

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI**

**HASHİMOTO TİROİDİTİ OLAN VAKALARDA
TİROİD HORMON DÜZEYLERİNİN
OSTEOPROTEGERİN/RANKL DENGESİ VE KEMİK
DÖNGÜSÜ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. CEYLA KONCA DEĞERTEKİN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. METİN ARSLAN**

**ANKARA
MAYIS 2013**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI**

**HASHİMOTO TİROİDİTİ OLAN VAKALARDA
TİROİD HORMON DÜZEYLERİNİN
OSTEOPROTEGERİN/RANKL DENGESİ VE KEMİK
DÖNGÜSÜ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. CEYLA KONCA DEĞERTEKİN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. METİN ARSLAN**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2012-66 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
MAYIS 2013**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarımda kıymetli rehberlik ve katkılarından dolayı çok değerli tez hocam Prof. Dr. Metin Arslan'a ve uzmanlık eğitimim boyunca destek ve katkılarını esirgemeyen Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı öğretim üyelerinden çok değerli hocalarım Prof. Dr. Nuri Çakır, Prof. Dr. Göksun Ayvaz, Prof. Dr. İlhan Yetkin, Prof. Dr. Ayhan Karakoç, Prof. Dr. Füsün Baloş Törüner, Doç. Dr. Müjde Aktürk ve Doç. Dr. Alev Altınova'ya;

Laboratuvar çalışmalarını yürüten Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hatice Paşaoğlu ve öğretim görevlisi Dr. Şehri Elbeğ'e;

Benden arkadaşlıklarını ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, başta Uzm. Dr. Özlem Turhan İyidir ve Uzm. Dr. Banu Aktaş Yılmaz olmak üzere, tüm yandal uzmanlık eğitimi alan çalışma arkadaşlarıma;

Karşılıksız sevgi ve destekleriyle beni bugüne getiren sevgili annem, babam ve kardeşime;

Sonsuz sevgi ve desteğiyle her an yanımda olan sevgili eşim ve biricik kızım Ece'ye;

teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Tablo ve Şekiller Dizini

Kabul ve Onay

Kısaltmalar

İçindekiler

1.	GİRİŞ	1
2.	GENEL BİLGİLER	3
2.1	Kemik Döngüsü ve Yeniden Yapılanma (Remodelling)	3
2.1.1	<i>Kemiğin Yapısı</i>	3
2.1.2	<i>Yeniden Yapılanma ve Evreler</i>	5
2.1.3	<i>Yeniden Yapılanmanın Mekanizması</i>	7
2.2	RANK/RANKL ve Osteoprotegerin Sistemi	8
2.2.1	<i>RANK ve RANKL</i>	8
2.2.2	<i>Osteoprotegerin</i>	10
2.2.3	<i>RANK/RANKL/OPG Sistemini Kontrol Eden Faktörler</i>	13
2.3	Kemik Döngüsü Göstergeleri	18
2.3.1	<i>Kemik Yıkım Göstergeleri</i>	19
2.3.2	<i>Kemik Yapım Göstergeleri</i>	20
2.4	Kemik Döngüsünün Bozulmasının Klinik Önemi	23
2.5	Tiroid Hormonlarının Kemik Döngüsü Üzerine Etkisi	25
2.6	Tiroid Otoimmünesinin Kemik Döngüsü Üzerine Etkisi	31
2.7	Çalışmanın Amacı	33
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1	Olgular	34
3.2	Biyokimyasal Ölçümler	35
3.3	Tiroid Ultrasonografisi	36
3.4	Çalışma Dizaynı	37
3.5	İstatistiksel Değerlendirme	37
4.	BULGULAR	39

4.1	Çalışma Grupları ve Demografik Özellikleri	39
4.2	Kemik Döngüsü Göstergelerinin Değerlendirilmesi	40
4.3	RANKL – OPG – IL-6 Düzeyleri	43
4.4	OPG ve RANKL Düzeyleri ile Diğer Çalışma Parametrelerinin İlişkisi	45
4.5	RANKL/OPG Oranını Etkileyen Faktörler	46
4.6	Kemik Döngüsünü Etkileyen Faktörler	46
5.	TARTIŞMA	52
6.	SONUÇLAR	67
7.	KAYNAKLAR	70
8.	TÜRKÇE ÖZET	80
9.	İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	82
10.	EKLER	84
11.	ÖZGEÇMİŞ	86

TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Kemik Yeniden Yapılanmasını Düzenleyen Sistemik ve Lokal Etkili Faktörler.....	16
Tablo 2. Kemik Döngüsünü Gösteren Biyokimyasal Belirteçler.....	18
Tablo 3. Premenopozal Bayanlarda Kemik Kaybının Sekonder Nedenleri	24
Tablo 4. Çalışmaya Dahil Edilen Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri.....	47
Tablo 5. Kemik Döngüsü Göstergelerinin Gruplara Göre Dağılımı.....	48
Tablo 6. RANKL, OPG ve IL-6 Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı...	49
Tablo 7. RANKL ve OPG Düzeylerinin Çalışma Parametreleri ile Korelasyonları.....	50
Tablo 8. RANKL/OPG Oranını Etkileyen Faktörler.....	51
Şekil 1. RANK/RANKL ve OPG'nin Kemik Hücreleri Üzerine Etkisi.....	8
Şekil 2. Osteoklastogenezde Rol Oynayan Önemli Sinyal Mekanizmaları.	10
Şekil 3. Tiroid Hormonlarının Kemik Döngüsüne Etkileri.....	17
Şekil 4. Kemik Yapım ve Yıkım Göstergeleri.....	22
Şekil 5. Tiroid Disfoksiyonunun Kemik Üzerine Etkileri.....	30
Şekil 6. Osteoblast/T-hücre Karşılıklı Konuşması.....	32
Şekil 7. Çalışma Dizaynı ve Amaç.....	37

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 22/05/2013

BAŞKAN

Doç. Dr. Müjde Aktürk

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji ve Metabolizma DB

ÜYE

Prof. Dr. Metin Arslan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji ve Metabolizma DB

ÜYE

Prof. Dr. Nuri Çakır

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji ve Metabolizma DB

KISALTMALAR

1,25 OH VitD	<i>1,25 dihidroksi vitamin D3</i>
25 OH VitD	<i>25 hidroksi vitamin D3</i>
ALP	<i>Alkalen fosfataz</i>
BMP	<i>Kemik morfojenik proteini</i>
BSAP	<i>Kemiğe özgü alkalen fosfataz</i>
CatK	<i>Katepsin K</i>
CTX	<i>Tip 1 kollajenin C-terminal telopeptidi</i>
D1	<i>Deiodinaz 1</i>
D2	<i>Deiodinaz 2</i>
D3	<i>Deiodinaz 3</i>
DPD	<i>Deoksipiridinolin</i>
DXA	<i>Dual X ray absorbtiyometri</i>
GH	<i>Büyüme hormonu</i>
ICTP	<i>Tip 1 kollajenin çapraz bağlı karboksiterminal telopeptidi</i>
IGF	<i>İnsülin benzeri büyüme faktörü</i>
IL-1	<i>İnterlökin-1</i>
IL-6	<i>İnterlökin-6</i>
KMY	<i>Kemik mineral yoğunluğu</i>
LT4	<i>Levotiroksin</i>
MMP	<i>Matriks metalloproteinaz</i>
mRNA	<i>Mesajcı RNA</i>
NF-κB	<i>Nükleer faktör kappa beta</i>
NTX	<i>Tip 1 kollajenin N-terminal telopeptidi</i>
OC	<i>Osteokalsin</i>
OCIF	<i>Osteoklastojenez inhibitör faktör</i>
OP	<i>Osteoporoz</i>
OPG	<i>Osteoprotegerin</i>
PDGF	<i>Platelet kaynaklı büyüme faktörü</i>
PGE2	<i>Prostaglandin E2</i>
PICP	<i>Tip 1 prokollajenin C-terminal propeptidi</i>

PINP	<i>Tip 1 prokollajenin N-terminal propeptidi</i>
PTH	<i>Parathormon</i>
PTHrP	<i>Parathormon ilişkili protein</i>
PYD	<i>Piridinolin</i>
RANK	<i>Reseptör aktivator nükleer kappa B</i>
RANKL	<i>Reseptör aktivator nükleer kappa B ligand</i>
rTSH	<i>Rekombinant tiroid stimulan hormon</i>
sRANKL	<i>Çözünür formdaki RANKL</i>
sT3	<i>Serbest triiyodotironin</i>
sT4	<i>Serbest tiroksin</i>
T3	<i>Triiyodotironin</i>
T4	<i>Tiroksin</i>
TGF-β	<i>Transforme edici büyüme faktörü beta</i>
TNF-α	<i>Tümör nekrozis faktör-alfa</i>
TRAcP	<i>Tartrat rezistan asit fosfataz</i>
TRAcP 5b	<i>Tartrat rezistan asit fosfataz izoform 5b</i>
TRAF	<i>Tümör nekrozis faktör reseptör ilişkili faktör</i>
TRα1	<i>Tiroid hormon reseptörü alfa 1</i>
TRβ1	<i>Tiroid hormon reseptörü beta 1</i>
TSH	<i>Tiroid stimulan hormon</i>
VKI	<i>Vücut kitle indeksi</i>

1. GİRİŞ

Normal kemik döngüsü birbirine sıkıca bağlı olan rezorpsiyon (osteoklastik aktivite) ve formasyon (osteoblastik aktivite) süreçlerinin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Kemik kaybı, bu iki yolağın arasındaki dengenin bozulması ile oluşmaktadır. Oldukça karmaşık bir mekanizmaya sahip olan kemik döngüsünde önemli rolü olduğu düşünülen bir sistem Osteoprotegerin/Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand yolağıdır. Osteoblastlar tarafından üretilen reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL), öncül ve olgun osteoklastların yüzeyinde bulunan kendine ait reseptörü olan reseptör aktivatör nükleer kappa B (RANK)'ye bağlanarak osteoklast oluşumunu uyarmak ve osteoklast apoptozunu inhibe etmek suretiyle kemik rezorpsiyonunu artırır¹. Bu konuda yapılan çalışmalar, RANK ve RANKL nakavt farelerde osteoklastların olmamasına bağlı olarak ağır osteopetrozis geliştiğini², RANKL'in farmakolojik olarak bloke edilmesinin ise postmenopozal osteoporozun tedavisinde belirgin fayda sağladığını bildirmektedir³. Osteoprotegerin (OPG) ise RANKL için yalancı reseptör görevi göstererek RANKL'in RANK'a bağlanmasını engeller ve bu yolla kemik rezorpsiyonunu inhibe eder⁴. OPG yoksun farelerde ciddi osteoporoz (OP) geliştiği gösterilmiştir⁵. Günümüzde, OPG/RANKL oranının kemik kitlesini belirleyen esas faktör olduğu düşünülmektedir. İnterlökin-6 (IL-6) ise osteoklastların farklılaşmasını sağlayan bir sitokindir ve etkisini OPG/RANKL sistemi üzerinden göstermektedir⁶.

Tiroid hormonları, kemik döngüsü üzerine önemli etkileri olan ajanlardır⁷. Hipotiroidide kemik döngüsünde yavaşlama ve artmış kırık riski söz konusudur⁸.

⁹. Hipotiroidideki bu kemik döngüsü değışikliklerinin hangi mekanizma üzerinden yürüdüğü net olarak bilinmemektedir. Hipotiroidi hastalarında OPG düzeylerinin yüksek olduğu ve tedavi sonrası OPG düzeylerinin normale döndüğü görülmüştür^{10, 11}. Bir osteoklast inhibitörü olan OPG'nin, hipotiroidi hastalarında azalmış olan kemik rezorpsiyonunda rol oynadığı düşünülmektedir.

Son yıllarda otoimmün hastalıkların da kemik döngüsü üzerine etkisi olduğuna dair çalışmalar bildirilmektedir¹². Bu çalışmalarda, osteoklastların kemiğin immün hücreleri olduğu ve çeşitli sitokinleri üretme ve bunlara yanıt verme becerisine sahip olduğu belirtilmektedir¹³. Otoimmün hastalıklarda görülen kemik kaybının, artmış IL-6, interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi sitokinler ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir¹². Hipotiroidinin en sık sebebi bir otoimmün tiroid hastalığı olan Hashimoto tiroiditidir. Literatürde, Hashimoto hastalığındaki tiroid otoimmünitesinin kemik üzerine olan etkilerini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, Hashimoto hastalarında hipotiroidinin ve tiroid otoimmünitesinin kemik döngüsünü nasıl etkilediğini ve bunun yanında kemik döngüsü göstergelerinin OPG, RANKL ve IL-6 düzeyleri ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kemik Döngüsü ve Yeniden Yapılanma (Remodelling)

2.1.1 Kemiğin Yapısı

Kemik, yaşam boyu sürekli değişim gösteren dinamik bir dokudur. Temel fonksiyonları, vücut için mekanik destek sağlamak, beyin ve spinal kord gibi önemli organları korumak, hematopoietik ve immün sistem fonksiyonlarında görev alan hücreleri barındırmak ve başta kalsiyum olmak üzere birçok mineral için bir depo görevi görerek metabolik dengeyi sağlamaktır¹⁴. Kemik, hücreler, protein matriks ve mineraller tarafından oluşturulmuş bir yapıdır. Kemik dokusunun 2/3'ünü inorganik komponent olan mineraller oluşturur. Bu minerallerin çoğu hidroksiapatit kristalleri formunda iken, az bir kısmı ise amorf kalsiyum fosfat formunda bulunmaktadır. Protein matriksin %90-95'ini tip 1 kollajen, çok az bir kısmını da proteoglikanlar, lipidler, gama-karboksiglutamik asid içeren asidik proteinler, osteonektin, osteopontin ve büyüme faktörleri oluşturmaktadır¹⁴. Kemik dokusunun fonksiyonları ise osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler olmak üzere üç temel hücre grubu tarafından gerçekleştirilmektedir:

1) *Osteoblastlar*: Kemik formasyonu ve mineralizasyonundan sorumlu olan hücrelerdir. Kemik iliğinde bulunan mezenkimal kök hücrelerden köken alırlar. Bu hücreler, osteoblastlara doğru farklılaşma gösterdikçe parathormon (PTH) ve vitamin D gibi reseptör, alkalen fosfataz (ALP) gibi enzim, tip 1 kollajen, osteokalsin (OC), osteopontin gibi kemik protein matriks genlerini eksprese etme özelliği kazanırlar. Farklılaşan osteoblastlar kemik yüzeyine doğru

hareket eder ve burada kemik matriksi (osteoid) salgılamak üzere katmanlar oluştururlar. Osteoid, tip 1 kollajen ve nonkollajen proteinlerin (osteopontin, kemik siyaloprotein II, osteonektin, OC ve proteoglikanlar) salgılanması ile oluşur. Osteoid oluşumunu takiben osteoblastlar mineralizasyonu uyarır ve kollajen katmanlar arasında hidroksiapatit kristalleri birikmeye başlar. Mineralizasyonun gerçekleşebilmesi için yeterli miktarda kalsiyum, fosfor ve aktif osteoblastlar tarafından salgılanan alkalen fosfataz gereklidir^{14, 15}. Osteoblastlar aynı zamanda, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), temel fibroblast büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) ve kemik morfojenik proteini (BMP) gibi bir grup büyüme faktörü de üretir. Bu büyüme faktörleri, osteoblastlar üzerinde bulunan reseptörleri aracılığı ile etki göstererek osteoblastik aktiviteyi otokrin ve parakrin şekilde kontrol ederler. Osteoblastlar üzerinde ayrıca PTH, parathormon ilişkili protein (PTHrP), tiroid hormonu, büyüme hormonu (GH), vitamin D, insülin, östrojen-androjen, progesteron ve prolaktin reseptörleri de bulunmaktadır¹⁶. Osteoblastlar zaman içinde ya trabeküler kemik yüzeyinde inaktif yüzey hücreleri haline gelirler, ya kortikal kemik içine gömülerek osteositleri oluştururlar, ya da apoptoza giderler¹⁴.

2) *Osteositler*: Osteositler, kemik matriksi ürettikçe içine gömülen ve kemik yapım fonksiyonunu kaybetmiş olan olgun osteoblastlardır. Osteosite dönen hücrelerin protein sentez kapasitesi azalır. Bu hücreler, birbirleriyle ve çevreyle iletişimi sağlamak üzere uzantılar geliştirirler. Bu yolla haberleşen osteositlerin rolleri tam olarak anlaşılamamış olsa da mekanik sensörler ve

mineral giriş-çıkışının düzenleyicileri olarak görev yaparak, kemik yeniden yapılanmasını düzenledikleri düşünülmektedir¹⁷.

3) *Osteoklastlar*: Osteoklastlar, monosit-makrofaj serisinden köken alan çok nükleuslu dev hücrelerdir. Kemik dokusunun rezorpsiyonundan sorumludurlar. Osteoklastlar, tartrat-rezistan asit fosfataz (TRAcP), kollajenaz ve katepsin-K (CatK) içeren lizozomal enzimlerden zengindir ve bu enzimler aracılığı ile kemiği asidifikasyon ve proteoliz yoluyla rezorbe ederler. Matriks rezorpsiyonu esnasında ilk basamak hidroksiapatit kristallerinin kollajenden ayrılmasıdır. Kalan kollajen lifleri, katepsinler veya aktif kollajenazlar yoluyla parçalanırlar. Osteoklastların fonksiyonları hem lokal etki gösteren sitokinler hem de sistemik hormonlar tarafından kontrol edilmektedir. Osteoklastların üzerinde kalsitonin, androjen, tiroid hormonu, insülin, PTH, IGF-1, IL-1, koloni uyarıcı faktör-1 ve PDGF reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir¹⁶.

2.1.2 Yeniden Yapılanma ve Evreleri

Kemikte hayat boyu devam eden dengeli bir yapım-yıkım süreci söz konusudur. Birbiriyle koordine bir şekilde işleyen bu kemik yapım ve yıkımı “kemiğin yeniden yapılanması (remodelling)” olarak adlandırılmaktadır. Yeniden yapılanmada, osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki karşılıklı konuşma sayesinde, kemik yıkımını kemik yapımı takip eder. Böylece, mikrohasar görmüş kemiklerin onarılması ve kemiğin kendi kendini tamir etmesi sağlanmış olur. Kemiğin yeniden yapılanması, kemik kuvvetinin korunması kadar serum kalsiyum düzeylerinin dengelenmesi için de gereklidir¹⁵.

Çocuklukta ve adolesan dönemde bu yeniden yapılanma oldukça yoğundur ve lineer büyümeyi sağlamak üzere kemik yapımı, kemik yıkımına göre ağır basmaktadır. Erişkin hayatta zirve kemik kitlesine ulaşıldıktan sonra kemik rezorbe eden osteoklastların net aktivitesi kemik yapan osteoblastların net aktivitesine eşit hale gelir. Bu denge, kişinin hayatının büyük bölümü boyunca kemik kitlesinin korunmasını sağlar. İleri yaşlarda ve menopoz sonrası dönemde bu denge kemik kaybına neden olacak şekilde rezorpsiyon lehine bozulmaktadır¹⁷.

Yeniden yapılanmada birbirini takip eden 4 faz bulunmaktadır:

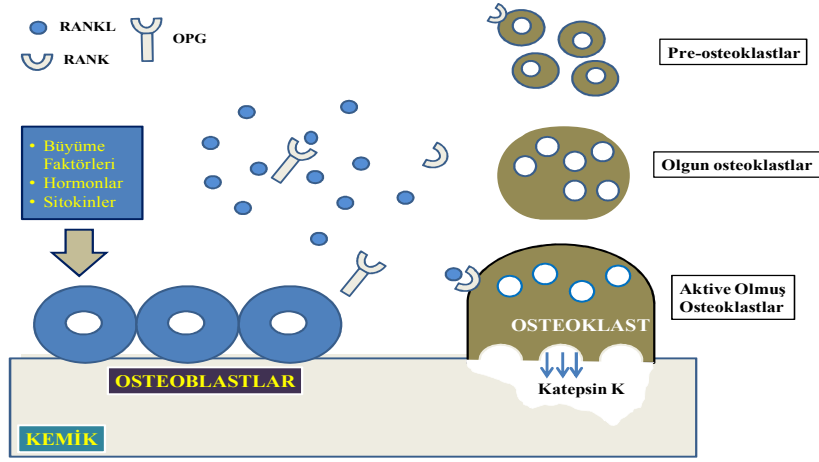
- 1- “Aktivasyon”: Mikrofraktürlerin, mekanik kuvvet değişikliklerinin, IGF-1, TNF- α , PTH ve IL-6 gibi kemik mikroçevresince salgılanan bazı faktörlerin etkisi ile aktivasyon fazı başlar. Bu fazda, kemik yüzeyindeki osteoblastların salgıladıkları bazı sitokinlerin etkisi ile preosteoklastların osteoklastlara farklılaşması uyarılır¹⁸.
- 2- “Rezorpsiyon”: Kısmen farklılaşmış mononükleer preosteoklastların kemik yüzeyine göç ederek çok çekirdekli osteoklastları oluşturmasıyla başlar. Olgun osteoklastlar, kemik matriksi asidifiye ederek inorganik komponentin ayrılmasını sağlar. Lizozomal enzimler ile de organik komponent ayrıştırılır¹⁸.
- 3- “Reversal”: Osteoklastik rezorpsiyon tamamlandıktan sonra kemik yüzeyinde mononükleer hücreler görülür. Bu hücreler hem kemik yüzeyini osteoblastlara hazırlar, hem de osteoblast farklılaşması ve göçünü uyaran faktörleri salgılar. Bu dönemin sonunda osteoklastlar apoptoza uğrar^{16, 18}.

4- “Formasyon”: Osteoblastlar rezorbe olmuş olan kemiğin yerini dolduracak şekilde yeni kemik üretimine başlar. Bu fazı, bir sonraki yeniden yapılanma döngüsüne kadar uzun bir dinlenme dönemi izler¹⁶.

2.1.3 Yeniden Yapılanmanın Mekanizması

Yeniden yapılanma döngüsünün osteoblast hücre serisi tarafından başlatıldığı düşünülmektedir. Osteoblastlar, çeşitli faktörler aracılığıyla osteoklastların aktivasyonunda görev alırlar¹⁹. Osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki bu koordineli çalışmayı sağlayan faktörler yakın zamana kadar net olarak bilinmemekteydi. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu etkileşimi düzenleyen faktörün osteoblast progenitörlerinin ve stromal fibroblastların yüzeyinde bulunan “RANKL” olduğuna işaret etmektedir¹⁹. Yeniden yapılanmanın aktivasyon fazında kemik yüzeyinde bulunan osteoblastların yüzey RANKL ekspresyonu artar¹⁸. RANKL, osteoklast progenitörlerinin üzerinde bulunan RANK reseptörlerine bağlanarak osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu uyarır, apoptozu baskılayarak osteoklastların yaşam süresini uzatır. RANKL’ın bu etkileri ise yine osteoblast serisi hücreler tarafından üretilen “OPG” tarafından bloke edilir²⁰. OPG, RANKL’ın RANK’a bağlanmasını önleyerek RANKL için antagonistik etki gösteren bir tuzak reseptör görevi görür (Şekil 1). Bu mekanizmanın kemik döngüsünü kontrol eden en önemli mekanizma olduğu ve OPG/RANKL oranının kemik kitlesinin esas belirleyicisi olduğu düşünülmektedir²¹.

Şekil 1. RANK/RANKL ve OPG'nin Kemik Hücreleri Üzerine Etkisi



Osteotropik özellikleri olan çeşitli büyüme faktörleri, hormonlar ve sitokinler, osteoblastlar üzerindeki reseptörlerine bağlanarak RANKL üretimini uyarır. RANKL, hem osteoklast prekürsörleri hem de olgun osteoklastlar üzerinde bulunan reseptörü RANK'a bağlanarak osteoklast pregenitörlerinin füzyonunu ve farklılaşmasını uyarırken olgun osteoklastların da rezorbtif aktivitesini artırır. RANKL, OPG tarafından bağlandığında ise osteoklast oluşumu, aktivasyonu ve yaşam süresi azalırken rezorbtif aktivite baskılanır.

2.2 RANK/RANKL ve Osteoprotegerin Sistemi

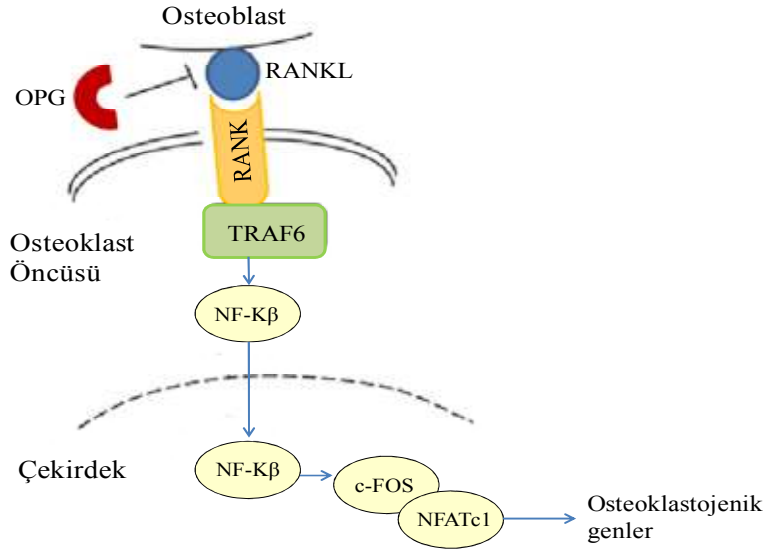
2.2.1 RANK ve RANKL

Kemik rezorpsiyonunun anahtar mediyatörü olan RANKL, OPG için bir ligand aranırken keşfedilmiştir. RANKL, 18 üyesi bulunan TNF süperailisinin 11 nolu üyesidir²². Membrana bağlı ve çözünür iki formdan oluşmuş 317 amino asitlik bir peptiddir. En sık görülen formu, hücreye bağlı olan formu olup proteazlar ile bu bağ koparılarak çözünür forma geçiş gösterebilir²¹. RANKL'ın lenf nodları, kemik, dalak, timus, peyer plakları, barsaklar, beyin, kalp, deri, iskelet kası, böbrek, karaciğer, akciğer ve meme dokusu gibi pek çok yerde eksprese edildiği mesajcı RNA (mRNA) çalışmaları ile gösterilmiştir^{22, 23}. Kemikte ise RANKL, preosteoblastlar ve olgun osteoblastlar tarafından eksprese

edilmektedir¹. RANKL, öncül ve olgun osteoklastlar ve uyarılmış T ve dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan kendine ait reseptörü RANK'a bağlanarak bu hücreleri uyarır. 32 üyesi bulunan TNF reseptör süper ailesinin 11A nolu üyesi olan ve bir membran proteini olan RANK'ın, diğer TNF reseptörleri gibi kendiliğinden protein kinazları aktive etme yeteneği yoktur. Bu yüzden, RANKL bağlandıktan sonra RANK'ın sitoplazmik kısmına tümör nekrozis faktör reseptör ilişkili faktörler (TRAF) bağlanır ve hücre içi sinyal yollarını aktive eder. TRAF'lar içinde osteoklast gelişimi açısından en önemli olanı TRAF6'dır. Yapılan çalışmalar, sadece TRAF6 nakavt farelerde osteopetrosis geliştiğini göstermiştir²¹. RANK'ın RANKL tarafından uyarılması ile dördü direkt olarak osteoklastogeneze [Nükleer faktör kappa beta (NF-κB) inhibitörü/NF-κB, c-jun aminoterminal kinaz/aktivatör protein-1, c-myc ve kalsinörin/uyarılmış T hücrelerinin nükleer faktörü (NFATc1)], diğer üçü ise osteoklast aktivasyonuna (src ve MKK6/p38/MITF) ve canlılığını sürdürmesine [src ve hücre dışı sinyal-düzenleyici kinaz (ERK)] aracılık eden en az yedi hücre içi sinyal yolağı uyarılır²¹ (Şekil 2). Birçok deneysel hayvan modeli çalışması, RANKL/RANK yolağının uyarılmasının, kemik kaybıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Aşırı RANKL ekspresyonu gösteren fare modelinde kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma, kemik rezorbsiyonunda artma, kortikal porozitede ve kemik kırılabilirliğinde artma olduğu bildirilmiştir²⁴. Çözünür formdaki RANKL (sRANKL) verilen farelerde ise osteoklast oluşumu ve aktivasyonunda artış ile bağlantılı olarak OP ve hiperkalsemi görülmüştür²⁵. Bir diğer çalışmada ise

RANKL nakavt farelerin osteoklastlarının neredeyse tamamen yok olduğu ve ciddi osteopetrosis geliştiği bildirilmiştir².

Şekil 2. Osteoklastogeneze rol oynayan önemli sinyal mekanizmaları



Osteoblastlar tarafından üretilen RANKL, osteoklastların ve osteoklast prekürsörlerinin yüzeyindeki RANK'a bağlanır ve adaptör bir protein olan TRAF-6 yoluyla NF-κB'nin aktive olmasını ve çekirdek içine girmesini sağlar. Hücre çekirdeği içinde NF-κB, c-Fos ekspresyonunu artırır ve c-Fos, NFATc1 ile etkileşime girerek osteoklastojenik genlerin transkripsiyonunu uyarır. OPG ise RANKL'a bağlanarak bu yolağın işlemlerini engeller.

NFATc1 Aktive olmuş T hücrelerinin nükleer faktörü, sitoplazmik 1, *NF-κB* Nükleer faktör kappa beta, *OPG* Osteoprotegerin, *RANK* Reseptör aktivatör nükleer kappa B, *RANKL* Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand, *TRAF6* Tümör nekrozis faktör reseptör ilişkili faktör 6

2.2.2 Osteoprotegerin

Osteoklastogenezi inhibe eden bir faktör olarak keşfedilen ve ilk tanımlandığı dönemde “osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF)” olarak da isimlendirilen OPG, TNF reseptör süper ailesinin 11B nolu üyesidir²³. Başlangıçta, 401 amino asit olarak sentezlenen bir polipeptiddir. 21 amino asitlik propeptid kısmı ayrıldıktan sonra 380 amino asitlik olgun protein oluşur. Hücre

dışına 60 kDa'luk monomerik ve 120 kDa'luk disülfit bağı içeren homodimerik, çözünür bir glikoprotein olarak salgılanır. OPG'nin, erişkin akciğeri, kalp, böbrek, karaciğer, dalak, timus, prostat, over, ince barsak, tiroid, lenf nodları, trakea, adrenal bez, testis ve kemik iliğinde eksprese edildiği gösterilmiştir²³. Hücre perspektifinden bakıldığında ise kemik iliği stromal hücrelerinin, fibroblastların, endotel hücrelerinin, lenfoid ve düz kas hücrelerinin OPG mRNA eksprese ettiği bildirilmiştir²².

OPG, RANKL'a bağlanarak bir decoy (tuzak) reseptör gibi fonksiyon görür ve RANKL'ın RANK'a bağlanmasını engeller. Böylelikle, RANKL'ın osteoklastlar üzerindeki etkilerini inhibe ederek osteoklastogenezi ve osteoklast aktivitesini baskılar¹. Çok sayıda hayvan çalışmasında, OPG'nin kemik üzerinde rezorpsiyonu azaltıcı yönde etkisi olduğu gösterilmiştir. Örneğin, OPG nakavt farelerde ciddi OP ve erken yaşta ortaya çıkan fragilite kırıkları görülmüş, OPG'nin sadece tek alelinde kayıp olan farelerde bile osteopeni izlenmiştir⁵. OPG yoksun farelerde femur diafizinin biyomekanik kuvvetinde % 50'ye varan kayıp olduğu görülmüştür²⁶. Farelere IL-1 β , TNF- α , PTH, PTHrP ve 1,25 OH VitD gibi kemik rezorpsiyonunu arttırıcı etkileri olan ajanların verilmesiyle osteoklast sayılarında artış ve hiperkalsemi gelişirken bu farelere OPG verilmesiyle hiperkalseminin önlendiği ve osteoklast sayılarının normale döndüğü görülmüştür²⁷. PTHrP yoluyla oluşturulan bir fare kemik rezorpsiyon modelinde, RANKL'ın OPG ile inhibe edilmesi sonucu kemik rezorpsiyonunda ve hiperkalsemide azalma olduğu izlenmiştir²³. Ratlarda kemik yüzeyine uygulanan gerilme kuvvetinin, OPG mRNA sentezini arttırdığı ve bu ratlarda kemik

yüzeyindeki osteoklastların kaybolduğu tespit edilmiştir²⁸. OPG'nin aşırı arttığı durumlarda ise tam tersine aşırı bir kemik yapımı olduğu görülmüştür. Aşırı OPG ekspresyonu gösteren transgenik fareler ve OPG tedavisi verilen Sprague Dawley ratlarda ciddi osteopetroz izlenmiştir^{4, 29}. Hücre kültürü çalışmalarında malign tümörlere sekonder gelişmiş osteolitik lezyonlarda RANKL ekspresyonunun, osteoblastik lezyonlarda ise OPG ekspresyonunun arttığı izlenmiştir^{30, 31}. Osteoblastlar tarafından üretilen OPG'nin ekspresyonunun, osteoblastlarda kemik formasyonunu düzenleyen Wnt/ β -katenin sinyal mekanizması tarafından kontrol edildiği saptanmıştır³². β -katenin'in ablasyonunun farelerde kemik rezorbsiyonunu arttırdığı izlenmiş³³, bir başka çalışmada ise β -katenin-nakavt farelerde osteoblastların RANKL ekspresyonunun arttığı, OPG ekspresyonunun ise azaldığı görülmüştür³⁴.

Klinik pratikteki ilk gözlemler ise vaka bildirimleri şeklinde olmuştur. Uzun kemiklerde deformiteler, kifoz ve artmış kemik döngüsü ile karakterize, otozomal resesif geçişli bir kemik hastalığı olan idiyopatik hipofosfatazyada, OPG'nin üçüncü eksonunda inaktive edici bir delesyon saptanmıştır³⁵. Otozomal resesif geçişli iki juvenil Paget hastasında ise OPG'nin 100 kilobazlık kısmında homozigot bir delesyon olduğu görülmüştür. Bu hastalarda kemik yıkımının artması, osteopeni ve kırıklar bulunması OPG'nin insanlarda da kemik rezorbsiyonunu azaltıcı rolü olduğunu düşündürmektedir³⁶.

Bütün bu prelinik ve klinik çalışmaların sonuçlarından yola çıkılarak RANKL/OPG sistemi üzerinden antiresorptif etkili tedavi alternatifleri geliştirilmiştir. RANKL'a karşı "denosumab" isimli bir monoklonal antikor, kırık

için yüksek risk altında olan postmenopozal bayanlar ve maligniteye bağlı kemik metastazı olan veya tedaviye bağlı kırık riski yüksek olan kişilerde FDA (Amerikan Federal İlaç Dairesi) onayı almıştır³⁷. Postmenopozal kadınlara tek doz rekombinant OPG verilmesinin ise kemik yıkımını azalttığı bildirilmiştir ancak bu ajan nispeten kısa olan yarılanma ömrü nedeniyle daha çok klinikte değil deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır³⁸. Rekombinant OPG'nin antirezorbtif etkisi 45 güne kadar devam ederken denosumab'ın etkisinin 6 aydan daha uzun sürdüğü görülmüştür³⁹.

2.2.3 RANK/RANKL/OPG Sistemini Kontrol Eden Faktörler

RANKL/OPG dengesi, mekanik kuvvet değişimleri, mikrofraktür gelişimi gibi durumlar ve sistemik/lokal bazı faktörlerin kontrolü altındadır. Başlıca sistemik faktörler PTH, kalsitriol, GH, glukokortikoidler, tiroid hormonları ve seks hormonları iken lokal faktörler IGF, prostaglandinler, TGF- β , BMP ve bazı sitokinlerdir (Tablo 1).

Parathormonun RANKL'ı uyardığı ve RANKL/OPG dengesinin hiperparatiroidideki kemik kaybında rol oynadığı düşünülmektedir. Primer hiperparatiroidisi olan vakaların 2 yıl izlendiği bir çalışmada, başlangıç RANKL düzeylerinin yüksek olduğu ve bu hastaların 2 yıllık takibinin sonunda RANKL ve IL-6 düzeylerinin en yüksek olduğu grupta femur kemik kaybı riskinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür⁴⁰. Kalsitriolün RANKL/OPG dengesine ne yönde etki ettiği ise tartışmalıdır. Hücre kültürü çalışmalarında 1,25 OH VitD'nin RANKL genini aktive ettiği⁴¹ ve OPG mRNA düzeylerinde de artışa neden olduğu izlenmiştir⁴². Bir başka çalışmada ise tam tersine, insan periodontal ligament

hücrelerinin vitamin D ile inkübasyonunun OPG mRNA ekspresyonunda azalmaya, RANKL mRNA'sında artmaya, OPG/RANKL oranında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir⁴³.

GH ve IGF, hem kemik formasyonu hem de rezorpsiyonu üzerine olan etkileriyle erişkin kemik kitlesinin önemli belirleyicilerindendir. İnsan osteoblast benzeri hücelere GH verilmesi ile OPG salgısının ve OPG mRNA ekspresyonunun konsantrasyona bağlı olarak artış gösterdiği, GH eksikliği olan vakalarda GH tedavisi verilmesinin yine OPG gen ekspresyonunda ve serum OPG düzeylerinde artışa neden olduğu izlenmiştir^{44, 45}. Hem kemik yapımı hem de yıkımı yönünde etkisi olan IGF-1'in ise hücre kültüründe RANKL mRNA ekspresyonunda artışa, OPG mRNA ekspresyonunda ise baskılanmaya neden olduğunun gözlemlenmiş olması, rezorpsiyon yönündeki etkisinin OPG/RANKL üzerinden gerçekleştiğini düşündürmektedir⁴⁶.

Glukokortikoide bağlı OP'de osteoklastogenezin uyarılmasının OPG inhibisyonuna ve eş zamanlı RANKL stimülasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir. Nitekim, osteoblast serisi hücrelerde deksametazona yanıt olarak OPG üretiminde azalma, RANKL'da ise artış olduğu görülmüştür⁴⁷. Böbrek hastalığı veya kardiyak transplantasyon nedeniyle steroid kullanan kişilerde ise serum OPG düzeylerinin düşük olduğu^{48, 49} ve kardiyak transplantasyonu takip eden 6 ay içerisinde lomber bölgedeki kemik yoğunluğu değişiminin % 67'sinin sadece serum OPG düzeyiyle açıklanabileceği bildirilmiştir⁴⁹.

Kemik gelişimi için oldukça önemli olan östrojen ve androjenlerin RANKL/OPG sistemi üzerine in vivo etkileri konusundaki çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Östrojenlerin, osteoklast progenitörlerinin RANKL'a olan yanıtını azalttığı²⁰ ve osteoblastlarda OPG üretimini arttırdığı bildirilmiştir⁵⁰.⁵¹ Buna karşılık, gonadotropin salgılatıcı hormon analogu verilen endometriozisli bayanlarda, düşük östrojen düzeylerine OPG düzeylerinde artışın eşlik ettiği görülmüş ve bunun kompanseuar bir durum olduğu düşünülmüştür⁵². Postmenopozal bayanlarda hormon replasman tedavisi, genç bayanlarda ise oral kontraseptif tedavi ile OPG/RANKL oranının artmış olduğu bildirilmiştir^{53, 54}. Bu farklı sonuçların, farklı popülasyonların ve farklı tedavi tiplerinin etkilerinin değerlendirilmiş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Prostaglandin E2 (PGE2), IL-1 ve TNF- α , RANKL sistemini etkileyen en önemli inflamatuvar sitokinlerdir. Bu sitokinler, RANKL'ı arttırıcı yönde etki göstermektedirler²³. IL-1 ve TNF- α 'nın etkilerinin birçoğunun T-hücreler /makrofajlar ve osteoblastlar tarafından salgılanan IL-6 sentezinin uyarılmasıyla gerçekleştiği, özellikle osteoblastlar tarafından salgılanan IL-6'nın osteoklastları uyararak kemik kaybında rol oynadığı düşünülmektedir⁵⁵. IL-6'nın osteoklast/osteoblast karşılıklı konuşmasında önemli rolü olan gp130-STAT3 yolağı üzerinden nihai olarak RANKL'ı uyardığı yönünde veri bulunmaktadır⁵⁶.⁵⁷ IL-6'nın ayrıca indirekt olarak siklooksijenaz 2 ve PGE2'yi arttırarak RANKL'ı ve dolayısıyla osteoklastogenezi uyardığı bildirilmiştir⁵⁵. Kemik kitlesinin önemli bir belirleyicisi olan östrojenler, IL-1, IL-6, TNF- α ve RANKL'ın üretimini baskımlarken OPG'nin sekresyonunu arttırır¹⁸. Postmenopozal

OP’de azalan östrojen düzeylerinin ise TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeylerinde artışa neden olduğu ve yüksek IL-6 düzeylerinin kırık riski açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir⁵⁸.

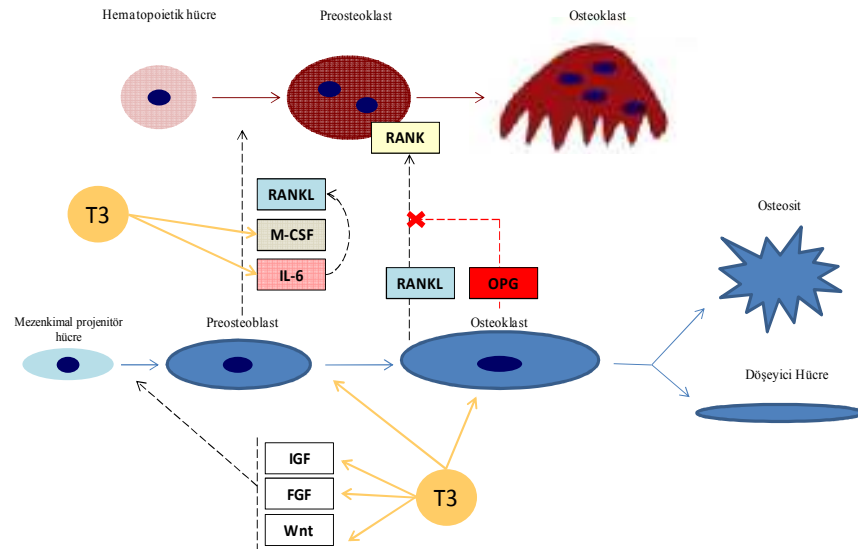
Tablo 1. Kemik Yeniden Yapılanmasını Düzenleyen Sistemik ve Lokal Etkili Faktörler

Uyarıcı etki	
Sistemik	Lokal
Parathormon	İnterlökin -1
1,25-dihidroksi vitamin D	Tümör nekrozis faktör
Parathormon ilişkili protein	İnsülin benzeri büyüme faktörü
Büyüme hormonu	İnterlökin-6
Tiroid hormonu	RANKL
	Prostaglandinler
	Makrofaj koloni uyarıcı faktör
Baskılayıcı etki	
Sistemik	Lokal
Östrojenler	Osteoprotegerin
Androjenler	Mekanik yüklenme
Progesteron	Interferon gamma
Kalsitonin	İnterlökin-4,10,13 ve 18
	Transforme edici büyüme faktörü beta

Çalışmamızın esas konusu olan tiroid hormonlarının rezorbtif etkilerinin de IL-6, prostaglandinler ve RANKL üzerinden olduğu düşünülmektedir⁵⁹. Nitekim, triiyodotironinin (T3), osteoblast hücre kültüründe RANKL mRNA ekspresyonunu⁶⁰ ve IL-6, IL-8, PGE2 gibi osteoklastogenezde rolü olan diğer sitokinleri uyardığı bildirilmiştir^{61, 62} (Şekil 3). Literatürde, tiroid hormon düzeylerinin RANKL/OPG sistemi üzerine etkilerini değerlendiren çok az sayıda

çalışma bulunmaktadır. Hem klinik hem de subklinik hipotiroidide, OPG düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğu ve OPG düzeylerinin levotiroksin (LT4) tedavisi sonrası normale döndüğü bildirilmiştir^{10, 11}. Rekombinant tiroid stimulan hormon (rTSH) ile oluşturulan kısa süreli hipotiroidide ise OPG düzeylerinin arttığı, kemik yapım ve yıkım göstergelerinin azaldığı gösterilmiştir⁶³. Bir diğer çalışmada, tiroid foliküler hücrelerinde OPG mRNA'sının ve protein üretiminin tiroid stimulan hormon (TSH) ile uyarılabildiği bildirilmiştir⁶⁴. Tiroid disfonksiyonunun kemik döngüsü üzerine olan etkileri daha detaylı olarak ilerleyen sayfalarda tartışılacaktır.

Şekil 3. Tiroid Hormonlarının Kemik Döngüsüne Etkileri



Tiroid hormonlarının osteoblast/osteoklast çoğalması ve farklılaşmasında rol alan anahtar yollar üzerinde düzenleyici rolü bulunmaktadır. T3'ün IGF-1'in ekspresyonu ve FGF reseptörünün ekspresyonu ve aktivitesini artırarak MAPK sinyal yolağı üzerinden osteoblast farklılaşmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. T3 ayrıca IL-6, IL-8, M-CSF ve RANKL ekspresyonlarını uyararak da osteoklastik farklılaşmayı düzenlemektedir.

FGF Fibroblast büyüme faktörü, *IGF* İnsülin benzeri büyüme faktörü, *IL-6* İnterlökin-6, *OPG* Osteoprotegerin, *RANK* Reseptör aktivatör nükleer kappa B, *RANKL* Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand

2.3 Kemik Döngüsü Göstergeleri

Kemik döngüsünü yansıtan biyokimyasal göstergelere olan ilgi, kırık riskinin ve tedavi başarısının değerlendirilmesindeki klinik potansiyelleri nedeniyle gittikçe artmaktadır. Yapılan çalışmalar, bu biyokimyasal göstergelerin kemik kaybıyla paralellik gösterdiğine ve kırık açısından yüksek risk altında olan kişilerin belirlenmesinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir⁶⁵⁻⁷⁰.

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri, kemik yapım ve kemik yıkım göstergeleri olarak iki grup altında toplanabilir (Tablo 2).

Tablo 2. Kemik Döngüsünü Gösteren Biyokimyasal Belirteçler

Kemik Yapım Göstergeleri		Numune
PICP	Tip 1 prokollajenin C-terminal propeptidi	Kan
PINP	Tip 1 prokollajenin N-terminal propeptidi	Kan
OC	Osteokalsin	Kan / İdrar
ALP	Alkalen fosfataz (total)	Kan
BALP	Kemiğe özgü alkalen fosfataz	Kan
Kemik Yıkım Göstergeleri		Numune
PYD	Piridinolin	İdrar
DPD	Deoksipiridinolin	İdrar
NTX	Tip 1 kollajenin N-terminal telopeptidi	Kan / İdrar
CTX	Tip 1 kollajenin C-terminal telopeptidi	Kan / İdrar
ICTP/ CTX-MMP	Tip 1 kollajenin çapraz bağlı karboksiterminal telopeptidi/ Matriks metalloproteinazlar tarafından açığa çıkartılan çapraz bağlı C-terminal telopeptidi	Kan
TRAcP	Tartrat rezistan asit fosfataz	Kan
Cat-K	Katepsin-K	Kan

2.3.1 Kemik Yıkım Göstergeleri

Kemik yıkımının göstergesi olarak en sık kullanılan belirteçler, tip 1 kollajenin yıkımı esnasında ortaya çıkan peptid parçaları ve osteoklastlara özgü enzimlerin ölçümüdür. Kollajenöz kemik yıkım göstergeleri idrarda ve kanda, enzimler ise sadece kanda ölçülebilir⁷¹.

➤ Kollajenöz Kemik Yıkım Göstergeleri:

- Tip 1 kollajen telopeptidleri [Tip 1 kollajenin N-terminal telopeptidi (NTX), tip 1 kollajenin C-terminal telopeptidi (CTX), tip 1 kollajenin çapraz bağlı karboksiterminal telopeptidi (ICTP)]: Bu peptidler tip 1 kollajenin çapraz bağlarının bağlandığı bölgelerdir. CTX, C-terminalinden, NTX ise N-terminalinden ayrılan 8 aminoasitlik fragmanlardır. Osteoklastlar tarafından salgılanan CatK tarafından ortaya çıkarılırlar ve rezorbtif aktivitenin iyi birer göstergesidirler. ICTP ise CTX komşuluğunda olup matriks metalloproteinazların (MMP) aktivitesi sonucu serbestleştirilir. Farklı tip kollajenlerin ICTP'nin ayrıldığı bölümleri benzerlik gösterdiğinden ICTP ölçümünün kemiğe özgünlüğü düşüktür⁷².
- Piridinolin (PYD) ve deokspiridinolin (DPD) çapraz bağları: Tip 1 kollajenin komşu polipeptidlerindeki lizin ve hidrosilizinler arasında aldehit bağları oluşturarak çapraz bağlar oluşturulmasında görevlidir⁷².

➤ Osteoklastik Enzimler

Kemik rezorbsiyonundan ziyade osteoklast sayısının göstergesi oldukları düşünülmektedir⁷¹.

- Tartrat-rezistan asit fosfataz (TRAcP): Olgun osteoklastlar, aktive edilmiş makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından üretilen ve fosfataz aktivitesi olan bir glikoproteindir. Proteazlar tarafından parçalanarak 5a ve 5b olmak üzere iki izoforma dönüştürülür. TRAcP 5b osteoklast, TRAcP 5a ise kan hücreleri başta olmak üzere diğer hücre kaynaklıdır⁷³.
- Katepsin-K (CatK): Olgun osteoklastlar tarafından salgılanır ve kollajenin osteoklastlar tarafından degradasyonunda önemli rol oynar⁷².

2.3.2 Kemik Yapım Göstergeleri

Bu grupta, osteoblastların enzimatik aktivitesinin göstergesi (kemiğe spesifik alkalin fosfataz), kemik proteini (OC) ve kemik formasyonu esnasında ortaya çıkan prokollajen parçaları (tip 1 prokollajenin C-terminal ve N-terminal propeptidleri) bulunur.

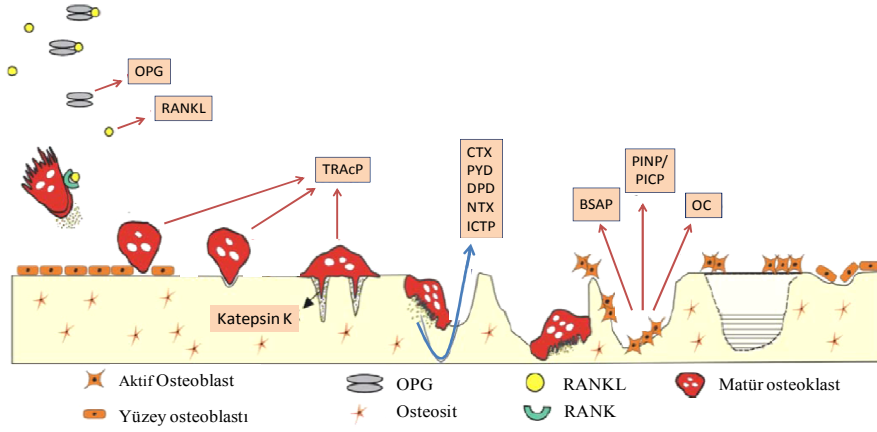
- Kemiğe özgü alkalin fosfataz (BSAP): ALP, kemik, karaciğer, barsak, böbrek ve plasenta gibi pek çok organ ve dokudan kaynak alan bir enzimdir. ALP'nin bu dokularda aktivite gösteren farklı izoenzimleri bulunmaktadır. Serumdaki ALP'nin esas kaynağı karaciğer ve kemiktir. ALP'nin kemik izoenzimi olan BSAP, osteoblastların yüzeyinde yer alır ve düzeyi osteoblastik aktivite ile doğru orantılıdır⁷¹. Fonksiyonu tam olarak bilinmese de kemik yapımının mineralizasyon fazında tüm hücrelerin immünohistokimyasal olarak ALP pozitif olduğunun izlenmesi, mineralizasyon basamağında rol aldığını düşündürmektedir⁷⁴.

- Osteokalsin (önceki adıyla Gla-protein): Osteoblastlar tarafından sentezlenir ve salgılanır. Kemiğin kollajen olmayan protein komponentinin önemli bir kısmını oluşturur. Kalsiyuma yüksek afinitesi olan osteokalsinin fonksiyonunun ne olduğu net olarak anlaşılamamıştır⁷¹.
- Tip 1 prokollajenin N-terminal (PINP) ve C-terminal (PICP) propeptidleri: Bu propeptidler, prokollajenin ekstraselüler metabolizması esnasında ortaya çıkar. Yeni sentezlenmiş olan prokollajen ekstraselüler matrikse gömülmeden önce enzimler aracılığıyla prokollajenin uç bölümleri olan PINP ve PICP prokollajenden ayrılır ve kana karışır⁷¹. Kemiğe özgü değildirlere fakat kemiğin tip 1 kollajeni en fazla içeren doku olması ve tip 1 kollajen içeren diğer dokulardan çok daha hızlı bir metabolizmaya sahip olması dolayısıyla çoğu PICP/PINP kemik kaynaklıdır⁷¹. PINP ve PICP'nin kemik histomorfometrik göstergeleriyle iyi korelasyon gösterdiği de bildirilmektedir⁷⁵ (Şekil 4).

Bu belirteçlerin, kemik oluşum ve yıkım hızının en iyi göstergeleri olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca, radyolojik tekniklerle karşılaştırıldığında, örnek toplanmasının kolay olması, test maliyetinin düşüklüğü, kolay uygulanabilirlik, kemik hastalıklarının izlenmesinde kısa zaman aralıkları ile tekrarlanabilme ve hücresel düzeydeki aktiviteyi yansıtabilme gibi avantajları vardır. “International Osteoporosis Foundation” ve “International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine”, klinik çalışmalarda kemik döngüsünü değerlendirmek üzere hassasiyet ve özgünlüklerini göz önünde bulundurarak standart kemik

yapımı göstergesi olarak PINP, kemik yıkımı göstergesi olarak CTX kullanılmasını önermektedir⁷⁶.

Şekil 4. Kemik Yapım ve Yıkım Göstergeleri



Biyokimyasal kemik döngüsü göstergeleri, kemik yapım/yıkımı esnasında ortaya çıkan bir grup proteini içermektedir. Kemik yıkımı esnasında osteoklastlar, rezorpsiyonda rolü olan çeşitli enzimler üretirler. TRAcP fosfotaz aktivitesi olan ve reaktif oksijen ürünleri ortaya çıkaran bir glikoproteindir. Katespin-K ise tip 1 kollajenin yıkılmasında önemli rol oynar. Bu enzimatik aktivitelerin sonucunda tip 1 kollajenin yıkım ürünleri ortaya çıkar (CTX, NTX, PYD, DYD, ICTP). Osteoblastlar tarafından gerçekleştirilen kemik yapımı esnasında ise hem prokollajen parçaları (PINP/PICP) hem de osteoblastik enzimler (BSAP) ve proteinler (OC) ortaya çıkmaktadır.

BSAP Kemige özgü alkalin fosfataz, *CTX* Tip 1 kollajenin C-terminal telopeptidi, *DPD* Deoksiipiridinolin, *ICTP* Tip 1 kollajenin çapraz bağlı karboksiterminal telopeptidi, *NTX* Tip 1 kollajenin N-terminal telopeptidi, *OPG* Osteoprotegerin, *OC* Osteokalsin, *PICP* Tip 1 prokollajenin C-terminal propeptidi, *PINP* Tip 1 prokollajenin N-terminal propeptidi, *PYD* Piridinolin, *RANKL* Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand, *TRAcP* Tartrat rezistan asit fosfataz

Osteoporoz konusundaki klinik çalışmalarda çok faydalı olmalarına rağmen bu göstergelerin klinikte rutin kullanımı konusunda bazı belirsizlikler bulunmaktadır. Biyolojik değişkenlik, diüurnal ritm, farklı metotlarla yapılan ölçümler, sonuçların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Kan örneklerinin sabah ve aç karnına alınması, idrar örneklerinin 24 saatlik ya da kreatinin ile düzeltilmiş

spot idrar olarak toplanması önerilmektedir⁷¹. Kan ölçümlerindeki değişkenlik idrar ölçümlerine göre daha düşüktür⁷⁵. Yakın zamanda geçirilmiş kemik kırığının da kemik yapım ve yıkım göstergelerinde ani ve belirgin artışa neden olabileceği, kırık sonrası bu göstergelerin en az 4 ay belirgin biçimde yüksek kaldığı ve bu yüksekliğin 1 yıla kadar uzayabileceği belirtilmektedir⁷¹. Bu tip faktörlerin kontrol edilmesi, bu testlerin preanalitik değişkenliğinin azalmasını sağlamaktadır.

2.4 Kemik Döngüsünün Bozulmasının Klinik Önemi

Kemik üretimi ve rezorbsiyonu arasındaki dengenin iyi korunması oldukça önemlidir. Nitekim bu eşleşme bozulduğunda çeşitli kemik patolojileri ortaya çıkar. Bu patolojilerden klinikte en sık karşılaşılanı, kemik kaybı ve artmış kırık riski ile giden OP'dir. Osteoporoz kemik kitlesinde azalma, mikromimari yapıda bozulma ve kırık riskinde artış ile karakterize sistemik, metabolik bir kemik hastalığı olarak tanımlanmaktadır⁷⁷. Primer OP, yaşlıların hastalığı olup hastaların büyük bir bölümünü postmenopozal bayanlar oluşturmaktadır¹⁸. Burada primer neden yaşa bağlı olarak östrojenin azalması, daha az bir ölçüde de androjen düzeylerindeki düşüştür. Sekonder OP ise alta yatan bir hastalık veya ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen bir tablodur. Premenopozal kadınlar ve genç erkekler gibi OP taraması için hedef olmayan popülasyonlarda daha sık görülür. Sekonder nedenler arasında çeşitli hormonal bozukluklar, emilim bozukluğuyla giden gastrointestinal sistem hastalıkları, bazı hematolojik ve solid organ maligniteleri, inflamasyonla giden bağ dokusu hastalıkları ve çeşitli ilaçlar

bulunmaktadır¹⁸ (Tablo 3). Bu grupta hastalarda sekonder sebeplerin araştırılması ve eğer mevcutsa ortadan kaldırılması önemlidir.

Tablo 3. Premenopozal Bayanlarda Kemik Kaybının Sekonder Nedenleri

Endokrinolojik Hastalıklar	İlaçlar
Hipogonadizm	Glukokortikoidler
Hipertiroidi	Antiepileptikler (fenitoin, fenobarbital)
Hiperparatiroidi	Aromataz inhibitörleri
Cushing hastalığı	Uzun süreli heparin kullanımı
Büyüme hormonu eksikliği	Alkol kullanımı
Panhipopituitarizm	LHRH analogları
Osteomalazi	Aşırı dozda tiroksin replasmanı
Romatolojik Hastalıklar	Lityum
Romatoid artrit	Hematolojik/Onkolojik Hastalıklar
Sistemik lupus eritematosus	Lösemi, lenfoma
Ankilozan spondilit	Talasemi, orak hücreli anemi
Bağ dokusu Hastalıkları	Multipl myelom
Osteogenesis imperfekta	Dissemine karsinom
Ehlers Danlos sendromu	Monoklonal gamapati
Marfan sendromu	Transplantasyon hastaları
Homosisteinüri	Diğer
Gastrointestinal Hastalıklar	Anoreksia nervosa
Çöliak Hastalığı	HIV enfeksiyonu
İnflamatuvar barsak hastalıkları	Kistik fibrosis
Malabsorbsiyon sendromları	Hipofosfatazya
Siroz	Hemokromatosis
Gastrektomi	Sistemik mastositoz

Çalışmamızın hedef grubu olan premenopozal bayanlarda kırık insidansını değerlendiren sınırlı sayıda çalışmanın ışığında 35 yaşından genç kişilerde vertebral kırık insidansının yılda 3/100.000, 35-44 yaş grubunda ise 21/100.000

olduğu ve çoğunlukla travmaya bağlı olduğu tahmin edilmektedir⁷⁸. 30-40 yaş arası genç bayanların yaklaşık % 15'inin T skoru -1 den, % 0.5'ininki ise -2.5'dan düşüktür⁷⁹. Premenopozal bayanlarda kemik kaybının erken tespit edilmesi önemlidir; çünkü OP sessiz bir hastalıktır ve kendisini klinik olarak ani kırıklar şeklinde gösterebilir. Kemik kaybı açısından risk altındaki kadınların tespit edilmesi kırıkların önlenmesini, hastaların yaşam kalitesinin artmasını ve kırık tedavisi için harcanan para ve zamandan tasarruf edilmesini sağlayacaktır.

2.5 Tiroid Hormonlarının Kemik Döngüsü Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları, iskelet gelişimini düzenleyen en önemli faktörlerden biridir. Hem kemik oluşumunu hem de rezorpsiyonunu uyarırlar. Tiroid hormon fazlalığında kemik döngüsü hızlanmış, azlığında ise yavaşlamıştır. Her iki durumda da kemik kırılabilirliği artmaktadır. Yapılan birçok deneysel ve klinik çalışma ve vaka bildirimleri optimal kemik kuvvetinin sağlanması ve korunması için ötiroidinin gerekli olduğunu göstermektedir⁸⁰.

Tiroid hormonunun dokulardaki etkisi fizyolojik olarak aktif hormon olan T3 tarafından gerçekleştirilmektedir. T3, hücre düzeyinde intranükleer reseptöre bağlanan hormondur. Tiroid bezinden salgılanan tiroksin (T4), karaciğer ve böbrek tarafından deiodinaz 1 (D1) enzimi yoluyla T3'e çevrilir. Hücre içinde ise T3 düzeylerini deiodinaz 2 (D2) ve deiodinaz 3 (D3) kontrol eder. D2, 5'-deiodinasyon ile aktif T3 oluştururken, D3 5-deiodinasyon yaparak revers T3 oluşmasını sağlar⁸⁰.

Yapılan çalışmalar, T3'ün kemik üzerindeki etkilerinin osteoblastlar üzerinden olduğu ve T3'e yanıt olarak osteoklastik rezorpsiyonun sadece osteoblastların ortamda bulunduğu durumda gerçekleştiği saptanmıştır.

Büyüme döneminde T3'ün kemik üzerindeki etkisi, zirve kemik kitlesine ulaşmayı sağlayacak yönde, yani anaboliktir. Nitekim, tiroid hormon eksikliği olan çocuklarda iskelet gelişiminde gecikme, kemik yaşında gerilik ve büyümede duraklama ortaya çıkmaktadır. Çocuklarda tirotoksikoz ise iskelet gelişiminde hızlanma ve ileri kemik yaşına neden olmakta fakat epifizlerin erken kapanmasına bağlı olarak yine büyümenin erken durması ve boy kısalığıyla sonuçlanmaktadır⁸¹.

T3'ün erişkinlerde de kemik döngüsü üzerine önemli etkileri vardır. Erişkinlerde T3 katabolik etki göstermektedir. Tirotoksikozda kemik döngüsü artmakta, yeniden yapılanmanın süresi kısalmakta, yapım ile yıkım arasında ortaya çıkan dengesizlik nedeniyle her kemik döngüsünde yaklaşık % 10'luk bir kemik kaybı ortaya çıkmaktadır⁵⁹. Tiroid hormon fazlalığı aynı zamanda hiperkalsemiye ve idrarda kalsiyum atılımının artmasına, yani negatif kalsiyum dengesine neden olmaktadır⁸². Artan serum kalsiyumu PTH'yı baskılamakta, bu da aktif vitamin D sentezini azaltmaktadır⁸². Tiroid hormon fazlalığının klinikteki karşılığı, neden olduğu kemik kaybı olarak karşımıza çıkmaktadır. Hipertiroidi, sekonder OP'nin önemli nedenlerinden biridir ve hem premenopozal hem de postmenopozal bayanlar için OP açısından önemli bir risk faktörüdür⁸³. Aksini bildiren çalışmalar olsa bile subklinik hipertiroidinin, hatta normal aralıkta olmasına rağmen normal-düşük TSH ve normal-yüksek tiroid hormon

düzelelerinin bile kemik üzerine negatif etkileri olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır⁸⁴⁻⁸⁷.

Tiroid hormon düzeylerinde azalma ise erişkinlerde hem kemik rezorbsiyonunda hem de kemik formasyonunda yavaşlamaya neden olur⁸⁸. Osteoklastik rezorbsiyon süresinde 2 kat, osteoblastik formasyon süresinde ise 4 katlık artış söz konusudur⁸³. Kemik formasyonunun uzamış olması mineralizasyonda da artma ile sonuçlanmaktadır⁸⁹. Yapılan toplum çalışmaları, hipertiroidinin yanında hipotiroidinin de artmış kemik kırığı riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır^{9, 90, 91}. 27.159 kişinin dahil olduğu Tromso çalışmasında 5 yıllık takip sonucunda vertebra dışı kırık yaşayan 446 erkek ve 803 kadın saptanmıştır. Bu çalışmada, erkeklerde hipotiroidi, kadınlarda ise hem hipo hem de hipertiroidinin kırık için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir⁹⁰. 11.776 hipertiroidi ve 4.473 hipotiroidi hastasının izleminde ise hipertiroidinin, tüm vücut kırık riskinde 1.26-2.29 katlık bir artışla ilişkili olduğu ve bu riskin tanı anında en yüksek olup tanıdan sonra normale döndüğü saptanmışken, hipotiroidinin riski 2.17-2.35 kat arttırdığı ve bu riskin tanı anında zirve yapmakla birlikte hem tanıdan önce hem de tanıdan sonra devam ettiği tespit edilmiştir⁹. Kırık geçirmiş 125.000 kişinin sağlıklı popülasyon ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise hipertiroidi tanısından sonraki 5 yıl, hipotiroidi tanısından sonraki 10 yıl içinde vücudun herhangi bir bölgesinde kırık riskinin artmış olduğu görülmüştür. Bu çalışmada antiroid ilaç kullanımı kırık riskinde azalma ile ilişkiliyken, LT4 kullanımının riskte değişiklik yaratmadığı görülmüştür⁹¹. Bu bilgiler ışığında hipotiroidide kemik yoğunluğu artsa da kemik kalitesinin kötü

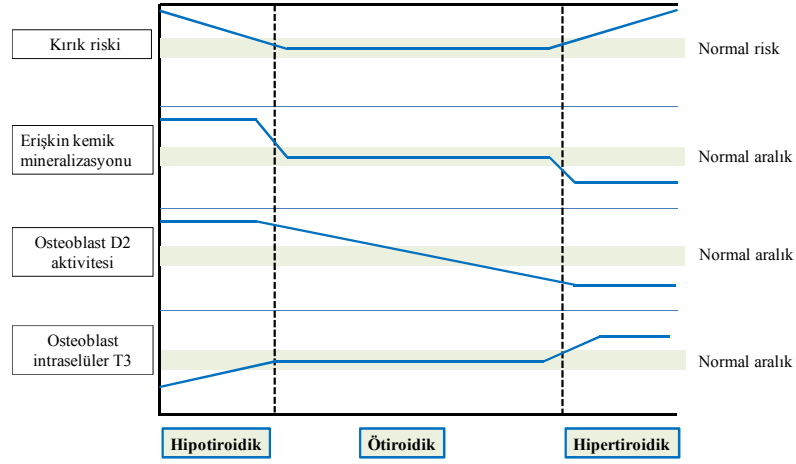
olduğu sonucuna varılmaktadır. Literatürde hipotiroidide kemik kalitesini değerlendiren oldukça az sayıda çalışma vardır. Hipotiroid ratlarda femurun biyomekanik performansının azaldığı ve kemiğin sertliğinin arttığı izlenmiştir⁹². İnsanlarda ise subklinik hipotiroidi vakalarında kalkaneusun ultrasonografik değerlendirmesinde kemik kalitesinin göstergesi kabul edilen Osteo Sono değerlendirme indeksinin TSH artışına paralel şekilde düştüğü gösterilmiştir⁹³. Dolayısıyla, hipotiroidideki kırık risk artışının, muhtemelen uzun süreli bisfosfonat kullanımında görülen atipik kırıklardakine benzer tarzda, yavaşlamış kemik döngüsünün sonucu bir olarak kemikteki hasarlanmanın tamirinin ve mineralizasyon dengesinin bozulması ve kemik kalitesinin kötüleşmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir⁸³ (Şekil 5).

T3'ün kemik üzerinde nasıl bir mekanizma ile etki gösterdiği tam olarak bilinmemektedir. Tiroid hormonlarının, kemik gelişimi üzerinde etkisi olan GH/IGF-1 aksı ve seks hormonları başta olmak üzere birçok yolak üzerine etkisi olduğu düşünülürse kemik üzerindeki etkilerinin direkt mi yoksa indirekt mi olduğu tartışmalıdır. Deneysel çalışmalarda kondrositlerde, osteoblastlarda ve osteoklastlarda tiroid hormon reseptörü alfa 1 (TR α 1) ve tiroid hormon reseptörü beta 1 (TR β 1) ekspresyonu olduğu ve TR α 1 ekspresyonunun en az 10 kat daha fazla olması nedeniyle T3'ün kemik üzerindeki etkisini temel olarak TR α üzerinden olduğu düşünülmektedir⁸¹. Ayrıca, kemik hücrelerinde tiroid hormon taşıyıcısı olan monokarboksilat taşıyıcısı-8'in ve deiodinaz enzimlerinin eksprese edildiği gösterilmiştir⁹⁴. Bu bulgular tiroid hormonlarının direkt etkilerinin olduğu yönünde kanıt oluşturmaktadır.

Büyümekte olan kemikte T3, büyüme plağında hem kondrositlerin klonal büyümesini inhibe eder hem de hipertrofik kondrositlerin farklılaşmasını uyarır ve böylece endokral ossifikasyonu ve lineer büyümeyi iki yönlü olarak kontrol eder⁹⁵. T3'ün osteoblastlar üzerindeki etkisi konusunda yapılan in vitro çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuş olmasına rağmen genel görüş, T3'ün osteoblastik aktiviteyi uyardığı yönündedir⁹⁶. T3, osteoblast farklılaşmasını, matriks sentez-mineralizasyonunu ve tip 1 kollajen sentez-modifikasyonunu uyarmaktadır⁹⁷. Ayrıca ALP ekspresyonu ve aktivitesini de uyarmaktadır⁹⁸.

Kemikte etkin olan ve ortama T3 sağlayan deiodinazın, D2 olduğu düşünülmektedir⁸¹. Deiodinaz 2 nakavt erişkin farelerde kemikte lokal olarak üretilen T3'ün azaldığı, farelerin kemik kuvvetinin azalıp kırılabilirliğinin arttığı, kemik formasyonunda % 50'lik bir azalmaya iskelette genel bir mineralizasyon fazlalığının eşlik ettiği izlenmiştir⁸. Diğer dokularda olduğu gibi D2 aktivitesinin osteoblastlarda da hipotiroidi varlığında arttığı, hipertiroidi varlığında ise azaldığı gösterilmiştir⁹⁹. Dolayısıyla, sistemik tiroid hormon düzeylerine cevaben değişen hücre içi T3 düzeylerinin kemikteki belirleyicisinin D2 olduğu düşünülmektedir⁸ (Şekil 5).

Şekil 5. Tiroid Disfoksiyonunun Kemik Üzerine Etkileri



Tiroid fonksiyon bozukluğunun kemik üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, hipotiroidide osteoblast içi T3 konsantrasyonundaki azalmaya D2 düzeyinde artmanın, hipertiroidide ise tam tersine T3'deki artmaya D2'de azalmanın eşlik ettiği izlenmiştir. Histomorfometrik çalışmalarda hipotiroidide kemik mineralizasyonunda artma, hipertiroidide ise azalma görülürken, epidemiolojik çalışmalar her iki durumda da kırık riskinde ötiroid popülasyona göre artma olduğu bildirilmektedir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalar kemikte TSH reseptörü olduğunu ve TSH'nın T3'den bağımsız olarak direkt etki gösterdiğini düşündürmektedir. TSH reseptörünün hem osteoblastlar hem de osteoklastlarda eksprese edildiği görülmüştür¹⁰⁰. Bu çalışmada ayrıca TSH reseptör ekspresyonunda % 50'lik bir azalmanın bile ciddi OP ve beraberinde fokal osteoskleroza neden olduğu ve TSH'nın osteoklast oluşumu ve yaşam süresini, RANKL ve TNF- α 'ya cevaben azalttığı ve osteoblast farklılaşmasını ve tip 1 kollajen ekspresyonunu da inhibe ettiği bildirilmiştir.

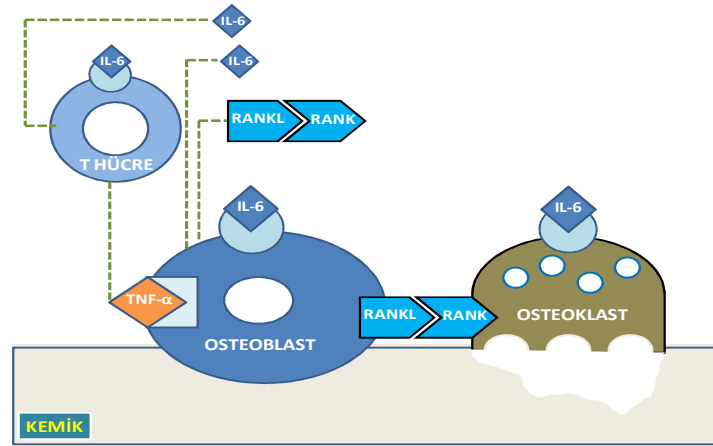
2.6 Tiroid Otoimmünesinin Kemik Döngüsü Üzerine Etkisi

İmmün sistem aktivasyonundaki bozuklukların kemik yıkımıyla ilişkili olduğu ve birçok otoimmün/inflamatuvar hastalıkta kemik kaybı ve osteoporotik değişiklikler görüldüğü uzun yıllardır bilinmesine rağmen, bunun mekanizması konusundaki bilgiler yeterli değildi. RANKL/RANK/OPG sisteminin keşfi, immün sistemin kemik döngüsü üzerindeki önemli rolünün anlaşılmasına yol açmış ve böylelikle “osteimmünoloji” kavramının doğmasına neden olmuştur¹⁰¹.

Osteimmünoloji, kemik hücreleri ile immün sistem arasındaki karşılıklı konuşmayı ifade etmek üzere kullanılmaktadır. Kemik hücreleri ile immün efektör hücreler arasında birçok bağlantı bulunmaktadır. Her ikisinin de orijini kemik iliğidir. Günümüzde B lenfositlerin ve osteoklastların ortak bir progenitörden köken aldığı anlaşılmıştır. Lenfoid hücreler sekrete ettikleri sitokinler aracılığı ile kemik metabolizmasını etkilerken, osteoblast ve osteoklastik hücreler de lenfoid organ gelişimi ve lenfositler hücre diferansiyasyon ve matürasyonunu yönlendirmektedir. Çalışmalar, çeşitli sitokin, kemokin ve transkripsiyon faktörlerinin her iki sistem tarafından da paylaşıldığını ortaya koymuştur¹⁰². RANKL’ın kemik ile immün sistemi birbirine bağlayan bir sitokin olduğu düşünülmektedir. RANKL, aktive T lenfositlerde, RANK ise dendritik hücrelerde eksprese olmaktadır. Aktive lenfositlerdeki RANKL ekspresyonu, RANK yoluyla dendritik hücre aktivasyonuna neden olur. Dendritik hücreler aynı zamanda OPG ekspresyonu da göstermektedir¹⁰³. Bu immün hücreler tarafından üretilen birçok sitokinin kemik homeostazı üzerine etkisi vardır. Örneğin, TNF- α ve IL-1, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-15 ve IL-17, osteoklast oluşumunu ve aktivasyonunu

uyararak veya osteoblastların RANKL ekspresyonunu arttırarak kemik kaybını sağlar (Şekil 6). Diğer taraftan IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, interferon- α , interferon- β ve interferon- γ , RANKL'ı bloke ederek osteoklastogenezi inhibe etmektedir¹⁰⁴. Itonaga ve ark.¹⁰⁵, romatoid artritli eklemlerden izole edilen makrofajlarda RANKL, RANK ve OPG ekspresyonu olduğunu, bu hücrelerin kültür ortamında osteoklastlara farklılaşma gösterdiğini ve bu farklılaşmanın OPG tarafından önlendiğini gözlemiştir.

Şekil 6. Osteoblast/T-hücre Karşılıklı Konuşması



Stromal hücreler, monositler ve T hücreler tarafında salınan TNF- α ve IL-6 osteoklast farklılaşmasını sağlayan faktörlerdir. Osteoblastlar üzerindeki reseptörlerine bağlanarak net RANKL aktivitesinde artışa neden olmaktadır. Bu faktörlerin osteoklastlar üzerine etkilerini sadece ortamda osteoblastlar varken gösterebiliyor olmaları kemik üzerindeki esas etkilerinin RANKL/OPG sistemi üzerinden olduğunu düşündürmektedir.

IL-6 İnterlökin-6, OPG Osteoprotegerin, RANK Reseptör aktivatör nükleer kappa B, RANKL Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand, TNF α Tümör nekrozis faktör-alfa

Kronik, otoimmün bir tiroidit olan Hashimoto hastalığında tiroid bezinde diffüz lenfosit infiltrasyonu ve bazı antijenlere karşı spesifik antikorların gelişimi

söz konusudur. Efektör ve regülatuar T hücreleri arasındaki dengenin bozulması hastalık gelişimine neden olur ve aktive olmuş CD4+ ve CD8+ T hücreleri, B lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar tiroid bezinde inflamatuvar yanıtı başlatır¹⁰⁶. Salgılanan proinflamatuvar sitokinler arasında osteoklastogenez üzerinde önemli rolü olan IL-1 ve IL-6 da bulunmaktadır. Hashimoto tiroiditli hastalarda IL-4, IL-1, IL-2 ve IL6'nın tiroid dokusundaki ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir^{107, 108}. Hashimoto hastalığında çeşitli sitokinlerin serum düzeylerinde de artışlar izlenmektedir. Örneğin, osteoklastik özelliği olan IL-6'nın Hashimoto hastalarında artmış olduğu bildirilmiştir^{109, 110}. İyot ile tiroidit geliştirilen farelerde serum IL-6 düzeyleri değişmezken tiroglobulin immünizasyonu ile geliştirilen tiroidit modelinde serum IL-6 düzeylerinin hızla ve önemli miktarda arttığı görülmüştür¹¹¹. Bu bulgulardan yola çıkarak Hashimoto hastalığında bazı proinflamatuvar sitokinlerin etkisi ile RANKL/RANK/OPG dengesinin değişmiş olabileceği ve bu değişimin kemik döngüsüne yansıyor olabileceği öngörülebilir.

2.7 Çalışmanın Amacı

Çalışmamızda, Hashimoto hastalığında hipotiroidinin ve/veya otoimmüitenin kemik döngüsü ve bu döngünün esas belirleyicileri olan OPG, RANKL ve IL-6 düzeyleri üzerine etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olgular

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran, ek bir hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, 30-45 yaşları arasında, Hashimoto hastalığı tespit edilmiş, tiroid hormon replasman tedavisi almayan premenopozal bayanlar ve yine aynı yaş aralığında, Hashimoto hastalığı olmayan, premenopozal sağlıklı bayanlar dahil edildi. Postmenopozal ve premenopozal dönemde, kadında ve erkekte kemik döngüsünü etkileyebilecek farklı değişkenler olması nedeniyle çalışmamıza sadece premenopozal bayanlar dahil edildi.

Katılımcılar 3 grupta değerlendirildi:

1- Hashimoto hastalığı olan hipotiroid bayanlar (n=30)

2- Hashimoto hastalığı olan ötiroid bayanlar (n=30)

3- Hashimoto hastalığı olmayan ötiroid bayanlar (sağlıklı kontrol) (n=20)

Hashimoto hastalığının tanısı tiroid otoantikör pozitifliği [anti-tiroglobulin (Anti-T) ve anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) antikörleri] ve tiroid ultrasonografisinde tiroid bezi parankiminde heterojenite saptanmasıyla konuldu. Hipotiroidi grubuna, hem klinik hipotiroidisi [TSH>5 µU/mL ve serbest T4 (sT4) <0.7 ng/dL; n=17] hem de subklinik hipotiroidisi [TSH>5 µU/mL, sT4: 0.7-1.48 ng/dL, serbest T3 (sT3): 2.3-4.2 pg/mL; n=13] olan hastalar dahil edildi. Ötiroidi ise TSH, sT4 ve sT3 değerlerinin üçünün de normal aralıkta olması olarak tanımlandı (TSH: 0.35-4.99 µU/mL, sT4: 0.7-1.48 ng/dL, sT3: 2.3-4.2 pg/mL).

Bütün katılımcıların anamnezleri alınıp genel fizik muayeneleri yapıldı; yaş, cinsiyet, sigara ve ilaç kullanımı, boy, kilo, vücut kitle indeksleri (VKİ) belirlendi, menstrual düzenleri sorgulandı. Postmenopozal durum ve hipogonadizmin etkisini dışlamak için çalışmaya sadece düzenli adet gören kadınlar dahil edildi. Zirve kemik kitlesine ulaşmamış olmanın kemik döngüsü göstergelerine olan potansiyel etkisini dışlamak için ise 30 yaşın altındaki bayanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca, kemik kaybı için risk faktörlerine sahip olanlar (sigara kullanımı, immobilizasyon, malabsorbsiyon, sekonder OP'ye neden olabilecek ve kemik döngüsünü etkileyebilecek hastalıklar ve ilaç kullanımının varlığı) ve son 1 yıl içinde kemik kırığı öyküsü olan kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Hashimoto tiroiditi dışındaki nedenlere bağlı hipotiroidisi olan vakalar da çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 9 Mayıs 2012 tarih ve 190 sayılı izin alınmış (Ek-1) ve çalışma Helsinki kriterlerine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi tarafından 01/2012-66 proje numarası ile desteklenmiştir. Tüm hastalara araştırma öncesi bilgi verilmiş ve onam formu alınmıştır.

3.2 Biyokimyasal Ölçümler

Hasta ve kontrollerin venöz kan örnekleri, en az 12 saatlik açlığı takiben, sabah 8.00-10.00 saatleri arasında alındı. Serum ve plazmalar ayrıldıktan sonra çalışılacakları zamana kadar -80°C 'de saklandı. Serum sT3, sT4 , TSH, Anti-TPO ve Anti-T düzeyleri Gazi Üniversitesi Merkez Hormon Laboratuvarı'nda

kemilüminesans yöntemi ile ölçüldü (Architec i2000SR, Abbott diagnostics, Illinois, USA). Serum OPG (e-Bioscience, San Diego, CA, USA), plazma sRANKL (Biovendor, Modrice, Czech Republic) ve serum IL-6 (e-Bioscience, San Diego, CA, USA) düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Kemik yapım belirteçleri olarak serum total ALP, serum OC ve plazma PINP, yıkım belirteçleri olarak ise plazma CTX, serum TRAcP 5b düzeylerine bakıldı. Serum OC (e-Bioscience, San Diego, CA, USA), plazma PINP (Cusabio, China), plazma CTX (Cusabio, China) ve serum TRAcP 5b (Quindel, San Diego, CA, USA) düzeyleri ELISA yöntemiyle çalışıldı. Serum ALP ise Gazi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda biyokimya otonalizatörü (Olympus AU2700, Beckman Coulter, CA, USA) ile çalışıldı.

Tüm katılımcılarda, kemik döngüsü üzerine etkisi olan serum kalsiyum, fosfor, PTH, östradiol ve plazma 25 hidroksi vitamin D3 (25 OH VitD) düzeyleri de değerlendirildi. Serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri Gazi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda biyokimya otonalizatörü (Olympus AU2700, Beckman Coulter, CA, USA) ile, serum PTH ve östradiol ise Gazi Üniversitesi Merkez Hormon Laboratuvarı'nda kemilüminesans yöntemi (Architec i2000SR, Abbott diagnostics, Illinois, USA) ile ölçüldü. Plazma 25 OH VitD düzeyi ise ELISA yöntemi (DRG, Mountainside, NJ, USA) ile çalışıldı.

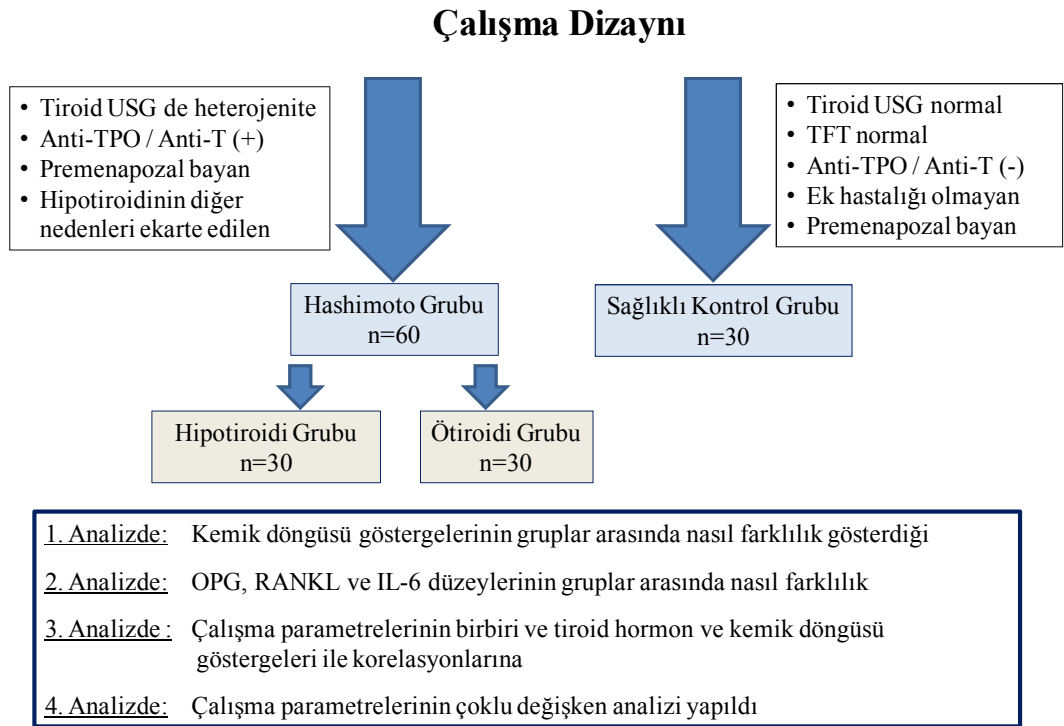
3.3 Tiroid Ultrasonografisi

Tiroid ultrasonografisi aynı kişi tarafından 12 mHz prob ile General Electric Logic 5 Pro cihazı ile yapıldı. Parankim ekojenitesi ultrasonografik

özelliklere göre homojen, orta düzeyde heterojen ve ileri derecede heterojen olarak değerlendirildi.

3.4 Çalışma Dizaynı

Şekil 7. Çalışma Dizaynı ve Amaç



3.5 İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası genişlik) biçiminde gösterildi. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), ortanca değerler yönünden farkın

önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Tek yönlü varyans analizi ve Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde anlamlı farka neden olan durumları tespit etmek için post hoc Tukey HSD ve Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Mann-Whitney-U testi ile yapılan tüm çoklu karşılaştırmalarda tip I hatayı kontrol altına alabilmek için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Korelasyon analizleri için Spearman korelasyon analizi yapıldı. RANKL/OPG oranına etkisi olan faktörlerin belirlenmesi için çoklu lineer regresyon analizi (stepwise), kemik döngüsü göstergeleri üzerine etkisi olan faktörlerin belirlenmesi için “multivariate” analiz yapıldı. Hem lineer regresyon hem de “multivariate” analizi öncesi normal dağılım göstermeyen parametreler, logaritmik transformasyonla normal dağılım sağlandıktan sonra analize alındı. Analizlerde, 0.05’ten küçük olan p değerleri önemli kabul edildi. Analizler SPSS 16.0.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1 Çalışma Grupları ve Demografik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen toplam 80 vaka, hipotiroid Hashimoto, ötiroid Hashimoto ve sağlıklı kontrol olmak üzere 3 grup altında toplandı.

Hipotiroid Hashimoto grubuna toplam 30 hasta alındı. Vakaların yaş ortalaması $37,1 \pm 4,7$ yıl, ortalama VKİ $26,0 \pm 4,7$ kg/m^2 ve serum TSH, sT4 ve sT3 düzeyleri sırası ile $35,72 \pm 11,56$ uIU/mL, $0,80 \pm 0,26$ ng/dL ve $2,59 \pm 0,68$ pg/mL idi. Vakaların medyan serum PTH ve plazma 25 OH VitD düzeyleri $51,9$ (36,3) pg/mL ve $44,9$ (26,0) ng/mL iken, ortalama serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ise sırası ile $9,46 \pm 0,66$ mg/dL ve $3,29 \pm 0,61$ mg/dL idi. Gruptaki hastaların medyan serum östradiol düzeyleri ise $71,0$ (88,3) pg/ mL olarak bulundu (Tablo 4).

Ötiroid Hashimoto grubuna ise toplam 30 hasta alındı. Vakaların yaş ortalaması $38,1 \pm 6,2$ yıl, ortalama VKİ $24,7 \pm 4,0$ kg/m^2 ve serum TSH, sT4 ve sT3 düzeyleri sırası ile $1,78 \pm 0,99$ uIU/mL, $1,09 \pm 0,15$ ng/dL ve $2,92 \pm 0,42$ pg/mL idi. Vakaların medyan serum PTH ve plazma 25 OH VitD düzeyleri $45,2$ (39,0) pg/mL ve $42,6$ (16,9) ng/mL iken, ortalama serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ise sırası ile $9,72 \pm 0,34$ mg/dL ve $3,28 \pm 0,61$ mg/dL idi. Gruptaki hastaların medyan serum östradiol düzeyleri ise $88,0$ (99,5) pg/mL olarak bulundu (Tablo 4).

Sağlıklı grupta toplam 20 kişi vardı. Bu gruptakilerin yaş ortalaması $35,2 \pm 4,0$ yıl, ortalama VKİ $24,9 \pm 5,2$ kg/m^2 ve serum TSH, sT4 ve sT3 düzeyleri

sırası ile $1,69\pm 0,81$ uIU/mL, $1,10\pm 0,18$ ng/dL ve $3,01\pm 0,51$ pg/mL idi. Vakaların medyan serum PTH ve plazma 25 OH VitD düzeyleri $54,8$ (21,3) pg/mL ve $45,9$ (28,5) ng/mL iken, ortalama serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ise sırası ile $9,70\pm 0,46$ mg/dL ve $3,46\pm 0,37$ mg/dL idi. Gruptaki hastaların medyan serum östradiol düzeyleri ise $86,0$ (58,3) pg/ml olarak tespit edildi (Tablo 4).

Grupların, yaş ortalamaları ($p=0,486$), VKİ'leri ($p=0,266$), serum PTH ($p=0,746$), plazma 25 OH VitD ($p=0,204$), serum kalsiyum ($p=0,127$), fosfor ($p=0,995$) ve östradiol düzeyleri ($p=0,302$) açısından benzer olduğu tespit edildi. Serum TSH ve sT4 düzeylerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunurken (TSH için $p=0,001$ ve sT4 için $p<0,001$), sT3 düzeyinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,056$) (Tablo 4). Hipotiroid Hashimoto grubu, ötiroid Hashimoto ve sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında serum TSH düzeylerinin bu grupta diğer gruplara oranla anlamlı derecede yüksek (hipotiroid Hashimoto vs ötiroid Hashimoto $p=0,002$ ve hipotiroid Hashimoto vs sağlıklı kontrol $p=0,009$) serum sT4 düzeyinin ise anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi (hipotiroid Hashimoto vs ötiroid Hashimoto $p<0,001$ ve hipotiroid Hashimoto vs sağlıklı kontrol $p<0,001$) (Tablo 4).

4.2 Kemik Döngüsü Göstergelerinin Değerlendirilmesi

Kemik döngüsünün değerlendirilmesi amacı ile kemik yıkımının göstergesi olan CTX ve TRAcP 5b ve yapımının göstergesi olan ALP, OC ve PINP düzeylerine bakıldı.

Plazma CTX düzeyinin gruplar arasında farklılık gösterdiği, hipotiroid Hashimoto grubunda en düşük değerler görülürken [4,02 (2,39) ng/mL], ötiroid Hashimoto grubunda hipotiroid Hashimoto grubuna göre bir miktar yüksek [5,84 (4,49) ng/mL], sağlıklı kontrol grubunda ise en yüksek değerde [6,37 (3,80) ng/mL] olduğu görüldü. Üç grubun kıyaslanmasında bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,010$). Post hoc analizlerde ise ötiroid Hashimotolu hastalar ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunmazken ($p=0,507$), hipotiroid Hashimotolular ile sağlıklı kontrol vakaları arasında ($p=0,002$) ve hipotiroid Hashimotolu hastalar ile ötiroid Hashimotolu hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı CTX düzeyi farklılıkları olduğu görüldü ($p=0,014$) (Tablo 5).

Serum TRAcP 5b düzeyinin hipotiroid Hashimoto grubunda 1,5 (1,2) U/L, ötiroid Hashimoto grubunda 1,9 (1,0) U/L ve sağlıklı kontrol grubunda 2,0 (0,8) U/L olduğu tespit edildi. Üç grubun kıyaslanmasında TRAcP 5b düzeylerinin gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık gösterdiği bulundu ($p=0,006$). Post hoc analizlerde ise ötiroid Hashimotolu hastalar ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunmazken ($p=0,322$), hipotiroid Hashimotolular ile sağlıklı kontrol vakaları arasında ($p=0,003$) ve hipotiroid Hashimotolu hastalar ile ötiroid Hashimotolu hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı TRAcP 5b düzeyi farklılıkları olduğu görüldü ($p=0,012$) (Tablo 5).

Kemik yapımının bir göstergesi olan serum ALP düzeyi hipotiroid Hashimoto grubunda 60,5 (22,8) U/L, ötiroid Hashimoto grubunda 55,0 (17,5) U/L ve sağlıklı kontrol grubunda 65,0 (37,0) U/L olarak bulundu. Serum OC

düzeyi ise hipotiroid Hashimoto grubunda 2,5 (2,7) ng/mL, ötiroid Hashimoto grubunda 4,3 (3,5) ng/mL ve sağlıklı kontrol grubunda 4,2 (2,2) ng/mL olarak bulundu. Üç grubun kıyaslanmasında serum ALP seviyesi açısından farklılık olmadığı görülürken ($p=0,129$) serum OC düzeyi açısından gruplar arasında farklılık olduğu ($p=0,017$) izlendi. Serum OC düzeylerinin post hoc analizlerinde ise ötiroid Hashimotolu hastalar ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunmazken ($p=0,937$), hipotiroid Hashimotolular ile sağlıklı kontrol vakaları arasında ($p=0,013$) ve hipotiroid Hashimotolu hastalar ile ötiroid Hashimotolu hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı serum OC düzeyi farklılıkları olduğu görüldü ($p=0,015$) (Tablo 5).

Plazma PINP düzeylerinin gruplar arasında farklılık gösterdiği, hipotiroid Hashimoto grubunda 147,26 (32,55) pg /mL, ötiroid Hashimoto grubunda 127,25 (36,45) pg/mL ve sağlıklı kontrol grubunda 128,51 (28,23) pg/mL olduğu bulundu. Üç grubun kıyaslanmasında bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,001$). Post hoc analizlerde ise ötiroid Hashimotolu hastalar ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunmazken ($p=0,611$), hipotiroid Hashimotolular ile sağlıklı kontrol vakaları arasında ($p=0,006$) ve hipotiroid Hashimotolu hastalar ile ötiroid Hashimotolu hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı plazma PINP düzeyi farklılıkları olduğu görüldü ($p=0,001$) (Tablo 5).

Sonuç olarak kemik yıkım göstergelerinden CTX ve TRAcP 5b' nin hipotiroid Hashimotolu hastalarda hem sağlıklı kontrol grubuna hem de ötiroid Hashimotolu hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu (CTX için $p=0,002$ ve $p=0,014$, TRAcP için $p=0,003$ ve $p=0,012$) ve yapım

göstergelerinden PINP düzeyinin hipotiroid Hashimoto hastalarda hem sağlıklı kontrol grubuna hem de ötiroid Hashimoto hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0,006$ ve $p=0,001$), bir diğer kemik yapım göstergesi olan OC düzeyinin ise hipotiroid Hashimoto hastalarda hem sağlıklı kontrol grubuna hem de ötiroid Hashimoto hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulundu ($p=0,013$, $p=0,015$). Serum ALP düzeyinin ise gruplar arasında farklılık göstermediğini bulduk ($p=0,129$) (Tablo 5).

4.3 RANKL – OPG – IL-6 Düzeyleri

Serum OPG düzeylerinin gruplar arasında farklılık gösterdiği, hipotiroid Hashimoto grubunda 323,0 (364,8) pg/mL ile en yüksek, ötiroid Hashimoto grubunda 251,6 (338,0) pg/mL ile kontrol grubuna göre yüksek ve sağlıklı kontrol grubunda 107,5 (131,7) pg/mL ile düşük olduğu bulundu. Üç grubun kıyaslanmasında bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Post hoc analizlerde ise ötiroid Hashimoto hastalar ile sağlıklı kontroller arasında ($p=0,001$) ve hipotiroid Hashimoto hastaları ile sağlıklı kontrol vakaları arasında ($p<0,001$) serum OPG düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilirken, hipotiroid Hashimoto hastalar ile ötiroid Hashimoto hastalarda serum OPG düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,326$) (Tablo 6).

Plazma RANKL düzeyinin hipotiroid Hashimoto grubunda 461,50 (336,75) pmol/L, ötiroid Hashimoto grubunda 439,50 (359,00) pmol/L ve sağlıklı

kontrol grubunda 695,00 (445,62) pmol/L olduğu tespit edildi. Üç grubun kıyaslanmasında RANKL düzeylerinin gruplar arasında farklılık gösterdiği görüldü ($p=0,021$). Post hoc analizlerde ise ötiroid Hashimotolu hastalar ile sağlıklı kontroller arasında ($p=0,013$) ve hipotiroid Hashimotolular ile sağlıklı kontrol vakaları arasında ($p=0,006$) RANKL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilirken, hipotiroid Hashimotolu hastalar ile ötiroid Hashimotolu hastalarda RANKL düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,701$) (Tablo 6).

RANKL/OPG oranının ise gruplar arasında istatistiksel olarak farklı olduğu ($p=0,001$), hipotiroid Hashimoto grubunda 1,44 (1,55) ile en düşük, ötiroid Hashimoto grubunda 1,52 (5,49) ve sağlıklı kontrol grubunda 4,60 (6,84) ile en yüksek düzeyde olduğu bulundu. Post hoc analizlerde ise ötiroid Hashimotolu hastalar ile sağlıklı kontroller arasında ($p=0,010$) ve hipotiroid Hashimotolu hastalar ile sağlıklı kontrol vakaları arasında ($p<0,001$) RANKL/OPG düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilirken, hipotiroid Hashimotolu hastalar ile ötiroid Hashimotolu hastalarda RANKL/OPG düzeyleri anlamlı farklılık göstermediği görüldü ($p=0,611$) (Tablo 6).

Serum IL-6 düzeyi ise hipotiroid Hashimoto, ötiroid Hashimoto ve sağlıklı kontrol gruplarında sırası ile 5,2 (8,3), 11,3 (8,4) ve 15,2 (12,0) pg/mL olarak bulundu. Üç grup arasında serum IL-6 seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). Post hoc analizlerde ise ötiroid Hashimotolu hastalar ile sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken ($p=0,176$), hipotiroid Hashimotolular ile sağlıklı kontrol vakaları

($p<0,001$) ve hipotiroid Hashimoto hastalar ile ötiroid Hashimoto hastalar arasında serum IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar ($p=0,001$) tespit edildi (Tablo 6).

4.4 OPG ve RANKL Düzeyleri ile Diğer Çalışma Parametrelerinin İlişkisi

Serum OPG düzeyinin yaş ($\rho= 0,222$; $p=0,047$) ve serum TSH ($\rho= 0,248$; $p=0,029$) düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. Plazma RANKL düzeyinin ise sadece serum IL-6 düzeyi ile ($\rho= 0,288$; $p=0,010$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi (Tablo 7). OPG ve RANKL düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($\rho=-0,171$; $p=0,129$). IL-6 düzeylerinin TSH ile negatif ($\rho=- 0,434$; $p<0,001$), sT4 ($\rho= 0,414$; $p<0,001$) ve sT3 ($\rho=0,271$; $p=0,016$) ile pozitif korelasyon gösterdiği izlendi. Bunun yanında serum TSH seviyesinin, OC ($\rho=- 0,313$; $p=0,06$) ve TRAcP 5b ile ($\rho=-0,335$; $p=0,003$) negatif, PINP ile ($\rho=0,308$; $p=0,007$) pozitif korelasyon gösterdiği izlendi. sT4 düzeyi ile OC ($\rho=0,250$; $p=0,028$) ve TRAcP 5b arasında ($\rho=0,348$; $p=0,002$) pozitif yönde, PINP ile ($\rho=- 0,292$; $p=0,010$) negatif yönde korelasyon görüldü. Ayrıca, IL-6 ile PINP arasında negatif ($\rho=-0,315$; $p=0,005$) korelasyon izlenirken, IL-6 ile TRAcP 5b arasında istatistiksel anlamların sınırında bir pozitif korelasyon ($\rho=0,215$; $p=0,059$) izlendi. Bunların dışında OC' nin PTH ve TRAcP 5b ile pozitif ($\rho=0,242$; $p=0,046$ ve $\rho=0,294$; $p=0,008$) VKİ ile negatif korelasyon ($\rho=-0,241$ $p=0,032$) gösterdiği bulundu.

4.5 RANKL/OPG Oranını Etkileyen Faktörler

Yaşa ve VKİ'ye göre düzeltilmiş çoklu lineer regresyon analizi modelinde, RANKL/OPG oranını belirleyen esas faktörün Hashimoto hastalığı varlığı olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Bununla beraber serum TSH düzeyinin de RANKL/OPG düzeyi üzerine Hashimoto hastalığından bağımsız bir faktör olarak etki etme eğiliminde olduğu görüldü ($p=0,05$). 25 OH VitD, IL-6, PTH ve östradiol düzeylerinin ise RANKL/OPG oranı üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı bulundu (Tablo 8).

4.6 Kemik Döngüsünü Etkileyen Faktörler

Kemik döngüsü göstergelerini etkileyen faktörleri belirlemek üzere yapılan “multivariate” analizde, yaşa ve VKİ'ye göre düzeltilmiş modelde RANKL/OPG oranının kemik döngüsünün bağımsız bir belirleyicisi olduğu görüldü ($p=0,038$). Bununla beraber, TSH ($p=0,563$), Hashimoto hastalığı varlığı ($p=0,453$), IL-6 ($p=0,959$), PTH ($p=0,072$), vitamin D ($p=0,429$) ve östradiol ($p=0,305$) düzeylerinin kemik döngüsü göstergeleri üzerine bağımsız etkisinin olmadığı izlendi.

Tablo 4. Çalışmaya Dahil Edilen Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

	Hipotiroidi Grubu (n=30)	Ötiroidi Grubu (n=30)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=20)	p	posthoc		
					H vs Ö	H vs K	Ö vs K
Yaş (yıl) ^a	37,1±4,7	38,1±6,2	35,2±4,0	0,486 ^c	0,920	0,675	0,459
VKİ (kg/m ²) ^a	26,0± 4,7	24,7± 4,0	24,9±5,2	0,266 ^c	0,260	0,515	0,949
TSH (uIU/mL) ^a	35,72±11,56	1,78±0,99	1,69±0,81	0,001^c	0,002	0,009	1,000
sT4 (ng/dL) ^a	0,80±0,26	1,09±0,15	1,10±0,18	<0,001^c	<0,001	<0,001	0,860
sT3 (pg/mL) ^a	2,59±0,68	2,92±0,42	3,01±0,51	0,056 ^c	0,126	0,081	0,909
PTH (pg/ml) ^b	51,9 (36,3)	45,2 (39,0)	54,8 (21,3)	0,746 ^d	0,975	0,680	0,364
25OHVitD (ng/ml) ^b	44,9 (26,0)	42,6 (16,9)	45,9 (28,5)	0,204 ^d	0,145	0,118	0,797
Ca (mg/dl) ^a	9,46±0,66	9,72±0,34	9,70±0,46	0,127 ^c	0,138	0,299	0,997
P (mg/dl) ^a	3,29±0,61	3,28±0,61	3,46±0,37	0,995 ^c	0,997	0,995	1,000
Östradiol (pg/ml) ^b	71,0 (88,3)	88,0 (99,5)	86,0 (58,3)	0,302 ^d	0,375	0,102	0,627

^a Ortalama±Standart Sapma

^b Medyan (çeyrekler arası genişlik)

^c Çoklu grup karşılaştırmaları Tek yönlü ANOVA testi, posthoc analizler Tukey ile yapılmıştır.

^d Çoklu grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis testi, posthoc analizler Mann-Whitney U testi (Bonferroni düzeltmesi) ile yapılmıştır.

VKİ Vücut Kitle İndeksi, TSH Tiroid Stimulan Hormon, sT4 serbest T4, sT3 serbest T3, PTH Parathormon, 25OHVitD 25 Hidroksi Vitamin D3, Ca Kalsiyum, P Fosfor, H Hipotiroidik Hashimoto Grubu, Ö Ötiroidik Hashimoto Grubu, K Sağlıklı Kontrol Grubu

Tablo 5. Kemik Döngüsü Göstergelerinin Gruplara Göre Dağılımı

	Hipotiroidi Grubu (n=30)	Ötiroidi Grubu (n=30)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=20)	p	posthoc		
					H vs Ö	H vs K	Ö vs K
Kemik Yıkım Göstergeleri							
CTX (ng/ml)	4,02 (2,39)	5,84 (4,49)	6,37 (3,80)	0,010	0,014	0,002	0,507
TRAcP 5b (U/l)	1,5 (1,2)	1,9 (1,0)	2,0 (0,8)	0,006	0,012	0,003	0,322
Kemik Yapım Göstergeleri							
ALP (U/l)	60,5 (22,8)	55,0 (17,5)	65,0 (37,0)	0,129	0,155	0,400	0,065
OC (ng/ml)	2,5 (2,7)	4,3 (3,5)	4,2 (2,2)	0,017	0,015	0,013	0,937
PINP (pg/ml)	147,26 (32,55)	127,25 (36,45)	128,51 (28,23)	0,001	0,001	0,006	0,611

Sonuçlar medyan (çeyrekler arası genişlik) olarak belirtilmiştir.

Çoklu grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis testi, posthoc analizler Mann-Whitney U testi (Bonferroni düzeltmesi) ile yapılmıştır.

CTX C-terminal çapraz bağ telopeptidi, TRAcP 5b Tartrat rezistan asit fosfataz 5b, ALP Alkalen fosfataz, OC Osteokalsin, PINP Prokollajen tip 1 N-terminal propeptid, H Hipotiroidik Hashimoto Grubu, Ö Ötiroidik Hashimoto Grubu, K Sağlıklı Kontrol Grubu

Tablo 6. RANKL, OPG ve IL-6 Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı

	Hipotiroidi Grubu (n=30)	Ötroidi Grubu (n=30)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=20)	p	posthoc		
					H vs Ö	H vs K	Ö vs K
RANKL (pmol/l)	461,50 (336,75)	439,50 (359,00)	695,00 (445,62)	0,021	0,701	0,006	0,013
OPG (pg/ml)	323,0 (364,8)	251,6 (338,0)	107,5 (131,7)	<0,001	0,326	<0,001	0,001
RANKL/OPG	1,44 (1,55)	1,52 (5,49)	4,60 (6,84)	0,001	0,611	<0,001	0,010
IL-6 (pg/ml)	5,2 (8,3)	11,3 (8,4)	15,2 (12,0)	<0,001	0,001	<0,001	0,176

Sonuçlar medyan (çeyrekler arası genişlik) olarak belirtilmiştir.

Çoklu grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis testi, posthoc analizler Mann-Whitney U testi (Bonferroni düzeltmesi) ile yapılmıştır.

RANKL Receptor activator of NF-kappa B ligand, *OPG* Osteoprotegerin, *RANKL/OPG* RANKL/OPG oranı, *IL-6* serum interleükin 6, *H* Hipotiroidik Hashimoto Grubu, *Ö* Ötroidik Hashimoto Grubu, *K* Sağlıklı Kontrol Grubu

Tablo 7. RANKL ve OPG Düzeylerinin Çalışma Parametreleri ile Korelasyonları

n = 80	<i>RANKL</i>		<i>OPG</i>		<i>RANKL/OPG</i>	
	rho	p	rho	p	rho	p
Yaş	-0,184	0,102	0,222*	0,047	-0,260	0,025
VKİ	-0,064	0,574	0,102	0,367	-0,113	0,336
TSH	-0,062	0,594	0,248	0,029	-0,153	0,202
sT4	0,082	0,478	-0,137	0,235	0,156	0,195
sT3	0,068	0,552	-0,125	0,271	0,098	0,407
IL-6	0,288	0,010	-0,140	0,221	0,259	0,028
PINP	-0,087	0,447	0,219	0,052	-0,203	0,085
OC	0,036	0,748	-0,071	0,534	0,060	0,614
ALP	0,080	0,483	0,064	0,575	0,098	0,411
CTX	-0,107	0,347	-0,001	0,990	-0,152	0,197
TRAcP 5b	0,142	0,208	-0,105	0,355	0,196	0,095
PTH	-0,090	0,466	-0,090	0,464	0,007	0,957
25 OH VitD	0,003	0,980	-0,119	0,291	0,155	0,187
Ca	0,055	0,630	0,031	0,783	0,102	0,392
P	-0,037	0,749	-0,073	0,523	0,090	0,451
Östradiol	0,076	0,504	-0,137	0,226	0,149	0,205

Tüm değerler spearman rho/significance değerine göre verilmiştir.

RANKL Receptor activator of NF-kappa B ligand, *OPG* Osteoprotegerin, *VKİ* Vücut Kitle İndeksi, *TSH* Tiroid Stimulan Hormon, *sT4* serbest T4, *sT3* serbest T3, *IL-6* serum interlökin 6, *PINP* Prokollajen tip 1 N-terminal propeptid, *OC* Osteokalsin, *ALP* Alkalen fosfataz, *CTX* C-terminal çapraz bağ telopeptidi, *TRAcP 5b* Tartrat resistan asit fosfataz 5b, *PTH* Parathormon, *25OHVitD* 25 Hidroksi Vitamin D3, *Ca* Kalsiyum, *P* Fosfor

Tablo 8. RANKL/OPG Oranını Etkileyen Faktörler^a

	β	p
TSH	-0,237	0,050
Hashimoto varlığı	-0,450	<0,001
IL-6	0,013	0,925
PTH	-0,078	0,519
VitD	0,036	0,767
Östradiol	0,128	0,288

^a Yaş ve vücut kitle indeksine göre düzeltilmiş RANKL/OPG oranına etkisi olabilecek faktörler çoklu lineer regresyon analizi (stepwise) ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen parametreler logaritmik transformasyonla normal dağılım sağlandıktan sonra analize alınmıştır. Düzeltilmiş r kare:0,203

5. TARTIŞMA

Hashimoto tiroiditi ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan hipotiroidinin kemik döngüsü ve bu döngünün esas belirleyicileri olduğu düşünülen OPG/RANKL sistemi üzerine etkisini araştırdığımız çalışmamızda, kemik döngüsünün, hipotiroid Hashimotolu hastalarda, ötiroid Hashimotolu hastalara ve sağlıklı bireylere oranla yavaşladığını, hem hipotiroid hem de ötiroid Hashimoto hastalarında sağlıklı kontrollere göre OPG düzeylerinin yüksek, RANKL düzeylerinin ise düşük olduğunu, OPG düzeylerinin serum TSH düzeyi ile korelasyon gösterdiğini tespit ettik. IL-6 düzeylerinin ise hipotiroid Hashimoto hastalarında diğer iki gruba göre düşük olduğunu bulduk. Hashimoto hastalığı varlığının RANKL/OPG oranı, bu oranın da kemik döngüsü üzerine bağımsız bir etken olduğunu saptadık.

Çalışmamızda, kemik döngüsünün değerlendirilmesi amacı ile, kemik yıkımının göstergesi olarak CTX ve TRAcP 5b, kemik yapımının göstergesi olarak da ALP, OC ve PINP düzeylerine bakıldı. Plazma CTX düzeyinin gruplar arasında farklılık gösterdiği, hipotiroid Hashimoto grubunda en düşük değerler izlenirken, ötiroid Hashimoto grubunda CTX değerlerinin hipotiroid vakalara göre yüksek olduğu, en yüksek değerlerin ise sağlıklı kontrol grubunda olduğu görüldü. Hipotiroid Hashimotolu hastalar ile ötiroid Hashimotolu hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı CTX düzeyi farklılığı saptanırken, hipotiroididen bağımsız olarak tiroid otoimmünesinin etkisini değerlendirmek üzere yapılan ötiroid Hashimoto ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmasında CTX düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel anlama ulaşmadığı görüldü. Bir diğer kemik yıkım

göstergesi olan TRAcP 5b düzeylerinin ve kemik yapımın bir göstergesi olan OC düzeylerinin de, CTX ile benzer biçimde, hipotiroid Hashimoto grubunda ötiroid Hashimotolu vakalara ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu fakat ötiroid Hashimoto ve kontrol vakalarının sonuçlarının benzer olduğu görüldü. Kemik yapımının özgün olmayan bir başka göstergesi olan serum ALP düzeylerinin ise gruplar arasında benzer olduğu bulundu.

Bu noktaya kadar ki bulgularımız, kemik yapım ve yıkım göstergelerinin hipotiroidinin etkisi ile azalmış, yani kemik döngüsünün hipotiroidide yavaşlamış olduğu şeklinde yorumlanabilir. Ötiroid Hashimoto grubunun sonuçlarının ötiroid sağlıklı kontroller ile benzerlik göstermesi, kemik döngüsü göstergelerine olan etkinin tiroid otoimmünesinden değil hipotiroidinin kendisinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu konuda literatüre baktığımızda, çalışmamızda bulduğumuz sonuçlara benzer şekilde, hipotiroidinin kemik döngüsünde yavaşlamaya neden olduğunu bildiren çok sayıda çalışma olduğunu görebiliriz. Bu konuda yapılmış olan histomorfometrik çalışmalar, hipotiroidinin kemikte hem yıkım hem de yapım periodlarını uzatarak yeniden yapılanma döngüsünde yavaşlamaya neden olduğunu göstermiştir⁸⁸. Bunun yanında TSH'nın in vitro olarak kemik yeniden yapılanması üzerine inhibitör etkisi olduğu bildirilmiştir¹⁰⁰. Kemik döngüsü göstergelerindeki değişikliklerin tiroid hormon düzeyleri ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda, kemik yapımı göstergelerinden OC'nin hipotiroid hastalarda sağlıklı kişilere göre düşük olduğu ve LT4 replasmanı sonrası OC düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir^{112, 113}. Benzer şekilde, hipotiroidinin tedavi edilmesiyle DPD, CTX ve BSAP düzeylerinde artış olduğu izlenmiştir¹¹⁴. LT4 tedavisi almakta olan tiroid

kanserli vakalarda yapılan bir çalışmada ALP, OC, PICP, PINP, ICTP ve idrar PYD düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğu, LT4 tedavisinin kesilmesiyle birlikte hipotiroidi gelişimini takiben OC, PINP ve ICTP düzeylerinde anlamlı düşüşler olduğu saptanmıştır¹¹⁵. Tedavi almamış olan hipotiroidi hastalarında kemik yıkımının göstergesi olan ICTP'nin kontrollere göre düşük olduğu ve TSH ile negatif, sT4 ve sT3 düzeyleriyle de pozitif yönde korele olduğu bildirilmiştir¹¹⁶. Baqi ve ark.¹¹⁷, hipotiroidisi olan premenopozal kadınlarda TSH'nin ALP, OC ve NTX ile negatif yönde korele olduğunu göstermiştir. Bir diğer çalışmada ise hipotiroid hale getirilen farelerin, serum OC ve TRAcP 5b düzeylerinin ötiroid farelere göre düşük olduğu görülmüştür¹¹⁸. Hipertiroidik vakalarda yapılan bir çalışmada ise antitiroid tedavi başlanmasının kemik döngüsü göstergelerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir¹¹⁹. Tüm bu çalışmalar hipotiroidinin kemik döngüsü göstergelerini azaltıcı yönde etki gösterdiğini telkin etmektedir.

Çalışmamızda gruplar arasında ALP düzeyleri açısından fark olmadığını bulduk. Bu durumun, ALP'nin kemik açısından çok özgün bir gösterge olmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Nitekim, ALP, kemik, karaciğer, barsak, böbrek ve plasenta gibi pek çok organ ve dokudan kaynaklanır. Serumda dolaşan ALP'nin % 40-50 kadarı kemik kaynaklıdır. Bu nedenle, total ALP enzimi ölçümü kemik yapımı açısından duyarlı ve spesifik bir test değildir⁷³.

Çalışmamızda kemik yapımının bir başka göstergesi olan plazma PINP düzeylerinin ise diğer kemik döngüsü göstergelerinden farklı olarak, hipotiroid Hashimoto hastalarda ötiroid Hashimoto hastalara ve sağlıklı kontrollere göre

anlamli derecede yuksek olduğu, otiroid Hashimoto hastalar ile saglikli kontroller arasında ise anlamli fark olmadığı bulundu. Literatürde, hipotiroidi ile PINP düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıdaki çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. LT4 tedavisi kesilerek rTSH verilen tiroid kanseri vakalarında, TSH'nın yükselmesiyle ilgili korele bir şekilde serum PINP değerlerinde artış olduğu bildirilmiřtir¹²⁰. Buna karşılık, LT4 tedavisi kesilen tiroid kanseri vakalarında serum PINP düzeylerinde % 7'lik bir düşüş izlenmiřtir¹¹⁵. Farklı çalışmalardaki bu farklı yöndeki sonuçların, gerek çalışmaların farklı şekilde dizayn edilmiş olmasıyla, gerekse kemik döngüsü göstergeleri üzerine etkisi olan bir çok kontrol edilebilir veya edilemez faktörün etkisi ile (yaş, cinsiyet, yakın zamanda geçirilmiş kırık, günlük sirkadiyan ritim, menstrual period, egzersiz ve diyet) açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Kemik döngüsü belirteçleri değerlendirilirken, bu tarz değerkenlerin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Örneklerin alındığı zamanı ve koşulları standardize ederek hataların minimize edilmesi sağlanabilir. Bu açıdan, çalışmamızda alınan kan örnekleri sabah ve aç karına olarak alınmış, son 1 yıl içinde kırık öyküsü olan hastalar dışlanmıştır. Yaş ve VKİ açısından gruplar benzer olsa da, analizlerde bu faktörlere göre düzeltme yapılmıştır. Bütün bunlarla birlikte, çalışmamızda hipotiroid Hashimoto grubunda anlamli derecede yüksek PINP değerleri mevcuttur. Bu durum, hipotetik olarak kemik yapımı üzerine stimüle edici etkisi olduğu düşünölen ve çalışmamızda hipotiroidi grubunda özellikle yüksek olan OPG düzeyleriyle ilişkili biçimde, kemik yapım-yıkım eşleşmesinde kemik yapımı lehine bir bozulma olduğunun bir göstergesi olabilir.

Çalışmamızda, ötiroid Hashimoto grubundaki CTX, TRAcP 5b ve ALP düzeylerinin, istatistiksel olarak farklı olmasa da, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu gördük. Biz bu durumun, hipotiroididen bağımsız olarak, Hashimoto hastalığında uyarılmış olan otoimmünitenin kemik üzerindeki potansiyel etkisine sekonder gelişmiş olabileceği şeklinde yorumlanabileceğini, daha büyük vaka sayılarına ulaşılması ile bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde, hipotiroidinin etkisinden bağımsız olarak sadece tiroid otoimmünitesinin kemik döngüsü göstergeleri üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Bununla birlikte yapılan hipotiroidide kırık riskinin artmış olduğuna işaret eden epidemiyolojik çalışmalarda, hipotiroidinin tespit edilmesinden önce ve tedavi edilmesinden sonra da kırık riskinin yüksek kalmaya devam ettiği saptanmıştır^{9, 91}. Her ne kadar tiroid hormon düzey dalgalanmalarının etkisi dışlanamazsa da, bu bulgu en sık hipotiroidi nedeni olan Hashimoto hastalığının ortaya çıkarttığı tiroid otoimmünitesinin kırık riskinde rolü olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda, hipotiroidide görülen kemik döngüsü değişikliklerinin altta yatan mekanizmasını anlayabilmek için OPG, RANKL ve IL-6 düzeyleri ölçüldü. Serum OPG düzeylerinin, hipotiroid Hashimoto grubunda 323,0 pg/mL ile en yüksek, ötiroid Hashimoto grubunda 251,6 pg/mL ve sağlıklı kontrol grubunda 107,5 pg/mL ile en düşük olduğu bulundu. Ötiroid Hashimotolu hastalar ile sağlıklı kontroller arasında ($p=0,001$) ve hipotiroid Hashimotolular ile sağlıklı kontrol vakaları arasında ($p<0,001$) serum OPG düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilirken, hipotiroid Hashimotolu hastalar ile ötiroid

Hashimotolu hastalarda serum OPG düzeyleri anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,326$). Bununla birlikte OPG'nin TSH ile pozitif korelasyon gösterdiği görüldü. Çalışmamızda RANKL düzeylerinin ise hem hipotiroid, hem de ötiroid Hashimotolu vakalarda sağlıklı kontrollere göre düşük olduğunu bulduk; hipotiroid vakalar ötiroid Hashimotolarla karşılaştırıldığında ise RANKL düzeylerinde istatistiksel anlama ulaşmayan bir düşüklük söz konusuydu.

Literatürde hipotiroidide OPG ve RANKL düzeylerinin nasıl değiştiğini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Özellikle OPG konusundaki çalışmalar, daha çok OPG'nin bir kardiyovasküler risk faktörü olarak değerlendirilmesine yönelik olup, OPG'nin RANKL düzeyleri ve kemik döngüsü ile ilişkisi incelenmemiştir. Klinik hipotiroidisi olan kronik tiroiditli vakaların incelendiği bir çalışmada, LT4 tedavisi öncesi serum OPG düzeylerinin kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu, LT4 tedavisi ile ötiroidi sağlandıktan 1 yıl sonra serum OPG düzeylerinin düştüğü ve sağlıklı kontrollerinkine benzer düzeylere geldiği görülmüştür. Bu çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde, başlangıç serum OPG düzeylerinin başlangıç TSH düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği izlenmiştir¹¹. Bir başka çalışmada ise hem klinik hem de subklinik hipotiroidi vakaları, tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmiş ve her iki grubun başlangıç serum OPG düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu ve LT4 tedavisi ile anlamlı derecede düşüş gösterdiği izlenmiştir¹⁰. Bu iki çalışmada izlenen serum OPG düzeylerindeki yüksekliği yazarlar, hipotiroidi ile bağlantılı olarak artan kardiyovasküler risk ile ilişkilendirmektedirler; nitekim aynı zamanda bir vasküler kalsifikasyon

inhibitörü olan OPG'nin kardiyovasküler olaylarla bağlantılı olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, her iki çalışmaya da Hashimoto tiroiditi olan hipotiroid vakalar dahil edilmiş olması nedeniyle tiroid otoimmünitesinin etkisinin dışlanamayacağı belirtilmiştir. Biz de çalışmamıza dahil ettiğimiz Hashimoto hastalarında OPG düzeyinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin TSH ile korelasyon gösterdiğini bulduk. Biz bu yüksekliğin, hem tiroid otoimmünitesinden hem de TSH'ın direkt etkisinden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Gerçekten de hipotiroidide görülen yüksek OPG düzeylerini açıklayabilecek faktörlerden biri de hipotiroidide artan TSH'nın OPG üzerindeki potansiyel uyarıcı etkisidir. Hofbauer ve ark.⁶⁴ normal insan tiroid dokusunda yüksek düzeyde OPG mRNA ekspresyonu olduğunu ve TSH uyarısı altında doza bağlı olarak doku OPG mRNA ve protein ekspresyonunda artış olduğunu tespit etmişlerdir. LT4 tedavisi kesilerek rTSH verilen tiroid kanseri hastalarında da benzer şekilde OPG düzeylerinin arttığı bildirilmiştir⁶³. Buna karşılık rTSH ile serum OPG düzeylerinin değişmediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır^{121, 122}.

Literatürde RANKL mRNA ekspresyonunun tiroid dokusunda düşük olduğu, TSH uyarısının ise bu ekspresyonu daha da düşürdüğü (% 60) bildirilmiştir⁶⁴. Buna karşılık, iki çalışmada supresif dozda LT4 alan tiroid kanserli vakalarda serum RANKL düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük, OPG düzeylerinin ise yüksek olduğu izlenmiştir^{120, 123}. Guisti ve ark.¹²¹ ise rTSH sonrası RANKL düzeylerinde değişiklik izlememişlerdir. Tiroid hormon düzeylerinin OPG ve RANKL üzerine etkilerini inceleyen bu çalışmalarda elde

edilen farklı sonuçlar, farklı çalışma şekillerinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, hangi yönde olursa olsun tiroid fonksiyon bozukluğu (hem hiper hem de hipotiroidi) gelişmesinin, OPG ve RANKL düzeylerinin patolojik şekilde artması ya da azalması ile ilişkili olduğu düşünülebilir. OPG ve RANKL düzeylerinin tiroid disfonksiyonundan nasıl etkilendiğini ortaya koyabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda OPG ve RANKL düzeyleri açısından esas dikkat çekici sonuç, TSH düzeyinden bağımsız olarak Hashimoto vakalar ve sağlıklı kontroller arasında ortaya çıkan farktır. Çalışmamızda, hipotiroid ve ötiroid Hashimoto hastalarında ötiroid sağlıklı kontrollere oranla OPG düzeylerinin yüksek, RANKL düzeylerinin düşük olduğu görüldü. Ayrıca, Hashimoto tiroiditi varlığının RANKL/OPG oranının bağımsız bir belirleyicisi olduğu saptandı. Bu noktada tiroid hormon düzeylerinden bağımsız olarak tiroid otoimmünesinin rolü akla gelmektedir. Literatürde, TSH'nın etkisinden bağımsız olarak sadece tiroid otoimmünesinin OPG/RANKL düzeyleri üzerine etkisini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Lenfositler OPG, makrofajlar ise RANKL eksprese eden hücre gruplarındandır²² ve otoimmün tiroid hastalıklarında değişen lenfosit/makrofaj fonksiyonlarının tiroid dokusunun içinde ve dolaşımdaki OPG/RANKL düzeyleri üzerine olan etkisi bilinmemektedir. Ancak, otoimmün tiroid hastalığında anahtar rol oynayan TNF- α ve IL-1'in de OPG mRNA ekspresyonunda belirgin artışa neden olduğu ve bu artışın TSH uyarısına bağlı olandan daha kuvvetli olduğu bildirilmiştir⁶⁴. Tiroid foliküler hücreleri tarafından salgılanan OPG'nin hücre kültürü ortamında, RANKL tarafından uyarılan ve otoimmün tiroid hastalığı

patogenezinde rolü olan dendritik hücrelerde, CD40 “upregulasyonunu” ve “cluster formasyonunu” engellediği görülmüştür. İntratiroidal etkili sitokinlerin tiroid dokusu üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, Graves hastalığı olan vakaların tiroid bezlerinde, toksik adenomu ve toksik olmayan multinodüler guatrı olan vakalara göre OPG mRNA düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür⁶⁴. Dolayısıyla tiroid dokusunun OPG/RANKL sistemi için hem bir üretim alanı hem de potansiyel bir hedef olduğu, RANKL ve OPG'nin tiroid foliküler hücreler tarafından üretiminin proinflamatuvar hücreler tarafından modifiye edildiği, ve dendritik hücre fonksiyonlarını da değiştirerek tiroid otoimmün hastalıklarındaki lokal immünomodülasyon üzerine etkisi olduğu sonucuna varılmıştır⁶⁴.

Çalışmamızda serum IL-6 düzeyleri, hipotiroid Hashimoto grubunda ötiroid Hashimoto ve sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak düşük bulundu. IL-6 düzeylerinin TSH ile negatif yönde korelasyon gösterdiği izlendi. Ötiroid Hashimoto grubundaki değerler sağlıklı kontrollere göre daha düşük olmasına rağmen aralarında istatistiksel fark bulunmadı. Literatürde primer hipotiroidide IL-6 düzeylerini değerlendiren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda yapılmış olan bir çalışmada, subklinik hipotiroidisi olan vakalarda C-reaktif protein ve IL-6 düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğu, bu durumun da Hashimoto hastalığının yarattığı kronik inflamasyonun ya da TSH uyarısıyla artan TNF- α düzeylerinin bir sonucu olduğu öne sürülmüştür¹²⁴. Buna karşılık hipertiroidide IL-6 düzeylerinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır^{125, 126}. LT4 verilerek hipertiroid hale getirilen ratlarda TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeylerinin arttığı, LT4 kesilmesiyle ötrioid hale geldiklerinde ise IL-6 düzeyleri düşerken

TNF- α ve IL-1 düzeylerinin yüksek kalmaya devam ettiği görülmüştür¹²⁷. TSH'nın IL-6 düzeylerine direkt etkisini değerlendiren çalışmalarda da tartışılabilir sonuçlar elde edilmiştir. rTSH verilen tiroid kanserli vakalarda IL-6 düzeylerinin arttığı bildirilmiştir^{128, 129}. Bu konuda yapılmış olan in vitro bir çalışmada ise tiroid foliküler hücrelerinin sürekli olarak IL-1 ve IL-6 mRNA eksprese ettiği, TSH uyarısının IL-1 mRNA ekspresyonunu artırıcı yönde etki ettiği izlenirken, IL-6 mRNA ekspresyonu üzerine etkisi olmadığı görülmüştür¹³⁰. Buna karşılık, başka bir çalışmada hücre kültürü ortamında TSH uyarısının tiroisitlerden IL-6 ekspresyonunu arttırdığı izlenmiştir¹³¹.

Literatürde IL-6'nın otoimmün tiroid hastalığıyla ilişkili bir sitokin olup olmadığı araştırıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Serum IL-6 düzeylerinin Hashimoto tiroiditi olan vakalarda yüksek olduğu¹¹⁰ ve IL-6 geni promoter bölge polimorfizminin Hashimoto hastalığı gelişiminde rol oynayan bir faktör olduğu bildirilmiştir¹³². Ayrıca, otoimmün tiroid hastalıklarında intratiroidal IL-6 ekspresyonunun arttığı ve IL-6/IL-6 reseptör immünohistokimyasal boyanmasındaki yoğunluğun lenfoid agregatların düzeyi ile korele olduğu gösterilmiştir¹³³. Buna karşılık, fare tiroidit modellerinde ise IL-6 reseptör blokörü verilmesinin tiroiditi önlemediğinin görülmesi IL-6'nın otoimmün tiroidit patogenezinde çok önemli bir rol oynamadığı şeklinde yorumlanmıştır¹¹¹. Lenfositik tiroiditi olan ve olmayan ratlarda yapılan bir çalışmada ise IL-6 gen ekspresyonunun benzer olduğu bulunmuştur¹³⁴. Biz çalışmamızda, Hashimoto tiroidit varlığından ziyade hipotiroidi varlığının IL-6 düzeylerine etkisi olduğunu ve IL-6 düzeylerinin serum TSH düzeyi ile negatif bir

korelasyon gösterdiğini bulduk. Bu durumun hipotiroidik hastalarda yavaşlayan kemik döngüsü ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, PINP dışındaki kemik döngüsü göstergelerinde azalma veya azalma eğilimi olduğunu fakat kemik döngüsü göstergeleri ile tek başına OPG veya tek başına RANKL düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını izledik. Bununla birlikte, “multivariate” analizde çeşitli faktörlere göre düzeltme yapıldıktan sonra RANKL/OPG oranının kemik döngüsünün bağımsız bir belirleyicisi olduğunu gördük. Literatürde, OPG ve RANKL düzeylerinin kemik döngüsü göstergeleriyle ilişkisinin nasıl olduğu konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. 186 postmenopozal vakanın değerlendirildiği bir çalışmada, serum OPG düzeylerinin hem kemik yapım hem de yıkım göstergeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği görülürken, bir başka çalışmada OPG düzeylerinin yıkım göstergesi olan idrar DPD düzeyleriyle negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır¹³⁵. Yaklaşık 1600 kişinin 2 yıllık takibinde OPG’nin yaşla arttığı, “multivariate” analizde OPG’nin kadınlarda TRAcP 5b ile negatif, OC ile pozitif, OC/TRAcP 5b ve OC/CTX oranlarıyla pozitif yönde ilişkili olduğu görülmüş ve bu sonuçlar yazarlar tarafından OPG’nin kemik döngüsü üzerinde kemik yapımı lehine etkisi olduğu şeklinde yorumlanmıştır¹³⁶. Tek doz parenteral OPG enjeksiyonunun postmenopozal kadınlarda serum NTX ve BALP düzeylerinde düşüşe neden olduğu bildirilmiştir³⁸. RANKL’in monoklonal inhibitörü olan denosumab verilen hayvan modellerinde, CTX ve BSAP düzeylerinde azalma olduğu görülmüştür¹³⁷. Bu farklı yöndeki sonuçlar, ölçülen parametrelerin serum düzeylerinin kemik mikroçevresinde etkin fraksiyonu

yansıtmıyor olmasına, hipotiroidide ve Hashimoto'da değişen OPG ve RANKL düzeylerinin kemik üzerine olan etkiden bağımsız olarak sadece metabolik veya immünolojik değişikliğe cevaben ortaya çıkmasına bağlı olabilir.

Literatürde, primer hipotiroidi ve/veya Hashimoto tiroiditinde OPG/RANKL dengesinin kemik döngüsüyle olan ilişkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Tiroid hastalıklarında kemik döngüsü ve OPG-RANKL sisteminin ilişkisini araştıran az sayıdaki çalışma ise tiroid kanseri vakalarına rTSH verilerek yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları da birbiri ile çelişmektedir. Bir çalışmada rTSH ile artan OPG düzeyleriyle ilişkili olarak idrar PYD/DPD ve serum OC düzeylerinin düştüğü izlenirken⁶³, Guisti ve ark.¹²¹ benzer dizayndaki çalışmalarında rTSH sonrası hem OPG ve hem de RANKL düzeylerinde değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir. Yine bir başka çalışmada da rTSH ile OPG düzeylerinde değişiklik izlenmezken serum CTX'de azalma, BALP'da ise artış olduğu izlenmiştir¹²². Bu farklı sonuçların, rTSH ile TSH seviyesinde ortaya çıkan hızlı değişikliklere ya da bu değişikliğe tiroid hormon düzeylerinin eşlik etmemesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde, tiroid disfonksiyonunda IL-6 düzeyinin kemik döngüsü göstergeleri ile olan ilişkisini değerlendiren oldukça az sayıda çalışma vardır. Hipertiroid hastalarda yapılan bir çalışmada KMY'deki düşüklüğe paralel olarak hem IL-6, hem serum OC, hem de idrar DPD düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir¹³⁸. Buna karşılık, hipotiroid farelerde TRAcP ve OC düzeylerinin ötiroid kontrollere göre düşük olduğu ve bu durumun hem "wild" tip hem de IL-6 nakavt farelerde benzer düzeyde olduğu görülmüş, bu durum IL-

6'nın kemik döngüsünde rol oynamadığı şeklinde yorumlanmıştır¹¹⁸. Bilindiği gibi osteoklastojenik genlerin ekspresyonu NF-κB yolağı üzerinden gerçekleşmektedir. Bu yolağın en önemli uyarıcı faktörlerinden biri RANKL'dir, diğer ise IL-6'dır. RANK, NF-κB yolağının santral bir aktivatörüdür²¹. Antunes ve ark.¹³⁹ adipositlerden TSH uyarısıyla salgılanan IL-6'nın NF-κB yolağı üzerinden uyarıldığını, NF-κB'nin inhibe edilmesinin TSH'nin uyardığı IL-6 salımında azalmaya neden olduğunu bulmuşlardır. Yine bir diğer çalışmada IL-6'yı uyaran IL-1 ve TNF-α'nın RANKL nakavt farelerde aktif osteoklast oluşumunu uyarmayı başaramadığı görülmüştür². Çalışmamızda hipotiroid grubunda bulduğumuz IL-6 ve RANKL düzeyi düşüklüklerinin, NF-κB yolağının yetersiz uyarılmasına neden olduğunu ve böylece kemik yıkımının azalmasına yol açtığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın, literatürde tiroid disfonksiyonu ile kemik döngüsü ilişkisini araştıran diğer çalışmalara kıyasla güçlü yönü, mekanizmada rolü olabilecek birçok farklı parametrenin bir arada değerlendirilmiş olmasıdır. Çalışmanın bir diğer özelliği ise tiroid disfonksiyonunun yanında tiroid otoimmünesinin etkisinin de araştırılmış olmasıdır. Ayrıca çalışmaya alınan hasta grubunun homojen olarak seçilmesi ve sadece premenopozal hastaların dahil edilmesi ile bu konudaki diğer bir çok çalışmadan farklı olarak menopozal durumun etkisi dışlanmıştır.

Çalışmamızda hastaların KMY ölçümleri çalışma kapsamına alınmadığı için bahsedilmemiştir. KMY ölçümünün kemik döngüsünün bir göstergesi olmayıp premenopozal bayanlarda KMY'nin kırık riski ile ilişkisinin de net

olmadığı bilinmektedir. Kemik kırılabilirliği, mineral yoğunluğunun yanında kemiğin morfolojisi, mimarisi, yeniden yapılanması ve ölçülmesi mümkün olmayan kemik kalitesi gibi faktörlere de bağlıdır. Kemik döngüsü göstergelerinin, KMY'nin kırık riskini öngörmede eksik kaldığı nokta olan kemik kalitesinin indirekt göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu belirteçler, kemik döngüsündeki değişiklikleri dansitometriye göre hem daha hızlı yansıtmakta hem de tüm vücuttaki kemik kayıpları hakkında fikir vermektedir. Çalışmamızda eleştirilebilecek bir diğer nokta, çalışılan yolaklarda önemli rolleri olan TNF α ve IL-1 başta olmak üzere bazı sitokin düzeylerinin ölçülmemiş olmasıdır. Bununla birlikte, hem bu ölçülmemiş olan sitokinlerin hem de çalışmada yer alan göstergelerin dolaşımında olan düzeylerinin kemik ve tiroid mikroçevresini ne kadar yansıttığı konusu tartışmalıdır. Ayrıca dokuda parakrin etki gösteren birçok hormon ve sitokin, çalışılan parametrelerin lokal düzeylerini etkiliyor olabilir. Ancak bu tip çalışmalar farklı bir şekilde dizayn edilememektedir.

Bildiğimiz kadarı ile literatürde, Hashimoto tiroiditi olan hastalarda kemik döngüsünün nasıl olduğunu, altta yatan muhtemel mekanizmaların neler olduğunu, bu döngüye hipotiroidinin etkisinin ne düzeyde olduğunu araştıran ilk araştırma olan çalışmamızda, kemik döngüsünün, hipotiroid Hashimoto hastalarda, ötiroid Hashimoto hastalara ve sağlıklı bireylere oranla yavaşladığını, hem hipotiroid hem de ötiroid Hashimoto hastalarında sağlıklı kontrollere göre OPG düzeylerinin, serum TSH düzeyi ile korele biçimde yüksek, RANKL düzeylerinin ise düşük olduğunu tespit ettik. IL-6 düzeylerinin ise

hipotiroid Hashimoto hastalarında diğer iki gruba gore düşük olduğunu bulduk. Hashimoto hastalığı varlığının RANKL/OPG oranı, bu oranın da kemik dongüsü üzerine bağımsız bir etken olduğunu saptadık.

Çalışmamızda sonuç olarak, premenopozal hipotiroid Hashimoto hastalarında kemik dongüsünün genel olarak yavaşladığını, hipotiroidinin bu hastalarda kemik dongüsünü olumsuz yönde etkilediğini, bu etkisini muhtemelen OPG/RANKL sistemi üzerinden yaptığını bulduk. Hashimoto hastalığının tiroid hormon düzeyinden bağımsız olarak da kemik dongüsü üzerine etkisi olabileceği yönünde sonuçlar elde ettik. Ancak, bu bulgularımızın tedavinin etkisinin de araştırıldığı geniş vaka serili, prospektif, randomize çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Sonuç olarak, hipotiroid Hashimoto tiroiditi vakalarında otiroidinin sağlanması ile kemik sağlığının uzun dönemde daha iyi olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen toplam 80 vaka, hipotiroid Hashimoto (n=30), ötiroid Hashimoto (n=30) ve sağlıklı kontrol (n=20) olmak üzere 3 grup altında toplandı.
2. Grupların, yaş ortalamaları, VKİ'leri, serum PTH, plazma 25 OH VitD, serum kalsiyum, fosfor ve östradiol düzeyleri açısından benzer olduğu tespit edildi.
3. Serum TSH ve sT4 düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunurken, sT3 düzeylerinin benzer olduğu görüldü. Hipotiroid Hashimoto grubunda serum TSH düzeylerinin diğer gruplara oranla anlamlı derecede yüksek, serum sT4 düzeyinin ise anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi.
4. Plazma CTX, serum TRAcP 5b ve serum OC düzeylerinin hipotiroid Hashimoto grubunda diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük, plazma PINP düzeylerinin ise yüksek olduğu bulundu. Ötiroid Hashimoto grubu ve sağlıklı kontrollerin ise plazma CTX, serum TRAcP 5b, serum OC ve plazma PINP düzeyleri açısından benzer olduğu görüldü. Serum ALP düzeyleri açısından 3 grup arasında fark izlenmedi.
5. Serum OPG düzeylerinin hipotiroid ve ötiroid Hashimoto gruplarında benzer ve sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğu, plazma RANKL düzeylerinin ve RANKL/OPG oranının ise hipotiroid ve ötiroid Hashimoto gruplarında benzer ve sağlıklı kontrol grubundan düşük olduğu görüldü.

6. Serum IL-6 düzeylerinin hipotiroid Hashimoto grubunda ötiroid Hashimoto ve sağlıklı kontrol gruplarına göre düşük olduğu izlendi. Ötiroid Hashimotolu hastalar ile sağlıklı kontroller arasında ise IL-6 düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi.
7. Serum OPG düzeyinin yaş ve serum TSH düzeyi ile, plazma RANKL düzeyinin ise sadece serum IL-6 düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. IL-6 düzeylerinin TSH ile negatif, sT4 ve sT3 ile pozitif korelasyon gösterdiği izlendi. Serum TSH seviyesinin, OC ve TRAcP 5b ile negatif, PINP ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. sT4 düzeyi ile OC ve TRAcP 5b arasında pozitif, PINP ile negatif korelasyon görüldü. IL-6 ile PINP arasında negatif, OC ile PTH ve TRAcP 5b arasında pozitif, OC ile VKİ arasında negatif korelasyon izlendi.
8. Yaşa ve VKİ'ye göre düzeltilmiş çoklu lineer regresyon analizi modelinde, RANKL/OPG oranını belirleyen esas faktörün Hashimoto hastalığı varlığı olduğu tespit edildi.
9. Kemik döngüsü göstergelerini etkileyen faktörleri belirlemek üzere yapılan "multivariate" analizde, yaşa ve VKİ'ye göre düzeltilmiş modelde RANKL/OPG oranının kemik döngüsünün bağımsız bir belirleyicisi olduğu görüldü.
10. Çalışmamızın, literatürde tiroid disfonksiyonu ile kemik döngüsü ilişkisini araştıran diğer çalışmalara kıyasla güçlü yönü, mekanizmada rolü olabilecek birçok farklı parametrenin bir arada değerlendirilmiş olmasıdır. Çalışmanın bir diğer özelliği ise tiroid disfonksiyonunun yanında tiroid

otoimmüncesinin etkisinin de araştırılmış olmasıdır. Bu bulgu çalışmamızın orijinal özelliğini teşkil etmektedir. Literatürde, hipotiroidinin etkisinden bağımsız olarak sadece tiroid otoimmüncesinin kemik döngüsü göstergeleri üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık.

7. KAYNAKLAR

1. Rogers A, Eastell R. *Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment.* J Clin Endocrinol Metab, 2005; 90(11): 6323-31.
2. Li J, Sarosi I, Yan XQ, Morony S, Capparelli C, Tan HL, et al. *RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2000; 97(4): 1566-71.
3. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. *Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density.* N Engl J Med, 2006; 354(8): 821-31.
4. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, et al. *Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density.* Cell, 1997; 89(2): 309-19.
5. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. *osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification.* Genes Dev, 1998; 12(9): 1260-8.
6. Kwan Tat S, Padrines M, Theoleyre S, Heymann D, Fortun Y. *IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology.* Cytokine Growth Factor Rev, 2004; 15(1): 49-60.
7. Stevens DA, Harvey CB, Scott AJ, O'Shea PJ, Barnard JC, Williams AJ, et al. *Thyroid hormone activates fibroblast growth factor receptor-1 in bone.* Mol Endocrinol, 2003; 17(9): 1751-66.
8. Bassett JH, Boyde A, Howell PG, Bassett RH, Galliford TM, Archanco M, et al. *Optimal bone strength and mineralization requires the type 2 iodothyronine deiodinase in osteoblasts.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2010; 107(16): 7604-9.
9. Vestergaard P, Mosekilde L. *Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients.* Thyroid, 2002; 12(5): 411-9.
10. Guang-da X, Hui-ling S, Zhi-song C, Lin-shuang Z. *Changes in plasma concentrations of osteoprotegerin before and after levothyroxine replacement therapy in hypothyroid patients.* J Clin Endocrinol Metab, 2005; 90(10): 5765-8.
11. Nagasaki T, Inaba M, Jono S, Hiura Y, Tahara H, Shirakawa K, et al. *Increased levels of serum osteoprotegerin in hypothyroid patients and its normalization with restoration of normal thyroid function.* Eur J Endocrinol, 2005; 152(3): 347-53.
12. Lombardi F, Franzese A, Iafusco D, del Puente A, Esposito A, Prisco F, et al. *Bone involvement in clusters of autoimmune diseases: just a complication?* Bone, 2010; 46(2): 551-5.
13. Wu Y, Humphrey MB, Nakamura MC. *Osteoclasts - the innate immune cells of the bone.* Autoimmunity, 2008; 41(3): 183-94.
14. Gardner D, Shoback, D., *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology.* 9th ed. 2011: Lange Clinical Medicine. 258-261.

15. Melmed S, Polonsky, K.S., Larsen, R., Kronenberg, H.M, *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. 2011: Saunders.
16. Hadjidakis DJ, Androulakis, II. *Bone remodeling*. Ann N Y Acad Sci, 2006; 1092: 385-96.
17. Lavin N, *Manual of Endocrinology and Metabolism*. 4th ed. 2009: Lippincott Williams & Wilkins.
18. Del Fattore A, Teti A, Rucci N. *Bone cells and the mechanisms of bone remodelling*. Front Biosci (Elite Ed), 2012; 4: 2302-21.
19. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. *Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families*. Endocr Rev, 1999; 20(3): 345-57.
20. Kostenuik PJ. *Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength*. Curr Opin Pharmacol, 2005; 5(6): 618-25.
21. Boyce BF, Xing L. *Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin*. Arthritis Res Ther, 2007; 9 Suppl 1: S1.
22. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. *Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease*. Endocr Rev, 2008; 29(2): 155-92.
23. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. *RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease*. Trends Mol Med, 2006; 12(1): 17-25.
24. Mizuno A, Kanno T, Hoshi M, Shibata O, Yano K, Fujise N, et al. *Transgenic mice overexpressing soluble osteoclast differentiation factor (sODF) exhibit severe osteoporosis*. J Bone Miner Metab, 2002; 20(6): 337-44.
25. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. *Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation*. Cell, 1998; 93(2): 165-76.
26. Mizuno A, Amizuka N, Irie K, Murakami A, Fujise N, Kanno T, et al. *Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin*. Biochem Biophys Res Commun, 1998; 247(3): 610-5.
27. Morony S, Capparelli C, Lee R, Shimamoto G, Boone T, Lacey DL, et al. *A chimeric form of osteoprotegerin inhibits hypercalcemia and bone resorption induced by IL-1beta, TNF-alpha, PTH, PTHrP, and 1, 25(OH)2D3*. J Bone Miner Res, 1999; 14(9): 1478-85.
28. Kobayashi Y, Hashimoto F, Miyamoto H, Kanaoka K, Miyazaki-Kawashita Y, Nakashima T, et al. *Force-induced osteoclast apoptosis in vivo is accompanied by elevation in transforming growth factor beta and osteoprotegerin expression*. J Bone Miner Res, 2000; 15(10): 1924-34.
29. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki SI, Yano K, Fujise N, et al. *Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro*. Endocrinology, 1998; 139(3): 1329-37.
30. Michigami T, Ihara-Watanabe M, Yamazaki M, Ozono K. *Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) is a key molecule of osteoclast formation*

for bone metastasis in a newly developed model of human neuroblastoma. Cancer Res, 2001; 61(4): 1637-44.

31. Lee Y, Schwarz E, Davies M, Jo M, Gates J, Wu J, et al. *Differences in the cytokine profiles associated with prostate cancer cell induced osteoblastic and osteolytic lesions in bone.* J Orthop Res, 2003; 21(1): 62-72.
32. Boyce BF, Xing L, Chen D. *Osteoprotegerin, the bone protector, is a surprising target for beta-catenin signaling.* Cell Metab, 2005; 2(6): 344-5.
33. Glass DA, 2nd, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H, et al. *Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation.* Dev Cell, 2005; 8(5): 751-64.
34. Holmen SL, Zylstra CR, Mukherjee A, Sigler RE, Faugere MC, Bouxsein ML, et al. *Essential role of beta-catenin in postnatal bone acquisition.* J Biol Chem, 2005; 280(22): 21162-8.
35. Cundy T, Hegde M, Naot D, Chong B, King A, Wallace R, et al. *A mutation in the gene TNFRSF11B encoding osteoprotegerin causes an idiopathic hyperphosphatasia phenotype.* Hum Mol Genet, 2002; 11(18): 2119-27.
36. Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, Jones JL, Podgornik MN, McAlister WH, et al. *Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease.* N Engl J Med, 2002; 347(3): 175-84.
37. *National Cancer Institute, FDA Approval for Denosumab.* 2011 [cited; Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-denosumab>].
38. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, Arrighi M, Leese PT, Dunstan CR. *The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women.* J Bone Miner Res, 2001; 16(2): 348-60.
39. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, et al. *A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women.* 2004. J Bone Miner Res, 2005; 20(12): 2275-82.
40. Nakchbandi IA, Lang R, Kinder B, Insogna KL. *The role of the receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand/osteoprotegerin cytokine system in primary hyperparathyroidism.* J Clin Endocrinol Metab, 2008; 93(3): 967-73.
41. Kitazawa S, Kajimoto K, Kondo T, Kitazawa R. *Vitamin D3 supports osteoclastogenesis via functional vitamin D response element of human RANKL gene promoter.* J Cell Biochem, 2003; 89(4): 771-7.
42. Hofbauer LC, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, Khosla S. *Osteoprotegerin production by human osteoblast lineage cells is stimulated by vitamin D, bone morphogenetic protein-2, and cytokines.* Biochem Biophys Res Commun, 1998; 250(3): 776-81.
43. Zhang D, Yang YQ, Li XT, Fu MK. *The expression of osteoprotegerin and the receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in human periodontal ligament cells cultured with and without 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3.* Arch Oral Biol, 2004; 49(1): 71-6.

44. Mrak E, Villa I, Lanzi R, Losa M, Guidobono F, Rubinacci A. *Growth hormone stimulates osteoprotegerin expression and secretion in human osteoblast-like cells.* J Endocrinol, 2007; 192(3): 639-45.
45. Ueland T, Bollerslev J, Flyvbjerg A, Hansen TB, Vahl N, Mosekilde L. *Effects of 12 months of GH treatment on cortical and trabecular bone content of IGFs and OPG in adults with acquired GH deficiency: a double-blind, randomized, placebo-controlled study.* J Clin Endocrinol Metab, 2002; 87(6): 2760-3.
46. Rubin J, Ackert-Bicknell CL, Zhu L, Fan X, Murphy TC, Nanes MS, et al. *IGF-I regulates osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand in vitro and OPG in vivo.* J Clin Endocrinol Metab, 2002; 87(9): 4273-9.
47. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, et al. *Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis.* Endocrinology, 1999; 140(10): 4382-9.
48. Sasaki N, Kusano E, Ando Y, Yano K, Tsuda E, Asano Y. *Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG): possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis.* Nephrol Dial Transplant, 2001; 16(3): 479-82.
49. Fahrleitner A, Prenner G, Leb G, Tscheliessnigg KH, Piswanger-Solkner C, Obermayer-Pietsch B, et al. *Serum osteoprotegerin is a major determinant of bone density development and prevalent vertebral fracture status following cardiac transplantation.* Bone, 2003; 32(1): 96-106.
50. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, Riggs BL. *Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells.* Endocrinology, 1999; 140(9): 4367-70.
51. Saika M, Inoue D, Kido S, Matsumoto T. *17beta-estradiol stimulates expression of osteoprotegerin by a mouse stromal cell line, ST-2, via estrogen receptor-alpha.* Endocrinology, 2001; 142(6): 2205-12.
52. Uemura H, Yasui T, Umino Y, Niki H, Takikawa M, Saito S, et al. *Circulating osteoprotegerin in women during GnRH-agonist treatment and their relationships with mineral components and biomarkers of bone turnover.* Bone, 2003; 33(5): 860-6.
53. Crisafulli A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, Adamo EB, Marini R, et al. *Effects of the phytoestrogen genistein on the circulating soluble receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-osteoprotegerin system in early postmenopausal women.* J Clin Endocrinol Metab, 2004; 89(1): 188-92.
54. Hofbauer LC, Schoppet M, Schuller P, Viereck V, Christ M. *Effects of oral contraceptives on circulating osteoprotegerin and soluble RANK ligand serum levels in healthy young women.* Clin Endocrinol (Oxf), 2004; 60(2): 214-9.
55. Liu XH, Kirschenbaum A, Yao S, Levine AC. *Interactive effect of interleukin-6 and prostaglandin E2 on osteoclastogenesis via the OPG/RANKL/RANK system.* Ann N Y Acad Sci, 2006; 1068: 225-33.

56. O'Brien CA, Gubrij I, Lin SC, Saylor RL, Manolagas SC. *STAT3 activation in stromal/osteoblastic cells is required for induction of the receptor activator of NF-kappaB ligand and stimulation of osteoclastogenesis by gp130-utilizing cytokines or interleukin-1 but not 1,25-dihydroxyvitamin D3 or parathyroid hormone.* J Biol Chem, 1999; 274(27): 19301-8.
57. Sims NA, Jenkins BJ, Quinn JM, Nakamura A, Glatt M, Gillespie MT, et al. *Glycoprotein 130 regulates bone turnover and bone size by distinct downstream signaling pathways.* J Clin Invest, 2004; 113(3): 379-89.
58. Barbour KE, Boudreau R, Danielson ME, Youk AO, Wactawski-Wende J, Greep NC, et al. *Inflammatory markers and the risk of hip fracture: the Women's Health Initiative.* J Bone Miner Res, 2012; 27(5): 1167-76.
59. Bassett JH, Williams GR. *The molecular actions of thyroid hormone in bone.* Trends Endocrinol Metab, 2003; 14(8): 356-64.
60. Miura M, Tanaka K, Komatsu Y, Suda M, Yasoda A, Sakuma Y, et al. *A novel interaction between thyroid hormones and 1,25(OH)(2)D(3) in osteoclast formation.* Biochem Biophys Res Commun, 2002; 291(4): 987-94.
61. Siddiqi A, Burrin JM, Wood DF, Monson JP. *Tri-iodothyronine regulates the production of interleukin-6 and interleukin-8 in human bone marrow stromal and osteoblast-like cells.* J Endocrinol, 1998; 157(3): 453-61.
62. Tarjan G, Stern PH. *Triiodothyronine potentiates the stimulatory effects of interleukin-1 beta on bone resorption and medium interleukin-6 content in fetal rat limb bone cultures.* J Bone Miner Res, 1995; 10(9): 1321-6.
63. Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. *Thyroid hormone deficiency and postmenopausal status independently increase serum osteoprotegerin concentrations in women.* Eur J Endocrinol, 2007; 156(5): 539-45.
64. Hofbauer LC, Kluger S, Kuhne CA, Dunstan CR, Burchert A, Schoppet M, et al. *Detection and characterization of RANK ligand and osteoprotegerin in the thyroid gland.* J Cell Biochem, 2002; 86(4): 642-50.
65. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. *Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study.* J Bone Miner Res, 2000; 15(8): 1526-36.
66. Ross PD, Kress BC, Parson RE, Wasnich RD, Armour KA, Mizrahi IA. *Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study.* Osteoporos Int, 2000; 11(1): 76-82.
67. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. *Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study.* J Bone Miner Res, 1996; 11(10): 1531-8.
68. van Daele PL, Seibel MJ, Burger H, Hofman A, Grobbee DE, van Leeuwen JP, et al. *Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: the Rotterdam study.* BMJ, 1996; 312(7029): 482-3.
69. Chapurlat RD, Garnero P, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. *Serum type I collagen breakdown product (serum CTX) predicts hip fracture risk in elderly women: the EPIDOS study.* Bone, 2000; 27(2): 283-6.

70. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. *Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study*. J Bone Miner Res, 2005; 20(10): 1813-9.
71. Szulc P, Delmas PD. *Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis*. Osteoporos Int, 2008; 19(12): 1683-704.
72. Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. *Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice*. Osteoporos Int, 2009; 20(6): 843-51.
73. Bergmann P, Body JJ, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, et al. *Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club*. Int J Clin Pract, 2009; 63(1): 19-26.
74. Leeming DJ, Alexandersen P, Karsdal MA, Qvist P, Schaller S, Tanko LB. *An update on biomarkers of bone turnover and their utility in biomedical research and clinical practice*. Eur J Clin Pharmacol, 2006; 62(10): 781-92.
75. Lee J, Vasikaran S. *Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis*. Ann Lab Med, 2012; 32(2): 105-12.
76. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. *Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards*. Osteoporos Int, 2011; 22(2): 391-420.
77. *Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis*. Am J Med, 1993; 94(6): 646-50.
78. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. *Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989*. J Bone Miner Res, 1992; 7(2): 221-7.
79. Khan A. *Premenopausal women and low bone density*. Can Fam Physician, 2006; 52: 743-7.
80. Williams GR. *Actions of thyroid hormones in bone*. Endokrynol Pol, 2009; 60(5): 380-8.
81. Wojcicka A, Bassett JH, Williams GR. *Mechanisms of action of thyroid hormones in the skeleton*. Biochim Biophys Acta, 2012.
82. Lakatos P. *Thyroid hormones: beneficial or deleterious for bone?* Calcif Tissue Int, 2003; 73(3): 205-9.
83. Murphy E, Williams GR. *The thyroid and the skeleton*. Clin Endocrinol (Oxf), 2004; 61(3): 285-98.
84. Mazziotti G, Porcelli T, Patelli I, Vescovi PP, Giustina A. *Serum TSH values and risk of vertebral fractures in euthyroid post-menopausal women with low bone mineral density*. Bone, 2010; 46(3): 747-51.

85. Roef G, Lapauw B, Goemaere S, Zmierzczak H, Fiers T, Kaufman JM, et al. *Thyroid hormone status within the physiological range affects bone mass and density in healthy men at the age of peak bone mass.* Eur J Endocrinol, 2011; 164(6): 1027-34.
86. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, Kurioka Y, Ishikawa T, Morii H, et al. *Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism.* J Clin Endocrinol Metab, 2000; 85(11): 4157-61.
87. Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedus 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(3): 285-90.
88. Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. *Kinetics of trabecular bone resorption and formation in hypothyroidism: evidence for a positive balance per remodeling cycle.* Bone, 1986; 7(2): 101-8.
89. Mosekilde L, Melsen F. *Morphometric and dynamic studies of bone changes in hypothyroidism.* Acta Pathol Microbiol Scand A, 1978; 86(1): 56-62.
90. Ahmed LA, Schirmer H, Berntsen GK, Fonnebo V, Joakimsen RM. *Self-reported diseases and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso study.* Osteoporos Int, 2006; 17(1): 46-53.
91. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. *Influence of hyper- and hypothyroidism, and the effects of treatment with antithyroid drugs and levothyroxine on fracture risk.* Calcif Tissue Int, 2005; 77(3): 139-44.
92. Conti MI, Martinez MP, Olivera MI, Bozzini C, Mandalunis P, Bozzini CE, et al. *Biomechanical performance of diaphyseal shafts and bone tissue of femurs from hypothyroid rats.* Endocrine, 2009; 36(2): 291-8.
93. Nagata M, Suzuki A, Sekiguchi S, Ono Y, Nishiwaki-Yasuda K, Itoi T, et al. *Subclinical hypothyroidism is related to lower heel QUS in postmenopausal women.* Endocr J, 2007; 54(4): 625-30.
94. Williams AJ, Robson H, Kester MH, van Leeuwen JP, Shalet SM, Visser TJ, et al. *Iodothyronine deiodinase enzyme activities in bone.* Bone, 2008; 43(1): 126-34.
95. Robson H, Siebler T, Stevens DA, Shalet SM, Williams GR. *Thyroid hormone acts directly on growth plate chondrocytes to promote hypertrophic differentiation and inhibit clonal expansion and cell proliferation.* Endocrinology, 2000; 141(10): 3887-97.
96. Harvey CB, O'Shea PJ, Scott AJ, Robson H, Siebler T, Shalet SM, et al. *Molecular mechanisms of thyroid hormone effects on bone growth and function.* Mol Genet Metab, 2002; 75(1): 17-30.
97. Varga F, Rumpler M, Zoehrer R, Turecek C, Spitzer S, Thaler R, et al. *T3 affects expression of collagen I and collagen cross-linking in bone cell cultures.* Biochem Biophys Res Commun, 2010; 402(2): 180-5.
98. Banovac K, Koren E. *Triiodothyronine stimulates the release of membrane-bound alkaline phosphatase in osteoblastic cells.* Calcif Tissue Int, 2000; 67(6): 460-5.

99. Gouveia CH, Christoffolete MA, Zaitune CR, Dora JM, Harney JW, Maia AL, et al. *Type 2 iodothyronine selenodeiodinase is expressed throughout the mouse skeleton and in the MC3T3-E1 mouse osteoblastic cell line during differentiation.* *Endocrinology*, 2005; 146(1): 195-200.
100. Abe E, Marians RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, et al. *TSH is a negative regulator of skeletal remodeling.* *Cell*, 2003; 115(2): 151-62.
101. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. *Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system.* *Endocr Rev*, 2008; 29(4): 403-40.
102. Caetano-Lopes J, Canhao H, Fonseca JE. *Osteoimmunology--the hidden immune regulation of bone.* *Autoimmun Rev*, 2009; 8(3): 250-5.
103. Takayanagi H. *Inflammatory bone destruction and osteoimmunology.* *J Periodontal Res*, 2005; 40(4): 287-93.
104. Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. *The cell biology of bone metabolism.* *J Clin Pathol*, 2008; 61(5): 577-87.
105. Itonaga I, Fujikawa Y, Sabokbar A, Murray DW, Athanasou NA. *Rheumatoid arthritis synovial macrophage-osteoclast differentiation is osteoprotegerin ligand-dependent.* *J Pathol*, 2000; 192(1): 97-104.
106. Melmed S, Polonsky, K.S., Larsen, R., Kronenberg, H.M, *Williams Textbook of Endocrinology.* 12th ed. 2011: Saunders. 370-371.
107. Ajjan RA, Watson PF, McIntosh RS, Weetman AP. *Intrathyroidal cytokine gene expression in Hashimoto's thyroiditis.* *Clin Exp Immunol*, 1996; 105(3): 523-8.
108. Heuer M, Aust G, Ode-Hakim S, Scherbaum WA. *Different cytokine mRNA profiles in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and nonautoimmune thyroid disorders determined by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR).* *Thyroid*, 1996; 6(2): 97-106.
109. Sieminska L, Wojciechowska C, Kos-Kudla B, Marek B, Kajdaniuk D, Nowak M, et al. *Serum concentrations of leptin, adiponectin, and interleukin-6 in postmenopausal women with Hashimoto's thyroiditis.* *Endokrynol Pol*, 2010; 61(1): 112-6.
110. Ruggeri RM, Sciacchitano S, Vitale A, Cardelli P, Galletti M, Vitarelli E, et al. *Serum hepatocyte growth factor is increased in Hashimoto's thyroiditis whether or not it is associated with nodular goiter as compared with healthy non-goitrous individuals.* *J Endocrinol Invest*, 2009; 32(5): 465-9.
111. Mori K, Yoshida K, Mihara M, Ohsugi Y, Nakagawa Y, Hoshikawa S, et al. *Effects of interleukin-6 blockade on the development of autoimmune thyroiditis in nonobese diabetic mice.* *Autoimmunity*, 2009; 42(3): 228-34.
112. Faber J, Perrild H, Johansen JS. *Serum bone Gla protein (BGP) during treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. A longitudinal study.* *Horm Metab Res*, 1991; 23(3): 135-8.
113. 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.

114. 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(3): 209-16.
115. Toivonen J, Tahtela R, Laitinen K, Risteli J, Valimaki MJ. *Markers of bone turnover in patients with differentiated thyroid cancer with and following withdrawal of thyroxine suppressive therapy.* Eur J Endocrinol, 1998; 138(6): 667-73.
116. Conti A, Monzani M, Persani L, Sartorio A. *[Serum levels of the carboxyterminal telopeptide of type I collagen in patients with thyroid disorders].* Minerva Endocrinol, 1994; 19(3): 127-31.
117. Baqi L, Payer J, Killinger Z, Hruzikova P, Cierny D, Susienkova K, et al. *Thyrotropin versus thyroid hormone in regulating bone density and turnover in premenopausal women.* Endocr Regul, 2010; 44(2): 57-63.
118. Mysliwicz J, Zbucki R, Winnicka M, Sawicki B, Nikolajuk A, Kaminski K, et al. *Interleukin-6 is not essential for bone turnover in hypothyroid mice.* Folia Histochem Cytobiol, 2007; 45(4): 387-92.
119. Al-Shoumer KA, Vasanthy BA, Al-Zaid MM. *Effects of treatment of hyperthyroidism on glucose homeostasis, insulin secretion, and markers of bone turnover.* Endocr Pract, 2006; 12(2): 121-30.
120. Martini G, Gennari L, De Paola V, Pilli T, Salvadori S, Merlotti D, et al. *The effects of recombinant TSH on bone turnover markers and serum osteoprotegerin and RANKL levels.* Thyroid, 2008; 18(4): 455-60.
121. Giusti M, Cecoli F, Ghiara C, Rubinacci A, Villa I, Cavallero D, et al. *Recombinant human thyroid stimulating hormone does not acutely change serum osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand in patients under evaluation for differentiated thyroid carcinoma.* Hormones (Athens), 2007; 6(4): 304-13.
122. Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Cioffi M, Pilla P, Biondi B, et al. *Recombinant human TSH modulates in vivo C-telopeptides of type-I collagen and bone alkaline phosphatase, but not osteoprotegerin production in postmenopausal women monitored for differentiated thyroid carcinoma.* J Bone Miner Res, 2005; 20(3): 480-6.
123. Mikosch P, Igerc I, Kudlacek S, Woloszczuk W, Gallowitsch HJ, Kresnik E, et al. *Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin in men with thyroid cancer.* Eur J Clin Invest, 2006; 36(8): 566-73.
124. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. *Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis.* J Clin Endocrinol Metab, 2006; 91(12): 5076-82.
125. Siddiqi A, Monson JP, Wood DF, Besser GM, Burrin JM. *Serum cytokines in thyrotoxicosis.* J Clin Endocrinol Metab, 1999; 84(2): 435-9.
126. Akalin A, Colak O, Alatas O, Efe B. *Bone remodelling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism.* Clin Endocrinol (Oxf), 2002; 57(1): 125-9.

127. Simsek G, Karter Y, Aydin S, Uzun H. *Osteoporotic cytokines and bone metabolism on rats with induced hyperthyroidism; changes as a result of reversal to euthyroidism.* Chin J Physiol, 2003; 46(4): 181-6.
128. Antunes TT, Gagnon A, Chen B, Pacini F, Smith TJ, Sorisky A. *Interleukin-6 release from human abdominal adipose cells is regulated by thyroid-stimulating hormone: effect of adipocyte differentiation and anatomic depot.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006; 290(6): E1140-4.
129. Dardano A, Ghiadoni L, Plantinga Y, Caraccio N, Bemì A, Duranti E, et al. *Recombinant human thyrotropin reduces endothelium-dependent vasodilation in patients monitored for differentiated thyroid carcinoma.* J Clin Endocrinol Metab, 2006; 91(10): 4175-8.
130. Watson PF, Pickerill AP, Davies R, Weetman AP. *Semi-quantitative analysis of interleukin-1 alpha, interleukin-6 and interleukin-8 mRNA expression by human thyrocytes.* J Mol Endocrinol, 1995; 15(1): 11-21.
131. Weetman AP, Bright-Thomas R, Freeman M. *Regulation of interleukin-6 release by human thyrocytes.* J Endocrinol, 1990; 127(2): 357-61.
132. Chen RH, Chang CT, Chen WC, Tsai CH, Tsai FJ. *Proinflammatory cytokine gene polymorphisms among Hashimoto's thyroiditis patients.* J Clin Lab Anal, 2006; 20(6): 260-5.
133. Ruggeri RM, Barresi G, Sciacchitano S, Trimarchi F, Benvenga S, Trovato M. *Immunoexpression of the CD30 ligand/CD30 and IL-6/IL-6R signals in thyroid autoimmune diseases.* Histol Histopathol, 2006; 21(3): 249-56.
134. Bluher M, Krohn K, Wallaschofski H, Braverman LE, Paschke R. *Cytokine gene expression in autoimmune thyroiditis in BioBreeding/Worcester rats.* Thyroid, 1999; 9(10): 1049-55.
135. Yano K, Tsuda E, Washida N, Kobayashi F, Goto M, Harada A, et al. *Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis.* J Bone Miner Res, 1999; 14(4): 518-27.
136. Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. *Serum osteoprotegerin and its relationship with bone mineral density and markers of bone turnover.* Osteoporos Int, 2005; 16(4): 417-23.
137. Ominsky MS, Stouch B, Schroeder J, Pyrah I, Stolina M, Smith SY, et al. *Denosumab, a fully human RANKL antibody, reduced bone turnover markers and increased trabecular and cortical bone mass, density, and strength in ovariectomized cynomolgus monkeys.* Bone, 2011; 49(2): 162-73.
138. Lakatos P, Foldes J, Horvath C, Kiss L, Tatrai A, Takacs I, et al. *Serum interleukin-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders.* J Clin Endocrinol Metab, 1997; 82(1): 78-81.
139. Antunes TT, Gagnon A, Langille ML, Sorisky A. *Thyroid-stimulating hormone induces interleukin-6 release from human adipocytes through activation of the nuclear factor-kappaB pathway.* Endocrinology, 2008; 149(6): 3062-6.

8. TÜRKÇE ÖZET

Hashimoto Tiroiditi Olan Vakalarda Tiroid Hormon Düzeylerinin Osteoprotegerin/RANKL Dengesi ve Kemik Döngüsü zerine Etkisi

Tiroid hormonları, kemik üzerine direkt etkisi olan ajanlardır. Hipotiroidide kemik döngüsünde yavaşlama ve artmış kırık riski söz konusudur. Son yıllarda, otoimmün hastalıkların da kemik döngüsü üzerine etkisi olduğuna dair çalışmalar bildirilmektedir. Kemik döngüsünde anahtar rol oynadığı dşnlen sistem ise Osteoprotegerin (OPG) / Reseptör aktivatör nükleer kappab ligand (RANKL) yolağıdır. Osteoklastojenik bir sitokin olan interlökin-6 (IL-6)'nın da etkisini indirekt olarak OPG/RANKL dengesini bozarak gösterdiği düşünülmektedir.

Hashimoto hastalığı gibi otoimmün olduğu bilinen bir hastalıkta, otoimmünitenin ve hastalığın sonucunda ortaya çıkan hipotiroidinin kemik döngüsünü nasıl etkilediğini araştırdığımız çalışmamıza, premenopozal 30 hipotiroid ve 30 tiroid Hashimoto hastası ve 20 premenopozal sağlıklı kontrol dahil edildi. Tüm grupta OPG, RANKL ve IL-6 düzeyleri, kemik yapım göstergeleri olan osteokalsin (OC), prokolajen tip I N propeptid (PINP), alkalin fosfataz (ALP) ve kemik yıkım göstergeleri olan tip 1 kollajen C telopeptid (CTX) ve tartrat rezistan asit fosfataz izoform 5b (TRAcP 5b) düzeyleri lld.

Çalışmamızda, TRAcP 5b, CTX ve OC düzeylerinin hipotiroid Hashimoto vakalarında diğer iki gruba göre düşük, ALP düzeylerinin benzer, PINP'nin ise yüksek olduğunu bulduk. Hem hipotiroid hem de tiroid Hashimoto hastalarında

OPG düzeylerinin birbirine benzer şekilde sağlıklı kontrol grubuna oranla yüksek, RANKL düzeylerinin ise düşük olduğunu, OPG düzeylerinin TSH ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit ettik. IL-6 düzeylerinin hipotiroid Hashimoto grubunda ötiroid Hashimoto grubuna ve sağlıklı kontrollere göre düşük olduğunu gördük. Hashimoto hastalığı varlığının RANKL/OPG oranı, bu oranın da kemik döngüsü üzerine bağımsız bir etken olduğunu saptadık.

Çalışmamızın, literatürde tiroid disfonksiyonu ile kemik döngüsü ilişkisini araştıran diğer çalışmalara kıyasla güçlü yönü, mekanizmada rolü olabilecek birçok farklı parametrenin bir arada değerlendirilmiş olmasıdır. Çalışmanın bir diğer özelliği ise tiroid disfonksiyonunun yanında tiroid otoimmünesinin etkisinin de araştırılmış olmasıdır. Bu bulgu çalışmamızın orijinal özelliğini teşkil etmektedir. Literatürde, hipotiroidinin etkisinden bağımsız olarak sadece tiroid otoimmünesinin kemik döngüsü göstergeleri üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık.

Sonuç olarak, premenopozal hipotiroid Hashimoto hastalarında kemik döngüsünün olumsuz etkilendiğini ve bu etkinin muhtemelen OPG/RANKL sistemi üzerinden olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto tiroiditi, Osteoprotegerin, RANKL

9. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

The Effect Of Thyroid Hormone Levels On Osteoprotegerin/RANKL System and Bone Turnover In Hashimoto Thyroiditis

Thyroid hormones are necessary for normal skeletal growth and bone remodelling. Hypothyroidism causes slowing of bone turnover and an increase in the fracture risk by adversely affecting bone quality. A new body of evidence suggests that autoimmune disorders, as well, are associated with a disturbed bone turnover. Hashimoto's thyroiditis is an autoimmune disorder in origin and the impact of autoimmunity and the resultant hypothyroidism on bone turnover in Hashimoto's thyroiditis is not known.

Osteoprotegerin(OPG)/Receptor activator nuclear kappa B ligand (RANKL) pathway is known to play a major role in bone remodelling and interleukin-6 (IL-6), which is an osteoclastogenic cytokine, may exert its inhibitory effect on bone formation indirectly by influencing the balance between OPG/RANKL.

In this study, we assessed the levels of OPG, RANKL and IL-6 along with markers of bone formation as osteocalcin (OC), procollagen type I N propeptide (PINP), alkaline phosphatase (ALP) and markers of bone resorption as type 1 collagen C telopeptide (CTX) and tartrate resistant acid phosphatase isoform 5b (TRAcP 5b) in 30 hypothyroid and 30 euthyroid premenopausal Hashimoto's thyroiditis patients and 20 healthy premenopausal controls.

We found that TRAcP 5b, CTX and OC levels were lower and PINP was higher in the hypothyroid group compared to euthyroid Hashimoto patients and controls while serum ALP levels were similar among groups. OPG levels were higher and RANKL levels were lower in hypothyroid and euthyroid Hashimoto patients compared to controls. OPG was positively correlated with serum TSH. Hypothyroid Hashimoto patients had lower IL-6 levels compared to euthyroid Hashimoto and control groups. RANKL/OPG ratio was independently associated with the presence of Hashimoto thyroiditis and markers of bone turnover.

In conclusion, bone turnover is adversely affected by hypothyroidism, potentially through OPG/RANKL pathway, in premenopausal patients with Hashimoto thyroiditis.

Keywords: Hashimoto thyroiditis, Osteoprotegerin, RANKL

10. EKLER

EK-1: Çalışmanın Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ (GİRİŞİMSİZ OLMAYAN) KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DEĞERLENDİRME FORMU						
DEĞERLENDİRME KURULUNUN ADI		Gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu				
AÇIK ADRES		Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara				
TELEFON		0312 202 69 58				
FAKS		0312 202 46 73				
E-POSTA		tipetik.kurulu@gazi.edu.tr				
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hashimoto Tiroiditi Olan Vakalarda Tiroid Hormon Düzeylerinin Osteoprotegerin/Rankl Dengesi ve Kemik Döngüsü Üzerine Etkisi				
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Metin ASLAN				
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>			
		DİĞER <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSİZ <input checked="" type="checkbox"/> İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSİZ OLMAYAN 4-Rutin takip ve tedavi sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon No	DİL		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİL. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 190	Toplantı tarihi: 09.05.2012				
	<p>Üniversitemiz Tıp Fakültesinde Prof.Dr.Metin Aslan'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı başvuru bilgileri verilen, Uzmanlık Tezi olan klinik araştırmaya başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup araştırmacının gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve "bütçesi dışında" uygun olduğuna G.Ü.T.F. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.</p> <p>Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.</p>					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
CALIŞMA ESASI	Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonu, İy Klinik Uygulamaları (Uluslararası ICH-GCP) kılavuzu ve bununla ilgili 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı Avrupa Birliği direktifleri, Biyoloji ve Tıpın Uygulanması bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin korunması sözleşmesi ve İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin onaylanmasını uygun bulunduğuna dair kararın (9.12.2003 tarihli 25311 sayılı Resmî Gazete), 2547 sayılı Yükseköğretim Kanunu (06.11.1981 tarihli 17506 sayılı Resmî Gazete), Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetimcilik İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL BAŞKANI ÜNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Canan ULUOĞLU						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlgili *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Arzu BAKIRTAŞ BAŞKAN YRD	Çocuk Sağ. ve Hast. Çocuk Allerji	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTOR	Fizyoloji	G.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Fusun BOZKIRLI ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	G.Ü.T.F. Anest. ve Rea. A.D.	K	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Emin TÜRKÖZ ÜYE	Restoratif Diş Tedavisi ve Endodonti	G.Ü.D.F. Restoratif Diş Ted. ve Endodonti A.D.	E	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Seyhan ERSAN ÜYE	Farmasözik Kimya	G.Ü.E.F. (Ecz. Mes. Bil.) Farmasözik Kimya A.D.	K	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Selim AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Muzaffer KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F. Tıbbi Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof. Dr. Öznur L. BOYUNAGA ÜYE	Radyoloji	G.Ü.T.F. Radyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Galip GÜZ ÜYE	İç Hastalıkları Erkek Nefroloji	G.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ayhan POYRAZ ÜYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F. Tıbbi Patoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Melin YILMAZ ÜYE	Kulak-Burun-Boğaz Hast.	Kulak-Burun-Boğaz Hast. A.D.	E	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nezirin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F. Tıp Etiği ve Tıp Tarihi A.D.	K	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Katılmadı
Doc. Dr. Bülent DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F. Adli Tıp A.D.	E	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Huk. Müş. Adem GELİR ÜYE	Hukuk Müşavirliği	Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci	Sivil Temsilci	K	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

* Araştırma ile ilgili
** Toplantıda Bulunma

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ceyla

Soyadı: Konca Değertekin

Doğum Yeri ve Tarihi: Adana – 29/04/1978

Eğitimi:

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD -2013
- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD - 2008
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce) - 2002
- İçel Anadolu Lisesi - 1996
- Edirne Kurtuluş İlkokulu - 1989

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
- The Endocrine Society

Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödüller, projeleri, yayınları)

Ödüller

- 11. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi, Sözlü Bildiri 1.lik Ödülü: Rüya Mutluay, Ülver Derici, Ceyla Konca, Ferda Akkıyal, Serap Gültekin, Sevim Gönen, Serpil Müge Değer, Kadriye Altok Reis, Yasemin Erten, Turgay Arınsoy, Şükrü Sindel. Kronik Böbrek

Yetmezliğinde Fetuin-A Kalsifikasyon, Malnutrisyon, İnflamasyon ve Aterosklerozla İlişkilidir

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Teşvik Ödülü (2012)
- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Teşvik Ödülü (2010)

Yayınlar

- Mutluay R, Aki SZ, Erten Y, Konca C, Yagci M, Barit G, Sindel S. Membranoproliferative glomerulonephritis and light-chain nephropathy in association with chronic lymphocytic leukemia. Clin Nephrol. 2008 Dec;70(6):527-31.
- Konca C, Ozkurt ZN, Deger M, Aki Z, Yağci M. Extranodal multifocal Rosai-Dorfman disease: response to 2-chlorodeoxyadenosine treatment. Int J Hematol. 2009 Jan;89(1):58-62.
- Demirag MD, Haznedaroglu S, Sancak B, Konca C, Gulbahar O, Ozturk MA, Goker B. Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. Intern Med. 2009;48(6):421-6.
- Mutluay R, Konca C, Erten Y, Paşaoğlu H, Değer SM, Ağirgün C, Derici U, Arinsoy T, Sindel S. Predictive markers of asymptomatic atherosclerosis in end-stage renal disease patients. Ren Fail. 2010 May;32(4):448-54.
- Gulbahar O, Mutluay R, Sayin A, Konca C, Derici U, Sindel S, Candansayar S. The Relationship Between Orexin-A Levels, Nutritional Status and Quality of Sleep in Hemodialysis Patients. Turkish Journal of Biochemistry 2010, Volume 35, issue 2: 133-139
- Ozenirler S, Erkan G, Erkan A, Konca C, Elbeg S, Akyol G. Comparison of L-FABP, ALT and AST Levels in Chronic Hepatitis C. Turkish Journal of Biochemistry 2011, Volume 36, issue 2: 102-106
- Mutluay R, Degertekin CK, Poyraz F, Yılmaz MI, Yücel C, Turfan M, Tavail Y, Derici Ü, Arinsoy T, Sindel S. Dialysis type may predict carotid

intima media thickness and plaque presence in end-stage renal disease patients. *Adv Ther.* 2012 Apr;29(4):370-82

- Konca Degertekin C, Coşkun U, Baloş Törüner F, Aktürk M, Demirci U. Hyperthyroidism and thyroid autoimmunity induced by sorafenib in metastatic renal cell cancer. *Endocrine.* 2012 Dec;42(3):756-7.
- Turhan İyidir Ö, Altay M, Konca Degertekin C, Altınova A, Karakoç A, Ayvaz G, Arslan M, Öneç K, Arınoy T, Cesur N, Gönül II. Diffuse amyloid deposition in thyroid gland: a cause for concern in familial Mediterranean fever. *Amyloid.* 2012 Sep;19(3):161-2.
- Özenirler S, Konca Degertekin C, Canbaloglu Erkan G, Elbeğ Ş, Tuncer C, Kandilci U, Akyol G. Serum Liver Fatty Acid Binding Protein Shows Good Correlation with Liver Histology in NASH. *Hepato-gastroenterology (Basımda)*
- Akaslan Beysel S, Konca Degertekin C, Yılmaz G, Çakır N, Arslan M, Baloş Törüner F. The Effects Of Sitagliptin on Nonalcoholic Fatty Liver Disease In Diet-Induced Obese Rats. *Metabolic Syndrome and Related Disorders (Basımda)*
- Konca Degertekin C, Ozkurt ZN, Akyürek N, Yağcı M. A Rare Presentation of Extramedullary Hematopoiesis in Post-polycythemic Myelofibrosis. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion (Basımda)*