezde palpabl kitle bulunmadan da bölgesel ya da uzak metastaz yapabilir. Bundan dolayı insidentalomalar tamamen ihmal edilmemeli; bazı araştırmacılara göre, dikkatli bir şekilde takip edilmeli ancak tiroksinle tedavi edilmemelidirler (17). Tiroid bezine sınırlı, tümör çapı 1.5 cm den daha küçük olan iyi diferansiye tiroid kanserlerinin ölüme sebebiyet vermelerinin ihtimal dışı olduğuna dair kuvvetli deliller vardır (51). Buna dayanarak, 1.5 cm'den daha büyük non-palpabl tiroid nodülü tespit edildiği zaman ince iğne aspirasyon biyopsisi yapmak tedbirli olacaktır, diğer nodüller tedavisiz 6-12 ayda bir ultrasonografi ve boyun palpasyonu ile birkaç yıl izlenmelidir. Tiroid ultrasonografi palpabl, anormal tiroid bezi olanlar için planlanmalı; asemptomatik, normal tiroid bezi palpasyon bulguları olan kişilere yapılmamalıdır (31).

Literatürde kısa süreli tiroksin süpresyon tedavisinin tanısal bir araç olarak kullanılabileceği ve tiroksin tedavisiyle küçülen nodüllerin benign olarak kabul edilebileceğine dair bilgiler olmakla birlikte, malign tiroid dokularda da TSH

reseptörlerinin bulunabileceği ve bunlarında tiroksin süpresyon tedavisine yanıt verebileceği şeklinde düşünceler de mevcuttur. Gerçektende tiroksin tedavisiyle kanserlilerin %13 ila %15'inde tümör boyutlarında küçülme görülmüştür. Süpresyon tedavisine yanıt vermeme de mutlaka malignensi bulunduğu anlamına gelmez (6, 7, 66, 71).

Diğer yandan, ince iğne aspirasyonunun doğruluğu konusunda yedi ayrı kurumda gerçekleştirilen 18.000'den fazla biyopsinin değerlendirildiği bir derlemede, Gharib ve Gollner (29) ince iğne aspirasyonunun hassasiyetini %83, özgüllüğünü %92 ve ortalama doğruluk oranını %95 olarak bulmuşlardır. Çapı 1 cm'den küçük nodüllerin ince iğne aspirasyonu neticesi titizlikle yorumlanmalıdır (32). Radyasyona maruz kalmış kişilerin nodülleri (18, 29) ve insidentalomaların ultrasonografi eşliğinde (74) ince iğne aspirasyonu yapılması sitolojik tanıyı daha güvenilir kılar. Örneğin, Çernobil bölgesindeki hastalardan alınan ince iğne aspirasyon biyopsilerinin etkinliği ile ilgili bir araştırmada, neoplazmalar %99 özgüllükle, %98 oranında tanımlanmış, tiroid neoplazileri için pozitif doğruluk göstergesi %95 oranında bulunurken, tiroid kanserleri için %95 olarak saptanmıştır (36).

Tüm bu nedenlerden dolayı, ince iğne aspirasyon biyopsisi benign nodülleri malign palpabl, non palpabl nodüllerden veya radyasyona maruz kalmış nodüllerden ayırt etmede tiroksin süpresyon tedavisine göre çok üstündür (31).

Nodüler guatrılarda tiroid hormon tedavisi kozmetik ya da tanısal veya tedavi amacıyla cerrahiden kaçınmak amacıyla uygulanmış; ilk çalışmalar tedaviye orta derecede ya da tam cevap sergilemiştir. Ancak, TSH'nun süpresyonu ile ilgili 1950 ila 1980 yılları arasında yayımlanmış çalışmaların eleştirel bir incelenmesinde çok sayıda metodolojik kusur bulunmuştur (71). Örneğin, nodül tipi tanımlanmamış; nodül büyüklüğü ve nodül büyüklüğündeki değişiklikler kesin belirtilmemiştir; cevap kötü bir şekilde tanımlanmış; TSH'nu süpresyonu belgelenmemiş; çalışmaların çoğunda diffüz, nodüler veya sporadik yada iyod eksikliğinin neden olduğu guatrli heterojen gruplardaki hastalarda; ve sadece birkaç çalışma kontrollü olarak yapılmıştır. Sonuç olarak, süpressif tedavinin bildirilen başarı oranı %0'dan %60'a kadar değişmektedir (66).

Son on yıl içinde, bazı araştırmacılar sensitif TSH'nun konsantrasyonunun ölçümü ve ultrasonografiyi kullanarak, soliter ve multinodüler guatrli hastalarda tiroksin süpresyonu tedavisinin sonuçlarını yayımlamışlardır. Tiroksin süpresyon tedavisinin non randomize dört çalışması; 206'sı soliter nodülü olan toplam 310 hastayı kapsamış,

tedavi süresi 3 ile 8 ay arasında değişmiştir. Nodül ya da guatr büyüklüğünde %50'den daha fazla küçülme cevap olarak kabul edilmiş, cevap oranı %27 ile %56 arasında bulunmuştur. En yüksek cevap oranları iyod-eksikliği bölgelerinden olan hastalarda görülmüştür (9, 10, 42, 55).

Tiroksin süpresyon tedavisinin soliter nodüllü veya multinodüler guatrlı olarak muayene edilen hastalarda randomize ve kontrollu yapıldığı sekiz çalışma toplam 491 hastayı kapsamış; sadece dört çalışma plasebo kontrollü, diğerlerinde ise kontrol grubu hiç bir şey almamış, tedavi süresi 6 aydan 21 aya kadar değişmiştir (5, 12, 19, 30, 45, 48, 60, 63).

Bu çalışmaların beşinde tedavi grubuyla kontrol grubu arasında nodül süpresyonu açısından fark bulunamamıştır (12, 30, 48, 60, 63). Önemli olan bir husus, tedavi grubunda bazal ölçüm değerine göre önemli ölçüde küçülme bulunmuşken (nodül küçülmesinin milimetrik olarak ölçülmesine göre), tedavisiz bırakılan grupla karşılaştırdıklarında aralarında önemli bir fark bulunamamış olmasıdır. Papini ve arkadaşlarının (60) ultrasonografisiz, palpasyona dayalı olarak yaptıkları çalışmada, nodül büyüklüğünde kontrol grubuna göre süpresyon tedavisindeki hastalarda önemli ölçüde küçülme bulmuşlar fakat bunu sadece nodül büyüklüğü yaklaşık olarak 2.5 cm'den küçük hastalarda göstermişlerdir. La Rosa ve arkadaşlarının (44) daha yakın bir zamanda yaptıkları çalışmada ise, nodül cevabının altta yatan sitolojik özelliklere bağlı olabileceği ileri sürülmüştür: Tüm nodüllerin sadece %33'ünün tiroid hormon tedavisiyle önemli ölçüde küçülmesiyle (>%50) birlikte; kolloid nodüllerin %62'si; küçük dejeneratif nodüllerin %57'si küçülme göstermiş; hiperplastik ya da fibrotik nodüllerin hiçbiri bu tedaviye yanıt vermemiştir.

Bazı yazarlar, hastaların %20'den daha azının tiroksin süpresyon tedavisine cevap sergileyebileceğini ileri sürmüşlerdir. Tiroksin tedavisine cevap olasılığının yüksek olduğu hasta özellikleri için; serum TSH'ları baskılanmamış, küçük boyutlu, solid kolloidal nodüller olduğu bildirilmiştir (7, 45).

Tüm bu çalışma sonuçlarıyla beraber, tiroid nodüllerinin büyük çoğunluğu solid kolloidal (multinodüler guatrlı palpabl bir nodülü) yada solid kistik (patolojik menşeyi değişik) olup süpresif tedaviye cevap vermiyor olarak gözükmektedirler (31). Bizim çalışma grubunda da benzer şekilde, ağırlıkla kolloidal olgular (12/20 nodül) olmasına karşın bazal nodül boyutlarıyla, süpresyon sonrası ölçülen nodül boyutları arasında karşılaştırma yapıldığında anlamlı bir fark bulunamamış, süpresyon

tedavisine cevap alınmamıştır. Ancak nodül boyutlarında anlamlı bir büyüme de gözlenmemiştir.

Yakın zamanlarda sensitif TSH testleri, kemik mineral dansimetri ölçümleri ve hassas ekokardiyografik metodlar kullanılarak tiroksin tedavisinin potansiyel yan etkileri anlaşılmaya çalışılmıştır. Tiroksin kullanılarak yapılan TSH sekresyonunun süpresyonunun, özellikle iskelet ve kalp olmak üzere bazı hedef organlarda yan etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (31).

Endojen olarak ortaya çıkan hipertiroidizmin kemik turnover'ını, kemik kaybını ve kırık riskini artırdığı yıllardır bilinmektedir (80). Enteresan olarak, süpressif dozlarda tiroksin tedavisinin kemiğe benzer şekilde zarar verebileceği sadece son zamanlarda iddia edilmiştir (26, 62). İki yüz otuz dokuz kadında 441 kemik dansimetre ölçümünü içeren bir meta analiz çalışmasında (24), 8.2 yıla kadar tiroid hormonuyla tedavi edilen premenopozal kadınlarda normal kadınlardakinden farksız olarak %2.7 oranında kemik kütlesinde kayıp oluşacağı bildirilmiştir. Schneider ve arkadaşları ise (69) östrojen tedavisinin tiroksine bağlı kemik kaybını inhibe edebileceğini göstermişlerdir. TSH'da süpresyon yapmayacak dozda tiroksin tedavilerinin osteopeniye yol açmayacağını gösteren çalışmalar (22, 81) var iken, TSH'nu süprese edecek dozlarda tiroksin verilen postmenopozal kadınlarda önemli ölçüde aşırı kemik mineral kaybı olduğu gösterilmiştir (62, 73). Ancak, tiroksin tedavisinin kırık oranlarını artırdığıyla ilişkili hiçbir bilgi yoktur. Leese ve arkadaşları (47) tarafından kırık oranında artış yönünde bir eğilimin olduğu ileri sürülmüş olmasına rağmen, olgu sayısının yetersizliği kırık oranlarını doğru bir şekilde ölçmede güçlük yaratmıştır. Bunlardan dolayı, büyük istatistiksel gücü olan çalışmalara ihtiyaç duyulduğu söylenmiştir (31).

Uzzan B ve arkadaşları (78), tiroid hormon tedavisinin kemik mineral dansitesi üzerine etkilerini inceleyen 1982 ila 1994 yılları arasında yapılmış tüm araştırmaları kapsayan bir meta analiz çalışmasında: tiroid hormonu ile uzun süreli süpresyon alan postmenopozal kadınlarda lomber bölgede, proksimal femur ve radius bölgelerinde kemik mineral dansitesinde %5 ile %9 arasında önemli ölçüde azalma gördüklerini yayımlamışlardır.

Zelmanozitz ve ark. (82) yaptıkları çalışmada ise; soliter tiroid nodüllerinin levotiroksin ile süpresyonu araştırılmış, çalışmada tiroid hacminde küçülme ve benzer şekilde DEXA ile lomber vertebralarda (L2-L4) ve femoral boyunda, Ward üçgeninde, trokanter bölgelerinde kemik mineral dansitesi ölçülmüştür. 21 hasta, 21 kontrol grubunu içeren, bir yıllık süreyi kapsayan bu prospektif çalışmanın sonucunda: T₄

tedavisinin hastaların nodül hacminde %17'lik bir küçülme oluşturduğu, kemik mineral dansitesinde önemli bir azalma bulamadıklarını bildirmişlerdir.

Yine, Koloğlu S ve ark. (38) 3 ay ile 180 ay arasında değişen sürelerde, ortalama $130,58 \pm 2,18 \mu\text{g}$ (50-200 $\mu\text{g/gün}$ arası değişen dozlarda) L-T₄ ile tiroid süpresyonu yaptıkları 212 premenopozal kadın hastada DEXA yöntemiyle lomber bölgede ve femur boynunda BMD ölçmüşler: femur bölgesinde kemik yoğunluğunda anlamlı fakat hafif bir osteopeni bildirmişler, hiçbir kırık vakası bildirmemişlerdir.

Yapılmış çalışmaların yorumlandığı bir incelemede netice olarak, serum TSH konsantrasyonlarının normal düzeylerde olduğu hastalarda replasman dozlarında tiroksin verilmesinin osteoporozu neden olmadığı oysa, hipertiroidizmde olduğu gibi serum TSH'nu baskılayan dozların postmenopozal kadınlarda kemik mineral dansitesinde azalmaya yol açacağı sonucuna varılmıştır; araştırmacılar hastaların çoğu için TSH'nun serum konsantrasyonunun ılımlı düzeylerde (0.1 ila 0.5 mIU/L arasında) süprese edilmesini tavsiye etmişlerdir (8, 81). Postmenopozal kadınlarda ise, TSH'ü süprese edecek dozlarda tiroksin verilecekse, östrojen replasman tedavisi ya da bifosfonat tedavisi desteğinin kemik mineral dansitesi üzerine yararlı etkileri gözönüne alınarak düşünülmesi gerektiğini önermişlerdir (31). Çalışmamızda hastalarımıza tiroksin tedavisi TSH'ü ılımlı derecede süprese edecek dozlarda uygulanmıştır. Tedavi öncesi ortalama serum TSH'ü konsantrasyonu ortalama $1.234 \pm 0.657 \mu\text{IU/mL}$ iken süpresyon tedavisi sonrası ortalama $0.382 \pm 0.494 \mu\text{IU/mL}$ 'e inmiştir ($p < 0.05$). Süpresyon tedavisinden sonra kalça bölgesinden ve lomber vertebralardan bakılan BMD değerleri tedavi öncesiyle (bazal) karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Olgularımızdaki kadınların tamamının 55 yaşından küçük ve premenapozal olması dolayısıyla literatürdeki premenapozal kadınlarda osteoporoz görülmediğini bildiren çalışmalarla uyumludur. Neticede, bizim çalışmamızda da L-tiroksin süpresyon tedavisinin 18 aylık süre sonunda hastalarımızın BMD düzeylerinde önemli bir kayba neden olmadığı gözlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda üzerinde durulması gereken konulardan biri de kemik mineral dansitesinin ölçüm tekniklerindeki gelişmelerdir. Eski tarihli çalışmalarda kullanılan teknikler birbirinden farklı ve günümüzdeki yeni gelişmiş cihazlardan daha geridir. Dolayısıyla ölçümdeki doğruluk ve hassasiyeti farklı olup, aralarında karşılaştırma yapılmasını zorlaştırmaktadır (3, 20). İlk yapılan çalışmaların çoğu tek-foton absorpsiyometri ile çalışılmış bir sonraki çalışmalar döneminde, dual foton

absorbsiyometri ve kantitatif komputer tomografi kullanılmıştır. Çok yakın tarihli çalışmalarda ise, lomber vertebralar, kalça ve radiusta dual enerji X-Ray absorpsiyometri (DEXA) kullanılarak ölçümler yapılmıştır. Bundan dolayı, DEXA'yı içeren daha yeni teknikler, eski tekniklere göre daha güvenilir ve daha doğru kullanılabilir neticeler verebilmekte eski tekniklere göre farklılıkları daha iyi belirleyebilmektedir (3, 20). Bu çalışmada da DEXA yöntemiyle BMD ölçülmüş olup, kemik dansitesi ölçümü yönünden günümüz koşullarına uygun olarak değerlendirebilmemize olanak sağlamıştır.

Tüm bu çalışmalar gözönüne alındığında tiroksin süpresyon tedavisinin özellikle postmenopozal kadınlarda kemik turnover'ini artırdığı ve BMD'ni azaltarak osteoporoz katkıda bulunabileceği sonucu çıkarılabilir. Dolayısıyla böyle hastalar tiroid nodülleri için tiroksin tedavisiyle süpresyona alınacaklarsa mutlaka yarar ve zarar ölçüleri iyi değerlendirilmeli, kemik mineral yoğunluğu kendi yaş grubuna oranla 2-standart sapmadan aşağıda ise verilmemeli yada östrojen replasmanı ile birlikte düşünülmelidir.

Tiroid disfonksiyonunun lipoprotein metabolizması üzerine önemli etkileri olduğu iyi bilinmektedir. Hipertiroidizmin temel etkisi çok düşük dansiteli lipoproteini (VLDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve muhtemelen HDL'nin eliminasyonunu artırıcı olarak gözükmektedir ve böylece hastalarda bu lipoproteinlerin düzeyleri düşük olmaya meyillidir (41, 56). Buna karşın, hipotiroidili hastalarda ise, orta dansiteli lipoproteinler, LDL ve HDL'nin yüksekliği sözkonusudur (27, 40, 57). Tiroid hormonu hem in vivo hem de in vitro LDL reseptör aktivitesini düzenliyor gibi gözükmekte, bu sayede hipo ya da hipertiroidizm'de LDL düzeylerinde değişiklikler görülebilmektedir (11, 72). Bunlardan başka, çalışmalarda lipoprotein lipaz (LPL) ve hepatic lipaz'ın (HL) aktivitelerinin tiroid hormonları tarafından etkilendiği de bildirilmiştir. Hipertiroidizm'de , LPL'nin normal, HL'ın ise arttığı söylenmiştir (46, 79), oysa hipotiroidizmde ise hem LPL'ın hem de HL'ın azaldığı bildirilmektedir (46, 59). İki yakın tarihli çalışmada ise, hipotiroidizmde plazma kolesterol ester transfer protein (CETP) aktivitesinde de değişiklikler olduğu bildirmiştir (21, 65). Tan KCB ve ark. tiroid hormonlarının lipoprotein metabolizması üzerine çok sayıda etkilerinin olduğunu, daha önce bildirilenlere ilaveten, plazma CETP aktivitesinin hipertiroidili hastalarda arttığını hipotiroidizmlili hastalarda ise azaldığını ve hastalar ötiroid hale getirildikçe bu değişikliklerin düzelmeye eğilimli olduğunu bildirmişlerdir (75).

Subklinik hipotiroidi olgularında bile lipoprotein metabolizmasının etkilenebileceği söylenmiş, T₄ replasmanı ile lipid anormalliklerinin düzelebileceği bildirilmiştir (37, 43, 76). Michalopoulou G. ve ark. tiroid otoantikoranı pozitifliği ile birlikte yüksek-normal TSH' u olan kişilerde aslında, kendisini kolesterol seviyesinde yükselmeye belli eden otoimmün tiroidite bağlı subklinik hipotiroidi bulunduğu sonucuna varmışlar, bu kişilerin tiroksin verilmesinden yararlanabileceğini bildirmişlerdir (54). Literatür taramasında hipo yada hipertiroidiye eşlik eden plazma lipoprotein anormalliklerinden bahsedilmiş olmasına karşın, tiroksin tedavisiyle TSH süpresyonunun plazma lipoproteinleri üzerine olası etkileri konusunda herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Teorik anlamda subklinik hipotiroidinin plazma lipoproteinlerine etkisi beklenebiliyorsa, süpresyon tedavisiyle de kısmen subklinik hipertiroidi oluşması; bunun da lipoprotein metabolizmasını etkilemesi beklenebilir. Mevcut çalışmada tiroid süpresyonu öncesi ve izleyen kontrollerde bakılan total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL düzeylerinde tedavi öncesiyle karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark bulamadık. Süpresyon tedavisinin plazma lipoproteinleri üzerinde değişiklik yapmadığını bulmamıza rağmen, konuyu daha detaylı değerlendirecek çok sayıda hastayı kapsayan çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanısındayız.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, tiroksin süpresyon tedavisinin tiroid nodül boyutlarında ve kemik mineral yoğunluğunda önemli bir değişiklik yapmadığı gözlenmiş olup; serum lipid düzeyleri ve beden kitle indeksinde de tedavi öncesine göre anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Ancak bu konularda ilgili, daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görüşünderiz.



7. KAYNAKLAR

1. Adams JE: Single and dual energy X-ray absorptiometry. **Eur Radiol** 1977; 7(Suppl):S20-31.
2. Akgün K, Eryavuz M: Erkeklerde osteoporoz. **Osteoporoz Dünyasından** 1996; 2(3):124-129.
3. Baran DT, Faulkner KG, Genant HK, et al. Diagnosis and management of osteoporosis: guidelines for the utilization of bone densitometry. **Calcif Tissue Int** 1997; 61:433-40.
4. Belfiore A, La Rosa GI, La Porta GA, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. **Am J Med** 1992; 93:363-9.
5. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, et al. Comparison of placebo with L-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. **Lancet** 1990;336:193-7.
6. Blum M: Why do clinicians continue to debate the use of levothyroxine in the diagnosis and management of thyroid nodules? [Editorial] **Ann Intern Med** 1995; 122:63-4.
7. Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1995; 24:663-710.
8. Burmeister LA, Goumaz MO, Mariash CN, Openheimer JH. Levothyroxine dose requirements for thyrothyropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 1992; 75:344-50.
9. Celani MF, Mariani M, Mariani G: On the usefulness of levothyroxine suppressive therapy in the medical treatment of benign solitary, solid, or predominantly solid, thyroid nodules. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1990; 123:603-8.
10. Celani MF: Levothyroxine suppressive therapy in the medical management of nontoxic benign multinodular goiter. **Exp Clin Endocrinol** 1993; 101:326-32.
11. Chait A, Bierman EL, Albers JJ: Regulatory role of triiodothyronine in the degradation of low-density lipoprotein by cultured human skin fibroblasts. **J Clin Endocrinol Metab** 1979; 48:887-9.
12. Cheung PS, Lee JM, Boey JH: Thyroxine suppressive therapy of benign solitary thyroid nodules: a prospective randomized study. **World J Surg** 1989; 13:818-21.
13. Compston JE, Cooper C, Kanis JA: Bone densitometry in clinical practice. **BMJ** 1995; 310:1507-1510.

14. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; June (94): 646-650.
15. Cooper C, Barret-Conner E: Epidemiology of Osteoporosis. **Proceedings of the 1996 World Congress on Osteoporosis Amsterdam, The Netherlands, 18-23 May, 1996.**
16. Cooper DS: Clinical review 66: thyroxin suppression therapy for benign nodular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:331-4.
17. Daniels GH: Thyroid nodules and nodular thyroids: a clinical overview. *Compr Ther* 1996; 22:239-50.
18. DeGroot LJ: Clinical review 2: diagnostic approach and management of patients exposed to irradiation to thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:925-8.
19. Diacinti D, Salabe GB, Olivieri A, et al. [Efficacy of L-thyroxine (L-T₄) therapy on volume of the thyroid gland and nodules in patients with euthyroid nodular goiter]. *Minerva Med* 1992;83:745-51.
20. Diagnostic and therapeutic technology assesment (DATTA). Noninvasive electrical stimulation for nonunited bone fracture. *JAMA*. 1992; 261:917-9.
21. Dullaart RPF, Hoogenberg K, Groener JEM, et al. The activity of cholesteryl ester transfer protein is decreased in hypothyroidism: a possible contribution to alterations in high-density lipoproteins. *Eur J Clin Invest* 1990; 20:581-7.
22. Duncan WE, Chang A, Solomon B, Wartofsky L: Influence of clinical characteristics and parameters associated with thyroid hormone therapy on yhe bone mineral density of women treated with thyroid hormone. *Thyroid* 1994; 4:183-90.
23. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD: Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994; 154:1838-40.
24. Faber J, Galloe AM: Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130:350-6.
25. Fogelman I, Ryan P: Osteoporosis: A growing epidemic. *BJCP* 1991; Autumn 45(3):189-196.
26. Foldes J, Tarjan G, Szathmari M, Varga F, et al. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39:521-7.
27. Friis T, Pedersen LR: Serum lipids in hyper-and hypothyroidism before and after treatment. *Clin Chim Acta* 1987; 162:155-63.

28. Gardsell P, Johnell O, Nilsson B: The predictive value of bone loss for fragility fractures in women: a longitudinal study over 15 years. **Calcif Tissue Int** 1991; 49:90-94.
29. Gharib H, Goellner JR: Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. **Ann Intern Med** 1993; 118:282-9.
30. Gharib H, James EM, Charboneau JW, et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. A double-blind controlled clinical study. **N Engl J Med** 1987; 317:70-5.
31. Gharib H, Mazzaferri EL: Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease (review). **Ann Intern Med** 1998; 128:386-94.
32. Gharib H: Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and affect. **Mayo Clin Proc** 1994; 69:44-9.
33. Greenspan FS: The thyroid gland. **Basic & Clinical Endocrinology** (Eds Greenspan FS, Baxter JD) 4th Ed. Appleton&Lange, New Jersey, 1994; 160-226.
34. Hermus AR, Huysmans DA: Treatment of benign nodular thyroid disease. **N Engl J Med** 1998; 338:1437-47.
35. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC: Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. **J Clin Invest** 1988; 81:1804-9.
36. Ito M, Yamashita S, Ashizawa K, Namba H, et al. Childhood thyroid diseases around Chernobyl evaluated by ultrasound examination and fine needle-aspiration cytology. **Thyroid** 1995; 5:365-8.
37. Johnston J, McLelland A, O'Reilly SJ: The relationship between serum cholesterol and serum thyroid hormones in male patients with suspected hypothyroidism. **Annals Clin Biochemistry** 1993; 30:256-9.
38. Koloğlu S. Ötroid guatr. **Endokrinoloji Temel ve Klinik**. Medical Network&Nobel. 1. Basım, Ankara 1996; S:201-30.
39. Konsensus. (18-23 Mayıs 1996'da Amsterdam'da yapılan Dünya Osteoporoz Kongresi sonucu bildiren basın bildirisi: osteoporozda önleyici ve koruyucu müdahale kimler için geçerlidir? **Osteoporoz Dünyasından**. 1996; 2(3):131-135
40. Kung AWC, Pang RWC, Janus ED: Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1995; 43:445-9.
41. Kung AWC, Pang RWC, Lauder I, et al. Changes in serum lipoprotein(a) and lipids during treatment of hyperthyroidism. **Clin Chem** 1995; 41:226-31.

42. Kuo SW, Hu CA, Pei D, et al. Efficacy of thyroxine-suppressive therapy and its relation to serum thyroglobulin levels in solitary nontoxic thyroid nodules. **J Formos Med Assoc** 1993;92:55-60.
43. Kutty KM, Bryant DG, Farid NR: Serum lipids in hypothyroidism. A reevaluation. **J Clin End Metab** 1978; 46:55-60.
44. La Rosa GL, Ippolito AM, Lupo L, et al. Cold thyroid nodule reduction with L-thyroxine can be predicted by initial nodule volume and cytological characteristics. **J Clin Endocrinol Metab** 1996; 81:4385-7.
45. La Rosa GL, Lupo L, Giuffrida D, et al. Levothyroxine and potassium iodide are both effective in treating benign solitary solid cold nodules of the thyroid. **Ann Intern Med** 1995; 122:1-8.
46. Lam KSL, Chan MK, Yeung RTT: High density lipoprotein cholesterol, hepatic lipase and lipoprotein lipase activities in thyroid dysfunction-effects of treatment. **Q J Med** 1986; 59:513-21.
47. Leese GP, Jung RT, Guthrie C, et al. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with normal TSH to those with a suppressed TSH. **Clin Endocrinol (Oxf)**. 1992; 37:500-3.
48. Mainini E, Martinelli I, Morandi G, et al. Levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodule. **J Endocrinol Invest** 1995; 18-796-9.
49. Mazzaferri EL, de los Santos ET, Rofagha-Keyhani S: Solitary thyroid nodule: diagnosis and management. **Med Clin North Am** 1988; 72:1177-211.
50. Mazzaferri EL: Management of solitary thyroid nodule. **N Engl J Med** 1993; 328:553-9.
51. Mazzaferri EL: Thyroid cancer in thyroid nodules: finding a niddle in the haystack [Editorial]. **Am J Med** 1992; 93:363-9.
52. McCall A, Jarosz H, Lawrence AM, Paloyan E: The incidence of thyroid carcinoma in solitary cold nodules and multinodular goiters. **Surgery** 1986; 100:1128-32.
53. Melton W, Waher HW, Richelson LS, et al. Osteoporosis and the risk of hip fractures. **Am J Epidemiol** 1986; 124:254-61.
54. Michalopoulou G, Alevizaki M, Pipingos G, et al. High serum cholesterol levels in persons with "high-normal" TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism. **Eur J Endocrinol** 1998; 138:141-5.

55. Morita T, Tamai H, Ohshima A, et al. Changes in serum thyroid hormone, thyrotropin and thyroglobulin concentrations during thyroxine therapy in patients with solitary thyroid nodules. **J Clin Endocr Metab** 1989; 69:227-30.
56. Muls E, Blaton V, Rossenau M, et al. Serum lipids and apolipoproteins A-I, AII, and B in hyperthyroidism before and after treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 1982; 55:459-64.
57. Muls E, Rosseneu M, Blaton V, et al. Serum lipids and apolipoproteins A-I, A-II, and B in primary hypothyroidism before and during treatment. **Eur J Clin Invest** 1984; 14:12-15.
58. Notelovitz M: Osteoporosis: screening, prevention and management. **Fertility and Sterility** 1993; 59(4):707-22.
59. Packard CJ, Shepherd J, Lindsay GM, et al. Thyroid replacement therapy and its influence on postheparin plasma lipases and apolipoprotein-B metabolism in hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:1209-16.
60. Papini E, Bacci V, Panunzi C, et al. A prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for solitary thyroid nodules. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1993; 38:507-13.
61. Passariello R, Albanese CV, Kvasnova M: Bone densitometry in the clinical practice. **Eur Radiol** 1997; 7(Suppl 2): S2-S10.
62. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, et al. Long-term L-throxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. **JAMA** 1988; 259:3137-41.
63. Reverter JL, Lucas A, Salinas I, Audi L, et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1992; 36:25-8.
64. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis. **J Clin Invest** 1981; 67:328-35.
65. Ritter MC, Kannan CR, Bagdade JD: The effects of hypothyroidism and replacement therapy on cholesteryl ester transfer. **J Clin endocrinol Metab** 1996; 81:797-800.
66. Rojeski MT, Gharib H: Nodular thyroid disease. Evaluation and management. **N Engl J Med** 1985; 313:428-36.
67. Rolla AR: Thyroid nodules in the elderly. **Clin Geriatr Med** 1995; 11:259-69.
68. Ross PD, David JW, Vogel JM, et al. A critical review of bone mass and the risk of fractures in osteoporosis. **Calcif Tissue Int** 1990; 46:149-60.

69. Schneider DL, Barret-Connor EL, Morton DJ: Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. Effects of estrogen. **JAMA** 1994; 271:1245-9.
70. Seeman E: Advances in the study of osteoporosis in men. **Proceedings of the 1996 World Congress on Osteoporosis** Amsterdam, The Netherlands, 18-23 May, 1996.
71. Smith SA, Gharib H: Thyroid nodule suppression. **Advances in Endocrinology and Metabolism** 1991; 2:107-24.
72. Staels B, van Tol A, Chan L, et al. Alterations in thyroid status modulate apolipoprotein, hepatic triglyceride lipase and low density lipoprotein receptor in rats. **Endocrinology** 1990; 127:1144-52.
73. Stall GM, Harris S, Sokoll LJ, Dawson-Hughes B: Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine. **Ann Intern Med** 1990; 113:265-9.
74. Tan GH, Gharib H: Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. **Ann Intern Med** 1997; 126:226-31.
75. Tan KCB, Shiu SWM, Kung AWC: Plasma cholesteryl ester transfer protein activity in hyper- and hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 1998; 83:140-3.
76. Tanis BC, Westendorp RGI & Smelt AHM: Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. **Clinical Endocrinology** 1996; 44:643-9.
77. Tüzün Ş: Kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinde dansitometrik yöntemler. **Osteoporoz Dünyasından** 1996; 2(1):34-7.
78. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, et al. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab** 1996; 81:4278-89.
79. Valdemarsson S, Hender P, Nilson-Ehle P: Treatment of hyperthyroidism: effect on hepatic lipase, LCAT and plasma lipoproteins. **Scand J Clin Lab Invest** 1984; 44:183-9.
80. Wartofsky L: Does replacement thyroxine therapy cause osteoporosis? **Advances in Endocrinol Metabolism** 1993; 4:157-75.
81. Wartofsky L: Levothyroxine therapy and osteoporosis. An end to the controversy? **Arch Intern Med** 1995; 155:1130-1.
82. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL: Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. **J Clin Endocrinol Metab** 1998; 83:3881-5.