

T.C.  
OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİPERTİROİDİDE OSTEOPOROZ SIKLIĞI,  
OSTEOPOROZU OLAN HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA  
OSTEOPOROZ TEDAVİ ŞEMALARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ

142428

UZMANLIK TEZİ

Dr. Eren GÜNDÜZ

Tez Danışmanı :  
Prof. Dr. Belgin EFE

ESKİŞEHİR 2004

# İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR .....	1
GİRİŞ ve AMAÇ .....	3
GENEL BİLGİLER .....	4
GEREÇ ve YÖNTEM .....	32
BULGULAR .....	35
TARTIŞMA .....	71
SONUÇLAR .....	82
ÖZET .....	84
KAYNAKLAR .....	87

# KISALTMALAR

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ALP</b>	Alkalen fosfataz
<b>BG</b>	Basedow Graves
<b>Ca</b>	Kalsiyum
<b>dl</b>	Desilitre
<b>DXA</b>	Çift enerjili X ışını absorpsiyometri
<b>FT<sub>3</sub></b>	Serbest triiodotironin
<b>FT<sub>4</sub></b>	Serbest tiroksin
<b>g</b>	Gram
<b>GFR</b>	Glomerüler filtrasyon hızı
<b>HRT</b>	Hormon replasman tedavisi
<b>IU</b>	İnternasyonal ünite
<b>kg</b>	Kilogram
<b>KMY</b>	Kemik Mineral Yoğunluğu
<b>m</b>	Metre
<b>mg</b>	Miligram
<b>ml</b>	Mililitre
<b>ng</b>	Nanogram
<b>OP</b>	Osteoporoz
<b>P</b>	Fosfor
<b>PG</b>	Prostaglandin
<b>pg</b>	Pikogram
<b>PTH</b>	Parathormon
<b>pDXA</b>	Periferik çift enerjili X ışını absorpsiyometri
<b>pQCT</b>	Periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi
<b>QCT</b>	Kantitatif bilgisayarlı tomografi
<b>QUS</b>	Kantitatif ultrason

<b>RA</b>	Radyografik absorpsiyometri
<b>RAIU</b>	Radyoaktif iyot uptake
<b>SD</b>	Standart sapma
<b>SERM</b>	Selektif östrojen reseptör modölatörü
<b>SH</b>	Standart hata
<b>TMNG</b>	Toksik multinodüler guatr
<b>TSH</b>	Tiroid stimule edici hormon
<b>T<sub>3</sub></b>	Triiodotironin
<b>T<sub>4</sub></b>	Tiroksin
<b>US</b>	Ultrason
<b>VKİ</b>	Vücut kitle indeksi
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü



## GİRİŞ ve AMAÇ

Sekonder osteoporoz (OP ) altta yatan postmenopozal durum ya da yaşlanma dışındaki nedenlere bağlı OP varlığını tanımlar. Sadece postmenopozal kadınlarda değil aynı zamanda erkeklerde ve premenopozal kadınlarda da görülür.Genel toplumda çok daha düşük oranda görülmesine rağmen özelleşmiş merkezlerde postmenopozal kadınlarda % 30 ve erkeklerde % 50-80 oranında görüldüğünü bildiren seriler vardır. Osteoporozlu hastayı değerlendirirken sekonder nedenlerin ve hızlandıran faktörlerin tanımlanması önemlidir çünkü bunlar geri dönüşümlüdür ve tedavi edilebilir (1).

Sekonder kemik kaybının pek çok nedeni vardır. Endokrin bozukluklar grubunda incelenen tirotoksikoz ve hipertiroidi de bu nedenler arasında yer alır (2). Osteoporoz polikliniğine başvuran 1015 kadın olguyu retrospektif olarak inceleyen Türkiye kaynaklı bir çalışmada 384 kadında OP saptanmış, osteoporozlu kadınların 33'ünde sekonder bir neden bulunmuş ve bunların da 10 tanesinde nedenin tirotoksikoz olduğu bildirilmiştir (3).

Günümüzde hipertiroidi daha erken tanınmakta ve daha etkin tedavi edilmektedir.Bu nedenle ciddi iskelet komplikasyonları nadir görülmektedir.Ancak şüphesiz ki tedavi edilmemiş hipertiroidizm yüksek döngülü osteoporoz ve kırıklara yol açarak kemiğe zarara vermektedir (4). Bu nedenle ötiroidizm sağlanması çabalarına ilave olarak antirezorptif ajanların da kullanımı gündeme gelmiştir.

Biz de bu çalışmada hipertiroidide OP sıklığını, sadece ötiroidizm sağlanmasının kemik kaybını normale döndürüp döndürmediğini, hipertiroidi tedavisi yanında antirezorptif ajanların kullanımının kemik yoğunluğu üzerine ilave yarar sağlayıp sağlamayacağını araştırmayı amaçladık.

# GENEL BİLGİLER

## OSTEOPOROZ

### TANIM:

Osteoporoz terimi Yunanca'da kemik anlamına gelen 'osteon' ve küçük bir delik anlamına gelen 'poros' kelimelerinden türemiştir (5).

Düşük kemik kitlesi ve kemik dokunun mikromimarisinde bozulma sonucu kemiğin kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artışla karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (5,6).

Son dönemde bu tanım 'Bir kişide artmış kırık riskine yol açan azalmış kemik gücüyle karakterize bir iskelet bozukluğu' olarak değiştirilmiştir. Kemik gücü iki temel özelliğin birleşimini yansıtır: Kemik yoğunluğu ve kemik kalitesi. Günümüzde kemik gücünün tümünün doğru olarak ölçümü mümkün değildir. Ölçüm olarak sıklıkla kemik gücünün yaklaşık %70'ini oluşturan Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) kullanılır (7).

Ayrıca kemik dansitometri sistemlerinin yaygın kullanımı osteoporozun KMY ölçümüne dayalı tanımlanmasına yol açmıştır. 1994'te bir WHO çalışma grubu osteoporozun standart sapma (SD) olarak ifade edilen vertebra, kalça veya önkol KMY ölçümüne dayalı tanımını tavsiye etmiştir.

T skoru hastanın ölçülen KMY ile cins ve etnik grup açısından uyumlu sağlıklı genç erişkinlerin ortalama KMY arasındaki fark alınarak hesaplanır, fark genç erişkin popülasyona göre SD olarak ifade edilir.

ölçülen KMY – ortalama genç erişkin KMY

$$T \text{ skoru} = \frac{\text{ölçülen KMY} - \text{ortalama genç erişkin KMY}}{\text{genç erişkin SD}}$$

Bu nedenle T skoru hastanın KMY ve genç bir erişkin tarafından kazanılan ideal pik kemik kitlesi arasındaki farkı yansıtır.WHO'nun osteoporoz ve osteopeni tanımları T skoru değerlerine dayanır.

- **Normal** : T skoru –1 ve üzerinde
- **Osteopeni** : T skoru –2.5 ile –1 arasında
- **Osteoporoz** : T skoru –2.5 ve altında
- **Yerleşmiş osteoporoz** : T skoru –2.5 ve altında , ortaya konmuş bir ya da daha fazla fragilite kırığı mevcut

Bu tanımlar diğer KMY ölçüm bölgeleri ve diğer teknolojilere otomatik olarak uygulanamaz (5).

T skoruna ek olarak KMY ölçümlerini ifade etmenin bir başka yararlı yolu da Z skorudur.Z skoru da toplum standart sapması olarak ifade edilir fakat hasta KMY'nu genç erişkin ortalaması yerine hastanın akranları için beklenen ortalama KMY ile kıyaslar.Örneğin yaş, cins ve etnik köken uyumlu sağlıklı bir kişi için

$$Z \text{ skoru} = \frac{\text{ölçülen KMY} - \text{yaş uyumlu ortalama KMY}}{\text{yaş uyumlu SD}}$$

T skorları kadar yaygın kullanılmasa da hastanın kadın ve erkek yaşlılarına göre osteoporotik kırık riskini ifade eder (8).

## **SINIFLAMA:**

OP'un çok değişik açılardan sınıflaması yapılmıştır.

**Tablo 1 : Değişik açılardan OP sınıflandırılması (9)**

---

### **Yaşa göre**

- Juvenil
- Adult
- Senil

### **Lokalizasyona göre**

- Genel
- Bölgesel

### **Tutulan kemik dokuya göre**

- Trabeküler
- Kortikal

### **Nedene göre**

- Primer
- Sekonder

### **Histolojik görünümüne göre**

- Hızlı döngülü
  - Yavaş döngülü
- 

Riggs ve Melton bu sınıflamayı modifiye ederek Tip I ve II OP tanımlarını gündeme getirmişlerdir.



**Tablo 2 : Tip I ve Tip II OP karşılaştırması (9)**

	<b>Tip I (postmenopozal)</b>	<b>Tip II (senil)</b>
<b>Yaş</b>	51-75	>75
<b>Kadın / Erkek</b>	6 / 1	2 / 1
<b>Tutulan kemik</b>	Trabeküller	Kortikal
<b>Kırık yeri</b>	Vertebra, el bileği	Kalça, pelvis
<b>Muhtemel neden</b>	Östrojen azlığı	Yaşlanma
<b>Kemik kayıp hızı</b>	Hızlı	Yavaş
<b>PTH fonksiyonu</b>	Azalmış	Artmış
<b>D vitamini metabolizması</b>	İkincil ↓	Birincil ↓

**PRİMER OSTEOPOROZ:** Sıklıkla östrojen eksikliği, kalsiyum eksikliği ve yaş dışında spesifik patogenetik mekanizmanın tanımlanamadığı postmenopozal kadın ve yaşlı erkeklerdeki durumu tanımlamak için kullanılır.

**SEKONDER OSTEOPOROZ:** Spesifik patogenetik mekanizmalar olduğunda kullanılır. Fakat bu ayrım net değildir çünkü kırığa en çok eğilimli sekonder osteoporozlu bireyler primer osteoporozda da eğilimi olanlardır (10).

**Tablo 3: Etyolojiye Göre OP Sınıflaması (11,12)**

---

### **I.PRİMER OSTEOPOROZ**

1. Postmenopozal osteoporoz (tip I)
2. Yaşla ilişkili osteoporoz (tip II)
3. Juvenil osteoporoz
4. Genç erişkinlerin idiopatik osteoporozu
5. Bölgesel osteoporoz
  - A. İmmobilizasyon osteoporozu
  - B. Refleks sempatetik distrofi
  - C. Kalçanın geçici osteoporozu
  - D. Bölgesel geçici osteoporoz
  - E. Osteoliz sendromları

### **II.SEKONDER OSTEOPOROZ**

#### **1. Endokrin nedenler**

- A. Cushing sendromu
- B. Hipogonadizm
- C. Hipertiroidizm
- D. Hiperparatiroidizm (primer ve sekonder)
- E. Diabetes mellitus
- F. Akromegali
- G. Hiperprolaktinemi
- H. Adrenal yetmezlik

#### **2. Genetik hastalıklar**

- A. Osteogenesis imperfecta
- B. Homosistinüri
- C. Ehler-Danlos sendromu

- D. Marfan sendromu
- E. Menkes steely hair sendromu
- F. Riley-Day sendromu (familyal disotonomi)
- G. Gaucher hastalığı ve diğer glikojen depo hastalıkları
- H. Orak hücreli anemi
- I. Talasemi
- J. Hipofosfatazya
- K. Hemokromatoz
- L. Porfiri

### **3. İlaçlar**

- A. Glukokortikoidler ve adrenokortikotropik hormon
- B. Antikoagülanlar (heparin ve warfarin)
- C. Siklosporin ve takrolimus
- D. Sitotoksik ilaçlar
- E. Metotreksat
- F. Tiroksin
- G. Antikonvülzan tedavi
- H. Gonadotropin releasing hormon agonistleri

### **4. Hipogonadal durumlar**

- A. Androjen duyarsızlığı
- B. Anorexia nervosa / bulimia
- C. Atletik amenore
- D. Panhipopituitarizm
- E. Prematür menopoz
- F. Turner ve Klinefelter sendromu

### **5. Gastrointestinal hastalıklar**

- A. Gastrektomi
- B. İnflamatuvar barsak hastalığı

- C. Malabsorpsiyon
- D. Çölyak hastalığı
- E. Primer bilyer siroz

**6. Hematolojik bozukluklar**

- A. Hemofili
- B. Multipl miyelom
- C. Lösemi ve lenfomalar
- D. Sistemik mastositoz

**7. Romatolojik hastalıklar**

- A. Ankilozan spondilit
- B. Romatoid artrit

**8. Besinsel eksiklikler**

- A. Kalsiyum
- B. Magnezyum
- C. D vitamini

**9. Diğer**

- A. Alkolizm
- B. Amiloidoz
- C. Kronik metabolik asidoz
- D. Konjestif kalp yetmezliği
- E. Kistik fibroz
- F. Amfizem
- G. Son dönem böbrek yetmezliği
- H. İdiomatik hiperkalsiüri
- I. İdiomatik skolyoz
- J. İmmobilizasyon
- K. Multipl skleroz
- L. Organ nakli

M. Parenteral beslenme

N. Sarkoidoz

O. Gebelikle ilişkili osteoporoz

---

## **EPİDEMİYOLOJİ:**

Osteoporoz insidansı yaşla artar.ABD'nde yılda 1.3 milyondan fazla kırık ve 13 milyar dolardan fazla harcamaya neden olan büyük bir toplum sağlığı problemidir.Bu kırıkların yaklaşık ½'si vertebra kırıkları, ¼'ü kalça kırıkları ve ¼'ü Colles' kırıklarıdır (11, 13).

ABD'de 50 yaş ve üzerindeki kadınlarda WHO kriterlerine göre osteoporoz oranı %13-18, osteopeni oranı %37-50 olarak tahmin edilmiştir.Erkekler için osteoporoz oranı %1-4, osteopeni oranı % 15-33'tür (14) .

OP hakkındaki epidemiyolojik bilgilerimiz günümüzde dahi yetersiz kalmaktadır. Çünkü hastalığın kesin tanı kriterleri yoktur. Ayrıca kemik yoğunluğu ölçümlerinde tam bir standardizasyon geliştirilememiştir. Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için epidemiyolojik çalışmalar kırıklar üzerinde yoğunlaşmıştır (9).

## **PATOGENEZ:**

Düşük kemik kitlesi için 3 temel patogenetik neden vardır:

- 1) Optimal pik kemik kitlesine ulaşamama
  - 2) Artmış kemik yıkımı nedeniyle olan kemik kaybı
  - 3) Azalmış kemik yapımı sonucu kaybedilen kemiğin yetersiz yerine konması
- (10,15)

**Optimal pik kemik kitlesine ulaşamama:** Maksimum kemik kitlesi puberteden bir süre sonra (18-30 yaşta) kazanılır ve büyük ölçüde genetik olarak belirlenir. Irk, cins ve vücut ölçüsü temel genetik belirleyicilerdir. Sonuç olarak pik kemik kitlesi poligenik kontrol altındadır (11).

Pik kemik kitlesinin belirlenmesinde birçok genetik faktör rol oynamasına rağmen diğer etkiler de önemlidir. Çocuklukta yeterli beslenme, sağlıklı olma ve egzersiz bireyin genetik potansiyeline ulaşmasını etkileyebilir. Pubertenin normal ilerlemesi ve normal menstruel fonksiyon da erişkin iskelet sağlığı için önemlidir .

**Artmış kemik yıkımı:** Kadınlarda kemik kaybı en azından kalçada 20-30 yaş arasında başlar. Bu premenopozal kayıp sınırdaki östrojen eksikliği ve azalmış fizik aktiviteyle ilişkili olabilir. Omurgada kemik kaybı muhtemelen 5. dekad sonrasında kadar görülmez ve azalan östrojen üretimine daha fazla bağımlıdır. Erkeklerde omurgada kayıp bu yaşta başlayabilir fakat daha yavaştır ve menopozal kadınlardaki gibi hızlanmış kayıp görülmez.

Kemik kayıp hızı endokrin, çevresel, çeşitli lokal ve muhtemelen genetik etkilerle belirlenir (11).

**Azalmış kemik yapımı:** İskelet kemik kitlesi rezorpsiyon hızının yüksek olduğu puberte ve genç erişkin yaşam süresince korunur veya artar. Menopoz ve yaşla ilişkili kemik kaybı kemik yapımında bozulmayı gerektirir. Yaşla her kemik yapısal biriminde oluşan kemik miktarı azalır (15).

## **KLİNİK:**

Genellikle OP'un semptomu yoktur. Belirlendiğindeki klinik özellikleri genellikle komplikasyonlarına, yani kırıklara aittir. Vertebra kırığı OP'un en sık klinik bulgusudur. Genellikle asemptomatiktir. Vertebra kırıklarının sadece %10-30'u akut ağrıyla gelir. Multipl vertebra kırıkları artmış dorsal kifoz ve boy

kısalmasına neden olur.Kırıklar semptomatik olduğunda akut ağrı minimal zorlanma ya da günlük işler sırasında gelişebilir.Bu ağrı birkaç haftada azalır fakat birkaç ay ile yıl sürebilen kronik, künt, yaygın ağrı devam edebilir.İlerleyici vertebral cisim kollapsı sırt ağrısında bir miktar rahatlama sağlayan fakat kaburga ve böğür ağrısıyla sonuçlanabilen alt kaburgaların iliak krest üzerine oturmasına neden olabilir.Bu değişmiş vücut konfigürasyonu pulmoner ve abdominal organları sıkıştırır; egzersiz dispnesi ile erken doyma, şişkinlik ve kabızlığı içeren gastrointestinal yakınmalarla ilişkili olabilir (16-19). Multipl vertebra kırıklarını sıklıkla korku, depresyon, irritabilite ve yalnızlık gibi psikososyal sonuçlar takip eder.Sinir kökü veya spinal kord basısına ait nörolojik semptom ve bulgular osteoporotik vertebral kırıklar tarafından nadiren oluşturulur.

Kalça kırıkları 80 yaşındaki kadınlarda %15 ve erkeklerde %5 oranında görülür.Hemen daima cerrahi tedavi gerektirir (11) .Cerrahi ve cerrahi sonrası komplikasyonlar nedeniyle kırıktan 1 yıl sonra %5-20 artmış mortaliteyle seyreder (20-24). Kalça kırıklı hastaların yaklaşık %30-50'si kırık öncesi aktivite düzeyine erişemez.Distal radius kırıkları daha az morbiditeye neden olur.Fakat sıklığı daha erken yaşta artar (25,26). OP sistemik bir hastalık olduğundan herhangi bir kemikte kırık görülebilir (11).

## **LABORATUAR:**

Primer veya postmenopozal OP'lu hastalarda mineral metabolizmasıyla ilgili olanlar dahil tüm laboratuar değerleri yeni kırığı olan ve kırık iyileşmesiyle ilgili serum ALP yüksekliği olabilenler dışında genellikle normaldir (11). Laboratuar değerlendirmelerinin esas fonksiyonu diğer hastalıkları dışlamaktır (27) .

## **KEMİK DÖNGÜSÜNÜN BİYOKİMYASAL BELİRLEYİCİLERİ:**

Osteoblast ve osteoklast gibi kemik hücrelerinin yapım ürünleri veya kemik yapımı ve yıkımı sırasında dolaşıma geçen matriks elemanlarıdır. Yapım ve yıkım parametreleri olarak ikiye ayrılır. Ancak yapım ve yıkım arasındaki dengenin bozulmadığı veya ikisinin de aynı yönde değiştiği koşullarda her iki grup parametre de kemik döngü hızını yansıtır. Pek çoğunda aynı bireyde dahi önemli derecede günden güne, sirkadian ve mevsimsel değişim, puberte ve ileri yaş gibi yaşam dönemlerinde, menstruasyon siklusunun değişik fazlarındaki değişim, glukokortikoid gibi çeşitli ilaçlar, menopoza, yatak istirahati, immobilizasyon ve kırık dönemlerinin etkisiyle oluşan değişimler nedeniyle sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

**Tablo 4: Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Belirleyicileri (28)**

### **Yapım**

#### **Serum**

- Osteokalsin (kemik Gla- proteini)
- Alkalen fosfataz (total ve kemiğe özgü)
- Prokollajen I karboksi ve N-terminal ekstansiyon peptidleri

### **Yıkım**

#### **Plazma / Serum**

- Tartrata dirençli asit fosfataz
- Serbest piridinolin, deoksi piridinolin ve tip I kollajen N- ve C- telopeptid yıkım ürünleri

#### **İdrar**

- İdrar piridinolin, deoksi piridinolin ve tip I kollajen N- ve C- telopeptid yıkım ürünleri
- Açlık idrar kalsiyumu ve OH-piridinolin
- Hidroksilizin glikozidler



## **KEMİK DENSİTOMETRİ TEKNİKLERİ :**

Kemik densitometriyle kırık oluşmadan OP tanısı koymak, postmenopozal kadınlarda , erkeklerde ve glukokortikoid alan hastalarda kırık riskini tahmin etmek, tedavinin etkinliğini değerlendirmek ve OP spesifik tedaviye yanıtı olmayan hastaları incelemek mümkündür (29).

Günümüzde OP tanısı veya artmış kırık riskinin değerlendirilmesi için kullanılan invaziv olmayan iskelet değerlendirme yöntemleri çift enerjili X ışını absorpsiyometri (DXA), kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT), periferik DXA (pDXA) , periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi (pQCT), radyografik absorpsiyometri (RA) ve kantitatif ultrason (QUS)'dur (5).

**DXA :** Yüksek hassasiyet, kısa çekim süresi ve klinik kullanımda stabil kalibrasyon avantajları nedeniyle geçtiğimiz on yılda KMY ölçümü için en çok kullanılan metod olmuştur. Artmış mortalite ve morbiditeye neden olan kırıkların en sık görüldüğü bölgeler olan vertebra ve kalçada ölçüme olanak verir. Kalça KMY ölçümünün kalça kırığı riskini değerlendirmede en güvenilir yol olduğu gösterilmiştir (30,31). Vertebra cisimindeki metabolik olarak aktif kemik nedeniyle vertebralar tedaviye yanıtı izlemek için en idealdir (5). Tedaviye yanıtı değerlendirmek için yapılacak ölçümler 6 aydan daha kısa aralarla yapılmamalıdır. Ayrıca osteoartrit, vasküler kalsifikasyon ve kırıklar lomber vertebrada anteroposterior ölçümlerin yorumunu güçleştirir. Kalibrasyon farklılıklarına bağlı olarak farklı aletlerle yapılan ölçümlerin direkt olarak kıyaslanmasında güçlükler vardır (6). Temel prensip 2 farklı foton enerji düzeyindeki X ışınlarının vücuttan geçişinin ölçümüdür (32). Hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu çok düşüktür (33) .

**QCT :** Gerçek 3 boyutlu (volumetrik ) kemik yoğunluğunu ölçme avantajına sahiptir. Genellikle vertebra cisimindeki trabeküler kemiği ölçmek için uygulanır (1). Doğru uygulandığında hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu

standart CT'den çok daha düşüktür (34). Başlıca dezavantajı maliyetidir (5). Vertebradaki dejeneratif değişikliklerin yanıtıcı etkisi yoktur. Kemığın şekli ve mimarisi hakkında da bilgiler verir (28).

**pDXA, pQCT ve RA :** pDXA sistemlerinin avantajları küçük ve relatif olarak düşük maliyetli olmaları ile radyasyon dozunun çok düşük olmasıdır.

RA yıllar önce elde kemik yoğunluğunu değerlendirmek için geliştirilmiştir (35). Başlıca avantajı yaygın kullanılan konvansiyonel film radyografisi temeline dayanmasıdır (5).

Periferik KMY ölçümlerinin vertebra ve kalça kırığını öngörme yeteneği vertebra ve kalça KMY ölçümünden daha düşüktür (30,31). Tedaviyle ortaya çıkan değişiklikler tedaviye yanıtı izlemek için relatif olarak küçüktür (5).

**QUS :** Periferik bir iskelet ölçüm yöntemidir (35,36). Fazla miktar trabeküler kemik içerdiği için kalkaneus seçilir. Kemik yoğunluğuna ilave olarak kemiğin sertliği ve mikromimarisi konusunda da bilgi verdiği düşünülür (6).

Kemik sonografi aletleri iyonizan radyasyon kullanmaz, relatif olarak ucuzdur ve taşınabilir. Birkaç büyük prospektif çalışmadan elde edilen son kanıtlar kalça kırığı riskini öngörmeye QUS ölçümlerinin DXA ile kıyaslanabilir olduğunu destekler (37-39). Fakat QUS'un daha genç hastalarda kırık riskini öngörmedeki başarısı kesin değildir ve ölçümler WHO'nun OP ve osteopeni tanımlarını karşılamaz (40). Ölçüm bölgesi farklı boyut ve şekillerdeki kalkaneuslara adapte değildir. Ayrıca kalkaneus hastanın yaptığı egzersize duyarlı olma dezavantajına sahiptir (5).

## **ERKEKLERDE OSTEOPOROZ :**

OP erkeklerde kadınlardan daha az görülmesine rağmen morbidite ve mortalitesi daha fazladır. Ayrıca erkeklerde kadınlardan daha az kemik yoğunluğu ölçümü yapıldığından OP insidansı olduğundan daha az tahmin edilmiş olabilir (41).

Erkeklerde vertebra veya kalça kırığı prevalansı kadınlardakinin 1/3'üdür (13). Kırık riskindeki logaritmik artış erkeklerde kadınlardan 10 yıl sonra başlar (42).

Kadınlarda kırık prevalansı daha fazla olmasına rağmen KMY'nda her standart sapma için kırık riski artışı erkeklerde daha fazla görünmektedir. Ayrıca kalça kırığıyla ilişkili mortalite erkeklerde kadınlardan 2-3 kat fazladır (43,44).

Osteoporotik kırığı olan erkeklerin %40-60'ında neden tanımlanabilir (45,46). En sık nedenler hipogonadizm ve glukokortikoid tedavisidir. Gastrointestinal hastalık, vitamin D eksikliği, fazla alkol alımı veya kronik antikonvülzan kullanımı diğer nedenlerdir. Son dönemde transplantasyon hem kadın hem erkeklerde önemli bir OP nedenidir (47). Tüm muhtemel nedenler dışlandığında OP'lu erkeklerin hemen %50'si idiopatik gruba girer (48).

## **TEDAVİ :**

Düşük kemik kitlesi kırıklar için başlıca risk faktörü olduğundan, OP tedavisi kemik kaybını önleyecek veya kemik kitlesini artıracak ajanlar üzerinde odaklanır (49).

Antirezorptif ilaçlar kemik döngüsü arttığında en etkilidir ve trabeküler kemik üzerine olan etkileri kortikal kemik üzerine olandan daha fazladır (6).

**Tablo 5: OP önlenmesi ve tedavisinde kullanılan ilaçlar (6)**

<b>Antirezorptif ajanlar</b>	<b>Anabolik ajanlar</b>
HRT	Sodyum florid
SERM	PTH
Bifosfonatlar	
Kalsitonin	
Kalsiyum	
Vitamin D	

### **KALSIYUM VE D VİTAMİNİ :**

Kalsiyum, iyonize Ca konsantrasyonunu yükselterek ve PTH düzeylerini baskılayarak antirezorptif ajan olarak etki eder (6). Özellikle yaşlı kadınlarda ve Ca alımı düşük olanlarda kemik kayıp hızını azaltır. Bazı çalışmalarda Ca desteği alan hastalarda kırık sıklığında azalma olduğu öne sürülmüştür (50-52).

Ca desteği OP'lu hastaların tedavisi için yararlı ama yeterli değildir. 500-1500 mg/gün Ca desteği güvenlidir. Konstipasyon gibi hafif gastrointestinal rahatsızlık sıklıkla bildirilir. Artmış üriner Ca atılımıyla ilişkili böbrek taşı riski artmış gözükmemektedir.

Vitamin D (400-800 IU/gün ) de OP tedavisi için verilir. Veriler düşük D vitamini alımı, güneş ışığına az maruz kalma, deride bozulmuş vitamin D senteziyle ilişkili D vitamini eksikliği nedeniyle bakım evlerinde yaşayan kişilerde rutin olarak D vitamini kullanılması gerektiğini gösterir. Ca ve D vitamini desteğinin yeterli sütü gıda alan ve KMY normal olan sağlıklı yaşlılarda yararı ortaya konmamıştır (49).

## **HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ (HRT) :**

Östrojen erken, geç ve yaşlı postmenopozal kadınlarda kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek kemik kaybını durdurur. 1-3 yılda KMY %5-10 artar (53,54). Ca desteği östrojenin KMY üzerindeki etkisini artırır (55) .HRT kesildiğinde kemik kaybı menopoz sonrasındakiyle aynı hızda devam eder (56) .

The Women's Health Initiative çalışmasında kombine östrojen ve progesteronun hem vertebral hem kalça kırığı relatif riskini %34 azalttığı doğrulanmıştır.Fakat uzun süreli HRT'nin zararlarının yararlarını geçtiği ve OP tedavisi için kullanımını kısıtladığı ileri sürülmektedir (57).

Birkaç gözlemsel çalışmanın sonuçları HRT sonrası meme kanseri riskinde artış (58) ve koroner kalp hastalığı riskinde azalma (59) olduğunu göstermiştir. HRT derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskini artırır (60).

**Absolü kontrendikasyonları :** aktif endometrium veya meme kanseri, gebelik, tanısı konmamış vajinal kanama, şiddetli aktif karaciğer hastalığı, akut derin ven trombozu, tromboembolik hastalıktır. **Relatif kontrendikasyonları :** kontrolsüz hipertansiyon, geçirilmiş pulmoner emboli, lupus, endometriosis, geçirilmiş meme kanseri veya güçlü aile öyküsüdür (6).

## **SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ (SERM) :**

Hedef dokuya bağlı olarak östrojen agonisti veya antagonisti olarak etki ederler. Tamoksifen meme dokusunda östrojen antagonisti fakat kemik, kolesterol metabolizması ve endometriumda parsiyel agonisttir.Postmenopozal kadınlarda kemik kaybını tam olarak engelleyemez (61-63).

Raloksifen östrojenin meme ve endometriumdaki etkisini yarışmalı olarak inhibe eder,kemik ve lipid metabolizması üzerinde östrojen agonisti gibi etki eder.Erken postmenopozal kadınlarda endometriumu uyarmaksızın tüm iskelet bölgelerinde postmenopozal kemik kaybını önler, kemik döngüsü belirteçlerini premenopozal düzeylere indirir, serum kolesterol konsantrasyonunu ve LDL fraksiyonunu azaltır (64,65). MORE çalışmasının sonuçları mevcut vertebral

kırığı olan ve olmayan kadınlarda vertebral kırıkta sırasıyla %30 ve %50 azalma göstermiştir. Vertebra dışı kırıklar üzerine etki bildirilmemiştir (66).

Tibolon östrojen, progesteron ve androjen reseptörleri üzerinde direkt veya metabolitleri aracılığıyla indirekt olarak hedef dokuya göre farklı şekilde etki gösteren sentetik bir steroiddir. Erken ve geç postmenopozal kadınlarda kemik kaybını önler, fakat kırık riski üzerine etkileri araştırılmamıştır (67,68).

### **BİFOSFONATLAR :**

1) Nitrojen içermeyen bifosfonatlar : etidronat, klodronat, tiludronat

2) Nitrojen içeren daha güçlü bifosfonatlar : alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronik asit (69)

Fosfor-karbon-fosfor (P-C-P) bağıyla karakterize stabil pirofosfat analoglarıdır. Kemik apatitine yüksek afinite göstermeleri klinik kullanımlarının temelini oluşturur. Osteoklastların toplanmasını , aktivitesini azaltarak ve apoptozunu artırarak kemik yıkımını güçlü şekilde inhibe ederler (49). İndirekt ve daha yavaş olarak osteoblast fonksiyonu ve oluşumunu azaltırlar. Kemik döngüsünü baskılayarak kemik kaybını önler ve kemiğin mimarisini korurlar (69). Oral biyoyararlanım düşüktür. (%1-3) Plazmadan hızla temizlenir. %50 kemikte depolanır ve %50 idrarla atılır. Kemikteki yarı ömrü birkaç yıldır. Güvenlik profili iyidir. Hafif-orta derecede gastrointestinal rahatsızlık (dispepsi, karın ağrısı, diyare ) tümü için bildirilmiştir (49) . Alendronatla nadir özofajit olguları da bildirilmiştir (70). Etidronat özellikle renal yetmezlikli hastalarda uzun süre kullanım sonrası kemikte mineralizasyon defektine neden olabilir (49).

Bifosfonat tedavisi hem kadın hem de erkeklerde yaşa ve glukokortikoid kullanımına bağlı OP'da vertebra ve kalça kırıklarını azaltmak için tercih edilen tedavi seçeneği haline gelmiştir (69).

Etidronat geliştirilen ilk bifosfonattır. İntermittan olarak (3 ayda bir 2 hafta süreyle 400 mg/gün dozunda ) uygulandığında 2 yılda vertebrada KMY'nu

yaklaşık %4 arttırır ve vertebral kırık oranını azaltır (71,72). Kontrollü etidronat çalışmalarının bir meta analizinde vertebra dışı kırıklar üzerine etki bildirilmemiştir (49). OP'lu postmenopozal kadınlarda KMY'nu lomber vertebrada %4.1, femur boynunda %2.3 artırmış ve vertebra kırığı riskini %37 azaltmıştır (69).

Alendronat postmenopozal kemik kaybını önler (73,74). OP'lu hastalarda tüm klinik kırık tiplerinde önemli azalma sağlar (75). Kırık riskinde azalma 12-18 ayda ortaya çıkar (75,76). Optimum tedavi süresi bilinmemektedir. Bir çalışmada 7 yıllık tedavinin güvenli olduğu, fakat 5 yıldan sonra ek fayda olmayabileceği belirtilmiştir (77). Haftada bir verilen 70 mg KMY'nu arttırma ve kemik döngüsünü azaltmada günde 10 mg ile aynı etkinliktedir (78). En fazla çalışılan bifosfonattır. Tedavi için günde 10 mg veya haftada 70 mg, koruma için günde 5 mg veya haftada 35 mg dozunda uygulanır (69). Günde 10 mg ile kemik yoğunluğu 2 yılda lomber vertebrada %8.6 ve femur boynunda %6.5 artar. Önkolda kemik kaybı yavaşlar fakat önlenmez. Daha önceden vertebral kırığı olan kadınlarda yapılan prospektif bir çalışmada 3 yıllık tedaviyle vertebra, kalça ve elbilek kırıkları yaklaşık %50 oranında azalmıştır (76).

Risedronat postmenopozal kemik kaybını önler. Koruma ve tedavi için günde 5 mg veya haftada 35 mg dozunda uygulanır (69). Aşırı vertebral kırığı olan kadınlarda 5 mg/gün dozunda yeni vertebra kırığı insidansını 3 yılda %41 azaltmıştır (79). Başka bir çalışma vertebra kırığında 3 yılda %49 azalmayla sonuçlanmıştır. İki çalışmada tüm vertebra dışı kırık insidansı %30-40 azalmıştır (79,80).

Klodronat postmenopozal, sekonder ve erkek OP'lu bireyleri içeren bir çalışmada yeni vertebral kırık insidansını %46 azaltmıştır.

Tiludronatın geniş faz III çalışmalarda kırık azalmasına ait kanıt yokluğu nedeniyle OP için bir tedavi olarak geliştirilmesine devam edilmemiştir (49).

Günlük oral pamidronat OP'da etkili olabilir, fakat yüksek üst gastrointestinal yan etki sıklığıyla ilişkilidir (81). 3 haftada bir infüze edildiğinde OP'lu hastalarda vertebra ve kalçada KMY'nu arttırır (82).

İbandronat ve zolendronatın faz III çalışmaları devam etmektedir (49).

### **KALSİTONİN :**

Tirodin C hücreleri tarafından üretilen bir peptiddir. Osteoklast aktivitesini direkt inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltır. Subkutan veya intramuskuler uygulandığında tolerans bazen kötüdür (bulantı, flushing, diyare). İntranazal salmon kalsitoninin önemli yan etkisi yoktur. KMY üzerinde önemli etki için gerekli minimum doz 200 IU'dur (49). Postmenopozal kadınlarda kortikal kemik kaybını önlemede trabeküler kemik kaybını önlemeden daha az etkilidir (83,84). 5 yıllık, büyük, çok merkezli, çift kör, randomize PROOF çalışmasında 200 IU/gün salmon kalsitonin vertebral kırıkları plaseboyla kıyaslandığında yaklaşık %30 azalmış , periferik kırıklarda önemli azalma sağlamamıştır. Lomber vertebra KMY 1. yılda %1.2 artmıştır. Fakat bireylerin % 60'ı çalışmayı bırakmış, 100 ve 400 IU dozları etkisiz bulunmuş ve KMY ile kemik döngüsü belirteçleri üzerine uyumlu etki gözlenmemiştir (85).

İntranazal salmon kalsitoninin kemik gücünü düzelmiş mikromimari, trabeküler yırtılmada azalmaya neden olan azalmış kemik döngüsü veya diğer bilinmeyen faktörler gibi KMY dışı faktörler aracılığıyla düzelttiği öne sürülmüştür (86).

İntramuskuler ya da nazal kalsitoninin vertebral kırığın akut ağrısı, vertebral kırık sonrası kronik ağrı, tümör kemik metastazlarının ağrısı ve paget hastalığında analjezik etkileri olduğu kanıtlanmıştır (87-91).

Kalsitonin biyolojik bir ajan olduğundan klinik rezistans oluşabilir. Hastalar kalsitonin tedavisi altındayken antikor geliştirebilir (87,92). Organ kültür deneylerinde uzun süreli kalsitonine maruz kalmanın osteoklast kalsitonin reseptörlerinde downregulasyona yol açtığı öne sürülmüştür (93).



Beş yıldan daha uzun süredir menopozda olan kadınlarda OP tedavisi için onayı mevcut olup önleme için onaylanmamıştır. İdiopatik OP'lu erkeklerde alternatif bir tedavi olabilir. Glukokortikoide bağlı OP'da 1. basamak tedavi olarak düşünülmemelidir (86).

#### **PARATHORMON :**

PTH'un fazla salınımı ve sürekli intravenöz infüzyonu kemik rezorpsiyonu ve kemik kaybıyla sonuçlanır. Aksine gonadektomiyle osteoporotik yapılan bazı türlerde intermittan PTH enjeksiyonunun periostal ve endosteal kemik yüzeylerinde yeni kemik oluşumunu uyurarak, iskeletin korteks ve mevcut trabekülalarını kalınlaştırarak, belki de trabeküler sayıları ve bağlılıklarını arttırarak kemik gücünü iyileştirdiğine ait kanıtlar mevcuttur (94). Çift kör plasebo kontrollü prospektif bir çalışmada eski vertebral kırığı olan postmenopozal kadınlarda 20 veya 40 mikrogram/gün subkutan rekombinan insan PTH ortalama 19 ayda yeni vertebra kırığı insidansını büyük ölçüde azaltmıştır. Vertebra dışı frajilite kırığı insidansı her iki dozla %53 azalmıştır. Bulantı, baş ağrısı, serum kalsiyumunda doza bağlı, hafif ve geçici bir artış görülebilir (95). Uzun süreli toksikoloji çalışmalarında yüksek doz parathormon ratlarda osteosarkom indüklerken maymunlarda indüklenmemiştir. Klinik çalışmalarda 1000 hastada PTH veya fragmanlarıyla 3 yıla kadar tedavi kemik veya diğer dokularda tümör sıklığında artışa neden olmamıştır (49).

#### **VİTAMİN D ANALOGLARI :**

Alfa kalsidiol ve kalsitriol vitamin D analoglarıdır ve bazı ülkelerde OP tedavisi için kullanılır. Her iki bileşik KMY'nda vertebraya sınırlı gözüken küçük bir artışa neden olur. Kırık azalmasıyla ilgili veriler az ve çelişkilidir (96-98). Vitamin D analogları hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye neden olabilir. Serum ve idrar kalsiyum konsantrasyonları izlenmelidir (49).

# HİPERTİROİDİZM

Doku düzeyinde tiroid hormon fazlalığının neden olduğu hipermetabolik durum tirotoksikoz olarak tanımlanır. Hipertiroidizm ise artmış tiroid hormon sentezi ve salınımı nedeniyle oluşan tirotoksikozdur. Hipertiroidizm artmış iyot alımı ile doğrulanırken hipertiroidizme bağlı olmayan tirotoksikoz azalmış iyot alımıyla karakterizedir.

**Tablo 6: Tirotoksikoz nedenleri (99)**

## **Artmış RAIU**

- Graves' hastalığı
- Toksik adenom
- Toksik multinodüler guatr
- İyoda bağlı tirotoksikoz
- Konjenital hipertiroidi
- Hashimoto tiroiditi
- TSH sekrete eden pituitier adenom

Tiroid hormonuna selektif pituitier rezistans

- Trofoblastik tümörler

## **Azalmış RAIU**

- Tiroidit
  - Subakut ( de Quiervain's )
  - Sessiz (ağrısız )
  - Postpartum
- İyoda bağlı tirotoksikoz
- Tirotoksikozis factitia
- Metastatik tiroid kanseri
- Struma ovarii

Tirotoksikozun klinik bulguları hafif ya da şiddetli olabilir. Çoğu semptom ve bulgu tüm tirotoksikoz tiplerinde ortakken oftalmopati, lokalize miksödem ve tiroid akropakisi Graves' hastalığına spesifiktir (99).

#### **Tablo 7: Tirotoksikozun Etkileri (100)**

---

**Genel :** Sinirlilik, uykusuzluk, yorgunluk, titreme, sıcak intoleransı, kilo kaybı

**Cilt:** Sıcak ve nemli cilt, hiperhidroz, alopesi, hiperpigmentasyon, onkoliz, akropaki, pretibial, preradial miksödem, ürtiker, kaşıntı, vitiligo

**Gözler :** Egzoftalmi, konjunktivit, kemozis, oftalmopleji, optik sinir tutulumu

**Kardiyovasküler :** Taşikardi, nefes darlığı, çarpıntı, atriyal fibrilasyon, kalp bloğu, yüksek debili konjestif kalp yetmezliği, anjina pektoris, artmış nabız basıncı

**Gastrointestinal :** Dilde titreme, hiperfaji, artmış susuzluk, diyare veya hiperdefekasyon, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, hepatomegali

**Metabolik :** Artmış serum kalsiyumu, azalmış serum magnezyumu, artmış kemik ALP, hiperkalsitüri

**Nöromuskuler :** Ellerde ince tremor, proksimal kas güçsüzlüğü, miyopati, kas atrofisi, kreatinüri, peryodik paralizi

**Kemik :** Osteoporoz

**Nörolojik :** Ateş, deliryum, stupor, koma, senkop, koreatetoz

**Üreme / seksüel :** Düzensiz menses, jinekomasti, azalmış fertilité

**Hematopoetik :** Anemi, lenfositoz, lenfadenopati, timusta büyüme, splenomegali

**Mental :** İrritabilite, anksiyete, konsantrasyon güçlüğü, labilite, depresyon, psikiyatrik reaksiyonlar

**Vitaminler üzerine etki :** Azalmış serum vitamin A, prealbumin, retinol bağlayıcı protein, artmış pridoksin ve tiamin ihtiyacı, azalmış serum 1,25-vitamin D<sub>2</sub>

---

# HİPERTİROİDİ VE OSTEOPOROZ

Tiroid hormonlarının iskelet büyümesi, olgunlaşması ve döngüsü üzerine etkileri olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir.

**Normal Kemik Remodelingi :** Kemik remodelingi osteoklast haline gelen belli hücrelerin aktivasyonu ile başlar. Bu hücreler final rezorpsiyon derinliğine erişene dek kemiği rezorbe eder. Daha sonra alanı osteoblastlar işgal eder ve kemik yapımı başlar. Bu remodeling sırasının son ürünü belli bir duvar kalınlığıyla karakterize olan kemik yapısal birimdir. Osteoklastlar tarafından rezorbe edilen fakat henüz osteoblastlar tarafından yeniden oluşturulmayan boşluk remodeling boşluğudur.

**Aktivasyon :** Osteoklast prekürsörlerinin proliferasyonu ve kemik yüzeyine yapışık olgun rezorbe edici multinükleer osteoklastlara farklılaştığı kombine bir işlemdir. Osteoblastik seriden lining hücreleri kemik yüzeyini osteoklastlara bırakarak aktivasyonda yer alır. Aktivasyon sıklığı kemik yüzeyinde bir bölgenin ne sıklıkta rezorpsiyon ve formasyona maruz kaldığını gösterir. Normal trabeküller kemik 2-3 yılda bir aktive olur. Kortikal kemikte aktivasyon sıklığı daha düşüktür. Aktivasyon sıklığı parakrin ve diğer lokal faktörler yanında çeşitli hormonlar tarafından da düzenlenir. PTH,  $1,25(OH)_2D$ , büyüme hormonu ve tiroid hormonları aktivasyon sıklığını artırırken kalsitonin, kortikosteroidler ve östrojen azaltır. Aktivasyon sıklığı total iskelet döngüsünün başlıca belirleyicisidir.

**Coupling :** Kemik rezorpsiyonunun rezorpsiyon tamamlanır tamamlanmaz aynı bölgede kemik oluşumuyla takip edildiğini belirtir.

## HİPERTİROİDİDE TRABEKÜLER KEMİK

Hipertiroidide iliak krestteki trabeküler kemik miktarı azalmıştır. Spinal kemik mineral içeriğinde de benzer değişiklikler olur.

Aktivasyon sıklığı artar. Remodeling sikusunun hem yıkım hem de yapım fazları kısalmır. Final rezorpsiyon derinliği normaldir, fakat ortalama duvar kalınlığı belirgin azalmıştır. Hem osteoklastik hem mononükleer hücre rezorpsiyon oranları artmıştır. Osteoblastik aktivite de artar. Yapım ve osteoid mineralizasyonu arasındaki süre kısalmıştır.

Hipertiroidide aktivasyon sıklığındaki artış remodeling süresindeki azalmayla bir miktar azaltılmasına rağmen remodeling boşluğunu genişletecektir. Remodeling siklusu başına negatif denge trabeküler kalınlığı azaltacaktır. Artmış aktivasyon sıklığı ve azalmış trabeküler kalınlık nedeniyle trabeküler perforasyon riski artacaktır.

## **HİPERTİROİDİDE KORTİKAL KEMİK**

Yaşlı hipertiroidili hastalarda ve kadınlarda erkeklerden daha sık metakarpal indeks azalmışken, genç hipertiroidili hastalarda ikinci metakarpal kemik ve radius proksimal ucunun kortikal kalınlığı normaldir. İliak creste ortalama kortikal genişlik değişmemiştir. Remodeling boşluğunu yansıtan kortikal porozite artar. Metakarpal kemiklerin mikroradyoskopik incelemesi artmış kortikal poroziteye bağlı anormal intrakortikal striasyon gösterir.

Artmış rezorpsiyonun olduğu kanalların relatif sayısı artar. Bu rezorptif parametre artmış kemik rezorpsiyonunun kemik kaybı ve kemik mineral mobilizasyonu ile takip edildiğini gösterecek şekilde tiroid fonksiyonu, kortikal porozite, serum Ca, renal Ca ve P atılımıyla korelasyon gösterir (101).

Endokrinoloji Bilim Dalı'mızda yapılan bir çalışmada L-T<sub>4</sub> supresyon tedavisi alan hastalarda kemik kitlesi metakarpal indeksle incelendiğinde kemik kaybına işaret eden veriler elde edilmiştir (102).

## KEMİK BELİRTEÇLERİ

Hipertiroidide serum total ALP düzeyleri artar.Serum ALP ve tiroid fonksiyonu arasında önemli korelasyonlar bildirilmiştir.Serum ALP'daki değişkenliğin çoğundan kemik fraksiyonu sorumludur.Serum osteokalsin de artmıştır.Total ve serbest hidroksiprolin renal atılımı artar ve tiroid fonksiyonuyla koreledir (101).

Endokrinoloji Bilim Dalı'mızda yapılan hipertiroidili hastalarda kemik belirteçleri ve serum sitokinlerinin incelendiği bir çalışmada hipertiroidili hastalarda yapım belirteci olarak osteokalsin, total ve kemiğe özgü ALP düzeylerinin ve yıkım belirteci olarak idrar deokspiridinolin düzeylerinin arttığı, kemik döngüsünün de yıkım lehine artmış olduğu saptanmıştır (103).

## HİPERTİROİDİDE KALSİYUM HOMEOSTAZI

**İntestinal Kalsiyum Emilimi :** Hipertiroidide intestinal Ca emiliminin azaldığı kanıtlanmıştır.Tiroid bozukluklarında birkaç faktör intestinal Ca emilimini etkileyebilir.Tiroid hormonlarının barsak üzerine direkt etkisi dışlanamaz.Ayrıca intestinal absorpsiyon tümü tiroid hastalıklarında değişmiş olabilen PH, volüm, gastrointestinal motilite ve fekal yağdaki değişikliklerden de etkilenebilir.Ca absorpsiyonunda gözlenen değişiklikler için en muhtemel açıklama hipertiroidide azalmış renal 1,25(OH)<sub>2</sub>D üretimidir.

**Serum Kalsiyumu :** Serum total, albuminle düzeltilmiş, difüze olabilen veya iyonize Ca konsantrasyonları hipertiroidide genellikle artar.Albumine bağlanma normaldir fakat serum albumini sıklıkla azalmıştır.Bu nedenle total serum Ca'unu kullanan birçok çalışmada hiperkalsemi prevalansı relatif olarak düşük (%2-27) iken iyonize ya da albuminle düzeltilmiş serum Ca'unu kullananlarda daha yüksektir. (%11-52) Serum Ca'u tiroid fonksiyon testleri ve osteoklastik kemik rezorpsiyonuyla doğru, serum immünreaktif PTH'la ters orantılıdır.

**Renal Kalsiyum Atılımı :** Hipertiroidide genellikle artar.Tiroid fonksiyon testleri, kortikal osteoklastik rezorpsiyon ve poroziteyle pozitif korelasyon gösterir.Kemik mineralinin artmış mobilizasyonu nedeniyledir ve Ca kısıtlı diyetle yüksek kalır.Böbrekten süzülen Ca yükü serum ultrafiltrabl Ca ve GFR'ndaki artış nedeniyle artmıştır.Hipertiroidideki baskılanmış PTH düzeyleri tübüler Ca reabsorpsiyonunu daha da azaltır.

## **HİPERTİROİDİDE FOSFAT HOMEOSTAZI**

**İntestinal Fosfat Emilimi :** Hipertiroidili hastalarda normaldir.

**Serum Fosforu :** Bir gece açlık sonrası ortalama serum fosfor konsantrasyonu bazı otörler normal ortalama değerler bildirirse de hipertiroidide genellikle artar.Hipertiroidili hastalarda hiperfosfatemi prevalansı yaklaşık % 16'dır. Serum fosforu tiroid fonksiyon testleriyle pozitif korelasyon gösterir.

Serum fosfor düzeyi büyük oranda renal tübüler reabsorpsiyon ve daha az oranda endojen yük ve GFR tarafından belirlenir.Hipertiroidide baskılanmış serum PTH düzeyleri nedeniyle fosfatın tübüler reabsorpsiyonu artmıştır.Bu fosforun kemik ve yumuşak dokudan artmış mobilizasyonu da neden olmakla birlikte serum fosforundaki artışın başlıca nedenidir.

**Renal Fosfor Atılımı ve Tutulumu :** Hipertiroidide renal fosfor atılımı artar. Tiroid fonksiyon testleri ve osteoklastik rezorpsiyon ve poroziteyle pozitif korelasyon gösterir.Artmış fosfor ekskresyonunun başlıca nedeni kemik ve yumuşak dokudan plazma havuzuna fazla miktar fosfor girişine neden olan artmış doku katabolizmasıdır.Böbrekten süzülen fosfat yükü serum fosforu ve GFR'deki artış nedeniyle artar.Fakat fosforun maksimal tübüler reabsorpsiyonu da artar.Maksimal tübüler fosfor reabsorpsiyonunda artışın tiroid hormonlarının böbrek üzerinde direkt etkisiyle olduğu öne sürülmüştür, fakat bunun hipertiroidide baskılanmış paratiroid fonksiyonu nedeniyle olması daha muhtemel gözükmemektedir.

## **HİPERTİROİDİDE KEMİK VE MİNERAL METABOLİZMASI**

Hipertiroidide tiroid hormonları, direkt olarak veya parakrin faktörler ya da beta adrenerjik reseptörler aracılığıyla kemik yıkım ve yapım oranlarında artışa neden olarak yeni remodeling sikluslarının aktivasyonunu artırır. Artmış aktivasyon sıklığı ve trabeküler yapıların incilmesi trabeküler perforasyon riskini artırır. Organ düzeyinde artmış kemik döngüsünün sonucu olarak kemik belirteçleri artar. Kemik mineralinin mobilizasyonu ; PTH supresyonu, hafif hiperkalsemi , Ca ve P'un artmış renal kaybıyla sonuçlanır. Paratiroid fonksiyonunda azalma , fosfatın maksimal renal tübüler reabsorpsiyonunda artış ve hiperfosfatemiye neden olur. Serum  $1,25 (OH)_2D$  ; hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve baskılanmış PTH sekresyonu nedeniyle azalır. İntestinal Ca emilimi ;  $1,25-(OH)_2D$  eksikliği, steatore veya değişmiş barsak motilitesi nedeniyle azalmıştır. Azalmış intestinal Ca emilimi ile artmış renal ve dermal Ca kayıpları serum kalsiyumunda daha fazla artışları önleyecektir.

**Hipertiroidizmin Hiperkalsemisi :** Sıklıkla hafif ve semptomsuzdur. Antitiroid ilaçlar ve radyoaktif iyotla tedavi genellikle birkaç haftada serum kalsiyumunu normale döndürür. Hiperkalsemiden artmış osteoklastik kemik rezorpsiyonu sorumlu olduğundan yeni bifosfonatlar da etkili olabilir. Propranololün bazı hastalarda hiperkalsemiyi düzelttiği bildirilmiştir. Fakat diğer çalışmalarda etki görülmemiş hatta propranolol tedavisine başladıktan sonraki ilk haftalarda hafif bir artış bile gözlenmiştir.

**Hipertiroid Kemik Hastalığı :** Fazla tiroid hormonu her yaşta trabeküler kemik miktarını azaltır ve kortikal poroziteyi artırır. Yaşlı bayanlarda kortikal kalınlığı azaltır. Bu osteopeni teorik olarak iskeletin biyokimyasal uyumunu azaltır ve düşük enerjili kırık riskini artırır. Fakat hipertiroidide klinik olarak izlenen kemik lezyonları nadirdir ve sıklıkla postmenopozal kadınlarda bulunur. Bu sık görülen postmenopozal ve senil OP'dan ayrımı güçleştirir. Hipertiroidizmin



derecesiyle ilişki gözlenmemiştir, fakat kemik hastalığının radyolojik bulguları sıklıkla hipertiroidizmin birkaç yılı sonrası görülür. Hipertiroidideki kemik kaybının bir kısmı irreversibl olduğundan ve önkol kemik mineral içeriği hipertiroidi iyileştikten birkaç yıl sonra hala düşük olduğundan geçmişte hipertiroidizm daha sonra postmenopozal veya senil OP gelişimi için bir risk faktörü olarak düşünülmelidir. Subklinik hipertiroidi de kemik kaybını hızlandırabilir ve gelecekteki kırık riskini arttırabilir.

### **Daha İleri Kemik Kaybını Önlemede Antitiroid Tedavinin Etkinliği :**

Tedavisiz hipertiroidili hastalarda Ca ve P'un artmış serum düzeyleri ve renal ekskresyonları 4-6 haftalık medikal antitiroid tedaviyi takiben normale döner. Üriner hidroksiprolinde hızlı azalma ,serum ALP'da artış ve daha sonra azalma kemik aktivasyonunda azalmayı gösterir. Serum ALP'da başlangıçtaki artış enzimin normal metabolik hız sağlandıktan sonra normale dönen artmış katabolizmasıyla açıklanabilir. Tedavi edilmemiş hipertiroidizmde azalmış intakt PTH antitiroid tedavi boyunca normale yükselir. Tedavi edilmiş hipertiroidilerde intestinal Ca emilimi normaldir. Hipertiroidili hastalarda normalin %87'sine azalan lomber kemik mineral içeriği 1 yıl antitiroid tedavi sonrası %3.7 artar. Yaşlı hastalarda hipertiroidi tedavi edildikten birkaç yıl sonra önkol kemik mineral içeriği hala düşüktür. Bu başlangıçtaki kaybın bir kısmının irreversibl olduğunu gösterir.

### **Kemik Kaybını Önlemede Beta Reseptör Bloke Edici Ajanların Etkinliği :**

160-640 mg/gün propranololle 3 ay tedavi artmış kemik kaybını normale döndürmez. Serum Ca ve renal Ca ekskresyonu azalmıştır fakat 3 ay sonra normale kıyaslandığında hala yüksektir. Serum ALP ve üriner hidroksiprolin çalışma süresi boyunca yüksek kalmıştır. Tedavi süresince serum intakt PTH düzeyinde önemli değişiklik gözlenmemiştir. Ca mobilizasyonunda orta derecede azalma tedavi süresince periferde T<sub>4</sub>'ün T<sub>3</sub>'e deiyodinasyonundaki azalma ile açıklanabilir (101).

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 1999-2003 yılları arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi altındaki hipertiroidili hastalarda retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya bu tarihler arasında başvuran hastalardan fizik muayene, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid sintigrafisi-RAIU ile hipertiroidi (Basedow-Graves, toksik nodüler guatr veya toksik multinodüler guatr) tanısı konmuş olan, halen hipertiroidik olduğu dönemde ilk kemik yoğunluğu ölçümü yapılan, kemik yoğunluğu ölçümü sonrası tedavi (kalsitriol, bifosfonat veya kalsitonin) başlanan, tedaviyi en az 8 ay kullanıp tedavi sonrası kemik ölçümleri de olan hastalar ile osteoporozu yönelik tedavi almasa da en az 12 ay arayla yapılmış 2 kemik yoğunluğu ölçümü olan 48'i kadın, 13'ü erkek toplam 61 hasta alındı. Tüm olgular antitiroid tedavi (propiltiourasil / metimazol ) ve beta bloker (propranolol) almaktaydı. Ayrıca 24'ü kadın ve 14'ü erkek olmak üzere 38 kişilik sağlıklı bir kontrol grubu oluşturuldu.

Osteoporoz tedavisi almayan (tedavisiz) grupta 10'u kadın ve 4'ü erkek olan 14 kişi, kalsitriol grubunda 9'u kadın ve 4'ü erkek olan 13 kişi, bifosfonat grubunda 19'u kadın ve 4'ü erkek olan 23 kişi, kalsitonin grubunda 10'u kadın ve 1'i erkek olan 11 kişi vardı.

Tedavisiz gruptaki kadınlardan 6'sı, kalsitriol grubundaki kadınlardan 3'ü, bifosfonat grubundaki kadınlardan 9'u ve kalsitonin grubundaki kadınlardan 8'i menopozdaydı. Kontrol grubunda menopozdaki kadın sayısı 8'di.

Tedavi almayan olgulara grup 0, kalsitriol verilenlere grup 1, bifosfonat (etidronat ya da alendronat) verilenlere grup 2 , kalsitonin verilenlere grup 3 ve sağlıklı kontrollere grup K dendi. Tedavi gruplarının tümü aynı zamanda 500 mg / gün Ca almaktaydı. Tedavi dozları kalsitriol için 0.50 mikrogram / gün,

etidronat için 400 mg / gün 2 ayda bir 15 gün, alendronat için 10 mg / gün veya 70 mg / hafta ve kalsitonin için 200 IU salmon kalsitonin şeklindeydi.

Tedavisiz grupta 8 Basedow Graves, 5 toksik nodül, 1 toksik multinodüler guatr (TMNG) , kalsitriol grubunda 9 Basedow Graves (BG), 2 toksik nodül, 2 TMNG; bifosfonat grubunda 8 BG, 1 toksik nodül, 14 TMNG ve kalsitonin grubunda 4 BG, 1 toksik nodül, 6 TMNG vardı.

### **Çalışmadan Dışlanma Kriterleri :**

- 1) 30 yaş altı olma
- 2) Tip 2 diabetes mellitus
- 3) Malignite nedeniyle tedavi görmüş olma
- 4) RA vb kollajen doku hastalığı
- 5) Pankreas ve bilyer sistem operasyonları, intestinal malabsorpsiyon varlığı
- 6) Son 1 yıl içinde laktasyon veya gebelik
- 7) Hormon preparatı, diüretik, antikonvülzan, antiasit gibi kemiğin yeniden yapılanmasını olumlu ya da olumsuz etkilediği bilinen ilaç kullanımı
- 8) Oftalmopati ya da diğer nedenlerle steroid kullanımı
- 9) Alkol alışkanlığı
- 10) Hipertiroidi saptanmadan önce bilinen osteoporoz varlığı
- 11) Serum kreatinin yüksekliği
- 12) Kemik ölçümünün farklı merkezde ve farklı aletle yapılmış olması

Hastaların yaşları ve menopoz süreleri yıl, hipertirodi süreleri ve osteoporoz tedavi süreleri ay olarak ifade edilmiştir.

Vücut kitle indeksi (VKİ) ağırlık (kg) / boy (m<sup>2</sup>) olarak hesaplanmıştır.

24 saatlik idrarda Ca mg/dl olarak Modular Roche otoanalizöründe ölçülmüş olup 24 saatlik idrar Ca atılımı=kalsiüri mg/gün olarak belirtilmiştir.

Ca ve P mg/dl olarak, albumin gr/dl olarak, ALP U/L olarak Moduler Roche otoanalizöründe ; TSH uIU/ml, FT<sub>3</sub> pg/ml ve FT<sub>4</sub> ng/dl olarak E-170 Roche otoanalizöründe; PTH pg/ml olarak Immulite 2000 DPC otoanalizöründe ölçülmüş olup tüm Ca değerleri albuminle düzeltilmiş olarak belirtilmiştir. Düzeltme için Düzeltilmiş Ca = (4- albumin) + serum Ca formülü kullanılmıştır. Tüm ölçümler orijinal kitler kullanılarak yapılmıştır.

Kemik kitlesi ölçümleri DXA yöntemi kullanılarak Hologic-QDR 4500 W fan beam X ray bone densitometerle yapılmıştır. Kemik mineral dansite ölçümü lomber vertebralarda L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>, L<sub>1-4</sub> ve femur boynunda trokanterik, intertrokanterik bölge, Ward's üçgeninde ölçülmüş olup femur proksimalini ilgilendiren bu alanın tümünü kapsayan alana ait ölçüm de total olarak ifade edilmiştir. Bulgular g / cm<sup>2</sup> olarak belirlenmiştir.

Sonuçlar homojen dağılım gösteren parametreler için parametrik testler kullanılarak ortalama  $\pm$  standart hata olarak verilirken homojen dağılım göstermeyen parametreler için parametrik olmayan testler kullanılarak median şeklinde ifade edilmiştir.

Parametrik olanlarda korelasyon analizi için Pearson testi , gruplar arası karşılaştırma için ANOVA testi, gruplar arası çoklu karşılaştırma için Tukey testi ve kontrole göre diğer grupların çoklu karşılaştırma testi olarak Dunnett testi kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun genel olarak karşılaştırılması Student-t testi , tedavi öncesi ve sonrası durumların karşılaştırılması Wilcoxon Signed Ranks testi kullanılarak yapılmıştır.

Parametrik olmayanlarda korelasyon analizi için Spearman testi, gruplar arası karşılaştırma için Mann-Whitney, Kruskal Wallis, ve Ki-kare testleri kullanılmıştır.

## BULGULAR

**Tablo 1**'de çalışma grubundaki 48'i kadın ve 13'ü erkek hasta ile 24'ü kadın 14'ü erkek kontrol grubunun klinik özellikleri genel olarak karşılaştırıldığında yaş ve VKİ iki grup arasında fark göstermedi. Menopozdaki kadın sayısı hasta grubunda daha fazlaydı. Menopoz süresi hasta grubunda kontrol grubundan uzundu.

**Tablo 2**'de osteoporoz tedavisi başlanmadan önceki döneme ait laboratuvar değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında düzeltilmiş Ca ve kalsiüri değerleri iki grupta benzerken P, ALP ve PTH hasta grubunda daha yüksek bulundu.

**Tablo 1 : Klinik Özelliklerin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması**

		n	Ortalama ± S.H.	Karşılaştırma
Cinsiyet (Kadın)	Hasta	48	% 78.6 ( 48 / 61 )	
	Kontrol	24	% 63.1 ( 24 / 38 )	
Menopoz	Hasta	26	% 54.1 ( 26 / 48 )	
	Kontrol	8	% 33.3 ( 8 / 24 )	
Yaş (yıl )	Hasta	61	47.34 ± 1.50	
	Kontrol	38	44.68 ± 1.39	
VKİ (kg / m <sup>2</sup> )	Hasta	61	25.66 ± 0.60	
	Kontrol	37	27.70 ± 0.90	
Menopoz Süresi (yıl )	Hasta	26	11.00 ± 1.15	p<0.001 ***
	Kontrol	8	2.71 ± 1.41	

**Not :** Tüm tablolar için karşılaştırmada sadece anlamlı olanlar \*: p<0.05 ;\*\* : p<0.01 ; \*\*\* : p<0.001 olarak verilmiştir.

**Tablo 2 : Başlangıç Laboratuvar Değerlerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması**

		n	Ortalama ± S.H.	Karşılaştırma
Ca (mg / dl)	Hasta	61	9.51 ± 0.09	
	Kontrol	38	9.47 ± 0.08	
P (mg / dl)	Hasta	61	3.80 ± 0.06	p<0.001***
	Kontrol	37	3.41 ± 0.06	
Kalsitri (mg / gün)	Hasta	51	153.41 ± 15.77	
	Kontrol	32	180.70 ± 17.93	
			Median	
ALP (U / L)	Hasta	60	277.50	p<0.001 ***
	Kontrol	38	176.50	
PTH (pg / ml)	Hasta	49	49.60	p= 0.002 **
	Kontrol	37	34.60	

**Tablo 3**'teki veriler incelendiğinde bireylerin tedavi öncesi ölçülen kemik yoğunluklarının tüm bölgeler için hasta grubunda kontrollerden daha düşük olduğu görüldü.

Hipertiroidili 61 hastanın 44'ünde en az bir bölgede osteoporoz mevcuttu (% 72.13). 44 hastanın 13'ünde osteoporoz sadece tek bölgedeydi (% 29.54).

**Tablo 3 : Başlangıç Kemik Mineral Yoğunluklarının Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması**

	Ortalama ± S.H.		Karşılaştırma
	Hasta (n=61)	Kontrol (n=38)	
L <sub>1</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.698± 0.018	0.848 ± 0.022	p<0.001 ***
L <sub>2</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.775 ± 0.021	0.931 ± 0.022	p<0.001 ***
L <sub>3</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.822 ± 0.016	0.931 ± 0.023	p<0.001 ***
L <sub>4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.849 ± 0.015	0.969 ± 0.024	p<0.001 ***
L <sub>1-4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.795 ± 0.015	0.930 ± 0.020	p<0.001 ***
Femur boynu (g / cm <sup>2</sup> )	0.681 ± 0.013	0.752 ± 0.028	p=0.013*
Trokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0.572 ± 0.013	0.696 ± 0.016	p<0.001 ***
İntertrokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0.878 ± 0.019	1.060 ± 0.028	p<0.001 ***
Ward's üçgeni (g / cm <sup>2</sup> )	0.545 ± 0.019	0.673 ± 0.025	p<0.001 ***
Total (g / cm <sup>2</sup> )	0.754 ± 0.016	0.890 ± 0.020	p<0.001 ***

**Tablo 4'te** klinik özellikler OP tedavi grupları arasında karşılaştırıldı. Yaş ortalaması en fazla olan olgular kalsitonin grubunda, en az olan olgular ise kalsitriol grubunda yer alıyordu.VKİ, hipertiroidi süresi ve osteoporoz tedavi süresi tüm gruplarda benzerdi.

**Tablo 4 : Klinik Özelliklerin Gruplar Arası Karşılaştırılması**

	Grup	n	Ortalama $\pm$ S.H.				
				0	1	2	3
Yaş (yıl)	0	14	45.92 $\pm$ 2.67				
	1	13	41.61 $\pm$ 2.99				
	2	23	46.43 $\pm$ 2.34				
	3	11	57.81 $\pm$ 3.15	p = 0.039 *	p = 0.003 **	p = 0.027 *	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0	14	26.97 $\pm$ 1.06				
	1	13	23.84 $\pm$ 1.07				
	2	23	25.39 $\pm$ 0.91				
	3	11	26.69 $\pm$ 2.05				
Menopoz süresi (yıl)	0	6	9.33 $\pm$ 2.89				
	1	3	9.33 $\pm$ 2.84				
	2	9	9.77 $\pm$ 1.75				
	3	8	14.25 $\pm$ 1.98				
Hipertiroidi süresi (ay)	0	14	26.57 $\pm$ 8.57				
	1	13	23.69 $\pm$ 6.48				
	2	23	13.00 $\pm$ 2.75				
	3	11	43.36 $\pm$ 19.50				
Osteoporoz tedavi süresi (ay)	0	0	-				
	1	13	13.76 $\pm$ 1.19				
	2	23	14.95 $\pm$ 1.14				
	3	11	11.63 $\pm$ 0.50				

**Tablo 5'te** hastaların klinik özellikleri her bir grup için kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sadece kalsitonin grubunun yaş ortalaması ve menopoz süresi kontrol grubundan fazla bulundu. VKİ tüm gruplarda benzerdi.



**Tablo 5 : Klinik Özelliklerin Herbir Grup İçin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması**

	Grup	n	Ortalama $\pm$ S.H.	Karşılaştırma
				Kontrol
Yaş (yıl)	0	14	45.92 $\pm$ 2.67	
	1	13	41.61 $\pm$ 2.99	
	2	23	46.43 $\pm$ 2.34	
	3	11	57.81 $\pm$ 3.15	p= 0.001 **
	K	38	44.68 $\pm$ 1.39	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0	14	26.97 $\pm$ 1.06	
	1	13	23.84 $\pm$ 1.07	
	2	23	25.39 $\pm$ 0.91	
	3	11	26.69 $\pm$ 2.05	
	K	38	27.70 $\pm$ 0.90	
Menopoz süresi (yıl)	0	6	9.33 $\pm$ 2.89	
	1	3	9.33 $\pm$ 2.84	
	2	9	9.77 $\pm$ 1.75	
	3	8	14.25 $\pm$ 1.98	p= 0.001 **
	K	38	2.71 $\pm$ 1.40	

**Tablo 6’da osteoporoz tedavisine başlanmadan önceki laboratuvar değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında başlangıç değerlerinin tüm gruplar için benzer olduğu görüldü.**

**Tablo 6: Tedavi Öncesi Döneme Ait Laboratuvar Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması**

	Grup	n	Median	0	1	2	3
ALP (U / L)	0	13	447.00				
	1	13	286.00				
	2	23	261.00				
	3	11	302.50				
PTH (pg / ml)	0	12	40.10				
	1	9	50.50				
	2	19	53.70				
	3	9	70.69				
TSH (uIU / ml)	0	14	0.010				
	1	13	0.004				
	2	23	0.005				
	3	11	0.010				
FT <sub>3</sub> (pg / ml)	0	14	5.07				
	1	13	14.10				
	2	23	4.92				
	3	11	4.97				
FT <sub>4</sub> (ng / ml)	0	14	1.32				
	1	13	4.89				
	2	23	1.60				
	3	11	1.91				
			Ortalama ± S.H.				
Ca (mg / dl)	0	14	9.82 ± 0.26				
	1	13	9.41 ± 0.12				
	2	23	9.45 ± 0.12				
	3	11	9.39 ± 0,23				
P (mg / dl)	0	14	3.83 ± 0.16				
	1	13	3.86 ± 0.16				
	2	23	3.76 ± 0.10				
	3	11	3.79 ± 0.15				
Kalsiüri (mg / gün)	0	12	196.51 ± 31.42				
	1	12	126.87 ± 27.50				
	2	17	163.88 ± 32.69				
	3	10	115.76 ± 27.18				

**Tablo 7'**de yer alan tedavi öncesi döneme ait laboratuvar değerlerinden P, kalsitonin grubu hariç diğer tüm hipertiroidili hasta gruplarında kontrol grubundan yüksek bulundu. ALP ve PTH tüm hipertiroidili hasta gruplarında kontrol grubundan yüksekti.

**Tablo 7: Tedavi Öncesi Döneme Ait Laboratuvar Değerlerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması**

	Grup	n	Median	Karşılaştırma
				Kontrol
ALP (U/L)	0	13	447.00	*
	1	13	286.00	*
	2	23	261.00	*
	3	11	302.50	*
	K	38	176.50	
PTH (pg/ml)	0	12	40.10	*
	1	9	50.50	*
	2	19	53.70	*
	3	9	70.69	*
	K	37	34.60	
			Ortalama $\pm$ S.H.	
Ca (mg/dl)	0	14	9.82 $\pm$ 0.26	
	1	13	9.41 $\pm$ 0.12	
	2	23	9.45 $\pm$ 0.12	
	3	11	9.39 $\pm$ 0.23	
	K	38	9.50 $\pm$ 0.08	
P (mg/dl)	0	14	3.83 $\pm$ 0.16	*
	1	13	3.86 $\pm$ 0.16	*
	2	23	3.76 $\pm$ 0.10	*
	3	11	3.79 $\pm$ 0.15	
	K	37	3.41 $\pm$ 0.53	
Kalsitri (mg/gün)	0	12	196.51 $\pm$ 31.42	
	1	12	126.87 $\pm$ 27.50	
	2	17	163.88 $\pm$ 32.69	
	3	10	115.76 $\pm$ 27.18	
	K	32	180.70 $\pm$ 17.93	

**Tablo 8a**'da başlangıç dönemine ait kemik yoğunlukları gruplar arasında karşılaştırıldığında  $L_1$ 'deki kemik yoğunluğu kalsitonin grubunda tedavisiz grup ve kalsitriol grubuna göre daha düşüktü. Bifosfonat grubunda diğer gruplarla benzerdi.

$L_2$ 'deki kemik yoğunluğunun kalsitonin grubunda sadece tedavisiz gruptan düşük olduğu görüldü.

$L_3$ 'teki kemik yoğunluğu kalsitonin grubunda bifosfonat grubuyla benzerken diğer tüm gruplardan düşüktü. Bifosfonat grubunda tedavisiz gruptan düşük bulundu.

$L_4$  ve  $L_{1-4}$ 'teki kemik yoğunluğu kalsitonin grubu için bifosfonat haricindeki gruplardan düşükken bifosfonat grubunda sadece tedavisiz gruptan düşüktü.

**Tablo 8b**'de başlangıç dönemine ait kemik yoğunlukları kontrol grubuyla karşılaştırıldı.  $L_1$ 'deki kemik yoğunluğu tedavi almayan grup ile kalsitriol grubunda kontrol grubuyla benzerken bifosfonat ve kalsitonin grubunda kontrol grubundan düşüktü.

$L_2$ 'deki kemik yoğunluğu tedavi almayan grup dışındaki tüm gruplarda kontrol grubundan düşük bulundu.

$L_3$ ,  $L_4$  ve  $L_{1-4}$ 'teki yoğunluklar hem bifosfonat hem de kalsitonin grubunda kontrol grubuna göre düşüktü.

Genel olarak kalsitonin grubunda trabeküler kemiği temsil eden beşinci ilişkin kemik yoğunluğunun diğer tüm gruplardan düşük olduğu, bifosfonat grubunun da istatistiksel anlamda kemik yoğunluğu diğer gruplara göre az olan 2. sıradaki grup olduğu görülmektedir.

**Tablo 8a : Tedavi Öncesi Kemik Mineral Yoğunluklarının Gruplar Arası Karşılaştırılması**

	Grup	n	Ortalama $\pm$ S.H.				
				0	1	2	3
L <sub>1</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.773 $\pm$ 0.033				
	1	13	0.769 $\pm$ 0.025				
	2	23	0.671 $\pm$ 0.027				
	3	11	0.579 $\pm$ 0,048	p= 0.003 **	p= 0.004 **		
L <sub>2</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.878 $\pm$ 0.027				
	1	13	0.789 $\pm$ 0.070				
	2	23	0.755 $\pm$ 0.023				
	3	11	0.670 $\pm$ 0.046	p= 0.10 *			
L <sub>3</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.935 $\pm$ 0.028				
	1	13	0.857 $\pm$ 0.023				
	2	23	0.792 $\pm$ 0.020	p= 0.001 **			
	3	11	0.701 $\pm$ 0.037	p< 0.001 ***	p= 0.003 **		
L <sub>4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.955 $\pm$ 0.026				
	1	13	0.890 $\pm$ 0.025				
	2	23	0.816 $\pm$ 0.021	p= 0.001 **			
	3	11	0.735 $\pm$ 0.031	p< 0.001 ***	p= 0.002 **		
L <sub>1-4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.891 $\pm$ 0.025				
	1	13	0.847 $\pm$ 0.021				
	2	23	0.764 $\pm$ 0.021	p= 0.003 **			
	3	11	0.676 $\pm$ 0.037	p< 0.001 ***	p= 0.001 **		

**Tablo 8b : Tedavi Öncesi Kemik Mineral Yoğunluklarının Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması**

	Grup	n	Ortalama $\pm$ S.H.	Karşılaştırma
				Kontrol
L <sub>1</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.773 $\pm$ 0.033	
	1	13	0.769 $\pm$ 0.025	
	2	23	0.671 $\pm$ 0.027	p<0.001 ***
	3	11	0.579 $\pm$ 0,048	p<0.001 ***
	K	38	0.848 $\pm$ 0.022	
L <sub>2</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.878 $\pm$ 0.027	
	1	13	0.789 $\pm$ 0.070	p=0.015 *
	2	23	0.755 $\pm$ 0.023	p<0.001 ***
	3	11	0.670 $\pm$ 0.046	p<0.001 ***
	K	38	0.931 $\pm$ 0.022	
L <sub>3</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.935 $\pm$ 0.028	
	1	13	0.857 $\pm$ 0.023	
	2	23	0.792 $\pm$ 0.020	p<0.001***
	3	11	0.701 $\pm$ 0.037	p<0.001***
	K	38	0.931 $\pm$ 0.023	
L <sub>4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.955 $\pm$ 0.026	
	1	13	0.890 $\pm$ 0.025	
	2	23	0.816 $\pm$ 0.021	p<0.001***
	3	11	0.735 $\pm$ 0.031	p<0.001***
	K	38	0.969 $\pm$ 0.024	
L <sub>1-4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.891 $\pm$ 0.025	
	1	13	0.847 $\pm$ 0.021	
	2	23	0.764 $\pm$ 0.021	p<0.001***
	3	11	0.676 $\pm$ 0.037	p<0.001***
	K	38	0.930 $\pm$ 0.020	

**Tablo 9a**'da başlangıç dönemine ait kalça bölgesi kemik yoğunlukları yer almaktadır. Femur boynu ve trokanterde kemik yoğunluğu kalsitonin grubunda diğer tüm gruplardan düşüktü.

İntertrokanterde kemik yoğunluğu kalsitonin grubunda bifosfonat grubuyla benzer, diğer gruplardan düşük bulundu.

Ward's üçgeninde ve totalde kalsitonin grubuna ait kemik yoğunluğu yine diğer tüm gruplardan düşüktü.

**Tablo 9b**'de kalça bölgesine ait başlangıç kemik yoğunlukları kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Femur boynunda kalsitonin grubu dışındaki tüm gruplar için kontrol grubuyla benzerdi.

Trokanter ve intertrokanterde tedavisiz grup dışındakilerin tümü kontrol grubundan düşüktü.

Ward's üçgeni ve totaldeki kemik yoğunluğu bifosfonat ve kalsitonin grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu.

Genel olarak bakıldığında kortikal komponenti temsil eden femur bölgesine ait incelemelerde kalsitonin grubunun en düşük kemik yoğunluğuna sahip olduğu görülmektedir.

**Tablo 9a : Tedavi Öncesi Kemik Mineral Yoğunluklarının Gruplar Arası Karşılaştırılması**

	Grup	n	Ortalama $\pm$ S.H.				
				0	1	2	3
Femur boynu (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.730 $\pm$ 0.025				
	1	13	0.720 $\pm$ 0.030				
	2	23	0.683 $\pm$ 0.016				
	3	11	0.565 $\pm$ 0.029	p<0.001 ***	p= 0.001**	p=0.006**	
Trokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.630 $\pm$ 0.026				
	1	13	0.619 $\pm$ 0.028				
	2	23	0.570 $\pm$ 0.013				
	3	11	0.448 $\pm$ 0.029	p< 0.001 ***	p<0.001***	p= 0.002**	
Intertrokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.958 $\pm$ 0.036				
	1	13	0.927 $\pm$ 0.045				
	2	23	0.864 $\pm$ 0.025				
	3	11	0.745 $\pm$ 0.040	p= 0.002 **	p= 0.011 *		
Total (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.818 $\pm$ 0.031				
	1	13	0.803 $\pm$ 0.032				
	2	23	0.750 $\pm$ 0.020				
	3	11	0.626 $\pm$ 0.036	p< 0.001 ***	p= 0.002 **	p= 0.019 *	
Ward's üçgeni (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.584 $\pm$ 0.032				
	1	13	0.633 $\pm$ 0.044				
	2	23	0.550 $\pm$ 0.023				
	3	11	0.378 $\pm$ 0.033	p= 0.001 **	p< 0.001 ***	p= 0.002 **	



**Tablo 9b : Tedavi Öncesi Kemik Mineral Yoğunluklarının Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması**

	Grup	n	Ortalama $\pm$ S.H.	Karşılaştırma
				Kontrol
Femur boynu (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.730 $\pm$ 0.025	
	1	13	0.720 $\pm$ 0.030	
	2	23	0.683 $\pm$ 0.016	
	3	11	0.565 $\pm$ 0.029	p<0.001 ***
	K	38	0.752 $\pm$ 0.028	
Trokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.630 $\pm$ 0.026	
	1	13	0.619 $\pm$ 0.028	p=0.048 *
	2	23	0.570 $\pm$ 0.013	p<0.001 ***
	3	11	0.448 $\pm$ 0.029	p<0.001 ***
	K	38	0.696 $\pm$ 0.016	
İntertrokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.958 $\pm$ 0.036	
	1	13	0.927 $\pm$ 0.045	p=0.031*
	2	23	0.864 $\pm$ 0.025	p<0.001***
	3	11	0.745 $\pm$ 0.040	p<0.001***
	K	38	1.060 $\pm$ 0.028	
Total (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.818 $\pm$ 0.031	
	1	13	0.803 $\pm$ 0.032	
	2	23	0.750 $\pm$ 0.020	p<0.001***
	3	11	0.626 $\pm$ 0.036	p<0.001***
	K	38	0.890 $\pm$ 0.020	
Ward's üçgeni (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.584 $\pm$ 0.032	
	1	13	0.633 $\pm$ 0.044	
	2	23	0.550 $\pm$ 0.023	p=0.004 **
	3	11	0.378 $\pm$ 0.033	p<0.001***
	K	38	0.584 $\pm$ 0.032	

**Tablo 10**'da tedavi öncesi kemik yoğunluklarının cinsiyete göre değerlendirilmesi yapıldı ve tüm bölgeler için başlangıç kemik yoğunluklarının erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğu görüldü.

**Tablo 10 : Başlangıç Kemik Yoğunluklarının Cinsiyete Göre Karşılaştırması**

	Kadın ( n= 48 )	Erkek ( n=13 )	Karşılaştırma
L <sub>1</sub> ( g / cm <sup>2</sup> )	0.664 ± 0.019	0.825 ± 0.027	p<0.001 ***
L <sub>2</sub> ( g / cm <sup>2</sup> )	0.746 ± 0.025	0.881 ± 0.026	p= 0.010 *
L <sub>3</sub> ( g / cm <sup>2</sup> )	0.808 ± 0.019	0.876 ± 0.024	
L <sub>4</sub> ( g / cm <sup>2</sup> )	0.835 ± 0.019	0.900 ± 0.016	p= 0.013 *
L <sub>1-4</sub> ( g / cm <sup>2</sup> )	0.773 ± 0.018	0.873 ± 0.019	p= 0.009 **
Femur boynu ( g / cm <sup>2</sup> )	0.656 ± 0.013	0.770 ± 0.030	p= 0.001 **
Trokanter ( g / cm <sup>2</sup> )	0.548 ± 0.012	0.663 ± 0.033	p< 0.001 ***
İntertrokanter ( g / cm <sup>2</sup> )	0.846 ± 0.019	0.993 ± 0.046	p= 0.002 **
Ward's üçgeni ( g / cm <sup>2</sup> )	0.519 ± 0.020	0.640 ± 0.041	p= 0.080 *
Total ( g / cm <sup>2</sup> )	0.728 ± 0.016	0.851 ± 0.037	p= 0.002 **

**Tablo 11**'de kadın hastaların tedavi öncesi kemik yoğunlukları kontrol grubundaki kadınlarla karşılaştırıldı. Hipertiroidili kadınların kemik yoğunluğu, tüm bölgeler için kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük bulundu.

**Tablo 12**'de erkek hastaların tedavi öncesi kemik yoğunlukları kontrol grubundaki erkeklerle karşılaştırıldı. Hipertiroidi varlığında erkeklerdeki kemik yoğunluğu kontrol grubuyla benzerdi.

**Tablo 11 : Kadın Hastalar ve Kadın Kontrollerin Tedavi Öncesi Kemik Yoğunluklarının Karşılaştırılması**

	Hasta (n= 48)	Kontrol (n=24)	Karşılaştırma
L <sub>1</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.664 ± 0.019	0.828 ± 0.033	p<0.001 ***
L <sub>2</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.746 ± 0.025	0.935 ± 0.032	p<0.001 ***
L <sub>3</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.808 ± 0.019	0.943 ± 0.032	p<0.001 ***
L <sub>4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.835 ± 0.019	0.973 ± 0.033	p<0.001 ***
L <sub>1-4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.773 ± 0.018	0.933 ± 0.029	p<0.001 ***
Femur boynu (g / cm <sup>2</sup> )	0.656 ± 0.013	0.731 ± 0.042	
Trokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0.548 ± 0.012	0.682 ± 0.025	p< 0.001 ***
İntertrokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0.846 ± 0.019	1.041 ± 0.042	p<0.001 ***
Ward's üçgeni (g / cm <sup>2</sup> )	0.519 ± 0.020	0.685 ± 0.036	p<0.001 ***
Total (g / cm <sup>2</sup> )	0.728 ± 0.016	0.869 ± 0.033	p= 0.01 **

**Tablo 12 : Erkek Hastalar ve Erkek Kontrollerin Tedavi Öncesi Kemik Yoğunluklarının Karşılaştırılması**

	Hasta (n= 13)	Kontrol (n= 14)	Karşılaştırma
L <sub>1</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.825 ± 0.027	0.883 ± 0.021	
L <sub>2</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.881 ± 0.026	0.926 ± 0.022	
L <sub>3</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.876 ± 0.024	0.910 ± 0.030	
L <sub>4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.900 ± 0.016	0.962 ± 0.033	
L <sub>1-4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.873 ± 0.019	0.921 ± 0.025	
Femur boynu (g / cm <sup>2</sup> )	0.770 ± 0.030	0.790 ± 0.020	
Trokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0.663 ± 0.033	0.720 ± 0.014	
İntertrokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0.993 ± 0.046	1.092 ± 0.027	
Ward's üçgeni (g / cm <sup>2</sup> )	0.640 ± 0.041	0.652 ± 0.027	
Total (g / cm <sup>2</sup> )	0.851 ± 0.037	0.920 ± 0.021	

**Tablo 13**'te çalışma grubundaki bireylerde başlangıç dönemine ait laboratuvar parametrelerinin korelasyon analizi yapıldığında

FT<sub>3</sub> :

- Düzeltilmiş Ca ile  $r = 0.42$  (n: 61) önemli ( $p < 0.01$ ) düzeyde pozitif ilişki
- ALP ile  $r = 0.42$  (n:60) önemli ( $p < 0.01$ ) düzeyde pozitif ilişki gösterdi.

FT<sub>4</sub> :

- Düzeltilmiş Ca ile  $r = 0.36$  (n:61) önemli ( $p < 0.01$ ) düzeyde pozitif ilişki
- ALP ile  $r = 0.39$  (n:60) önemli ( $p < 0.01$ ) düzeyde pozitif ilişki gösterdi.

**Tablo 13** : Başlangıç Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişkiler

	TSH	FT3	FT4
Ca	$r = -0.20$ $p = 0.123$ <sup>ns</sup> ( n : 61)	$r = 0.42$ $p = 0.001$ ** ( n : 61)	$r = 0.36$ $p = 0.004$ ** ( n : 61)
P	$r = -0.02$ $p = 0.835$ <sup>ns</sup> ( n : 61)	$r = 0.14$ $p = 0.261$ <sup>ns</sup> ( n : 61)	$r = 0.21$ $p = 0.094$ <sup>ns</sup> ( n : 61)
ALP	$r = -0.24$ $p = 0.063$ <sup>ns</sup> ( n : 60)	$r = 0.42$ $p = 0.001$ ** ( n : 60)	$r = 0.39$ $p = 0.002$ ** ( n : 60)
PTH	$r = 0.06$ $p = 0.670$ <sup>ns</sup> ( n : 49)	$r = -0.24$ $p = 0.087$ <sup>ns</sup> ( n : 49)	$r = -0.18$ $p = 0.194$ <sup>ns</sup> ( n : 49)
Kalsiüri	$r = 0.09$ $p = 0.502$ <sup>ns</sup> ( n : 51)	$r = 0.19$ $p = 0.175$ <sup>ns</sup> ( n : 51)	$r = 0.19$ $p = 0.175$ <sup>ns</sup> ( n : 51)

ns :  $p > 0.05$

**Tablo 14**'te başlangıç dönemine ait laboratuvar parametreleri ve bölgelere göre kemik mineral yoğunluklarının korelasyon analizi yapıldığında yalnızca ALP intertrokanter bölgesi ile  $r = -0.25$  (n: 60) anlamlı ( $p < 0.05$ ) düzeyde negatif ilişki gösterdi.

**Tablo 14 : Başlangıç Laboratuvar Parametreleri İle Kemik Mineral Yoğunlukları Arasındaki İlişkiler**

	TSH	FT3	FT4	Ca	P	ALP	PTH	Kalsitri
L <sub>1</sub>	r= 0.21 p= 0.101 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.07 p= 0.552 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.12 p= 0.340 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.11 p= 0.359 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.04 p= 0.718 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.14 p= 0.272 <sup>ns</sup> (n: 60)	r= -0.15 p= 0.295 <sup>ns</sup> (n: 49)	r= 0.06 p= 0.675 <sup>ns</sup> (n: 51)
L <sub>2</sub>	r= 0.23 p= 0.066 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.07 p= 0.548 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.17 p= 0.189 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.01 p= 0.882 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= 0.01 p= 0.881 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.17 p= 0.188 <sup>ns</sup> (n: 60)	r= -0.10 p= 0.466 <sup>ns</sup> (n: 49)	r= 0.12 p= 0.366 <sup>ns</sup> (n: 51)
L <sub>3</sub>	r= 0.18 p= 0.160 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.004 p= 0.977 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.16 p= 0.197 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= 0.03 p= 0.794 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= 0.009 p= 0.947 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.04 p= 0.759 <sup>ns</sup> (n: 60)	r= -0.22 p= 0.123 <sup>ns</sup> (n: 49)	r= 0.03 p= 0.794 <sup>ns</sup> (n: 51)
L <sub>4</sub>	r= 0.12 p= 0.340 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= 0.09 p= 0.461 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.09 p= 0.472 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= 0.08 p= 0.537 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= 0.05 p= 0.675 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= 0.01 p= 0.924 <sup>ns</sup> (n: 60)	r= -0.19 p= 0.181 <sup>ns</sup> (n: 49)	r= 0.14 p= 0.318 <sup>ns</sup> (n: 51)
L <sub>1-4</sub>	r= 0.19 p= 0.142 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= 0.001 p= 0.997 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.12 p= 0.344 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= 0.001 p= 0.993 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= 0.01 p= 0.914 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.05 p= 0.652 <sup>ns</sup> (n: 60)	r= -0.19 p= 0.186 <sup>ns</sup> (n: 49)	r= 0.07 p= 0.602 <sup>ns</sup> (n: 51)
Boyun	r= -0.02 p= 0.877 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.07 p= 0.555 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.17 p= 0.171 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.17 p= 0.185 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.13 p= 0.307 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.01 p= 0.925 <sup>ns</sup> (n: 60)	r= -0.17 p= 0.218 <sup>ns</sup> (n: 49)	r= -0.05 p= 0.701 <sup>ns</sup> (n: 51)
Trok	r= 0.13 p= 0.319 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.08 p= 0.519 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.21 p= 0.102 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.15 p= 0.243 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.15 p= 0.226 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.14 p= 0.278 <sup>ns</sup> (n: 60)	r= -0.16 p= 0.247 <sup>ns</sup> (n: 49)	r= -0.04 p= 0.758 <sup>ns</sup> (n: 51)
Int	r= 0.13 p= 0.295 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.06 p= 0.613 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.13 p= 0.306 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.10 p= 0.430 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.19 p= 0.143 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.25 p= 0.048 <sup>*</sup> (n: 60)	r= -0.27 p= 0.101 <sup>ns</sup> (n: 49)	r= -0.03 p= 0.806 <sup>ns</sup> (n: 51)
Wd's	r= -0.002 p= 0.990 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.18 p= 0.153 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.23 p= 0.072 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.12 p= 0.332 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.10 p= 0.432 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.12 p= 0.344 <sup>ns</sup> (n: 60)	r= -0.14 p= 0.328 <sup>ns</sup> (n: 49)	r= -0.01 p= 0.913 <sup>ns</sup> (n: 51)
Tot	r= 0.06 p= 0.643 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.04 p= 0.747 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.11 p= 0.383 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.12 p= 0.341 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.19 p= 0.136 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.15 p= 0.231 <sup>ns</sup> (n: 60)	r= -0.20 p= 0.159 <sup>ns</sup> (n: 49)	r= -0.09 p= 0.949 <sup>ns</sup> (n: 51)

**Tablo 15'**te çalışma grubundaki bireylerin klinik özelliklerinden hipertiroidi süresi ile bölgelere göre kemik mineral yoğunluklarının korelasyon analizi yapıldığında anlamlı düzeyde ilişki saptanmadı.

Menopoz süresi :

- Trokanter ile  $r = -0.40$  (n: 26) anlamlı ( $p < 0.05$ ) düzeyde negatif ilişki
- Ward's ile  $r = -0.46$  (n: 26) anlamlı ( $p < 0.05$ ) düzeyde negatif ilişki gösterdi.

Yaş :

- $L_1$  ile  $r = -0.50$  (n:61) çok önemli ( $p < 0.001$ ) düzeyde negatif ilişki
- $L_2$  ile  $r = -0.32$  (n:61) anlamlı ( $p < 0.05$ ) düzeyde negatif ilişki
- $L_3$  ile  $r = -0.46$  (n:61) çok önemli ( $p < 0.001$ ) düzeyde negatif ilişki
- $L_4$  ile  $r = -0.39$  (n:61) önemli ( $p < 0.01$ ) düzeyde negatif ilişki
- $L_{1-4}$  ile  $r = -0.48$  (n:61) çok önemli ( $p < 0.001$ ) düzeyde negatif ilişki
- Femur boynu ile  $r = -0.50$  (n:61) çok önemli ( $p < 0.001$ ) düzeyde negatif ilişki
- Trokanter ile  $r = -0.38$  (n: 61) anlamlı ( $p < 0.05$ ) düzeyde negatif ilişki
- Ward's üçgeni ile  $r = -0.67$  (n:61) anlamlı ( $p < 0.05$ ) düzeyde negatif ilişki
- Total ile  $r = -0.32$  (n:61) anlamlı ( $p < 0.05$ ) düzeyde negatif ilişki gösterdi.

VKI :

- $L_1$  ile  $r = -0.31$  (n:61) anlamlı ( $p < 0.05$ ) düzeyde negatif ilişki gösterdi.

**Tablo 15 : Klinik Özellikler İle Başlangıç Kemik Mineral Yoğunlukları Arasındaki İlişkiler**

	Hipertiroidi süresi	Menopoz süresi	Yaş	VKİ
L <sub>1</sub>	r= 0.04 p= 0.745 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.16 p= 0.434 <sup>ns</sup> (n: 26)	r= -0.50 p< 0.001 <sup>***</sup> (n: 61)	r= -0.31 p= 0.013 <sup>*</sup> (n: 61)
L <sub>2</sub>	r= 0.01 p= 0.909 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.25 p= 0.216 <sup>ns</sup> (n: 26)	r= -0.32 p= 0.011 <sup>*</sup> (n: 61)	r= -0.12 p= 0.331 <sup>ns</sup> (n: 61)
L <sub>3</sub>	r= -0.07 p= 0.586 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.34 p= 0.080 <sup>ns</sup> (n: 26)	r= -0.46 p< 0.001 <sup>***</sup> (n: 61)	r= -0.17 p= 0.169 <sup>ns</sup> (n: 61)
L <sub>4</sub>	r= -0.03 p= 0.790 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.23 p= 0.239 <sup>ns</sup> (n: 26)	r= -0.39 p= 0.002 <sup>**</sup> (n: 61)	r= -0.12 p= 0.357 <sup>ns</sup> (n: 61)
L <sub>1-4</sub>	r= -0.02 p= 0.854 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.26 p= 0.193 <sup>ns</sup> (n: 26)	r= -0.48 p< 0.001 <sup>***</sup> (n: 61)	r= -0.22 p= 0.088 <sup>ns</sup> (n: 61)
Femur boynu	r= 0.004 p= 0.974 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.14 p= 0.484 <sup>ns</sup> (n: 26)	r= -0.50 p< 0.001 <sup>***</sup> (n: 61)	r= -0.006 p= 0.961 <sup>ns</sup> (n: 61)
Trokanter	r= -0.01 p= 0.899 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.40 p= 0.039 <sup>*</sup> (n: 26)	r= -0.38 p= 0.002 <sup>**</sup> (n: 61)	r= -0.06 p= 0.646 <sup>ns</sup> (n: 61)
İntertrokanter	r= 0.003 p= 0.984 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.20 p= 0.318 <sup>ns</sup> (n: 26)	r= -0.21 p= 0.099 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= 0.03 p= 0.767 <sup>ns</sup> (n: 61)
Ward's üçgeni	r= -0.14 p= 0.282 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.46 p= 0.018 <sup>*</sup> (n: 26)	r= -0.67 p< 0.001 <sup>***</sup> (n: 61)	r= -0.18 p= 0.145 <sup>ns</sup> (n: 61)
Total	r= -0.13 p= 0.922 <sup>ns</sup> (n: 61)	r= -0.21 p= 0.290 <sup>ns</sup> (n: 26)	r= -0.32 p= 0.012 <sup>*</sup> (n: 61)	r= 0.41 p= 0.753 <sup>ns</sup> (n: 61)

**Tablo 16**'da osteoporoz tedavisi sonrası laboratuvar değerleri kontrol grubuna ait değerlerle genel olarak karşılaştırıldığında dzeldmiş Ca, P, kalsiüri ve ALP değerleri benzer bulunurken PTH hasta grubunda kontrollerden daha yüksekti.

**Tablo 16 : Çalışma Grubundaki Bireylerin Tedavi Sonrası Döneme Ait Laboratuvar Değerleri İle Kontrol Grubuna Ait Değerlerin Karşılaştırılması**

		n	Ortalama ± S.H.	Karşılaştırma
Ca (mg / dl)	Hasta	54	9.31 ± 0.67	
	Kontrol	38	9.47 ± 0.08	
P (mg / dl)	Hasta	61	3.36 ± 0.07	
	Kontrol	37	3.41 ± 0.06	
Kalsiüri (mg / gün)	Hasta	51	152.68 ± 20.07	
	Kontrol	32	180.70 ± 17.93	
			Median	
ALP (U / L)	Hasta	44	206.00	
	Kontrol	38	176.50	
PTH (pg / ml)	Hasta	32	60.70	p<0.001 ***
	Kontrol	37	34.60	

**Tablo 17**'de tedavi sonrası döneme ait kemik mineral yoğunlukları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında femur boynu dışındaki tüm bölgelerde tedavi sonrası kemik yoğunlukları yine kontrol grubundan düşüktü. Ancak L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>, Ward's geni ve totalde tedavi öncesi dönemle karşılaştırıldığında aradaki farkta azalma olduğu görüldü.



**Tablo 17** : Çalışma Grubundaki Bireylerin Tedavi Sonrası Döneme Ait Kemik Mineral Yoğunluklarının Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması

	Ortalama $\pm$ S.H.		Karşılaştırma
	Hasta (n=61)	Kontrol (n=38)	
L <sub>1</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.734 $\pm$ 0.020	0.848 $\pm$ 0.022	p<0.001 ***
L <sub>2</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.819 $\pm$ 0.018	0.931 $\pm$ 0.022	p<0.001 ***
L <sub>3</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.847 $\pm$ 0.017	0.931 $\pm$ 0.023	p=0.004 **
L <sub>4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.882 $\pm$ 0.016	0.969 $\pm$ 0.024	p=0.003 **
L <sub>1-4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.825 $\pm$ 0.017	0.930 $\pm$ 0.020	p<0.001 ***
Femur boynu (g / cm <sup>2</sup> )	0.708 $\pm$ 0.017	0.752 $\pm$ 0.028	
Trokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0.607 $\pm$ 0.013	0.696 $\pm$ 0.016	p<0.001 ***
İntertrokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0.930 $\pm$ 0.018	1.060 $\pm$ 0.028	p<0.001 ***
Ward's üçgeni (g / cm <sup>2</sup> )	0.561 $\pm$ 0.022	0.673 $\pm$ 0.025	p=0.002 **
Total (g / cm <sup>2</sup> )	0.795 $\pm$ 0.016	0.890 $\pm$ 0.020	p=0.01 **

**Tablo 18'**de çalışma grubundaki kadın olgularda tedavi öncesi ve sonrası kemik mineral yoğunlukları premenopozal ve menopozal olma durumuna göre karşılaştırıldı. Tedavi öncesi dönemde L<sub>2</sub>, trokanter, intertrokanter ve totalde kemik yoğunlukları benzerdi. Tedavi sonrası iki grup arasında tüm bölgeler için istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Genel olarak bakıldığında premenopozal kadınlarda kemik yoğunluğu daha fazlaydı. Ayrıca premenopozal olanlarda tedavi sonrası kemik yoğunluğundaki artışın menopozal olanlardakinden fazla olduğu görüldü. Örneğin L1-4 için artış premenopozallerde % 5.43, menopozallerde % 2.06 ve total için premenopozallerde % 8.13, menopozallerde % 3.23'tü.

**Tablo 18 : Kadın Olgularda Menopoz Durumuna Göre Kemik Mineral Yoğunluklarının Karşılaştırılması**

	Ortalama ± S.H.		p	Ortalama ± S.H.		p
	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası		
	Premenopoz (n=22)	Menopoz (n=26)		Premenopoz (n=22)	Menopoz (n=26)	
L <sub>1</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.732 ± 0,018	0.607 ± 0.028	**	0.793 ± 0.022	0.618 ± 0.028	***
L <sub>2</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.782 ± 0.042	0.717 ± 0.028		0.867 ± 0.027	0.727 ± 0.027	**
L <sub>3</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.864 ± 0.020	0.761 ± 0.028	**	0.889 ± 0.029	0.774 ± 0.026	**
L <sub>4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.877 ± 0.020	0.800 ± 0.029	*	0.927 ± 0.027	0.823 ± 0.027	*
L <sub>1-4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.828 ± 0.018	0.728 ± 0.027	**	0.873 ± 0.024	0.743 ± 0.025	**
Femur boynu (g / cm <sup>2</sup> )	0.692 ± 0.015	0.626 ± 0.020	*	0.726 ± 0.021	0.638 ± 0.026	*
Trokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0.571 ± 0.013	0.528 ± 0.020		0.623 ± 0.016	0.548 ± 0.018	**
İntertrokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0.858 ± 0.023	0.836 ± 0.029		0.951 ± 0.027	0.864 ± 0.026	*
Total (g / cm <sup>2</sup> )	0.750 ± 0.019	0.710 ± 0.024		0.811 ± 0.024	0.733 ± 0.024	*
Ward's üçgeni (g / cm <sup>2</sup> )	0.592 ± 0.024	0.457 ± 0.025	***	0.636 ± 0.030	0.452 ± 0.027	***

Genel olarak bakıldığında tedavi sonrası premenopozal olgularda kemik yoğunluğundaki artış menopozal olgulardan fazlaydı. Ancak herbir tedavi grubu için bu karşılaştırmayı yapmak olgu sayısındaki azlık nedeniyle bifosfonat grubu dışındaki gruplar için mümkün olmadı. Sadece bu grup incelendiğindeyse artış menopozal grupta premenopozal gruptan daha fazla bulundu.

**Tablo 19**'da tedavi sonrası kemik yoğunlukları cinsiyete göre karşılaştırıldı. Tedavi öncesinde olduğu gibi tedavi sonrasında da erkek olgulardaki kemik yoğunluğu kadın olgulardan anlamlı düzeyde fazlaydı. Anlamlı farkın gözlenmediği tek bölge L<sub>4</sub> oldu.

**Tablo 19 : Tedavi Sonrası Kemik Yoğunluklarının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması**

	Kadın (n= 48 )	Erkek (n=13 )	Karşılaştırma
L <sub>1</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.698 ± 0.022	0.864 ± 0.025	p<0.001 ***
L <sub>2</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.791 ± 0.021	0.921 ± 0.024	p<0.001 ***
L <sub>3</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.827 ± 0.021	0.919 ± 0.018	p= 0.002 **
L <sub>4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.871± 0.020	0.923 ± 0.016	
L <sub>1-4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.803 ± 0.020	0.908 ± 0.017	p<0.001 ***
Femur boynu (g / cm <sup>2</sup> )	0.679 ± 0.018	0.818 ± 0.033	p= 0.001 **
Trokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0.583 ± 0.013	0.695 ± 0.027	p< 0.001 ***
İntertrokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0.904 ± 0.019	1.028 ± 0.031	p= 0.004 **
Ward's üçgeni (g / cm <sup>2</sup> )	0.536 ± 0.024	0.653 ± 0.044	p= 0.029 *
Total (g / cm <sup>2</sup> )	0.769 ± 0.018	0.893 ± 0.031	p= 0.002 **

**Tablo 20**'de kadın hastaların tedavi sonrası kemik yoğunlukları kontrol grubundaki kadınlarla karşılaştırıldı. Hipertiroidili kadın hastalar kontrol grubundaki kadınlardan tedavi sonrasında da daha düşük kemik yoğunluğuna sahipti. Farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tek bölge femur boynuydu.

**Tablo 21**'de erkek hastaların tedavi sonrası kemik yoğunlukları kontrol grubundaki erkeklerle karşılaştırıldı ve tüm bölgelerde kontrol grubuyla benzer olduğu görüldü.

**Tablo 20 : Kadın Hastalar ve Kadın Kontrollerin Tedavi Sonrası Kemik Yoğunluklarının Karşılaştırılması**

	Hasta (n= 48)	Kontrol (n=24)	Karşılaştırma
L <sub>1</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.698 ± 0.022	0.828 ± 0.033	p= 0.002 **
L <sub>2</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.791 ± 0.021	0.935 ± 0.032	p<0.001 ***
L <sub>3</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.827 ± 0.021	0.943 ± 0.032	p= 0.003 **
L <sub>4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.871 ± 0.020	0.973 ± 0.033	p=0.008 **
L <sub>1-4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.803 ± 0.020	0.933 ± 0.029	p<0.001 ***
Femur boynu (g / cm <sup>2</sup> )	0.679 ± 0.018	0.731 ± 0.042	
Trokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0.583 ± 0.013	0.682 ± 0.025	p< 0.001 ***
İntertrokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0.904 ± 0.019	1.041 ± 0.042	p=0.006 **
Ward's üçgeni (g / cm <sup>2</sup> )	0.536 ± 0.020	0.685 ± 0.036	p=0.001 **
Total (g / cm <sup>2</sup> )	0.769 ± 0.018	0.869 ± 0.033	p= 0.012 **

**Tablo 21 : Erkek Hastalar ve Erkek Kontrollerin Tedavi Sonrası Kemik Yoğunluklarının Karşılaştırılması**

	Hasta (n= 13)	Kontrol (n= 14)	Karşılaştırma
L <sub>1</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.864 ± 0.025	0.883 ± 0.021	
L <sub>2</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.921 ± 0.024	0.926 ± 0.022	
L <sub>3</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.919 ± 0.018	0.910 ± 0.030	
L <sub>4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.923 ± 0.016	0.962 ± 0.033	
L <sub>1-4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0.908 ± 0.017	0.921 ± 0.025	
Femur boynu (g / cm <sup>2</sup> )	0.816 ± 0.033	0.790 ± 0.020	
Trokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0.695 ± 0.027	0.720 ± 0.014	
İntertrokanter (g / cm <sup>2</sup> )	1.028 ± 0.031	1.092 ± 0.027	
Ward's üçgeni (g / cm <sup>2</sup> )	0.653 ± 0.044	0.652 ± 0.027	
Total (g / cm <sup>2</sup> )	0.893 ± 0.031	0.920 ± 0.021	

**Tablo 22'**de gruplar arasında osteoporoz tedavisi sonrası döneme ait laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında benzer oldukları görüldü.

**Tablo 22 :** Tedavi Sonrası Laboratuvar Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

	Grup	n	Median	0	1	2	3
ALP (U/L)	0	10	206.00				
	1	10	210.00				
	2	17	193.00				
	3	7	242.50				
PTH (pg/ml)	0	8	58.90				
	1	5	60.80				
	2	13	43.75				
	3	6	93.55				
TSH (uIU/ml)	0	14	0.382				
	1	13	0.972				
	2	23	0.712				
	3	11	1.270				
FT <sub>3</sub> (pg/ml)	0	14	3.01				
	1	13	3.02				
	2	23	3.12				
	3	11	3.21				
FT <sub>4</sub> (ng/ml)	0	14	1.57				
	1	13	1.27				
	2	23	1.31				
	3	11	1.39				
			Ortalama ± S.H.				
Ca (mg/dl)	0	14	8.97 ± 0.12				
	1	11	9.50 ± 0.27				
	2	21	9.35 ± 0.11				
	3	8	9.56 ± 0,31				
P (mg/dl)	0	14	3.43 ± 0.12				
	1	11	3.22 ± 0.15				
	2	21	3.35 ± 0.12				
	3	8	3.45 ± 0.23				
Kalsitri (mg/gün)	0	8	148.20 ± 40.29				
	1	7	133.28 ± 23.96				
	2	10	139.92 ± 44.24				
	3	4	98.07 ± 49.03				

**Tablo 23'**te tedavi sonrası döneme ait ALP, PTH, düzeltilmiş Ca, P ve kalsiüri için kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada sadece tedavisiz gruptaki düzeltilmiş Ca daha düşük bulundu. Diğer tüm parametreler benzerdi.

**Tablo 23 : Tedavi Sonrası Döneme Ait Laboratuvar Değerlerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması**

	Grup	n	Median	Karşılaştırma
				Kontrol
ALP (U/L)	0	10	206.00	
	1	10	210.00	
	2	17	193.00	
	3	7	242.50	
	K	38	176.50	
PTH (pg/ml)	0	8	58.90	
	1	5	60.80	
	2	13	43.75	
	3	6	93.55	
	K	37	34.60	
			Ortalama ± S.H.	
Ca (mg/dl)	0	14	8.97 ± 0.12	*
	1	11	9.50 ± 0.27	
	2	21	9.35 ± 0.11	
	3	8	9.56 ± 0,31	
	K	38	9.50 ± 0.08	
P (mg/dl)	0	14	3.43 ± 0.12	
	1	11	3.22 ± 0.15	
	2	21	3.35 ± 0.12	
	3	8	3.45 ± 0.23	
	K	37	3.41 ± 0.53	
Kalsiüri (mg/gün)	0	8	148.20 ± 40.29	
	1	7	133.28 ± 23.96	
	2	10	139.92 ± 44.24	
	3	4	98.07 ± 49.03	
	K	32	180.70 ± 17.93	

**Tablo 24a**'da osteoporoz tedavisi sonrası bölgelere göre kemik mineral yoğunlukları incelendiğinde L<sub>1</sub>'deki kemik yoğunluğu kalsitonin grubunda diğer gruplardan düşüktü.

L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub> ve L<sub>4</sub>'teki kemik yoğunlukları kalsitonin grubunda tedavisiz grup ve kalsitriol grubundan düşük bulundu.

L<sub>1-4</sub>'teki kemik yoğunluğu da kalsitonin grubunda diğer gruplardan düşüktü.

Bele ilişkin kemik yoğunluğu tedavi sonrasında da kalsitonin grubunda en düşüktü.

**Tablo 24b**'de bel bölgesine yönelik herbir grup için kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada tüm bölgeler için sadece bifosfonat ve kalsitonin grubunun kontrol grubuna göre düşük olduğu izlendi.

**Tablo 25a** incelendiğinde kalçaya ilişkin tüm bölgeler için kemik yoğunlukları kalsitonin grubunda diğer gruplardan düşüktü.

**Tablo 25b**'de femur boynundaki kemik yoğunluğu kalsitonin grubu dışındaki tüm gruplarda kontrol grubuyla benzerdi.

Trokanterdeki kemik yoğunluğu bifosfonat ve kalsitonin grubunda kontrole göre düşüktü.

Ward's üçgeninde kalsitonin grubu dışındakiler kontrol grubuyla benzerken intertrokanter ve totalde hem bifosfonat hem de kalsitonin grubunda kontrollerden düşüktü.

Genel olarak bakıldığında tedavi sonrası kemik mineral yoğunluğu da kalsitonin grubunda en düşüktü.

**Tablo 24a : Tedavi Sonrası Kemik Yoğunluklarının Gruplar Arası Karşılaştırılması**

	Grup	n	Ortalama $\pm$ S.H.				
				0	1	2	3
L <sub>1</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.788 $\pm$ 0.040				
	1	13	0.825 $\pm$ 0.033				
	2	23	0.721 $\pm$ 0.023				
	3	11	0.582 $\pm$ 0,053	p= 0.003 **	p< 0.001 ***	p= 0.04 *	
L <sub>2</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.888 $\pm$ 0.034				
	1	13	0.877 $\pm$ 0.042				
	2	23	0.806 $\pm$ 0.023				
	3	11	0.689 $\pm$ 0.045	p= 0.003 **	p= 0.006 **		
L <sub>3</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.932 $\pm$ 0.036				
	1	13	0.891 $\pm$ 0.041				
	2	23	0.825 $\pm$ 0.020				
	3	11	0.729 $\pm$ 0.035	p= 0.001 **	p= 0.011 *		
L <sub>4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.962 $\pm$ 0.032				
	1	13	0.931 $\pm$ 0.038				
	2	23	0.865 $\pm$ 0.021				
	3	11	0.758 $\pm$ 0.029	p<0.001***	p= 0.003 **		
L <sub>1-4</sub> (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.897 $\pm$ 0.031				
	1	13	0.885 $\pm$ 0.035				
	2	23	0.809 $\pm$ 0.020				
	3	11	0.695 $\pm$ 0.038	p<0.001 ***	p= 0.001 **	p= 0.044 *	



**Tablo 24b : Tedavi Sonrası Kemik Mineral Yoğunluklarının Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması**

	Grup	n	Ortalama $\pm$ S.H.	Karşılaştırma
				Kontrol
L <sub>1</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	0	14	0.788 $\pm$ 0.040	
	1	13	0.825 $\pm$ 0.033	
	2	23	0.721 $\pm$ 0.023	p=0.003 **
	3	11	0.582 $\pm$ 0,053	p<0.001 ***
	K	38	0.848 $\pm$ 0.022	
L <sub>2</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	0	14	0.888 $\pm$ 0.034	
	1	13	0.877 $\pm$ 0.042	
	2	23	0.806 $\pm$ 0.023	p=0.003**
	3	11	0.689 $\pm$ 0.045	p<0.001***
	K	38	0.931 $\pm$ 0.022	
L <sub>3</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	0	14	0.932 $\pm$ 0.036	
	1	13	0.891 $\pm$ 0.041	
	2	23	0.825 $\pm$ 0.020	p=0.011*
	3	11	0.729 $\pm$ 0.035	p<0.001***
	K	38	0.931 $\pm$ 0.023	
L <sub>4</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	0	14	0.962 $\pm$ 0.032	
	1	13	0.931 $\pm$ 0.038	
	2	23	0.865 $\pm$ 0.021	p=0.011*
	3	11	0.758 $\pm$ 0.029	p<0.001***
	K	38	0.969 $\pm$ 0.024	
L <sub>1-4</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	0	14	0.897 $\pm$ 0.031	
	1	13	0.885 $\pm$ 0.035	
	2	23	0.809 $\pm$ 0.020	p=0.001**
	3	11	0.695 $\pm$ 0.038	p<0.001***
	K	38	0.930 $\pm$ 0.020	

**Tablo 25a : Tedavi Sonrası Kemik Yoğunluklarının Gruplar Arası Karşılaştırılması**

	Grup	n	Ortalama $\pm$ S.H.				
				0	1	2	3
Femur boynu (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.752 $\pm$ 0.030				
	1	13	0.789 $\pm$ 0.041				
	2	23	0.714 $\pm$ 0.021				
	3	11	0.543 $\pm$ 0.021	p< 0.001 ***	p< 0.001 ***	p= 0.001 **	
Trokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.645 $\pm$ 0.023				
	1	13	0.672 $\pm$ 0.023				
	2	23	0.613 $\pm$ 0.016				
	3	11	0.467 $\pm$ 0.023	p< 0.001 ***	p< 0.001 ***	p< 0.001 ***	
İntertrokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.988 $\pm$ 0.030				
	1	13	1.005 $\pm$ 0.034				
	2	23	0.923 $\pm$ 0.025				
	3	11	0.784 $\pm$ 0.038	p= 0.001 **	p< 0.001 ***	p= 0.015 *	
Total (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.832 $\pm$ 0.027				
	1	13	0.879 $\pm$ 0.034				
	2	23	0.797 $\pm$ 0.022				
	3	11	0.644 $\pm$ 0.032	p< 0.001 ***	p< 0.001 ***	p= 0.002 **	
Ward's üçgeni (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.579 $\pm$ 0.038				
	1	13	0.680 $\pm$ 0.053				
	2	23	0.579 $\pm$ 0.026				
	3	11	0.361 $\pm$ 0.029	p= 0.002 **	p< 0.001 ***	p= 0.001 **	

**Tablo 25b : Tedavi Sonrası Kemik Mineral Yoğunluklarının Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması**

	Grup	n	Ortalama $\pm$ S.H.	Karşılaştırma
				Kontrol
Femur boynu (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.752 $\pm$ 0.030	
	1	13	0.789 $\pm$ 0.041	
	2	23	0.714 $\pm$ 0.021	
	3	11	0.543 $\pm$ 0.021	p< 0.001 ***
	K	38	0.752 $\pm$ 0.028	
Trokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.645 $\pm$ 0.023	
	1	13	0.672 $\pm$ 0.023	
	2	23	0.613 $\pm$ 0.016	p= 0.003 **
	3	11	0.467 $\pm$ 0.023	p< 0.001 ***
	K	38	0.696 $\pm$ 0.016	
İntertrokanter (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.988 $\pm$ 0.030	
	1	13	1.005 $\pm$ 0.034	
	2	23	0.923 $\pm$ 0.025	p= 0.002**
	3	11	0.784 $\pm$ 0.038	p< 0.001 ***
	K	38	1.060 $\pm$ 0.028	
Total (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.832 $\pm$ 0.027	
	1	13	0.879 $\pm$ 0.034	
	2	23	0.797 $\pm$ 0.022	p= 0.025*
	3	11	0.644 $\pm$ 0.032	p< 0.001 ***
	K	38	0.890 $\pm$ 0.020	
Ward's üçgeni (g / cm <sup>2</sup> )	0	14	0.579 $\pm$ 0.038	
	1	13	0.680 $\pm$ 0.053	
	2	23	0.579 $\pm$ 0.026	
	3	11	0.361 $\pm$ 0.029	p< 0.001 ***
	K	38	0.584 $\pm$ 0.032	

**Tablo 26'** da çalışma grubundaki bireylerin laboratuvar değerleri grup içinde incelendiğinde tedavisiz grupta TSH değeri 2. KMY döneminde daha yüksekken FT<sub>3</sub>, düzeltilmiş Ca ve P değerlerinin azaldığı görüldü. FT<sub>4</sub>, ALP, PTH ve kalsiüri değerleri her iki dönemde benzerdi.

Tedavi alan gruplarda osteoporoz tedavisi öncesi ve sonrası döneme ait laboratuvar değerlerinin grup içi karşılaştırmasında kalsitriol grubunda tedavi sonrası döneme ait TSH daha yüksekken FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> ve ALP'de azalma olduğu görüldü. PTH, düzeltilmiş Ca, P ve kalsiüri değerlerinde anlamlı fark saptanmadı.

Bifosfonat grubunda tedavi sonrası döneme ait TSH daha yüksekti. FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, ALP ve P'de azalma olduğu görüldü. PTH, düzeltilmiş Ca ve kalsiüri değerlerinde anlamlı fark saptanmadı.

Kalsitonin grubunda tedavi sonrası döneme ait TSH daha yüksekken FT<sub>3</sub> ve FT<sub>4</sub>'te azalma olduğu görüldü. ALP, PTH, düzeltilmiş Ca, P ve kalsiüri değerlerinin tümü benzerdi.

**Tablo 27'** de tedavisiz grupta ilk ve 2. KMY dönemine ait bölgelere göre değerler karşılaştırıldığında tüm bölgeler için istatistiksel düzeyde anlamlı fark saptanmadı.

Kalsitriol grubunda L<sub>1</sub>'deki artış % 7.28, femur boynundaki artış % 9.58, trokanterdeki artış % 8.56, intertrokanterdeki artış % 8.41 ve totaldeki artış % 9.46'ydı. Diğer bölgelerde tedavi öncesi ve sonrası değerler benzerdi.

Bifosfonat grubunda L<sub>1</sub>'deki artış % 7.45, L<sub>2</sub>'deki artış %6.75, L<sub>3</sub>'deki artış %4.16, L<sub>4</sub>'teki artış % 6.00, L<sub>1-4</sub>'teki artış % 5.89, femur boynundaki artış % 4.53, trokanterdeki artış % 7.54, intertrokanterdeki artış % 6.82 ve totaldeki artış % 6.26'ydı. Yalnızca Ward's üçgeninde tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı fark yoktu.

Kalsitonin grubunda yalnızca intertrokanter bölgesinde % 5.23 oranında bir artış saptandı. Diğer bölgelere ait tedavi öncesi ve sonrası değerler benzerdi.

**Tablo 28'**de ikinci KMY döneminde ötiroid olan ve olmayan olgular ayrı ayrı incelendiğinde tedavisiz grupta 1. ve 2. kemik mineral yoğunlukları arasındaki fark her 2 grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

Kalsitriol verilen ve ikinci KMY döneminde ötiroid olmayan olgularda yalnızca tedavi sonrası artış % 10.70'ti. Ötiroid olan grupta tedavi sonrası artış miktarı L<sub>1</sub> için %11.7 ve trochanter için 10.46'ydı.

Bifosfonat verilen ve 2. KMY döneminde ötiroid olmayan grupta tedavi sonrası artış miktarı trokanter için % 7.86 ve total için % 6.76'ydı. Ötiroid olan grupta artış miktarı L<sub>1</sub> için % 9.51, L<sub>2</sub> için % 7.70 , L<sub>3</sub> için % 6.69, L<sub>4</sub> için % 8.02, L<sub>1-4</sub> için % 8.15, femur boynu için % 5.79, trokanter için % 7.38, intertrokanter için % 7.24 ve total için % 6.06 olarak saptandı.

Kalsitonin verilen ve 2. KMY döneminde ötiroid olmayan grupta tedavi öncesi ve sonrası döneme ait kemik mineral yoğunluklarını karşılaştırmaya yetecek sayıda olgu mevcut değildi.

Kalsitonin verilen ve 2.KMY döneminde ötiroid olan grupta tedavi öncesi ve sonrası kemik mineral yoğunlukları kıyaslandığında sadece intertrokanter bölgesinde anlamlı düzeyde fark vardı. Diğer bölgelerde anlamlı farklılık saptanmadı.

İkinci KMY döneminde ötiroid olan ve olmayan olgular birbirleriyle kıyaslandığında kemik mineral yoğunlukları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Genel olarak bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da dikkati çeken ötiroid hale gelenlerde her grup için kemik yoğunluğunun arttığı, ötiroid olmayanlarda ise kemik desteği için tedavi verilmeyenlerde kemik yoğunluğunda azalma sürerken OP'a yönelik tedavi verilenlerde artışların olduğudur.

**Tablo 26 : Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırılması**

	Grup	n		Median		Karşılaştırma
		Önce	Sonra	Önce	Sonra	
TSH (uIU/ml)	0	14	14	0.010	0.382	p= 0.034 *
	1	13	13	0.004	0.972	p= 0.006 **
	2	23	23	0.005	0.712	p= 0.0001 ***
	3	11	11	0.010	1.270	p= 0.003 **
FT3 (pg/ml)	0	14	14	5.07	3.01	p= 0.041 *
	1	13	13	14.10	3.02	p= 0.019 *
	2	23	23	4.92	3.12	p= 0.001 **
	3	11	11	4.97	3.21	p= 0.013 *
FT4 (ng/ml)	0	14	14	1.32	1.57	
	1	13	13	4.89	1.27	p= 0.013 *
	2	23	23	1.60	1.31	p= 0.046 *
	3	11	11	1.91	1.39	p= 0.016 *
ALP (U/L)	0	13	10	447.00	206.00	
	1	13	10	286.00	210.00	p= 0.007 **
	2	23	17	261.00	193.00	p= 0.002 **
	3	11	7	302.50	242.50	
PTH (pg/ml)	0	12	8	40.10	58.90	
	1	9	5	50.50	60.80	
	2	19	13	53.70	43.75	
	3	9	6	70.69	93.55	
				Ortalama ± S.H.		
Ca (mg/dl)	0	14	14	9.82 ± 0.26	8.97 ± 0.12	p= 0.010 *
	1	13	11	9.41 ± 0.12	9.50 ± 0.27	
	2	23	21	9.45 ± 0.12	9.35 ± 0.11	
	3	11	8	9.39 ± 0.23	9.56 ± 0.31	
P (mg/dl)	0	14	14	3.83 ± 0.16	3.43 ± 0.12	p= 0.014 *
	1	13	11	3.86 ± 0.16	3.22 ± 0.15	
	2	23	21	3.76 ± 0.10	3.35 ± 0.12	p= 0.002 **
	3	11	8	3.79 ± 0.15	3.45 ± 0.23	
Kalsiüri (mg/gün)	0	12	8	196.51 ± 31.42	148.20 ± 40.29	
	1	12	7	126.87 ± 27.50	133.28 ± 23.96	
	2	17	10	163.88 ± 32.69	139.92 ± 44.24	
	3	10	4	115.76 ± 27.18	98.07 ± 49.03	

**Tablo 27 : Tedavi Öncesi ve Sonrası Kemik Mineral Yoğunluklarının Grup İçi Karşılaştırılması**

	Grup	n	Ortalama $\pm$ S.H.		Karşılaştırma	% Değişiklik
			Önce	Sonra		
L <sub>1</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	0	14	0.773 $\pm$ 0.033	0.788 $\pm$ 0.040		
	1	13	0.769 $\pm$ 0.025	0.825 $\pm$ 0.033	p= 0.026 *	7.28
	2	23	0.671 $\pm$ 0.027	0.721 $\pm$ 0.023	p=0.002 **	7.45
	3	11	0.579 $\pm$ 0.048	0.582 $\pm$ 0.053		
L <sub>2</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	0	14	0.878 $\pm$ 0.027	0.888 $\pm$ 0.034		
	1	13	0.789 $\pm$ 0.070	0.877 $\pm$ 0.042		
	2	23	0.755 $\pm$ 0.023	0.806 $\pm$ 0.023	p=0.002 **	6.75
	3	11	0.670 $\pm$ 0.046	0.689 $\pm$ 0.045		
L <sub>3</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	0	14	0.935 $\pm$ 0.028	0.932 $\pm$ 0.036		
	1	13	0.857 $\pm$ 0.023	0.891 $\pm$ 0.041		
	2	23	0.792 $\pm$ 0.020	0.825 $\pm$ 0.020	p= 0.047 *	4.16
	3	11	0.701 $\pm$ 0.037	0.729 $\pm$ 0.035		
L <sub>4</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	0	14	0.955 $\pm$ 0.026	0.962 $\pm$ 0.032		
	1	13	0.890 $\pm$ 0.025	0.931 $\pm$ 0.038		
	2	23	0.816 $\pm$ 0.021	0.865 $\pm$ 0.021	p= 0.007 **	6.00
	3	11	0.735 $\pm$ 0.031	0.758 $\pm$ 0.029		
L <sub>1-4</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	0	14	0.891 $\pm$ 0.025	0.897 $\pm$ 0.031		
	1	13	0.847 $\pm$ 0.021	0.885 $\pm$ 0.035		
	2	23	0.764 $\pm$ 0.021	0.809 $\pm$ 0.020	p= 0.003 **	5.89
	3	11	0.676 $\pm$ 0.037	0.695 $\pm$ 0.038		
Femur boyunu (g/cm <sup>2</sup> )	0	14	0.730 $\pm$ 0.025	0.752 $\pm$ 0.030		
	1	13	0.720 $\pm$ 0.030	0.789 $\pm$ 0.041	p= 0.015 *	9.58
	2	23	0.683 $\pm$ 0.016	0.714 $\pm$ 0.021	p= 0.018 *	4.53
	3	11	0.565 $\pm$ 0.029	0.543 $\pm$ 0.021		
Trokanter (g/cm <sup>2</sup> )	0	14	0.630 $\pm$ 0.026	0.645 $\pm$ 0.023		
	1	13	0.619 $\pm$ 0.028	0.672 $\pm$ 0.023	p= 0.008 **	8.56
	2	23	0.570 $\pm$ 0.013	0.613 $\pm$ 0.016	p= 0.0001 ***	7.54
	3	11	0.448 $\pm$ 0.029	0.467 $\pm$ 0.023		
Intertrokanter (g/cm <sup>2</sup> )	0	14	0.958 $\pm$ 0.036	0.988 $\pm$ 0.030		
	1	13	0.927 $\pm$ 0.045	1.005 $\pm$ 0.034	p= 0.021 *	8.41
	2	23	0.864 $\pm$ 0.025	0.923 $\pm$ 0.025	p= 0.0001 ***	6.82
	3	11	0.745 $\pm$ 0.040	0.784 $\pm$ 0.038	p= 0.013 *	5.23
Total (g/cm <sup>2</sup> )	0	14	0.818 $\pm$ 0.031	0.832 $\pm$ 0.027		
	1	13	0.803 $\pm$ 0.032	0.879 $\pm$ 0.034	p= 0.004 **	9.46
	2	23	0.750 $\pm$ 0.020	0.797 $\pm$ 0.022	p= 0.0001 ***	6.26
	3	11	0.626 $\pm$ 0.036	0.644 $\pm$ 0.032		
Ward's Üçgeni (g/cm <sup>2</sup> )	0	14	0.584 $\pm$ 0.032	0.579 $\pm$ 0.038		
	1	13	0.633 $\pm$ 0.044	0.680 $\pm$ 0.053		
	2	23	0.550 $\pm$ 0.023	0.579 $\pm$ 0.026		
	3	11	0.378 $\pm$ 0.033	0.361 $\pm$ 0.029		

**Tablo 28 : İkinci BMD Döneminde Ötiroid Olan ve Olmayan Olgulara Ait Tedavi Öncesi ve Sonrası Kemik Mineral Yoğunluklarının Karşılaştırılması**

	n	Ötiroid değil		p	n	Ötiroid		p
		Önce	Sonra			Önce	Sonra	
		Ortalama ± S.H.				Ortalama ± S.H.		
Grup 0	L <sub>1</sub>	0.773 ± 0.063	0.752 ± 0.066		7	0.773 ± 0.028	0.824 ± 0.048	
	L <sub>2</sub>	0.881 ± 0.053	0.860 ± 0.046			0.875 ± 0.022	0.915 ± 0.053	
	L <sub>3</sub>	0.911 ± 0.047	0.890 ± 0.045			0.958 ± 0.031	0.975 ± 0.054	
	L <sub>4</sub>	0.904 ± 0.039	0.929 ± 0.044			1.005 ± 0.024	0.996 ± 0.045	
	L <sub>1-4</sub>	0.871 ± 0.047	0.864 ± 0.047			0.911 ± 0.019	0.931 ± 0.042	
	Boyun	0.720 ± 0.038	0.729 ± 0.044			0.740 ± 0.037	0.776 ± 0.042	
	Trok	0.646 ± 0.036	0.628 ± 0.030			0.614 ± 0.039	0.662 ± 0.036	
	Int	0.970 ± 0.057	0.957 ± 0.045			0.947 ± 0.049	1.019 ± 0.040	
	Tot	0.822 ± 0.045	0.815 ± 0.040			0.815 ± 0.046	0.849 ± 0.038	
	Wd's	0.556 ± 0.042	0.522 ± 0.047			0.612 ± 0.051	0.636 ± 0.054	
Grup 1	L <sub>1</sub>	0.795 ± 0.057	0.802 ± 0.069		8	0.752 ± 0.022	0.840 ± 0.037	*
	L <sub>2</sub>	0.842 ± 0.045	0.833 ± 0.041			0.755 ± 0.112	0.905 ± 0.064	
	L <sub>3</sub>	0.838 ± 0.033	0.846 ± 0.027			0.870 ± 0.032	0.919 ± 0.064	
	L <sub>4</sub>	0.867 ± 0.040	0.884 ± 0.024			0.905 ± 0.034	0.960 ± 0.059	
	L <sub>1-4</sub>	0.838 ± 0.032	0.844 ± 0.030			0.852 ± 0.030	0.910 ± 0.053	
	Boyun	0.733 ± 0.067	0.807 ± 0.086			0.712 ± 0.031	0.778 ± 0.046	
	Trok	0.646 ± 0.067	0.685 ± 0.055			0.602 ± 0.022	0.665 ± 0.020	*
	Int	0.912 ± 0.113	0.998 ± 0.073			0.936 ± 0.033	1.010 ± 0.037	
	Tot	0.803 ± 0.081	0.889 ± 0.074	*		0.802 ± 0.023	0.874 ± 0.035	
	Wd's	0.661 ± 0.082	0.705 ± 0.096			0.616 ± 0.054	0.665 ± 0.066	
Grup 2	L <sub>1</sub>	0.709 ± 0.017	0.745 ± 0.026		13	0.641 ± 0.046	0.702 ± 0.037	*
	L <sub>2</sub>	0.775 ± 0.016	0.818 ± 0.032			0.740 ± 0.040	0.797 ± 0.034	**
	L <sub>3</sub>	0.832 ± 0.016	0.841 ± 0.023			0.762 ± 0.032	0.813 ± 0.032	*
	L <sub>4</sub>	0.856 ± 0.017	0.886 ± 0.028			0.785 ± 0.033	0.848 ± 0.031	**
	L <sub>1-4</sub>	0.799 ± 0.013	0.827 ± 0.026			0.736 ± 0.036	0.796 ± 0.031	**
	Boyun	0.697 ± 0.008	0.717 ± 0.017			0.673 ± 0.029	0.712 ± 0.035	*
	Trok	0.572 ± 0.015	0.617 ± 0.010	**		0.569 ± 0.022	0.611 ± 0.027	**
	Int	0.855 ± 0.027	0.911 ± 0.019			0.870 ± 0.040	0.933 ± 0.043	**
	Tot	0.739 ± 0.015	0.789 ± 0.017	**		0.758 ± 0.034	0.804 ± 0.038	**
	Wd's	0.583 ± 0.026	0.610 ± 0.022			0.525 ± 0.034	0.554 ± 0.042	
Grup 3	L <sub>1</sub>	-	-		8	0.558 ± 0.063	0.564 ± 0.066	
	L <sub>2</sub>	-	-			0.653 ± 0.060	0.674 ± 0.056	
	L <sub>3</sub>	-	-			0.678 ± 0.048	0.711 ± 0.043	
	L <sub>4</sub>	-	-			0.721 ± 0.042	0.749 ± 0.039	
	L <sub>1-4</sub>	-	-			0.657 ± 0.049	0.680 ± 0.048	
	Boyun	-	-			0.553 ± 0.034	0.539 ± 0.022	
	Trok	-	-			0.429 ± 0.036	0.456 ± 0.029	
	Int	-	-			0.743 ± 0.054	0.783 ± 0.049	*
	Tot	-	-			0.624 ± 0.048	0.651 ± 0.039	
	Wd's	-	-			0.350 ± 0.035	0.344 ± 0.035	



## TARTIŞMA

Tiroid hormonu ve kemik arasındaki ilişki ilk kez 1890'larda Von Recklinghausen hipertiroidi ve multipl kırıkları olan bir vakayı yayınladığında ortaya konmuştur.

Endojen hipertiroidizmin başlıca nedenleri Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr ve toksik tiroid nodülüdür. Kadınlarda hipertiroidizm prevalansı % 2.7'dir ve yaşla artar (104). Hipertiroidili hastalarda yapılan çalışmaların çoğunda kemik yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir (105-108). Endojen hipertiroidizm kadar eksojen tirotoksikozun da OP için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (102,109,110). Bugün artık 3. nesil TSH ölçüm yöntemlerinin gelişimi ve araştırma oranının artışı hipertiroidinin genellikle daha erken tanınmasına yol açmaktadır. Bu nedenle hipertiroidinin kemik üzerine etkisi gelecekteki çalışmalarda daha az olacaktır. Birkaç çalışmada ötiroidizmin hem kadın hem de erkeklerde kemik yoğunluğunu düzelttiği gösterilmiştir (108,111,112).

Vaka kontrollü bir çalışmada hipertiroidizm öyküsü olan erkeklerde kalça kırığı riskinde 2 kat artış bildirilmiştir. Fakat tiroid hastalıkları erkeklerde kadınlardan belirgin oranda az olduğundan erkeklerde yapılan çalışma sayısı ve elde edilen bilgiler daha azdır (113).

Biz de takibimizdeki hipertiroidili hastalarda hipertiroidinin kemik üzerine etkisini inceledik. Hipertiroidide osteoporoz sıklığı konusunda görüş birliği mevcut değildir (105). Bir bölgedeki T skorunun  $-2.5$  altında olması OP olarak kabul edilmektedir (15). Bu tanıma dayanarak çalışmamızda hipertiroidide OP sıklığı %72.13 olarak belirlenmiştir.

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hipertiroidili olgulardaki kemik yoğunlukları hem trabeküler kemiği temsil eden bel bölgesinde hem de kortikal kemiği temsil eden kalça bölgesinde daha düşüktü. Zaten literatürdeki

çalışmaların çoğu da bu bulguyla aynı doğrultuydu. Bu azalma sadece bizim olgularımıza uygulanan DXA ile değil farklı metodlarla da gösterilmişti (114). Ancak bizim çalışmamızda kemik yoğunluğu üzerine etkisi olduğu bilinen faktörlerden menopoz, hasta grubunda daha fazla olguda mevcuttu. Ayrıca menopoz süresi de hasta grubunda kontrol grubuna göre daha uzundu .

Endojen veya eksojen tirotoksikozda histomorfometrik çalışmalardan çıkan sonuç hem kortikal hem de trabeküler kemiğin etkilendiği, bununla birlikte bu durumun kortikal kemikte daha belirgin olduğudur ( 115-117 ). Kemik mineral yoğunluğu olarak bakıldığında bizim olgularımızda bel ve kalça için kontrole göre olan azalmada belirgin fark gözlenmedi.Bunda hastalarımızın tümünün anti tiroid tedavi altındayken değerlendirilmiş olmalarının rolü olabilir.

Biz olgularımızda hipertiroidi etyolojisinin hipertiroid kemik hastalığının şiddeti üzerine etkisini araştırmadık .Ancak olgu sayısı daha fazla olan bir çalışmada BG ve TMNG'li olgular bu açıdan karşılaştırılmış ve etyolojinin OP'un ciddiyetini etkilemediği sonucuna varılmıştır (118).

Hipertiroidili hastalarda kemik yıkımındaki artış hiperkalsemiyle sonuçlanır. Hiperkalseminin hastaların yaklaşık olarak %20'sinde görüldüğü bildirilmiştir. İyonize Ca ise hastaların % 50 kadarında artmıştır.Hipertiroidili hastalarda serum PTH ve 1,25-dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> düzeyleri ile barsaktan Ca emilimi azaldığından artmış Ca düzeyleri direkt olarak hızlanmış kemik yıkımını yansıtır. PTH baskılanmasının bu hastalardaki hiperkalsiüriye neden olduğu düşünülür (119). Hiperfosfatemi ve hiperfosfatüri de sıktır (120). Total ALP yaklaşık % 30 oranında artar (121). Kemiğe özgü ALP'nin ise %60-70 oranında arttığı bildirilmiştir (122).

Hipertiroidi tedavisi sonrası serum kalsiyumu düşer (123,124). Cook ve ark. hipertiroidide negatif olan Ca ve P dengesinin ötiroidizm sağlandıktan sonra pozitif döndüğünü göstermiştir (120). Mosekilde ve ark. başlangıçta yüksek olan ALP düzeyinin antitiroid tedaviden sonraki 8 haftaya kadar arttığını, serum

Ca ve 24 saatlik idrarda Ca atılımının ise antitiroid tedavi sonrası azaldığını gözlemlediler (123, 124). Cooper ve ark. ise yaptıkları çalışmada bazı olgulardaki ALP yüksekliğinin tiroid fonksiyonlarındaki düzelmeye rağmen 1 yıla kadar devam ettiğini göstermişlerdir (125).

Bizim olgularımızda hipertiroidili hastalarda genelde artması beklenen Ca ve kalsiüri değerleri sağlıklı kontrollerden farklı bulunmadı. Bunda hastalarımızın o dönemde hipertiroidiye yönelik tedavi alıyor olmalarının etkisi olabileceğini düşünüyoruz. Hastalarımızın antitiroid tedavi yanında propranolol kullanıyor olmaları da hiperkalsemi görülmesini engellemiş olabilir (119). Ancak bununla ilgili çelişkili yayınlar da mevcuttur (101).

ALP ve P değerleri ise literatürle uyumlu olarak hasta grubunda daha yüksekti. Bu değerlerdeki yükseklik antitiroid tedaviye rağmen sürüyordu . ALP için tedaviye rağmen yüksekliğin devam edebilmesi zaten beklenen bir bulguydu. ALP izoenzimleri değerlendirilmedi ancak tüm olguların karaciğer kaynaklı ALP yüksekliği açısından araştırmaları (diğer karaciğer enzimleri, batın US , viral markerlar ) karaciğer kökenli ALP yüksekliği olmadığını doğrulamıştı.

Literatürde genel olarak belirtilenden farklı olan bir diğer bulgumuz da, PTH değerinin hasta grubunda kontrollerden yüksek bulunmasıydı. Hipertiroidili olgularda başlangıçta baskılanan PTH'un antitroid tedavi ile baskıdan kurtulduğu bildirilmiştir (120). Bu bulgu, olgularımızdaki tüm parametrelerin antitiroid tedavi altındayken çalışılması ile açıklanabileceği gibi, tiroid hormonları katekolaminlere doku cevabını arttırabildiğinden ve katekolaminler PTH salınımını uyarabildiğinden yüksek PTH düzeylerinin hipertiroidiye sekonder olabileceği bilgisi ile de uyumludur (126).

Aslında kontrole göre farklılık gösteren parametreler incelendiğinde tümünün normal sınırlar içerisinde olduğu görülmektedir.

Osteoporoz tedavisi almadan önceki dönemde kontrol grubuna göre farklılık gösterdiği saptanan parametrelerden P ve ALP osteoporoz tedavisi sonrası dönemde kontrol grubundan farklı değildi. Bunda hem osteoporoz tedavisinin kemik döngüsü üzerine olan etkisi hem de antitiroid tedavinin devam etmesiyle tiroid fonksiyonlarında oluşan düzelmelerin etkisi olabilir. PTH ise tedavi sonrası dönemde hala kontrol grubundan yüksekti. Kontrole göre olan yüksekliğin devamının nedeni tedavi sonrası dönemde ötiroid olmayan ve osteoporoz tedavisinden yeterince yararlanmayan olguların varlığı olabilir.

Osteoporoz tedavisi öncesi dönemde kontrol grubundan anlamlı fark göstermeyen kalsiüri tedavi sonrası da fark göstermedi ancak hastaların tümü tedavi sonrası dönemde idrar topluyorken kalsiyum da kullanıyordu. Kalsiürideki gerileme bu dönemde bu nedenle istatistiğe yansımamış olabilir.

Tiroid hormonlarının in vitro koşullarda direkt olarak ve osteoblastlara etkiyle indirekt olarak kemik yıkımını uyarabildiği gösterilmiştir. Bu etki hipertiroidideki Ca metabolizması bozukluklarını açıklayabilir (127,128). Bizim olgularımızda da kontrol grubundan farklı bulunmasa da Ca , tiroid hormonlarının düzeyleri ile pozitif ilişki göstermiştir.

Kemiğe özgü ALP'nin serbest T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>'le ilişki göstermediği (103,129) ve TSH ile negatif korelasyon gösterdiği (130) çalışmalar mevcut olmasına rağmen bizim olgularımızda total ALP düzeyinin TSH ile ilişkisi saptanmazken, serbest T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>'le önemli düzeyde pozitif ilişkisi mevcuttu. Daha önceleri ALP izoenzimlerini ayırmak için kullanılan ısı inaktivasyonu, poliakrilamid ve agaroz jel elektroforezi indirekt ve duyarlı değildir. Direkt, sensitif ve hemen hemen spesifik immünoölçüm yöntemleriyle ölçülen kemiğe özgü ALP bile hipertiroidideki kemik döngüsü artışının bir belirteci olarak en sensitif olan değildir (129).

OP'un genellikle birkaç yıllık hipertiroidi sonrası ortaya çıktığı bildirilmektedir (101).Bizim olgularımızdan hipertiroidi süresinin en uzun olduğu grup olan kalsitonin grubunda bu süre yaklaşık 3,5 yıldır. En kısa hipertiroidi süresi bifosfonat grubuna aitti ve yaklaşık 1 yıldır.Bu nedenle hipertiroidi süresinin bölgelere göre kemik yoğunluğuyla ilişkili bulunmaması bu sürenin kısalığıyla ilişkili olabilir.

Tiroid fonksiyonlarının düzelmesi kemik döngüsündeki artışta düzelme ve takiben de lomber vertebra yoğunluğunda artışla ilişkilidir (131). Fakat antitiroid tedavinin kemik döngüsünü tamamen normale döndürüp döndürmediği konusundaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir (132,133). Son çalışmalarda tirotoksik kemik hastalığında 4, 5 yıllık hatta 1 yıllık ötiroidizm sonrası iyileşme olabileceği ileri sürülmüştür (111,132,134). Bizim olgularımız arasında osteoporozaya yönelik tedavi verilmeksizin sadece antitiroid tedaviyle izlenen grup ( Grup 0 ) genel olarak incelendiğinde 2. KMY döneminde hala ötiroid olmayanlar bulunmasına rağmen L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>4</sub>, L<sub>1-4</sub>, femur boynu, trokanter, intertrokanter ve totalde artışlar mevcuttu. Bu grup için iki KMY arasındaki minimum süre 12 aydır. Dolayısıyla literatürde de bahsedildiği gibi en az yaklaşık 1 yıldır ötiroid olanlar bu artışlardan sorumlu olabilir.Ancak bu artışlar muhtemelen olgu sayısındaki azlığın da katkısıyla istatistiğe yansımada.Ayrıca ötiroidizm süresi daha uzun olsaydı artışlar daha belirgin hale gelebilirdi.

Aynı grubu ( Grup 0 ) ötiroid olanlar ve olmayanlar şeklinde incelediğimizde her iki grupta da 7 kişi vardı.İkinci KMY döneminde ötiroid olmayan 7 kişide L<sub>4</sub> dışındaki tüm bölgelerde kemik yoğunluğundaki azalmanın devam ettiği görüldü.Bu azalma antitiroid tedaviye rağmen devam ediyordu. Ötiroid hale gelen grup için ise L<sub>4</sub> dışındaki tüm bölgelerde kemik yoğunluğu arttı. Ancak artışlar yine istatistiğe yansımada düzeyde değildi. Olgu sayısı fazla olsaydı ya da daha uzun süre ötiroid kalmış olgularda incelenseydi artışlar istatistiksel olarak anlamlı olabilirdi.Ayrıca bu iki grup için hipertiroidinin

kemiğe etkisini arttıran menopoz varlığı da olgu sayısındaki azlık nedeniyle ayrı ayrı değerlendirilmedi.

Olgularımızın kemik mineral yoğunlukları antitiroid tedaviye ilave olarak osteoporoza yönelik tedavi verilmesine rağmen, tedavi sonrası dönemde de kontrol grubundan düşüktü. Literatürde antitiroid tedaviyle kemik kaybının tamamen normale dönmediğini bildiren çalışmalar (108,131) yanında, daha az olguyu inceleyen ancak sadece antitiroid tedaviyle kemik kaybının geri dönebileceğini ileri süren çalışmalar mevcuttur (111,135). Bizim olgularımızda antitiroid tedaviye ilave kemik desteğine rağmen kontrol grubuyla aradaki farkın kapanmamış olması kemik desteği amacıyla verilen tedavinin süresinin kısalığıyla ilişkili olabilir.

Kadın olgular arasında premenopozal ve menopozal olma durumuna göre yapılan karşılaştırmada kemik yoğunlukları OP tedavisi öncesi ve sonrası dönemde menopozal olanlarda daha düşüktü. Jodar ve ark da yaptıkları çalışmada hipertiroidinin kemik kitlesi üzerinde oluşturduğu etkilerin menopoz varlığında daha fazla olduğunu gösterdiler (118).

Genel olarak bakıldığında premenopozal olgularda OP tedavisi sonrası kemik yoğunluğundaki artış menopozal olanlardan fazlaydı. Bu karşılaştırmayı herbir tedavi grubu için yapmak olgu sayısındaki azlık nedeniyle bifosfonat grubu dışındaki gruplarda mümkün olmadı. Bu şekilde incelendiğinde bifosfonat grubundaki artış menopozal olgularda daha fazla bulundu. Östrojeni yeterli olan idiopatik osteoporozlu premenopozal kadınlarda kemik döngüsünün genellikle artmadığı belirtilmektedir ve anti-remodeling tedavinin bu durumdaki etkinliği araştırılmamıştır (69). Menopozal kadınlardaki yararın daha fazla olmasının nedeni ise menopoz ile hipertiroidi birlikteliğinde kemik döngüsündeki artışın daha fazla olması olabilir.

Tedavi sonrası dönemdeki kemik yoğunlukları her bir bölge ve grup için kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tedavi verilmeyen grup ve kalsitriol grubunda tüm bölgeler için kontrol grubundan farksız bulundu. Ancak bu bulgular tedavi öncesi dönem yoğunlukları karşılaştırıldığında da aynıydı. Zaten bu gruplar tedavi öncesi döneme ait kemik yoğunluklarının en yüksek olduğu iki gruptu.

Tedavi sonrası kalsitonin grubundaki yoğunlukların hemen hemen her bölge için diğer gruplardan düşük olmasında kalsitonin grubundaki olguların yaş ortalaması en büyük, menopozdaki olgu sayısı en fazla, hem menopoz hem de hipertiroidi süresi en uzun ve başlangıç kemik yoğunluğu en düşük olgulardan oluşmasının rolü olduğunu düşünüyoruz. Kalsitoninin postmenopozal kadınlarda kortikal kemik kaybını önlemede trabeküler kemik kaybını önlemeden daha az etkili bulunmuş bir tedavi şeklidir (83,84). Bizim çalışmamızda hipertiroidili olgular için de aynı sonuç elde edilmiştir.

Tedavileri karşılaştırmaya başlamadan önce tüm tedavi gruplarına aynı zamanda 500 mg/gün kalsiyum da verildiği tekrar vurgulanmalıdır. Kalsiyum ve vitamin D osteoporozu önleme ve tedavi etmede temel teşkil eder. Çünkü kemik hacminin %50'si mineraldir ve kemik kitlesinin korunması veya artırılması günlük kalsiyum kayıplarını karşılamaya ve kemik kazanımını desteklemeye yetecek kadar kalsiyum alımını gerektirir (136).

Tedavi öncesi döneme göre artış miktarı olarak bakıldığında kalsitriol grubundaki artışların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bölgeler belde sadece L<sub>1</sub> ve kalçada femur boynu, trokanter, intertrokanter ve total bölgeleriydi. Artışlar % 7.28 ile % 9.58 arasında değişmekteydi. Alfa kalsididol ve kalsitriol kemik yoğunluğunda vertebraya sınırlı gözükken küçük bir artışa neden olur. Kırık azalmasıyla ilgili veriler az ve çelişkilidir (96-98). Bizim olgularımızda da kalsitriol için beklendiği gibi kalça bölgesinde iyileşme daha belirgindi.

Bifosfonat tedavisi başlığı altında bahsedilen grupta iki farklı jenerasyon bifosfonat (etidronat ve alendronat) kullanan hastalar yer aldı. Olgu sayısının azlığı nedeniyle bu iki grubu aynı başlık altında topladık. Bifosfonat grubu başlığı altında bu haliyle incelendiğinde Ward's üçgeni dışındaki tüm bölgelerdeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ve % 4.16 ile % 7.54 arasında değişti. Artışın tüm bölgelerde olmasına rağmen kalsitriol grubundan daha az olmasında başlangıç kemik yoğunluğunun en düşük olduğu 2. grubun bifosfonat grubu olmasının ve menopozdaki olgu sayısının bu grupta daha fazla olmasının rolü olabilir. Ayrıca bu grubun hipertiroidi süresi en kısa grup olduğu da vurgulanmalıdır.

Postmenopozal osteoporozda etidronat için bildirilen artış oranları 2 yılda lomber vertebrada % 4.1 ve femur boynunda % 2.3'tür (69). Alendronat için ise yine 2 yıl için bildirilen oranlar lomber vertebrada % 8.6 ve femur boynunda % 6.5'tir (76). Bizim hipertiroidili olgularımızda da artışlar olmakla birlikte tedaviyi kullanma süresi ortalama  $14.95 \pm 1.14$  aydı. Siklik etidronat ve yüksek doz kalsiyumun (1500-1600 mg/gün) verildiği 45'i postmenopozal , 28'i sekonder osteoporozlu 83 olguluk retrospektif bir çalışmada 12 ay sonra tekrarlanan DXA ile postmenopozal ve sekonder osteoporotik grupta spinal kemik yoğunluğu artışı arasında fark yoktu ( sırasıyla % 5.7 ve % 6.7 ) (137). Alendronatın tiroid hormonuna bağlı kemik kaybındaki olumlu etkilerine ilişkin hayvan çalışmalarının (138,139) yanı sıra metimazole tedavi edilen premenopozal ve menopozal hipertiroid kadınlarda 12. ayda sağladığı kemik yoğunluğu artışıyla ilgili çalışma da mevcuttur (140) .

Bizim olgularımız arasında uygulanan bulunmamakla birlikte parenteral pamidronatın da tiroid hormonuna bağlı kemik kaybındaki olumlu etkileri insan ve hayvan çalışmalarında bildirilmiştir (141,142).



Kalsitonin grubundaki kemik yoğunluğu artışları incelendiğinde sadece intertrokanterdeki artış anlamlıydı ve % 5.23 oranındaydı. Ancak bunda yine farklı başlangıç özelliklerinin rolü olduğunu düşünüyöruz. Ancak antirezorptif tedaviyle oluşun kemik yoğunluğu değişiklikleriyle kırık riski azalması arasındaki ilişkinin kesin olmadığı da vurgulanmalıdır (143). 5 yıllık, büyük, çok merkezli, çift kör, randomize PROOF çalışmasında 200 IU/gün salmon kalsitonin ile lomber vertebraki kemik yoğunluğu 1. yılda %1.2 artmıştır (85). Zaten intranazal salmon kalsitoninin kemik gücünü KMY dışı faktörler aracılığıyla düzelttiği öne sürölmektedir (86). Hipertiroidili hastalarda kemik rezorpsiyon hızını azalttığı ve T<sub>4</sub> supresyonu alan postmenopozal kadınlarda kalsiyumla veya kalsiyumsuz kemik kaybını önlediği gösterilmiştir (144,145). Daha düşük dozlarla yapılan prospektif bir çalışmada ise ötiroidizme ilave yarar sağladığı gösterilememiştir (131).

OP tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması yapıldığında tüm gruplar için TSH'ta yükselme ve FT<sub>3</sub>'te düşme vardı. Tedavisiz grupta FT<sub>4</sub> iki kemik ölçümü dönemi arasında anlamlı fark göstermedi. ALP düzeyleri kalsitriol ve bifosfonat grubunda yani kemik yoğunluğunda en fazla artışın olduğu gruplarda anlamlı düzeyde düşme göstermişti. Yani kemik döngüsündeki baskılanmaya işaret eden bu değişim tedavi başarısının da göstergesiydi. Muhtemel aynı nedenle fosfordaki azalma da bifosfonat grubunda anlamlıydı. Fakat tedavideki başarıya rağmen kalsiyum ve kalsiüri değerinde düşme olmaması tedavinin bir parçası olan kalsiyumla ilişkili olabilir.

Tedavi alan olgular hem tedavi cinsi hem de ötiroid olma durumlarına göre incelendiğinde bifosfonat grubunun 2. KMY döneminde ötiroid olan olgularda daha fazla bölgede anlamlı artışa neden olduğu göröldü. Ancak ötiroid olan ve olmayanlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu karşılaştırma yapılırken bifosfonat dışındaki gruplar için olgu sayısının düşük olduğu da

belirtilmelidir. Ötiroid grubun ötiroid olmayandan anlamlı fark göstermemesi yine olgu sayısının azlığıyla ilişkili olabilir.

Tedaviler arasında cinsiyete göre farklılık olup olmadığını da inceledik. Başlangıç kemik yoğunlukları erkeklerde kadınlardan anlamlı düzeyde fazlaydı. Tedavi sonrası kemik yoğunlukları da erkeklerde fazla bulundu. Kadın hastaların kemik yoğunluğu hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası kadın kontrollerden düşüktü. Erkek hastalardaki kemik yoğunluğu erkek kontrollerden farklı bulunmadı. Erkeklerde OP insidansı genellikle kadınlardan daha az incelendikleri için gerçekte olduğundan daha düşük tahmin edilmektedir. Yine de androjenlerin osteoblastlar üzerine direkt etkileri ile kas kitlesi ve gücü üzerindeki olumlu etkilerinin erkeklerde OP sıklığının daha az olmasında rolü vardır (146). Erkeklerde OP tedavisinde hangi ajanın daha etkili olduğu sorusunun cevabına da ulaşmayı planladık ancak tedavi gruplarındaki erkek olgu sayısının azlığı nedeniyle bu mümkün olmadı. Yapılan çalışmalara bakıldığında ise erkek OP'unun tedavisinde bifosfonatların ve alternatif tedavi olarak da kalsitoninin kullanılabileceği belirtilmektedir (86).

Çalışmada hipertiroidi ve OP'un birlikte bulunduğu olgularda OP tedavisi için onaylanmış ajanlardan hangisinin daha etkin olduğunu belirlemeyi amaçladık. Retrospektif temele dayalı çalışmamızda çalışmaya alınacak bireylerin seçiminde değişik nedenlerle elemeler çalışma kapsamına giren olgu sayısında azalmalara neden oldu. Hipertiroidi nedeniyle takipteki olguların büyük çoğunluğu Basedow Graves'li ve kadındı. Dolayısıyla oftalmopati nedeniyle steroid kullanımı başlıca çalışmaya alınmama nedenini oluşturdu. Yine kadınların çokluğuyla ilişkili olarak olguların bir kısmı zaten postmenopozal OP nedeniyle tedavi almaktaydı ve bu nedenle çalışmaya alınmadılar. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle olguların başlangıç özellikleri olduğu gibi alındığından tedavi sonrası grupların karşılaştırılmasında tedavi için kullanılan ajanların etkinliği dışındaki faktörlerin etkisi de gündeme

geldi. Kriterlere uymayan olgular dışlandıktan sonra kalanlar çeşitli özelliklerine göre alt gruplara ayrıldığında bazı kıyaslamalar olgu sayısındaki yetersizlik nedeniyle yapılamazken bazı veriler olgu azlığı nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilemedi. İrdelenen verilerimizle osteoporozu olan hipertiroidili olgularda antitiroid tedavi yanında antirezorptif ajanların kullanımının kemik üzerinde ilave yarar sağlayacağı kanısına varıldı. Prospektif çalışmalarla daha ayrıntılı bilgilere ulaşmak mümkün olacaktır.



# SONUÇLAR

1. Hipertiroidi kemik yoğunluğunun azalmasına yol açan bir hastalıktır.
2. Hipertiroidide osteoporoz sıklığı % 72.13 olarak saptanmıştır.
3. Hipertiroidinin kemik üzerine olumsuz etkisi erkeklerde kadınlardan daha az görülür.
4. Yaş ve menopoz hipertiroidinin kemik üzerine olan olumsuz etkilerini artırır.
5. Hipertiroidide tiroid hormon düzeyleri kemik döngüsüyle önemli paralellik göstermektedir.
6. Yaşlanma kemik yoğunluğunu olumsuz etkileyen önemli bir faktördür.
7. Hipertiroidide beklenen PTH baskılanması saptanmayabilir hatta PTH sağlıklı kişilere göre artmış bulunabilir.
8. Osteoporozun eşlik ettiği hipertiroidide antitiroid tedaviye ilave olarak kemik desteği verilmesine rağmen kemik yoğunluğu kısa sürede normale dönmemektedir.
9. Tüm hipertiroidili kadınlar osteoporoz tedavisinden yararlanır ancak premenopozal dönemde osteoporoz tedavisinden yararlanma daha belirgindir.
10. Hipertiroidide eutiroidizm sağlanması kemik yoğunluğunda artışa neden olmaktadır. Eutiroidizm sağlanamayanlarda kemik yoğunluğundaki azalma devam etmektedir.
11. Hipertiroidi tedavisi yanısıra osteoporozu yönelik tedavi verilmesi kemik yoğunluğu artışına katkı sağlar.

12. Hipertiroidi tedavisiyle eutiroid hale gelenlerin kemik yoğunluğunda dözelmeler görölse de, hipertiroidi tedavisine osteoporoz tedavisi de eklenenlerin kemik yoğunluğundaki artış çok daha belirgin olmaktadır.
13. Henüz eutiroidi sağlanamayan hipertiroidili hastalarda osteoporoza yönelik tedaviyle kemik kaybını önlemek hatta kayba uğramış kemiğe olumlu katkı sağlamak mümkündür.



## ÖZET

Çalışmamız hipertiroidide osteoporoz birlikteliğini araştırmak , osteoporoz varlığında antitiroid tedaviye eklenen antirezorptif ajanların kemik yoğunluğu üzerine ilave yarar sağlayıp sağlamadığını ve eğer sağlıyorsa bu yararın hangi ajanla daha fazla olduğunu bulmak amacıyla retrospektif olarak planlandı.

Çalışmaya fizik muayene, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid sintigrafisi-RAIU ile hipertiroidi (Basedow Graves, toksik nodül veya toksik multinodüler guatr) tanısı konmuş 30 yaş üstü olgular alındı.Osteoporoza yol açabilecek ilave problemi olanlar dışlandı.Tüm olgularda ilk KMY döneminde hala hipertiroidik olma ve en az 2 KMY olma şartı arandı.Hipertiroidili olgular osteoporoza yönelik tedavi almayanlar ve kalsitriol, bifosfonat veya kalsitonin ile tedavi edilenler olarak gruplandı. Hasta grubundaki 48'i kadın, 13'ü erkek 61 kişi ile 24'ü kadın, 14'ü erkek 38 sağlıklı kontrol olgusu karşılaştırıldı.

Ölçümler DXA yöntemi kullanılarak L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>, L<sub>1-4</sub> , femur boynu, trokanter, intertrokanter ve Ward's üçgeninde yapıldı. Sonuçlar g / cm<sup>2</sup> olarak ifade edildi. Tedavi öncesi ve sonrası döneme ait kemik yoğunluklarına ilave olarak tiroid fonksiyon testleri, Ca, P, ALP, PTH ve kalsiüri değerleri de karşılaştırıldı.

Hasta ve kontrol grubunun klinik özelliklerinden sadece menopoz süresi farklıydı.

Tedavi öncesi laboratuvar değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında P, ALP ve PTH değerlerinin hastalarda daha yüksek olduğu görüldü. Başlangıç kemik yoğunlukları ise tüm bölgelerde kontrol grubundan düşüktü.

Klinik özellikler OP'a yönelik tedavi alan gruplar arasında karşılaştırıldığında ise kalsitonin grubundaki olguların yaşça en büyük olanlar olduğu görüldü.

Her bir grup kontrol grubuyla ayrı ayrı karşılaştırıldığında yaşça en büyük ve menopoz süresi en uzun olan kalsitonin grubuydu.

Başlangıç laboratuvar değerleri gruplar arasında farklılık göstermedi. Her bir grup kontrol grubuyla ayrı ayrı karşılaştırıldığında ALP ve PTH tüm gruplarda, P ise kalsitonin grubu dışındakilerde kontrol grubundan yüksek bulundu.

Başlangıç kemik yoğunluğu en düşük olan grup kalsitonin grubuydu. Bifosfonat grubunun başlangıç kemik yoğunluğu en düşük ikinci grup olduğu görüldü.

Başlangıç kemik yoğunlukları cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınlarda erkeklerden daha düşük bulundu. Kadın hastalarda kadın kontrollerden düşük bulunan kemik yoğunlukları erkek hastalar ve erkek kontroller arasında farklılık göstermedi. Tedavi sonrası dönemdeki karşılaştırmalar da benzer sonuçlandı.

Başlangıç dönemindeki serbest tiroid hormonları Ca ve ALP düzeyleriyle pozitif ilişkiliydi. Yaş, kemik mineral yoğunluğuyla negatif ilişkili bulundu.

Antitiroid tedavi sonrası dönemde P ve ALP kontrol grubundan farklı değilken PTH'daki yükseklik devam etti.

Antitiroid ve OP'a yönelik tedavi sonrası dönemde kemik yoğunlukları hala kontrol grubundan düşüktü.

Premenopozal dönemdeki kadınlarda başlangıç kemik yoğunlukları menopozal olanlardan yüksekti ve genel olarak bakıldığında tedavi sonrası düzelme premenopozallerde daha belirgindi. Olgu sayısı olarak kıyaslama

yapmaya uygun tek grup olan bifosfonat grubunda ise menopozallerdeki artış daha belirgindi.

Tedavi sonrası biyokimyasal değerler gruplar arasında farklılık göstermedi. Kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde sadece tedavi sonrası Ca tedavisiz grupta daha düşük bulundu.

Tedavi sonrası dönemde de kemik yoğunluğu en düşük olan kalsitonin grubuydu.

Eutiroid hale gelenlerde her bir grup için kemik yoğunluğunun arttığı , eutiroid olmayanlarda ise kemik desteği için tedavi verilenlerde artış olurken verilmeyenlerde azalma olduğu dikkat çekti.

Tedavi öncesi ve sonrası kemik yoğunlukları kıyaslandığında anlamlı artışların bifosfonat grubunda daha fazla olduğu görüldü.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada OP'u olan hipertiroidilerde eutiroidizm sağlanmasına ilave olarak verilen kemik desteğinin kemik yoğunluğuna olumlu katkısı olduğu belirlendi. OP tedavisi için kullanılan kalsitriol ve bifosfonat ile daha belirgin olacak şekilde verilen ajanların tümüyle yarar elde edilmesine rağmen hangisinin daha üstün olduğu konusunda daha fazla bilgi edinmenin prospektif çalışmalarla mümkün olabileceği düşünüldü.



## KAYNAKLAR

1. Taxel P, Kenny A. Differential diagnosis and secondary causes of osteoporosis. Clin Cornerstone 2000; 2 (6) : 11-21.
2. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. Mayo Clin Proc 2002; 77(5) : 453-468.
3. Çakır B, Odabaşı E, Turan M, et al. Secondary osteoporosis in women : A retrospective analysis. Archiv Gynecol Obstet 2002; 226 (4) : 214-217.
4. Allain TJ, McGregor AM. Thyroid hormones and bone. J Endocrinol 1993; 139: 9-18.
5. Fogelman I, Blake GM. Different approaches to bone densitometry. J Nucl Med 2000; 41 : 2015-2025.
6. Dennison E, Cooper C. Osteoporosis. In Bertagna XY, Fischer JA, Groop L, Schoemaker J, Serio M, Wass JAH (Eds) Endocrinology and Metabolism Mc Graw-Hill International (UK) Ltd.2001, 271-282.
7. Brown JP, Josse RG. 2002 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002; 167 (10 suppl).
8. Blake GM, Fogelman I. Interpretation of bone densitometry studies. Semin Nucl Med 1997; 27(3): 248-260.
9. Eryavuz-Sarıdoğan M. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırması.Modern Tıp Seminerleri 19 : Osteoporoz. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2001, 1-4.
10. Raisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. Endocrinol Metab Clin N Am 2003 ; 32 : 15-24.
11. Lindsay R, Cosman F. Osteoporosis. In Becker KL (Ed) Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3<sup>rd</sup> Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2001, 623-642.
12. Stein E, Shane E. Secondary Osteoporosis. Endocrinol Metab Clin N Am 2003; 32 : 115-134.
13. Melton LJ 3d, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW; Riggs BL. Perspective.How many women have osteoporosis? J Bone Miner Res 1992 ; 7(9): 1005-1010.
14. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, et al. Prevalance of low bone femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. J Bone Miner Res 1997 Nov; 12 (119) : 1761-1768.

15. Raisz LG, Kream BE, Lorenzo JA. Metabolic Bone Disease. In Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (Eds) Williams Textbook of Endocrinology. 9<sup>th</sup> Edition. W.B.Saunders Company. 1998, 1211-1229.
16. Ensrud KE, Black DM, Harris F, et al. Corralates of kyphosis in older women. J Am Geriatr Soc 1997; 45(6): 682-687.
17. Bergenudd H, Nilsson B, Uden A, Willner S. Bone mineral content, gender, body posture and build in relation to back pain in middle age. Spine 1989; 14(6): 577-579.
18. Leidig G, Minne HW, Sauer P, et al. A study of complaints and their relation to vertebral destruction in patients with osteoporosis. Bone Miner 1990; 8(3): 217-229.
19. Lyles KW, Gold DT, Shipp KM, et al. Association of osteoporotic vertebral compression fractures with impaired functional status. Am J Med 1993; 94(6): 595-601.
20. Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, Nevitt MC, Cummings SR. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. Am J Epidemiol 1992; 135: 477-489.
21. Mossey JM, Mutran E, Knott K, Craik R. Determinants of recovery 12 months after hip fracture : the importance of psychosocial factors. Am J Public Health 1989; 79: 279-286.
22. Miller CW. Survival and ambulation following hip fracture. J Bone Joint Surgery 1978; 60: 930-934.
23. Marattoli RA, Berkman LF, Cooney LM. Decline in physical function following hip fracture. J Am Geriatr Soc 1992; 40(9): 861-866.
24. White BL, Fisher WD, Laurin CA. Rate of mortality for elderly patients after fracture of the hip in the 1980's. J Bone Joint Surgery 1987; 69: 1335-1340.
25. Kaukonen JP, Karaharju EO, Porras M, et al. Functional recovery after fractures of the distal forearm. Ann Chir Gynaecol 1988; 77(1): 27-31.
26. Field J, Warwick D, Bannister GC, Gibson AG. Long-term prognosis of displaced Colles' fracture: a 10-year prospective review. Injury 1992; 23(8): 529-532.
27. Bonner FJ, Chestnut III CH, Fitzsimmons A, Lindsay R. Osteoporosis. In Gans BM (Ed) Rehabilitation Medicine Principles and Practice .3<sup>rd</sup> Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 1998, 1453-1464.
28. Biberoglu S. Osteoporoz. Klinik Endokrinoloji 2000 ; 4 (3) : 77-96.
29. Miller PD. Bone mineral density-clinical use and application. Endocrinol Metab Clin N Am 2003; 32: 159-179.

30. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254-1259.
31. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993; 341(8837): 72-5.
32. Blake GM, Fogelman I. Interpretation of bone densitometry studies. *Semin Nucl Med* 1997; 27(3): 248-260.
33. Njeh CF, Fuerst T, Hans D, Blake GM, Genant HK. Radiation exposure in bone mineral density assesment. *Appl Radiat Isot* 1999;50(1): 215-236.
34. Kalender WA. Effective dose values in bone mineral measurements by photon absorptiometry and computed tomography. *Osteoporosis Int* 1992; 2(2): 82-87.
35. Gluer CC, Jergas M, Hans D. Peripheral measurement techniques for the assesment of osteoporosis. *Semin Nucl Med* 1997; 27(39): 229-247.
36. Njeh CF, Boivin CM, Langton CM. The role of ultrasound in the assesment of osteoporosis: a review. *Osteoporosis Int* 1997; 7(1): 7-22.
37. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women. *Lancet* 1996; 348(9026): 511-514.
38. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. *Arch Intern Med* 1997; 157(69): 629
39. Pluijm SM, Graafmans WC, Bouter LM, Lips P. Ultrasound measurements for the prediction of osteoporotic fractures in elderly people. *Osteoporosis Int* 1999; 9(6): 550-556.
40. Faulkner KG, Von Stetten E, Miller P. Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densitom* 1999; 2(3): 343-350.
41. Prelevic GM. Osteoporosis in men. *J R Soc Med* 2001; 94: 620-623.
42. Farmer ME, White LR, Brody JA, Bailey KR. Race and sex differences in hip fracture incidence. *Am J Public Health* 1984; 74(12) : 1374-1380.
43. Todd CJ, Freman CJ, Camilleri-Ferrante C, et al. Differences in mortality after fracture of hip: the East anglian audit. *BMJ* 1995; 310: 904-908.
44. Diamond TH, Thornley SW, Sekel R, Smerdely P. Hip fracture in elderly men: prognostic factors and outcomes. *Med J Aust* 1997;167(8): 412- 415.
45. Seeman E, Melton 3rd LJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983; 75 (6): 977-983.

46. Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, Kaplan FS, Haddad JG. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med* 1995; 123 (6) : 452-460.
47. Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow up study. *Lancet* 2001; 357: 342-347.
48. Hills E, Dunstan CR, Wong SY, Evans RA. Bone histology in young adult osteoporosis. *J Clin Pathol* 1989; 42:391-397.
49. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002; 359: 2018-2026.
50. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990; 323: 878-883.
51. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Am J Med* 1994
52. Recker RR, Hinders S, Davies KM, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996; 11(12): 1961-1966.
53. Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 1980; 2 (8205): 1151- 1154.
54. Nielsen SP, Barenholdt O, Hermansen F, Munk-jensen N. Magnitude and pattern of skeletal response to long term continuous and cyclic sequential oestrogen/progestin treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(4): 319- 324.
55. Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 18-24.
56. Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981; 1(8218): 459-461.
57. Cranney A. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *BMJ* 2003; 327: 355-356.
58. Bergkvist L, Persson I. Hormone replacement Therapy and breast cancer. A review of current knowledge. *Drug Saf* 1996; 15(5) : 360-370.
59. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335:453-461.

60. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983-987 .
61. Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326(13): 852-856.
62. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, et al. The effect of antiestrogen tamoxifen on bone mineral density in normal late postmenopausal women. *Am J Med* 1995; 99(6): 636-641.
63. Delmas PD, Balena R, Confravreux E, et al. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 955-962.
64. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors women. *JAMA* 1998; 279: 1445-1451.
65. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337. 1641- 1647.
66. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women raloxifene. *JAMA* 1999; 282:637-645.
67. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: Prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 : 2419-2422.
68. Berning B, Kuijk CV, Kuiper JW, Bennink HJ, Kicovic PM, Fauser BC. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two year randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996; 19 (4). 395-399.
69. McClung MR. Bisphosphonates. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 253-271.
70. Abraham SC, Cruz-Correra M, Lee LA, et al. Alendronate associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features. *Mod Pathol* 1999; 12 (12): 1152-1157.
71. Storm T, Thambborg G, Steiniche T, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1265-1271.
72. Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990 ; 323: 73-79.
73. Hosking D, Christiansen C, Ravn P, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998 ; 338: 485-492.

74. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 253-261.
75. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone fractures. *JAMA* 1998; 280: 2077-2082.
76. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348 (9041) : 1535-1541.
77. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 : 3109-3115.
78. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging (Milano)* 2000; 12(1): 1-12.
79. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282: 1344-1352.
80. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11(1): 83-91.
81. Lufkin EG, Argueta R, Whitaker MD, et al. Pamidronate: an unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. *Osteoporosis Int* 1994; 4(6): 320-322.
82. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, et al. Continuous therapy with pamidronate: A potent bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79 : 1595- 1599.
83. Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP, et al. A double blind , placebo- controlled , dose- finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal lumbar spine bone loss. *Am J Med* 1995; 98(5): 452-458.
84. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Hansen MA. Effect of salcatonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. *BMJ* 1989; 299(6697): 477-479.
85. Chetnut 3<sup>rd</sup> CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000; 109 (4) : 267-276.
86. Silverman SL. Calcitonin. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 273-284.

87. Lyritis GP, Paspati I, Karachalios T, et al. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. *Acta Orthop Scand Suppl* 1997; 275: 112-114.
88. Lyritis GP, TSakalagos N, Magiasis B, et al. Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: a double-blind placebo-controlled clinical study. *Calcif Tissue Int* 1991; 49(6) : 369-72)
89. Pun KK, Chan LW. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther* 1989; 11(2): 205-209.
90. Peichl P, Rintelen B, Kumpan W, Broll H. Increase of axial and appendicular trabecular and cortical bone density in established osteoporosis with intermittent nasal salmon calcitonin. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13(1): 7-14.
91. Szanto J, Jozsef S, Rado J, et al. Pain killing with calcitonin in patients with malignant tumours. *Oncology* 1986; 43(2): 69-72.
92. Silverman SL, Azria M. The anagesic role of calcitonin following osteoporotic fracture. *Osteoporosis Int* 2002; 13(11): 858-867.
93. Takahashi S, Goldring S, Katz M, et al. Downregulation of calcitonin receptor mRNA expression by calcitonin during human osteoclast-like cell differentiation. *J Clin Invest* 1995; 95(1): 167-171.
94. Seeman E, Delmas PD. Reconstructing the skeleton with intermittent parathyroid hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12(7): 281-283.
95. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-1440.
96. Orimo H, Shiraki M, Hayashi T, Nakamura T. Reduced occurrence of vertebral crush fractures in senile osteoporosis treated with 1 alpha (OH)-vitaminD<sub>3</sub>. *Bone Miner* 1987; 3(1): 47-52.
97. Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, et al. Effects of 1 alpha-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1994; 54(5): 370-376.
98. Gallagher JC, Goldgar D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol. *Ann Intern Med* 1990; 113(9): 649-655.
99. Bartelena L, Vitti P. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. In Bertagna XY, Fischer JA, Groop L, Schoemaker J, Serio M, Wass JAH (Eds) *Endocrinology and Metabolism* Mc Graw-Hill International Ltd. 2001, 161-172.

100. Burman KD. Hyperthyroidism. In Becker KL (Ed) Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3<sup>rd</sup> Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2001, 409-426.
101. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1990; 19:35-57.
102. Efe B, Vardareli E, Harmancı A. L-tiroksin ile supresyon yararlı mı zararlı mı? *Ulusal Endokrinoloji Dergisi* 1992; 2(2): 107-122.
103. Akalın A, Çolak Ö, Alataş Ö, Efe B. Bone remodelling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2002; 57:125-129.
104. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormon on skeletal integrity. *Ann Intern Med* 1999; 130: 750-758.
105. Toh SH, Claunch BC, Brown PH. Effect of hyperthyroidism and its treatment on bone mineral content. *Arch Intern Med* 1985; 145(5): 883-886.
106. Campos-Pastor MM, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F, et al. Bone mass in females with different thyroid disorders: influence of menopausal status. *Bone Miner* 1993; 21(1): 1-8.
107. Lee MS, Kim SY, Lee MC, et al. Negative correlation between the change in bone mineral density and serum osteocalcin in patients with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(3). 766-770.
108. Krolner B, Jorgensen JV, Nielsen SP. Spinal bone mineral content in myxoedema and thyrotoxicosis. effect of thyroid hormone(s) and antithyroid treatment. *Clin Endocrinol (oxf)* 1983 ; 18(5): 439-446.
109. Duncan WE, Chang A, Solomon B, Warofsky L. Influence of clinical characteristics and parameters associated with thyroid hormone therapy on the bone mineral density of women treated with thyroid hormone. *Thyroid* 1994; 4(2): 183-190.
110. Adlin EV, Maurer AH, Marks AD, Channick BJ. Bone mineral density in postmenopausal women treated with L-thyroxine. *Am J Med* 1991;90(3) : 360-366.
111. Rosen CJ, Adler RA. Longitudinal changes in lumbar bone density among thyrotoxic patients after attainment of euthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1531-1534.
112. Franklyn JA, Betteridge J, Holder R, Sheppard MC. Effect of estrogen replacement therapy upon bone mineral density in thyroxin treated postmenopausal women with a past history of thyrotoxicosis. *Thyroid* 1995; 5(5): 359-363.



113. Poor G, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton<sup>3rd</sup> LJ. Predictors of hip fractures in elderly men. *J Bone Miner Res* 1995; 10(12) : 1900-1907.
114. Gomez Acotto C, Schott AM, Hans D, et al. Hyperthyroidism influences ultrasound bone measurement of os calcis. *Osteoporosis Int* 1998; 8(5): 455-459.
115. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, et al. Bone mineral density in patients with hyperthyroidism measured by dual energy X-ray absorptiometry. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38(3): 283-286.
116. Mosekilde L, Melsen F, Bagger JP, et al. Bone changes in hyperthyroidism: interrelationships between bone morphometry, thyroid function and calcium-phosphorus metabolism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1977; 85(3) : 515-525.
117. Coindre JM, David JP, Riviere L, et al. Bone loss in hypothyroidism with hormone replacement. *Arch Intern Med* 1986; 146:48.
118. Jodar E, Munos-Torres M, Escobar-Jimenez F, et al. Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of aetiology and menopause. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47(3): 279-285.
119. Baran DT, Braverman LE. Thyroid hormones and bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(6) : 1182-1183.
120. Pantazi H, Papapetrou PD. Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1099-1106.
121. Siddiqi A, Burrin JM, Noonan K, et al. A longitudinal study of markers of bone turnover in Graves' disease and their value in predicting bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 753-759.
122. Tibi L, Patrick AW, Leslie P, et al. Alkaline phosphatase isoenzymes in plasma in hyperthyroidism. *Clin Chem* 1989; 35:1427-1430.
123. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19 (1): 35-63.
124. Mosekilde L, Christiensen MS, Melsen F, et al. Effect of antithyroid treatment on calcium-phosphorus metabolism in hyperthyroidism. I. Chemical quantities in serum and urine. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1978; 87 : 753-759.
125. Cooper DS, Kaplan MM, Ridgway EC, et al. Alkaline phosphatase isoenzyme patterns in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1979; 90 (2): 164-168.
126. Barsotti MM, Targovnik JH, Verso TA. Thyrotoxicosis, hypercalcemia and secondary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 1979; 139: 661.

127. Mundy GR, Shapiro JL, Bandelin JG, et al. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest* 1976; 58 (3) : 529-534.
128. Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR, Nicholson GC. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 1994; 134(1) : 169-176.
129. Garnero P, Vassy V, Bertholin A, et al. Markers of bone turnover in hyperthyroidism and the effects of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 955-959.
130. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, et al. Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 86: 4157-4161.
131. Jodar E, Monoz-Torres M, Escobar-Jimenez F, et al. Antiresorptive therapy in hyperthyroid patients : Longitudinal changes in bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1989-1994.
132. Langdahl BL, Loft AG, Eriksen EF, et al. Bone mass, bone turnover, calcium homeostasis and body composition in surgically and radioiodine treated former hyperthyroid patients. *Thyroid* 1996; 6(3) : 169-175.
133. Mudde AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol ( Oxf)* 1994; 41 (4) : 421-424.
134. Diamond T, Vine J, Smart R, Butler P. Thyrotoxic bone disease in women: A potentially reversible disorder. *Ann Intern Med* 1994; 120: 8-11.
135. Nielsen HE, Mosekilde L, Charles P. Bone mineral content in hyperthyroid patients after combined medical and surgical treatment. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 1979; 18(2) : 122-128.
136. Heaney RP, Weaver CM. Calcium and vitamin D. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 181-194.
137. Orme SM, Simpson M, Stewart SP, et al. Comparison of changes in bone mineral in idiopathic and secondary osteoporosis following therapy with cyclical disodium etidronate and high dose calcium. *Clin Endocrinol ( Oxf)* 1994; 41 (2) : 245-250.
138. Balena R, Markatos A, Gentile M, et al. The aminobisphosphonate alendronate inhibits bone loss induced by thyroid hormone in the rat. *Bone* 1993; 14(3): 499-504.
139. Yamamoto M, Markatos A, Seedor JG, et al. The effects of the aminobisphosphonate alendronate on thyroid hormone induced osteopenia in rats. *Calcif Tissue Int* 1993; 53 (4): 278-282.

140. Lupoli G, Nuzzo V, Di Carlo C, et al. Effects of alendronate on bone loss in pre and postmenopausal hyperthyroid women treated with metimazole. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10(5): 343-348.
141. Lalau JD, Sebert JL, Marie A, et al. Effect of thyrotoxicosis and its treatment on mineral and bone metabolism. *J Clin Invest* 1986; 9(6): 491-496.
142. Rosen HN, Sullivan EK, Middlebrooks VL, et al. Parenteral pamidronate prevents thyroid hormone induced bone loss in rats. *J Bone Miner Res* 1993; 8(10): 1255-1261.
143. Marcus R, Wong M, Heath H, Stock JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: Comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 23(1): 16-37.
144. Hendriks JT, Smeenk D. Investigation of bone and mineral metabolism in hyperthyroidism before and after treatment using calcitonin. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1979; 91(1): 77-88.
145. Kung A, Yeung S. Prevention of bone loss induced by thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women: The effect of calcium and calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1232-1236.
146. Hofbauer LC, Khosla S. Androgen effects on bone metabolism : recent progress and controversies. *Eur J Endocrinol* 1999; 140(4) : 271-286.