

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA SERUM SCLEROSTİN
DÜZEYLERİ VE KEMİK METABOLİZMASI
BELİRTEÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İlker SARİTEKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şerefden AÇIKGÖZ**

ZONGULDAK

2016

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA SERUM SCLEROSTİN
DÜZEYLERİ VE KEMİK METABOLİZMASI
BELİRTEÇLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İlker SARİTEKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şerefden AÇIKGÖZ**

ZONGULDAK

2016

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Hipertiroidili hastalarda serum sclerostin düzeyleri ve kemik metabolizması belirteçlerinin değerlendirilmesi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. İker SARITEKİN

Tez Savunma Tarihi : 08/01/2016

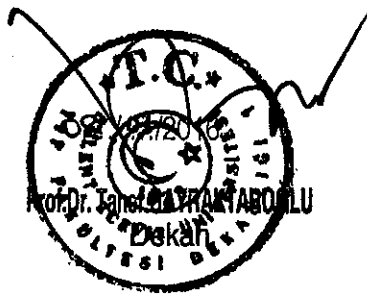
Tez Danışmanı : Prof.Dr. Şerefden AÇIKGÖZ

Prof.Dr. Görkem MUNGAN
Jüri Başkanı

Prof.Dr. Şerefden AÇIKGÖZ

Doç.Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL

UYGUNDUR



ÖNSÖZ

Tıbbi biyokimya uzmanlık eğitimim süresince teorik ve pratikte değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tez çalışmamın planlanıp yürütülmesi sürecinde desteklerini benden esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Şerefden AÇIKGÖZ olmak üzere, Prof. Dr. A. Görkem MUNGAN, Prof. Dr. Murat CAN ve Doç. Dr. Berrak GÜVEN hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, iyi ve kötü günlerimi paylaştığım Bülent Ecevit Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalındaki asistan, teknisyen ve personel arkadaşlarıma,

Tez hastalarımın ulaşmamda ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU ve Uzman Dr. Fatih KUZU'ya ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Selda SARIKAYA'ya,

Tezimin istatistiğini yapan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Öğr. Gör M. Çağatay BÜYÜKUYSAL'a,

Hayatım boyunca her zaman desteklerini yanımda hissettiğim, maddi-manevi desteklerini eksik etmeyen annem, babam, kardeslerime sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

İlker Sarıtekin. Hipertiroidili Hastalarda Serum Sklerostin Düzeyleri ve Kemik Metabolizması Belirteçlerinin Değerlendirilmesi. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi. Zonguldak 2016.

Hipertiroidizmde artmış tiroid hormonları kemik döngüsünü uyarır ve sonuçta kemikte ciddi mineral kaybı meydana gelir. Sklerostin, osteositler tarafından üretilen ve Wnt sinyal yolunu inhibe eden SOST geni ürünü bir glikoproteindir. Sklerostinin kemik oluşumunu inhibe ettiği, sklerostin eksikliğinin ise yüksek kemik kütlesi ile giden hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda hipertiroidizm hastalarında tiroid hormonları ve sklerostin arasındaki ilişkiyi, sklerostinin serum düzeylerini ve sklerostinin kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçleri ile olan ilişkisini araştırdık. Çalışmaya yeni tanı almış 24 hipertiroidizmlili hasta ve 24 gönüllü sağlıklı birey dahil edildi. Serum TSH, sT₃, sT₄, sklerostin, kemik alkalin fosfataz (kALP), osteokalsin ve idrar deoksipiridinolin (DPD) ve hidroksiprolin düzeylerinin araştırılması amacıyla venöz kan ve 24 saatlik idrar örnekleri alındı. Hipertiroidizm grubunda serum sklerostin düzeylerinde [5.97 (2.59-34.74) ng/ml] kontrol grubuna [7.00 (2-32) ng/ml] göre anlamlı bir farklılık yoktu (p=0.452). Sklerostin ve kALP düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu (r=0.805, p<0.001). İdrar DPD, hidroksiprolin ve serum kALP düzeylerinde hipertiroidizm grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilemedi. Osteokalsin düzeyleri hipertiroidizm hastalarında [10.08 (0.54-56.62) ng/ml,] kontrol grubuna [3.40 (0.17-12.98) ng/ml] göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0.001). Osteokalsin ile TSH arasında negatif korelasyon (r=-0.474, p<0.05), osteokalsin ile sT₃ ve sT₄ arasında pozitif korelasyon tespit edildi (r=0.580, p<0.001 ve r=0.603, p<0.001). Hipertiroidizm grubunda serum Ca ve P düzeylerinde ve idrar Ca atılımında kontrol grubuna göre farklılık tespit edilemedi. İdrar P atılımı hipertiroidizm grubunda [569.86 (373.75-1198.29) mg /g kreatinin/gün] kontrol grubuna [484.19 (211.39-885.66) mg /g kreatinin/gün] göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0.009).

Çalışmamızda hipertiroidizm hastalarında tanı anında serum sklerostin düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulunmadı. Serum osteokalsin düzeyi ve idrar fosfor atılımı hipertiroidizmlili hastalarda kontrollere göre anlamlı yüksekti. Hipertiroidizm hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrasını içine alan daha uzun süreli bir çalışmanın sklerostin hakkında daha iyi fikir verebileceği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidi, sklerostin, kALP, osteokalsin, DPD, hidroksiprolin.

ABSTRACT

İlker Sarıtekin. Evaluation of Serum Sclerostin Levels and Bone Metabolism Markers in Patients With Hyperthyroidism. Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Thesis in Medical Biochemistry. Zonguldak, 2016.

Increased thyroid hormones in hyperthyroidism, stimulate bone turnover and result in serious loss of the mineral occurs. Sclerostin is a SOST gene product glycoprotein produced by osteocytes and which inhibit the Wnt pathway. In recently studies shown that sclerostin inhibit bone formation and sclerostin loss caused diseases with high bone mass. In our study, we investigated the relationship between serum levels of sclerostin and thyroid hormones, biochemical markers of bone metabolism in hyperthyroidism patients. Newly diagnosed 24 hyperthyroidism and 24 healthy volunteers was included the study. To investigate serum sclerostin, bone alkaline phosphatase, osteocalcin and urine deoxypyridinoline (DPD) and hydroxyproline levels, blood and 24 hours urine samples from patients and healthy volunteers are received. Serum levels of sclerostin was not significant difference in hyperthyroidism [5.97 (2.59-34.74) ng/ml] compared to the control group [7.00 (2-32) ng/ml] ($p=0.452$). Positive correlation between serum sclerostin and the BALP levels was found ($r=0.805$, $p<0.001$). Twenty-four-hour urinary DPD and hydroxyproline levels and serum BALP was no statistically difference between hyperthyroidism and control groups. Serum osteocalcin levels in hyperthyroid patients [10.08 (0.54-56.62) ng/ml,] compared with controls [3.40 (0.17-12.98) ng/ml] was significantly higher ($p<0.001$). Between osteocalcin and TSH negatif correlation ($r=-0.474$, $p<0.05$), between osteocalcin and sT_3 and sT_4 pozitif correlation ($r=0.580$, $p<0.001$ ve $r=0.603$, $p<0.001$). was detected. In the hyperthyroid group serum Ca and P levels and urine calcium excretion was not significantly different than the control group. Urinary excretion of P compared with controls [484.19 (211.39-885.66) mg/g creatinin/day] was significantly higher in the hyperthyroid group [569.86 (373.75-1198.29) mg /g creatinin/day] ($p=0.009$). We did not find significant differences in the levels of sclerostin between the newly diagnosed hyperthyroidism and the control group. Serum osteocalcin levels and urinary excretion of P was significantly higher in the hyperthyroid group We believe the study that longer and involving the pre-treatment and post-treatment patients with hyperthyroidism, could give a better idea of sclerostin.

Keywords: Hyperthyroidism, sclerostin, bone ALP, osteocalcin, DPD and hydroxyproline.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİL DİZİNİ	x
TABLO DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. Tiroid Hormonları	2
2.2. Hipertiroidi	5
2.2.1. Tanım.....	5
2.2.3. Hipertiroidide Belirti ve Bulgular.....	6
2.2.3.1. Deri	6
2.2.3.2. Göz.....	6
2.2.3.3. Kardiyovasküler.....	7
2.2.3.4. Metabolik – Endokrin	7
2.2.3.5. Solunum Sistemi	8
2.2.3.6. Gastrointestinal Sistem	8
2.2.3.7. Hematolojik	8
2.2.3.8. Genitoüriner	9
2.2.3.9. Nöropsikiyatrik	9
2.2.3.10. Geriatrik Hastalar.....	9
2.2.3.11. İskelet Sistemi.....	10
2.2.4. Tanı	12
2.2.5. Tedavi	13
2.3. İskelet Gelişimi ve Kemığın Yeniden Modellenme Döngüsü.....	13
2.4. Sklerostin.....	16
2.5. Alkalen Fosfataz (ALP).....	20
2.6. Osteokalsin	21
2.7. Hidroksiprolin	22

2.8. Deoksipiridinolin (DPD)	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Sklerostin Ölçümü	27
3.2. Kemik Alkalen Fosfataz Ölçümü	29
3.3. Deoksipiridinolin Ölçümü	30
3.4. Osteokalsin Ölçümü	31
3.5. Hidroksiprolin Ölçümü	33
3.6. KMY Ölçümü	34
3.7. İstatistiksel Değerlendirme	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	53
8. EKLER	68
Ek 1: Etik Kurul Onayı	68
Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	:Alfa
α-KG	: α -ketoglutarat
ACTH	:Adrenokortikotropik hormon
ATP	:Adenozin trifosfat
ALP	:Alkalen fosfataz
ALT	:Alanin aminotransferaz
AST	:Aspartat aminotransferaz
β	:Beta
BMP	:Kemik morfogenetik protein
Ca	:Kalsiyum
CV	:Varyasyon katsayısı
DIT	:Diiyodotirozin
Dkk	:Dickkopf protein
DPD	:Deoksipiridinolin
ELISA	:Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
ECLIA	:Electro-chemiluminescence immunoassay
ERK	:Ekstrasellüler sinyalle regüle olan protein kinaz
Fz	:Frizzled
sFRP	:Frizzled ilişkili protein
g	:Gram
GSK3b	:Glikojen sentaz kinaz 3b
GGT	:Gama glutamil transferaz
GnRH	:Gonadotropin salgılatıcı hormon
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HPLC	:Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
HPR	:Hidroksiprolin
I	:İyot
IGF-1	:İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGF-1R	:İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 Reseptörü
IU	:International unit
K	:Potasyum
KBG	:Kortizol bağlayıcı globulin
kDa	:Kilodalton
KMY	:Kemik Mineral yoğunluğu
kALP	:Alkalen fosfataz kemik izoenzimi
L	:Litre
LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH	:Lüteinize edici hormon
LRP	:LDL reseptör ilişkili protein
m²	:Metrekare
MAPK	:Mitojenle aktive olan protein kinaz
M-CSF	:Makrofaj koloni stimüle edici faktör
MIT	:Monoiyodotirozin
Na	:Sodyum
NFκB	:Nükleer faktör κ B
N-MID	:N-terminal orta parça
nm	:Nanometre

nMol	:Nanomol
OPG	:Osteoprotegerin
P	:Fosfor
PKA	:Protein kinaz-A
PKC	:Protein kinaz-C
PLC	:Fosfolipaz-C
PLD	:Fosfolipaz-D
PTH	:Paratiroid hormon
PPi	:İnorganik pirofosfat
PYD	:Piridinolin
RAIU	:Radyoaktif İyot Yakalama
RANK	:NFκB'nin Reseptör Aktivatorü
RANKL	:RANK ligand
RUNX-2	:Runt-ilişkili transkripsiyon faktörü-2
RNA	:Ribonükleik asit
mRNA	:Haberci ribonükleik asit
rT₃	:Triiyodotironin (reverse T ₃)
RT-PCR	:Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
SHBG	:Seks hormonu bağlayıcı globülin
T₄	:Tetraiyodo-L-tironin (tiroksin)
T₃	:Triiyodotironin
T₂	:Diiyodotironin
TSH	:Tiroid stimüle edici hormon
TR	:Tiroid reseptörü
TYE	:Tiroid yanıt elementi
TGFβ	:Transforme edici büyüme faktörü β
TCF	:T hücre Transkripsiyon faktörü
LEF-1	:Lenfoid çoğaltıcı faktör-1
Thrb	:Tiroid Hormon Reseptörü Beta
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi
99mTc	:Teknesyum-99m

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>		<u>Sayfa</u>
Şekil 1.	Tiroid hormonlarının yapısı.....	3
Şekil 2.	Tiroid hormonu sentezi.....	4
Şekil 3.	Kemiğin çok hücreli temel birimi ve kemik döngüsü süreci.....	15
Şekil 4.	Sklerostin tarafından kanonik Wnt sinyal inhibisyonu mekanizması.	18
Şekil 5.	Kanonik Wnt sinyal yolunun basitleştirilmiş görünümü	20
Şekil 6.	Serum sklerostin ve kALP arasındaki korelasyon grafiği.	39
Şekil 7.	24 saatlik idrarda DPD ve hidroksiprolin atılımları arasındaki korelasyon grafiği.....	39
Şekil 8.	Serum TSH ile Osteokalsin arasındaki korelasyon grafiği.....	40
Şekil 9.	Serum sT ₃ ile osteokalsin arasındaki korelasyon grafiği.	40
Şekil 10.	Serum sT ₄ ile osteokalsin arasındaki korelasyon grafiği.....	41

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
Tablo 1.	Hipertiroidi nedenleri	6
Tablo 2.	Sklerostin çalışma prosedürü.	28
Tablo 3.	kALP çalışma prosedürü.	29
Tablo 4.	DPD çalışma prosedürü.....	31
Tablo 5.	Osteokalsin çalışma prosedürü.....	32
Tablo 6.	Hidroksiprolin çalışma prosedürü.	34
Tablo 7.	Hipertiroidili grup ve normal grubun serum Ca, P, üre, kreatinin, ALP, glukoz düzeyleri.....	36
Tablo 8.	Hipertiroidili grup ve normal grubun serum kemik metabolizması belirteçleri, serum sklerostin düzeyleri ve 24 saatlik idrar Ca, P, DPD, hidroksiprolin atılımlarının kreatin atılımına oranları.....	37
Tablo 9.	Hipertiroidili grubun lomber bölge ve femur boynu kemik dansitometresi T skorlarına göre % dağılımı.	38
Tablo 10.	Sklerostin, tiroid hormonları, kemik metabolizması belirteçleri arasındaki korelasyon analizi (n = 48).	39

1. GİRİŞ

Hipertiroidinin kemik dokusu üzerine olan olumsuz etkileri uzun süredir bilinmektedir ancak bu etkiler komplekstir ve kısmen anlaşılabilmiştir (1,2). Hipertiroidi çocukluk döneminde kemik mineralizasyonunu geliştirir ve epifiz olgunlaşmasını hızlandırırken yetişkinlerde osteoklastların aktivasyonu ile kemik kaybını uyarmaktadır (2). Tiroid hormonlarının kemik kaybını uyarması sonucunda kortikal kemikte yüksek gözeneklilik ve trabeküler kemik hacminde azalma meydana gelir (3). Ayrıca tiroid hormonlarının Wnt yolu üzerinde etkilerinin olduğu bildirilmektedir (4, 5, 6).

Osteositler dendritik uzantılar aracılığıyla birbiriyle temas halinde olan, kemik içerisine gömülü hücrelerdir ve bu nedenle kemikte bir mekanoreseptör görevi olduğu düşünülmektedir (7). Osteositler farklılaşmalarının geç dönemlerinde, olgunlaşma sonrası ve çevrelerindeki kemik matriksinin mineralizasyonu başladıktan sonra sklerostin sentezleyerek Wnt yolu ile aktive olan osteoblastik kemik oluşumunu inhibe ederler (8,7).

Sklerostin, omurgalılar arasında yüksek oranda korunmuş bir gen olan SOST gen ürünü bir glikoproteindir (9). Sklerostin osteositlerden salgılanır, osteoblastlarda kanonik Wnt sinyal yolunu antagonize ederek bu hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması ve yaşam süresini inhibe eder ve böylece kemik oluşumunu azaltır (10), (11,12). Yapılan hayvan çalışmalarında mekanik yüklenme ile osteositlerde SOST ekspresyonunda ve sklerostin sentezinde azalma olduğu, mekanik yüklenme ortadan kaldırıldığı zaman ise ters yönde değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (13,14). SOST geni bloklanmış farelerde sklerostozis hastalarına benzer şekilde yüksek kemik kütleli bir fenotip gelişmekte (15) iken SOST genini aşırı eksprese eden fareler osteopenik hale gelmiştir (16). Hipertiroidili 12 haftalık farelerde trabeküler ve kortikal kemik dansitelerinin ve korteks kalınlığının azaldığı, sklerostin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (4).

Biz çalışmamızda hipertiroidili hastalarda, literatürde Wnt sinyal yolu ile kemik dokusu üzerinde etkilerinin olduğu bildirilen tiroid hormonları ve sklerostin arasındaki ilişkiyi, sklerostinin serum düzeylerini ve sklerostinin kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçleri ile olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

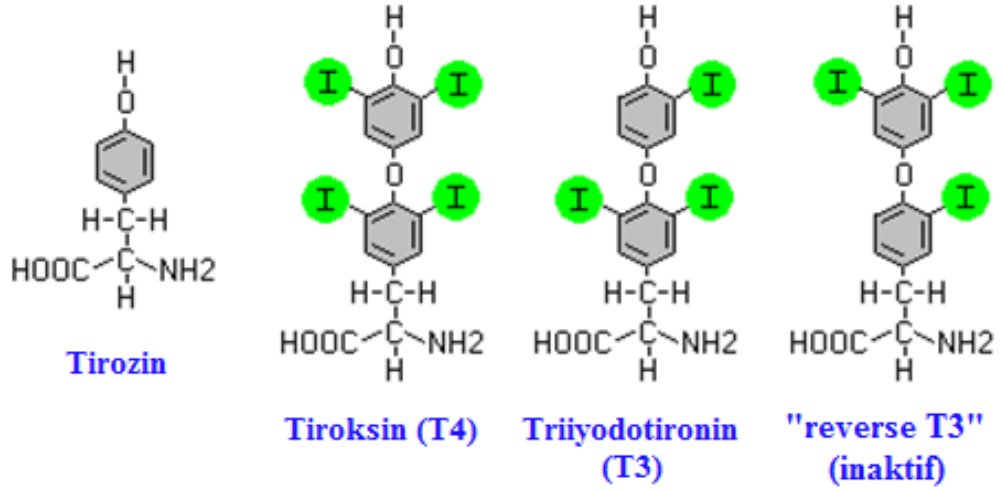
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Hormonları

Tiroid hormonları enerji metabolizması, besin maddeleri ve inorganik iyonların metabolizması, termogenez ve merkezi sinir sistemi, iskelet sistemi gibi çeşitli dokuların büyüme ve gelişmelerinin uyarılması için önemlidir (17).

Tiroid bezi isthmus adı verilen ve yapının kelebek görünümünü almasını sağlayan ince bir bant ile birbirine bağlanmış iki lobdan meydana gelir. Erişkinlerde tiroid bezinin toplam ağırlığı yaklaşık 15 – 20 gram kadardır (18). Ultrasonografi ile ölçülen tiroid hacmi kadınlara oranla erkeklerde biraz daha fazladır, yaş ve vücut ağırlığı artışı ile artar, artan iyot alımı ile azalır (19).

Biyolojik olarak aktif olan iki tiroid hormonu vardır: 3,5,3',5'-tetraiyodo-L-tironin (tiroksin veya T₄) ve 3,5,3'-triiodotironin (T₃). Bunlar bir fenil halkasının eter bağı ile bir tirozin molekülüne bağlanmasıyla oluşmuştur. Her ikisinin de tirozin halkası üzerinde iki iyodin atomu vardır. Fenil halkası üzerinde T₄'ün iki, T₃'ün ise bir iyodin atomuna sahip olması ile birbirinden farklılaşırlar (20). T₄ bir prohormon olarak kabul edilir, tip I ve tip II deiyodinaz enzimleri tarafından deiyodinasyon yoluyla T₃ üretimi için görev yapan bir substrattır. T₄'ün iç halkasından bir iyot atomu çıktığında 3,3',5'-triiodotironin (reverse T₃, rT₃) oluşur. T₄, rT₃ ve 3,5-diiodotironin (T₂), tiroid hormonlarının daha hızlı, genomik olmayan aktivasyonlarından sorumludur. T₃ hormonu ise tiroid hormonlarının genomik eylemlerinden sorumludur, tiroid reseptörlerine bağlandıktan sonra hedef genlerin ekspresyonlarını modüle eder (2). T₄ tamamen tiroid bezinin ürünü iken T₃ hem tiroid bezinde hem de diğer birçok dokuda T₄'ün deiyodinasyonu ile sentezlenir. Tiroid bezi, tiroglobulin proteinine bağlı bir şekilde büyük miktarlarda T₄ ve T₃ içerir. Bu şekilde depolanan T₄ ve T₃ gerektiğinde hızlı bir şekilde salgılanabilir. Tiroglobulin özdeş iki alt ünitenin nonkovalent bağlanması ile oluşmuş 660 kilodalton (kDa) ağırlığında bir glikoproteindir. Çoğunlukla tiroid foliküllerinin lümeninde bulunur (21).



Şekil 1. Tiroid hormonlarının yapısı. (<http://arbl.cvmbs.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/thyroid/chem.html> kaynağından alınarak düzenlendi.)

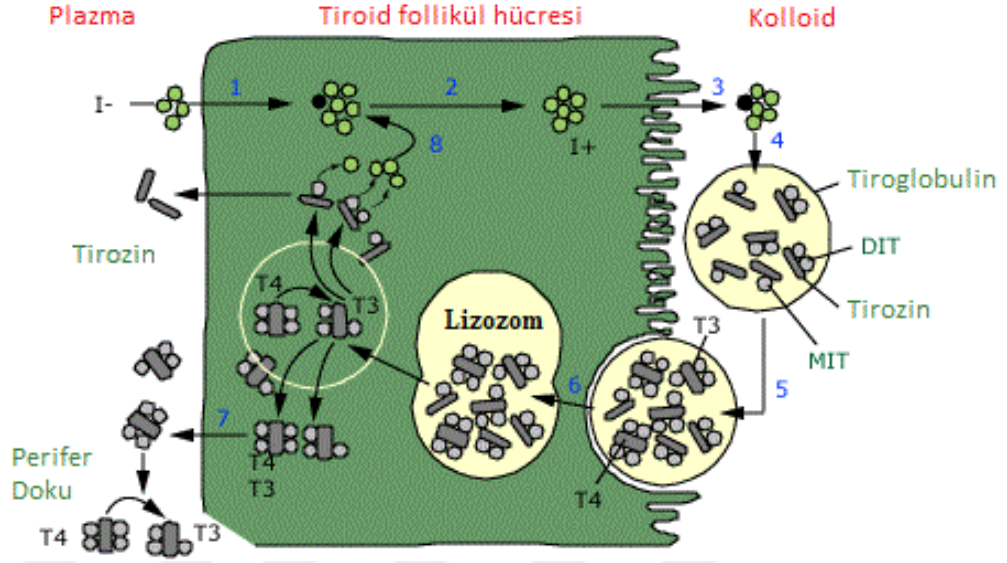
Normal tiroid fonksiyonları için iyot gereklidir ve bu iyot sadece iyot içeren yada sonradan iyot ilave edilmiş gıdaların tüketilmesi yoluyla alınabilir (18).

Tiroid hormonları, aşağıdaki adımlar yoluyla tiroid bezinde sentezlenir:

1. İyodid'in (I⁻) tiroid foliküler hücreler tarafından yakalanması.
2. İyodid'in hücrelerin apeksine doğru difüzyonu.
3. Kolloid içine iyodid taşınması.
4. İnorganik iyodid'in iyot'a oksidasyonu, kolloidin içindeki tiroglobulin moleküllerinin tirozin kalıntılarına tiroid peroksidaz enzimi ile iyot eklenmesi.
5. Tetraiyodotironin (tiroksin, T₄) oluşturmak için iki diiyodotirozin (DIT) molekülünün kombinasyonu veya triiyodotironin (T₃) oluşturulması için monoiyodotirozin (MIT) ve (DIT) kombinasyonu.
6. Tiroglobulinin kolloidten endositoz ile foliküler hücreye alımı, lizozom ile tiroglobulinin füzyonu ve proteoliz ile T₄, T₃, DIT ve MIT salınması.
7. Dolaşıma T₄ ve T₃ salınması.
8. DIT ve MIT'in deiyodinasyonu ile tirozin edilmesi (22).

Dolaşımda bulunan T₃'ün büyük kısmı T₄'ün periferik dokularda iyodotirozin deiyodinaz D1 ve D2 enzimleri vasıtasıyla 5'-monodeiyodinasyonu ile meydana gelir.

İyodotirozin deiyodinaz D3 enzimi ise T_4 ve T_3 'ün 5'-monodeiyodasyonu ile inaktivasyonundan sorumludur (23).



Şekil 2. Tiroid hormonu sentezi (*Scientific American Tıp, Scientific American, New York, 1995.' den alınarak düzenlendi*).

Kolloidin içindeki tiroglobulin moleküllerinin tirozin kalıntılarına eklenmesi rastgele olmaz. T_4 ve T_3 tiroglobulin molekülünün özel aminoasit dizilerinin bulunduğu belirli bölgelerinde oluşur. (24).

Tiroid hormonları nükleer reseptörlerde sinyalizasyon ile çeşitli sistemlerde birçok dokuda ve farklı hücrelerde etkilerini gösteren endokrin moleküllerdir. Ayrıca kemik kuvveti, kemik mineralizasyonu ve enerji metabolizmasında önemli etkilere sahiptir. T_4 ve T_3 , plazma iyodunun hücre zarında iyodid sodyum taşıyıcı protein ile hücre içine alınmasını uyaran hipofizer tiroid stimüle edici hormon (TSH)'un stimülasyonu altında tiroid folliküllerinden salgılanmaktadır (2).

Tiroid hormonu reseptörleri hücre çekirdeğinde bulunur. T_3 tiroid hormon reseptörlerine ($TR\alpha$ ve $TR\beta$) bağlanarak nükleer gen ekspresyonunu regüle eder. $TR\alpha$ ve $TR\beta$, T_3 hedef genlerinin promotorunda bulunan spesifik tiroid yanıt elementini (TYE) tanır ve hedef genleri aktive veya represe eder. T_3 'ün bu nükleer etkisi saatler-günler süren bir gecikme ile gerçekleşir ve transkripsiyon inhibitörlerine duyarlıdır. Tiroid hormon reseptörleri nükleer reseptör süper ailesinin birer üyesidir ve hormonla indüklenen transkripsiyon faktörü gibi davranırlar. Tiroid hormon reseptörlerinin

TR α 1, TR α 2, TR β 1, TR β 2, TR β 3 gibi çeşitli izoformları bulunmaktadır. T₃'ün ayrıca dakikalar içinde ortaya çıkan hızlı, transkripsiyon ve protein sentezi inhibitörlerinden etkilenmeyen non-genomik etkileri de vardır. T₃'ün bu etkileri plazma membranında, sitoplazmada ve hücre organellerinde tanımlanmıştır. Bu etkiler, Na, K, Ca ve glukoz transportunun modülasyonu, protein kinaz-C (PKC) , protein kinaz-A (PKA) ve ekstrasellüler sinyalle regüle olan protein kinaz / mitojenle aktive olan protein kinaz (ERK/MAPK) aktivasyonu, fosfolipaz-C (PLC) ve fosfolipaz-D (PLD) aktivasyonu ile fosfolipid metabolizmasının düzenlenmesini içermektedir (23). T₃'ün sağlıklı erişkin erkeklerde 3 dakika içerisinde kardiyak outputu artırarak periferik vasküler direnci azalttığı bildirilmiştir (25). T₃'ün non-genomik pozitif iyonotropik ve aritmojenik etkileri olduğu bildirilmektedir. Akut olarak T₃ hormonuna maruziyet kalp kası hücre içine Na akımını artırarak, Ca-Na antiportunu tersine çevirir ve hücre içinde artan Ca aritmik aktiviteyi başlatır (26).

2.2. Hipertiroidi

Hipertiroidizm serbest tiroksin (sT₄) ve serbest triiyodotironin (sT₃) artışıyla meydana gelen hipermetabolik bir bozukluktur. Bu yüksek değerler tiroid bezinin hiperfonksiyonuna, hiperaktif olmayan bezden aşırı miktarda sızıntıya veya tiroid dışı nedenlere bağlı olarak görülebilir (18).

2.2.1. Tanım

Tirotoksikoz: Kaynağı ne olursa olsun tiroid hormonu fazlalığını ifade eden genel terimdir.

Hipertiroidi: Tiroid bezinden tiroid hormonu yapımının artmasından kaynaklanan tiroid hormonu fazlalığını ifade eder.

Subklinik hipertiroidi: Baskılanmış TSH (<0,5 mIU/L) ile birlikte normal T₃, T₄ bulunmasını ifade eder.

Aşık (klinik) hipertiroidi: Baskılanmış TSH ile birlikte yüksek T₃, T₄ bulunmasını ifade eder (27).

2.2.2. Etiyoloji

Tablo 1. Hipertiroidi nedenleri (18).

Hipertiroidi Nedenleri	
Tiroid hiperfonksiyonu ile ilişkili olanlar (radyoaktif iyot tutulmasının (uptake) artışı ile ilişkili)	Tiroid hiperfonksiyonu ile ilişkili olmayanlar (radyoaktif iyot tutulmasının (uptake) azalması ile ilişkili)
<ul style="list-style-type: none">✓ Diffüz toksik hiperplazi (Graves hastalığı)✓ Toksik Multinodüler Guatr (Plummer hastalığı)✓ Soliter toksik adenom✓ TSH salgılayan hipofiz tümörü✓ Koryonik gonadotropin salgılayan trofoblastik tümör✓ İyoda bağlı hipertiroidizm✓ Hiperemez gravidarum	<ul style="list-style-type: none">✓ Subakut tiroidit✓ Sessiz lenfotik tiroidit✓ Tirotoksikoz factitia✓ İlaça bağlı tirotoksikoz✓ Struma ovarii✓ Hiperfonksiyonlu metastatik tiroid karsinomu

2.2.3. Hipertiroidide Belirti ve Bulgular

2.2.3.1. Deri

Cilt kan akışındaki artışa bağlı olarak sıcaktır ve nadiren eritematöz olabilir. Ayrıca keratin tabakasındaki incelmeye bağlı pürüzsüzleşmiştir.

Diğer deri değişiklikleri:

- ✓ Isı intoleransına bağlı terlemede artış.
- ✓ Onikolizis ve tırnaklarda yumuşama.
- ✓ Otoimmün bozukluklar ile ilişkili olarak ortaya çıkabilen vitiligo ve alopesi areata.
- ✓ Saçlarda incelme (28).
- ✓ Ağır vakalarda artmış kortizol metabolizması nedeniyle artan kortikotropin hormonuna (ACTH) bağlı olarak hiperpigmentasyon (29).
- ✓ Öncelikle Graves hastalığına bağlı hipertiroidisi olan hastalarda olmak üzere kaşıntı ve ürtiker (30).

2.2.3.2. Göz

Bazı dokularda artmış alfa-adrenerjik reseptörler aracılığıyla sempatik aktivitede artış nedeniyle canlı bakış ve göz kapaklarında çekilme oluşabilir (31). Graves'e bağlı

hipertiroidide oftalmopati oluşabilir. Graves oftalmopatisi ekstra oküler kasların ve orbital yağ dokusunun inflamasyonuna bağlı proptozis (egzoftalmi), ekstra oküler kaslarda fonksiyon bozukluğu ve preorbital ve konjonktival ödemle karakterizedir (32).

2.2.3.3. Kardiyovasküler

Hipertiroidili hastalarda artan periferik oksijen ihtiyacı ve kardiyak kontraktilite nedeniyle kardiyak output artmıştır. Kalp hızı artar, nabız basıncı genişlemiştir ve periferik vasküler direnç azalır (33). Sistolik hipertansiyon sıktır (34). Hipertiroidili hastalarda egzersiz sırasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun artmaması kardiyomiyopati varlığını düşündürür (35). Yaşlı hastalarda daha sık olmak üzere hastaların yüzde 10-20'sinde atrial fibrilasyon gelişebilir. Yapılan bir çalışmada hipertiroidi tanısı konulduktan sonra 30 gün içerisinde tüm hastaların yüzde 8'i ile 70 – 79 yaş arası hastaların yüzde 15'inde atrial fibrilasyon gelişmiştir (36).

2.2.3.4. Metabolik – Endokrin

Serum lipidleri: Hipertiroidizmlı hastalarda total kolesterol ve yüksek yoğunluklu lipoproteinde (HDL) düşme eğilimi ve total kolesterol/HDL oranında artma eğilimi vardır. Bu değişimler tedavi ile düzelir (37).

Glukoz Metabolizması: Pankreas beta hücrelerinin glukozu karşı artan duyarlılığına, artmış insülin salınımına ve artmış periferik insülin rezistansına bağlı hiperglisemi gözlenebilir (38). Tedavi edilmemiş hastalarda periferik insülin rezistansının etkisi daha baskındır (39).

Adrenal fonksiyonlar: Hipertiroidili hastalarda adreno kortikotropik hormon (ACTH) stimülasyon testi yanıltıcı olabilir çünkü bu hastalarda kortizol bağlayıcı globulin (KBG) düzeylerinin azalmasına bağlı serum total kortizol düzeyleri azalmıştır. Yapılan bir çalışmada ACTH testi uygulanan 49 hipertiroidili hastada, hastaların yüzde 35'inde normalin altında serum total kortizol değerleri (<18 mcg / dL) varken sadece yüzde 11'inde normalden düşük serbest kortizol indeksi (KBG/serum total kortizol oranı) bildirilmiştir (40).

2.2.3.5. Solunum Sistemi

Hipertiroidili hastalarda birçok nedenden dolayı dispne ve eforla ortaya çıkan nefes darlığı meydana gelebilir. Oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi artar. Bu değişiklikler sonucu hipoksemi ve hiperkapni meydana gelir ve her ikisi de ventilasyonu uyarır. Solunum kaslarında güçsüzlük de nefes darlığının önemli bir nedenidir (41). Ayrıca respiratuvar kas güçsüzlüğü ve azalmış akciğer volümü nedeniyle egzersiz kapasitesi azalmıştır (42). Hipertiroidili hastalarda pulmoner arter sistolik basıncında artış, mitral ve triküspid kapak regürjitasyonu gelişebilir. Bu bulgular hipertiroidinin tedavisi ile düzelir (43).

2.2.3.6. Gastrointestinal Sistem

Kilo kaybı öncelikle artmış metabolizma ile ikinci olarak da artmış bağırsak motilitesine bağlı hiperdefekasyon ve malabsorbsiyon ile ilişkilidir. Nadiren de steatore görülebilir. Çölyak hastalığı da Graves hastalığı olan hastalarda daha sık görülür (44). Çoğu hastada hiperfaji vardır, ancak nadiren hafif hipertiroidi olan hastalarda özellikle daha yaygın olarak genç hastalarda normal iştah olabilir (45). Yaşlı hipertiroidili hastalarda ise anoreksiya belirgin olabilir (46) Kusma ve nadiren karın ağrısı, guatr nedeniyle disfaji (47), karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler, özellikle yüksek serum alkalen fosfataz konsantrasyonları (48,49) ve kolestaz (50) görülebilir. Tirotoksikozlu 5 hastada yapılan karaciğer biyopsilerinde karaciğerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve farklı derecelerde intrahepatik kolestaz bulunduğu bildirilmiştir (51).

2.2.3.7. Hematolojik

Eritrosit yaşam süresi kısalmış olmakla birlikte total kırmızı küre sayısı artmıştır. Hipotiroidide görülen makrositozun aksine hipertiroidide ortalama korpüsküler volüm azalmıştır. Plazma volümü artmıştır ve hemogloblin düzeyleri düşük, normal veya yüksek bulunabilir. Hipertiroidide relatif bir lenfositoz gelişebilir. Ortalama trombosit volümü artmıştır. Na-K-ATP'az aktivitesi azalmış, sodyum düzeyleri artmış, oksijen tüketimi ve ısı üretimi artmıştır (52). Hipertiroidizmde tromboza yatkınlık olabilir

(53). Tirotoksikozun pıhtılaşma sistemi üzerindeki etkisini değerlendirilmek için yapılan bir çalışmada tirotoksikozun, faktör VIII, faktör IX, fibrinojen, von Willebrand faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 de dahil olmak üzere protrombotik faktörlerin artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (54).

2.2.3.8. Genitoüriner

Mekanizması belirsiz olmakla birlikte hipertiroidide sık idrara çıkma ve noktüri yaygındır. Olası nedenler primer polidipsi ve hiperkalsiüridir. Enürezis çocuklarda yaygındır (55). Kadınlarda, serum seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) konsantrasyonlarının yükselmesi sonucu yüksek serum östradiol konsantrasyonları ve düşük serum serbest östradiol konsantrasyonları, midsiklusda dalgalanma, oligomenore ve anovulatuvar infertilite meydana gelebilir. Şiddetli hipertiroidi olan kadınlarda amenore oluşabilir (57). Erkeklerde, serum SHBG konsantrasyonları artışı sonucu yüksek serum total testosteron konsantrasyonları oluşabilir ancak serum serbest testosteron konsantrasyonları normal veya düşük bulunabilir (56). Serum LH konsantrasyonları biraz yüksek olabilir. Ekstragonadal olarak östradiolün testosterona dönüşümü artar böylece serum östradiol konsantrasyonu yükselir. Bu değişiklikler jinekomastiye, azaltılmış libido ve erektil disfonksiyona neden olabilir (57,58). Spermatogenez de hipertiroidide etkilenir, sperm üretimi genellikle azalır, anormal veya hareketsiz sperm sayısı artmıştır (56).

2.2.3.9. Nöropsikiyatrik

Tirotoksikozlu hastalarda psikoz, ajitasyon, depresyon gibi davranış ve kişilik değişiklikleri görülebilir. Anksiyete, huzursuzluk, sinirlilik ve duygusal değişkenlik gibi belirgin olmayan belirtiler şiddetli olmayan tirotoksikozda daha sık görülür. Uykusuzluk da yaygındır. Önceden psikiyatrik bozuklukları var olan hastalarda semptomlar kötüleşebilir. Bu davranışsal belirtilere özellikle konsantrasyon bozukluğu, yakın hafıza bozukluğu, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, amnezi gibi bilişsel bozukluklar da eşlik edebilir (59).

2.2.3.10. Geriatrik Hastalar

Hipertiroidili yaşı hastalar hiperaktivite, titreme gibi diğler sempatik aktivite artışı belirtilerinden ziyade apatik olabilir (60). Bununla birlikte, bu tür hastaların üçte ikisinde genç hastalardakine benzer belirtiler vardır. Hipertiroidili yaşı hastalarda yapılan çalışmalarda ısıya tahammülsüzlük, titreme, sinirlilik gibi birkaç klasik belirtinin daha az görüldüğü ancak kilo kaybı ve nefes darlığının genç hastalara kıyasla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (61). Ayrıca yaşı hastalarda atriyal fibrilasyon görölme riski yüksek oranda ve şiddetli oftalmopati riski orta derecede artmıştır (62).

2.2.3.11. İskelet Sistemi

Hipertiroidiye bağı kemik hastalığının ilk raporlarından biri von Recklinghausen'in 1891 yılında, hipertiroididen ölen genç bir kadının uzun kemiklerinde "kurt yeniğı" görünümünü tanımlamasıyla ortaya çıkmıştır. 1940'lı yıllarda antitiroid ilaçların ve radyoiyot tedavinin kullanılmaya başlamasıyla, klinik olarak belirgin hipertiroidiye bağı kemik hastalığı daha az yaygın hale gelmiştir. Bununla birlikte, kemik yoğunluğu ölçümleri ile birlikte aşikar hipertiroidi olan hastalarda kemik kaybının sık görüldüğü; hatta nodüler guatr veya tiroid hormonunun aşırı dozuna bağı subklinik hipertiroidide de daha az oranda görüldüğü ortaya konmuştur (1).

Tiroid hormonları fetal hayatta kemik yapımında, çocukluk çağında kemiğin modellenmesi ve erişkin hayatta tekrar modellenmesinde esas hormonlardır. Kemik yeniden modellenmesinin tüm aşamalarında doğrudan veya dolaylı yolla etkilidir, kemik yapımı ve rezorpsiyonunu stimüle eder ve mineralize olmuş kemikte incelmeye meydana gelir (63).

T₃'ün kemik üzerindeki etkileri komplekstir ve kısmen anlaşılmıştır. Hipertiroidi çocukluk döneminde kemik mineralizasyonu geliştirir ve epifiz olgunlaşmasını hızlandırır iken yetişkinlerde osteoklastların baskın aktivasyonu ile kemik kaybını uyarmaktadır. T₃ hormonu kemiğin oluşumu esnasında osteoblast çoğalmasını, farklılaşmasını ve apoptozu stimüle eder ve osteokalsin, tip 1 kollajen, alkalen fosfataz, metalloproteinler, IGF-1 ve reseptörünün (IGF-1R) ekspresyonunu uyarır. T₃ kemik rezorpsiyonu esnasında, interlökin-6 ve prostaglandin-E2 gibi osteoklastların farklılaşmasında önemli olan faktörlerin ekspresyonunu artırmaktadır. Ayrıca T₃, D vitamini ve parathormon gibi osteoklastojenik hormonlarla sinerjik etki

gösterir (2). Tiroid hormonları hücre kültürlerinde osteoklastlarla birlikte, ortamda osteoblastların varlığında osteoklastik aktivitenin potent bir stimülatörüdür. Tiroid hormonları hem osteoklastlar üzerinde doğrudan etki yaparak hem de osteoklastik kemik erimesini yöneten osteoblastlar üzerinde etki yaparak kemik kalsiyum metabolizmasını etkileyebileceği bildirilmiştir (64).

Tiroid hormonlarının kemiğin yeniden modellenmesinde indüklediği değişikliklere ve tiroid hormon ilişkili kemik kaybına Wnt sinyal yolunun aracılık ettiği bildirilmektedir (4).

Tiroid hormonları, kemik erimesini uyarır ve bunun sonucunda kortikal kemikte yüksek gözeneklilik ve trabeküler kemik hacminde azalma meydana gelir (3). Kortikal kemik yoğunluğundaki kayıp trabeküler kemik yoğunluğundaki kayıptan daha büyüktür (3,65). Serum alkalin fosfataz ve osteokalsin düzeylerinin yükselmesi artmış kemik döngüsü göstergesidir (3). T₃ ve T₄'ün fetal ratların uzun kemik dokusu kültürlerinde Ca serbestleşmesine neden olduğu, kemik rezorpsiyonunu doğrudan uyardığı bildirilmektedir (66).

Tiroid hastalığının hızlı teşhis ve tedavisi kontrol edilemeyen ağır tirotoksikoz tablosunu azaltmıştır ancak halen osteoporoz ve kırık üzerine etkileri araştırılmaktadır (20,3). Kronik hipertiroidisi olan hastalarda net etki osteoporoz ve artmış kırık riskidir (65). Tedavi edilmemiş hipertiroidizmde azalmış kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve artmış kırık riski vardır. Tiroid cerrahisi hipertiroidide azalmış kırık riski ile ilişkilidir (67) ve tek başına radyoaktif iyot tedavisi yapılan hastalarda kırık riski devam etmekte, radyoaktif iyot ve methimazol tedavisi yapılan hipertiroidili hastalarda kırık riski azalmaktadır (3).

Kemik erimesindeki artış serum kalsiyum seviyesinde artışa ve böylece paratiroid hormonun salgılanmasında ve kalsidiol (25-hidroksivitamin-D)'ün kalsitriol (1,25-dihidroksivitamin-D)'e dönüşümünde azalmaya neden olabilir. Ek olarak, kalsitriol'ün metabolik klerens hızı artar. Bu değişiklikler bozulmuş kalsiyum emilimine ve üriner kalsiyum atılımında artışa neden olabilir (20).

Yenidoğan sıçanların kalvarya kemik kültürlerinde nükleer T₃ reseptörleri karakterize edilmiş, T₃ hormonunun kemiğe bağlandığı gösterilmiştir (68).

Ayrıca TSH osteoblast ve osteoklast öncülleri üzerinde bulunan TSH reseptörü aracılığı ile kemik yeniden yapılanmasının kemik oluşumu ve kemik erimesi süreçleri üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir (69).

İnsan kemiğinde tiroid hormon reseptörlerinin (TR α 1, TR α 2, TR β 1) varlığı ve dağılımı baş cerrahisinden sonra gelişen heterotopik kemikte ve osteofitlerde in situ olarak gösterilmiş ve tiroid hormonlarının kemik üzerine olan etkilerinde bu reseptörlerin aracılık edebileceği bildirilmiştir (70). TR- α veya TR- β reseptörü olmayan farelerde yapılan deneysel çalışmada, hipertiroidizmdeki kemik kaybının TSH'tan bağımsız olduğu ve osteoporozu TR- α 'nın aracılık ettiği bildirilmiştir. (71). Genetiği değiştirilmiş fareler üzerinde yapılan çalışmalarda T₃'ün kemik üzerindeki etkilerine ağırlıklı olarak TR α 1'in aracılık ettiği bildirilmiştir (20). Fizyolojik hipertiroidisi olan TSH'sı düşük düzeyde 65 yaşın üzerindeki kadınlarda vertebra ve kalça kırığı riski artmıştır. TSH seviyelerini normal düzeyde tutan tiroid hormon tedavisi kırık riski taşımamaktadır ancak önceden hipertiroidinin varlığı, tedavi ile TSH seviyeleri normal düzeye getirilse bile kırık için bağımsız risk faktörüdür (72). Ayrıca Graves hastalığı, metakarpal kemik veya falanksalarda tiroid akropatiye (parmaklarda klubbing, şişme, ekstremitte kemiklerinde periostal reaksiyon) neden olabilir (73).

2.2.4.Tanı

Hipertiroidizm tanısı anamnez ve etraflı bir fizik muayene ile başlar. Anamnez sonrası, hipertiroidi düşündürülen bulgu ve belirtiler (halsizlik, sinirlilik, carpıntı, kilo kaybı, nefes darlığı, sıcağa tahammülsüzlük, iştah artışı, oligomenore, terleme, yumuşak dışkılama veya diyare, göz belirtileri) ile başvuran bir hastada, tanıyı kesinleştirmek için ilk yapılacak laboratuvar testi TSH ve sT₄ olmalıdır (27).

Nadir olarak görülen TSH bağımlı hipertiroidizm (TSH salgılayan hipofiz tümörleri) dışında serbest T₄ ve T₃ artışı, dolaşımda bulunan TSH miktarını ölçülemeyecek düzeyde baskılar (18). sT₄ normal düzeyleri bulunduğu T₃ bakılmalıdır. Baskılanmış TSH ile birlikte normal düzeylerde T₃ ve sT₄ bulunması subklinik hipertiroidiyi, yüksek sT₄ ve/veya T₃/sT₃ (total T₃ tercih edilmelidir) bulunması ise aşık (klinik) hipertiroidiyi gösterir. Normal düzeylerde TSH ve yüksek sT₄ bulunması, TSH adenomu veya tiroid hormon direncini düşündürür (27). Çok sayıdaki ilaç tedavisinin yanı sıra akut ve kronik hastalıklar, T₃ düzeylerinde geçici azalma ve TSH miktarında düşmeye yol açabilir. Tiroid dışı hastalığı bulunan kişilere,

diğer hastalık sorunları çözümlenmeden kesin olarak erken hipertiroidizm tanısı konulması zor olabilir.

Bazı durumlarda, aşırı miktarda eksojen tiroid hormonu alınması veya subakut tiroidit ile lenfotik tiroiditte olduğu gibi depolanmış tiroid hormonunun aşırı salgılanmasına bağlı olarak serum T₄ ve T₃ düzeyleri artar. Klinik bulgularla birlikte görülebilen T₄ ve T₃ artışı, tiroid bezinin aşırı aktif olduğunu gösterir. Bu tanısal ikilem tiroidit hipertiroidizmine eşlik eden düşük radyoaktif iyot tutulması (oral yolla verilen radyoaktif iyotun 6 veya 24 saatte bez tarafından tutulma yüzdesi) ile çözümlenmektedir (18).

Laboratuvar olarak hipertiroidi tanısının doğrulanması sonrasında, etiyojolojiye yönelik ayırıcı tanı testlerinin başında RAIU (Radyoaktif İyot Yakalama) veya 99mTc (teknesyum-99m) uptake gelmelidir. Böylece düşük uptake'li hipertiroidiyi (tirotoksikoz; tiroditler, eksojen tiroid hormon kullanımı) normal/yüksek uptake'li hipertiroididen (hipertiroidi; Graves hastalığı, multinodüler toksik guatr, otonom toksik nodül) ayırmak mümkün olabilir. TSH reseptör antikoru, Graves tanısının kesin olmadığı durumlarda (özellikle sessiz tiroidit-Graves hastalığı ayırıcı tanısında) başlangıçta kullanılabilir. Tiroglobulin, eksojen tiroid hormon kullanımına bağlı tirotoksikozun tanınmasında faydalıdır. Tiroid sintigrafisi, toksik multinodüler guatr Toksik multinodüler guatr ve otonom toksik nodül tanısında hiperaktif nodülleri göstermede yararlı olabilir (27).

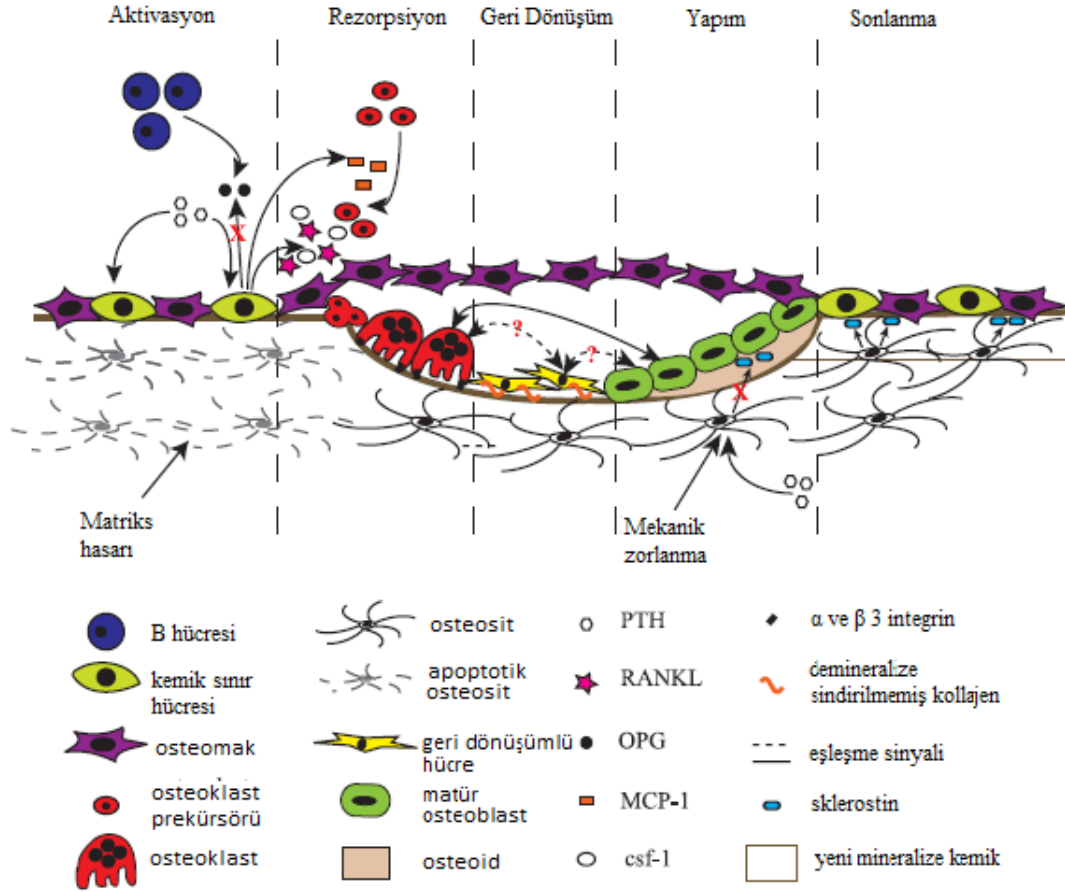
2.2.5. Tedavi

Hipertiroidizm tedavisinde antitiroid ilaçlar, radyoaktif ablasyonu ve tiroidektomi kullanılır. Semptomlar azalınca ve serum düzeyleri normale dönünceye kadar birkaç haftada bir ve izlem için yılda iki veya üç kez serum sT₄ ölçümü yapılmalıdır. Hasta ötiroidi durumuna geçmesine rağmen serum TSH değeri aylarca ölçülemeyecek kadar düşük düzeyde kaldığı için tedavinin belirlenmesinde yararlı olmaz. Tiroid dokusunun çıkarılması ve antitiroid ilaçlarla aşırı tedavi klinik olarak hipotiroidizme yol açabilmekte ve serum TSH artışı görülmektedir (18).

2.3. İskelet Gelişimi ve Kemikğin Yeniden Modellenme Döngüsü

Endokondral ossifikasyon sırasında, mezenkimden köken alan kondrositler, kemiğin “anlage” olarak adlandırılan bir kıkırdak modelini sentezler. Hipertrofik farklılaşma, anlage’ın merkezinde başlar ve bunu apopitoz takip eder. Böylece birincil kemikleşme merkezinin oluşumu başlamış olur. Tip-X kollajen sentezleyen hipertrofik kondrositler kıkırdak mineralizasyonunu indükleyerek osteoblastik kemik oluşumu için bir şablon oluştururlar. Kondrositlerin büyümesi ve hipertrofik farklılaşması, doğrusal bir büyüme ve üzerinde trabeküler kemiğin oluşturulduğu bir mineralize kıkırdak şablon üretimi ile sonuçlanır. Büyüme plakasının kenarlarında, mezenkimal kökenli perikondrial hücreler kemik yapımından sorumlu osteoblastlara farklılaşırlar ve daha sonra kortikal kemiğe dönüşecek olan bir kemik yaka sentezlerler. T₃, iskelet gelişimi ve lineer büyümenin önemli bir düzenleyicisidir. (20). Çocukluk çağı hipotiroidizmi büyümenin durması, gecikmiş kemik yaşı ve büyüme plağı mimarisinde ciddi bir bozulma ile sonuçlanır (74,75,76). Buna karşılık, çocukluk çağında tirotoksikoz büyümeyi hızlandırarak ilerlemiş kemik yaşı ile sonuçlanır (20).

Yetişkin iskeletinin fonksiyonel bütünlüğü ve gücü, 'kemik yeniden çevrimi' olarak adlandırılan sürekli devam eden bir onarım işlemi ile korunur (77). Kemik yeniden çevrimi son derece senkronize bir işlem olup, çok hücreli temel biriminde meydana gelir ve kemik yeniden modelleme boşluğu içinde lokalize osteositler, osteoklastlar ve osteoblastlarca gerçekleştirilir. Kemik yeniden modelleme döngüsü, yaklaşık 150-200 günlük bir sürede gerçekleşir ve aktivasyon, kemik yıkımı, reversal, kemik oluşumu ve sessizlik olarak adlandırılan ardışık dönemlerle karakterizedir (20).



(**M-CSF**; makrofaj koloni stimüle edici faktör, **OPG**; Osteoprotegerin; **RANK**; Nükleer faktör κ B reseptör aktivatörü, **RANKL**; RANK ligandı.)

Şekil 3. Kemığın çok hücreli temel birimi ve kemik döngüsü süreci (77).

Kemik yeniden modelleme döngüsünün aktivasyonu, kemik içinde gömülü osteosit aracılı mekanik yüklenme, sistemik veya parakrin faktörler tarafından belirlenen düzeyde lokal yapısal hasar ile başlatılır. Osteositler dendritik uzantılar aracılığıyla birbiriyle temas halinde olan, kemik içerisine gömülü hücrelerdir ve bu nedenle kemikte bir mekanoreseptör görevi olduğu düşünülmektedir. Bazal koşullar altında osteositler, $TGF\beta$ (transforme edici büyüme faktörü- β) salgılayarak osteoklastogenez ve sklerostin salgılayarak Wnt yolu ile aktive olan osteoblastik kemik oluşumunu inhibe eder. Artan yük ya da yerel mikro hasar, lokal $TGF\beta$ düzeylerinde düşme ve kemik lining (sınır) hücrelerinin aktivasyonu sonucu osteoklast progenitörlerinin aktivasyonuna yol açar (7).

Osteositler ve kemik sınır hücreleri, kemik rezorpsiyondan sorumlu olan olgun, çok çekirdekli osteoklastların oluşumu için gerekli olan iki sitokini (monosit / makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) ve nükleer faktör kB (NFkB) reseptör aktivatörü ligandı (RANKL) sentezler (77,78).

Osteoklastlar kemik yüzeyine yapışır, asit ve proteazları salgılayarak kemik matriksini demineralize ederek kapalı bir mikro ortam yaratırlar. 30-40 gün süren rezorpsiyon fazının ardından, reversal hücreler kemik yüzeyinden sindirilmemiş matriks parçalarını temizler, matriks yıkımı sonucu ortaya çıkan yerel parakrin sinyalleri osteoblastları aktive eder ve kemik yeniden yapım sürecini başlatır. Sonraki 150 gün boyunca olgun osteoblastlar rezorpsiyon boşluğunu doldurmak için yeni kemik matriksi (osteoid) salgılar ve mineralize eder. Onarım tamamlandığında, kemik oluşumu durur ve yüzey, kemik sınır hücreleri ile kaplı olan pasif durumuna döner.

Sürekli devam eden bu kemik yeniden şekillenme süreci, yetişkin iskeletinde eski ya da hasarlı kemiğin tamirini sağlamayı, mekanik stres değişikliklerine ve mineral homeostazisi için ortaya çıkan taleplere hızla cevap vermeyi amaçlar. Bununla birlikte, kemik bütünlüğünü korumak için kemik yıkımı ve oluşumu süreçlerinin sıkı bir şekilde düzenlenmesi gereklidir. Sistemik ve lokal faktörleri içeren bu süreçler üzerinde tartışmalar halen sürmektedir (77).

Yetişkinlerde, tiroid hormon eksikliği kemik döngüsünün azalması, döngü süresinin uzaması ve kırık riskinde iki-üç kat artış ile ilişkilidir. Buna karşılık, tirotoksikoz ise artmış kemik döngüsü ile ortaya çıkan osteoporoz ve kırık riski ile ilişkilidir (20).

2.4. Sklerostin

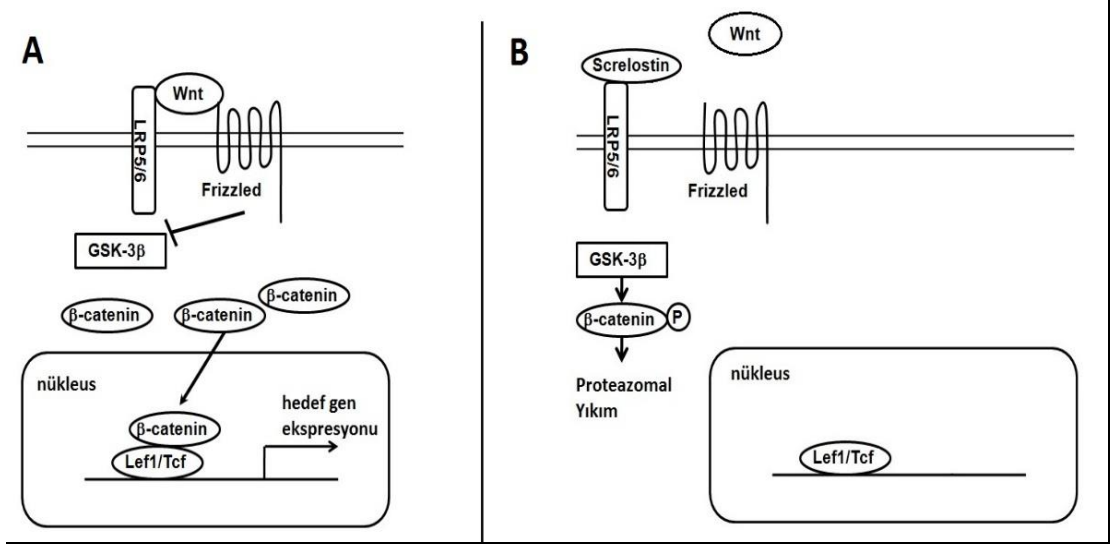
Sklerostin DAN gen ailesinin üyesi bir glikoproteindir. (79). Osteositlerin hem osteoklastlar hem de osteoblastlar üzerinde etkileri vardır. Osteositler osteoklastların proliferasyonu, farklılaşması, fonksiyonu ve sağ kalımı için zorunlu olan reseptör aktivatörü, nükleer faktör kappa-B ligandını (RANKL) sentezler (80,78) ve osteoblastlar tarafından kemik oluşturulmasını baskılayan sklerostinin ana kaynağıdır (81).

Osteositler farklılaşmalarının geç dönemlerinde, olgunlaşma sonrası ve çevrelerindeki kemik matriksinin mineralizasyonu başladıktan sonra sklerostin sentezler (8). Osteositler sklerostinin baskın kaynağıdır ancak mineralize matrikste

gömülü diğer hücre tipleri, örneğin kondrositler ve sementositlerin de sklerostin üretimi yaptığı tespit edilmiştir (16,82).

Yeni sentezlenmiş sklerostin daha sonra osteosit dendritik ağı aracılığıyla kemik yüzeyine taşınır ve burada osteoblast aktivitesini inhibe eder ve osteoblast apoptozunu uyarır. (81,16). Sklerostin RANKL sentezini upregüle etmekte ve bu şekilde osteoklastogenezi de uyarılmaktadır (83). Sklerostin, iki ekson ihtiva eden ve nispeten küçük bir gen olan SOST gen ürünüdür ve kromozom 17q12-Q21 üzerinde yer alır. SOST geni omurgalılar arasında yüksek oranda korunmuş bir gendir (9). Ayrıca, SOST geni bloklanmış farelerde sklerostozis hastalarına benzer şekilde yüksek kemik kütleli bir fenotip gelişmekte (15) iken SOST genini aşırı eksprese eden fareler osteopenik hale gelmiştir (16).

Sklerostin osteoblastlarda kanonik Wnt sinyal yolunu antagonize ederek bu hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması ve yaşam süresini inhibe eder ve böylece kemik oluşumunu azaltır (10,11,12). Salgılanan Wnt ligandları, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein 5 ya da 6 (LRP 5/6) reseptörü ve trans-membran Frizzled (Fz) reseptöründen oluşan bir ko-reseptör kompleksine bağlanır. Bağlanma sonucu, hücre içi β -katenin'in bozulması engellenir ve β -katenin sitoplazma içinde birikir. β -katenin çekirdeğe transloke olur ve T hücre transkripsiyon faktörü (TCF) ve lenfoid çoğaltıcı faktör-1 (LEF-1) transkripsiyon faktörleri ile etkileşim yoluyla hedef genlerin transkripsiyonunu başlatır (84).



A: Wnt ligandının LRP5 / 6 ve Fz reseptöründen oluşan bir ko-reseptör kompleksine bağlanması ile Wnt sinyal yolu başlatılır. Wnt sinyal, osteoblast proliferasyonu, farklılaşması ve hayatta kalmak için gereklidir ve bu nedenle, kemik oluşumunun ana uyarıcı yoludur. **B:** Sklerostin LRP5 / 6 reseptörüne bağlanarak LRP5 / 6-Fz ko-reseptör kompleksinin oluşumunu inhibe eder ve muhtemelen bir (bilinmeyen) ko-faktör yardımıyla Wnt sinyal yolunu antagonize eder.

Şekil 4. Sklerostin tarafından kanonik Wnt sinyal inhibisyonu mekanizması.

Sklerostin LRP5 / 6 reseptörüne bağlanarak (11) LRP5 / 6 ve Fz reseptörü arasındaki ko-reseptör kompleksinin oluşumunu devre dışı bırakır ve Wnt sinyal yolunu inhibe eder. Sklerostin bağlanması için henüz tespit edilememiş bir ko-faktörün gerekli olduğu düşünülmektedir (85). Son zamanlarda LRP4 'ün sklerostinin kemik oluşumu üzerindeki inhibitör fonksiyonu için bir mediyatör olduğu ileri sürülmüştür ve LRP4 mutasyonları olan hastalarda da sklerostozise yakından benzeyen bir fenotip tespit edilmiştir (86).

Sklerostinin kemik oluşumu üzerindeki negatif düzenleyici rolünün önemi, kraniyotübüler hiperostozis grubuna ait, iki sklerozan kemik displazisi olan, genetik olarak belirlenmiş sklerostin eksikliğinden kaynaklanan ve çok yüksek kemik kütlesi ile karakterize edilen sklerostozis ve Van Buchem hastalıklarının karakteristik fenotip özellikleri ile ortaya konmuştur (87).

Yapılan hayvan çalışmalarında mekanik yüklenme ile osteositlerde SOST ekspresyonunda ve sklerostin sentezinde azalma olduğu, mekanik yüklenme ortadan kaldırıldığı zaman ise ters yönde değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (13,14).

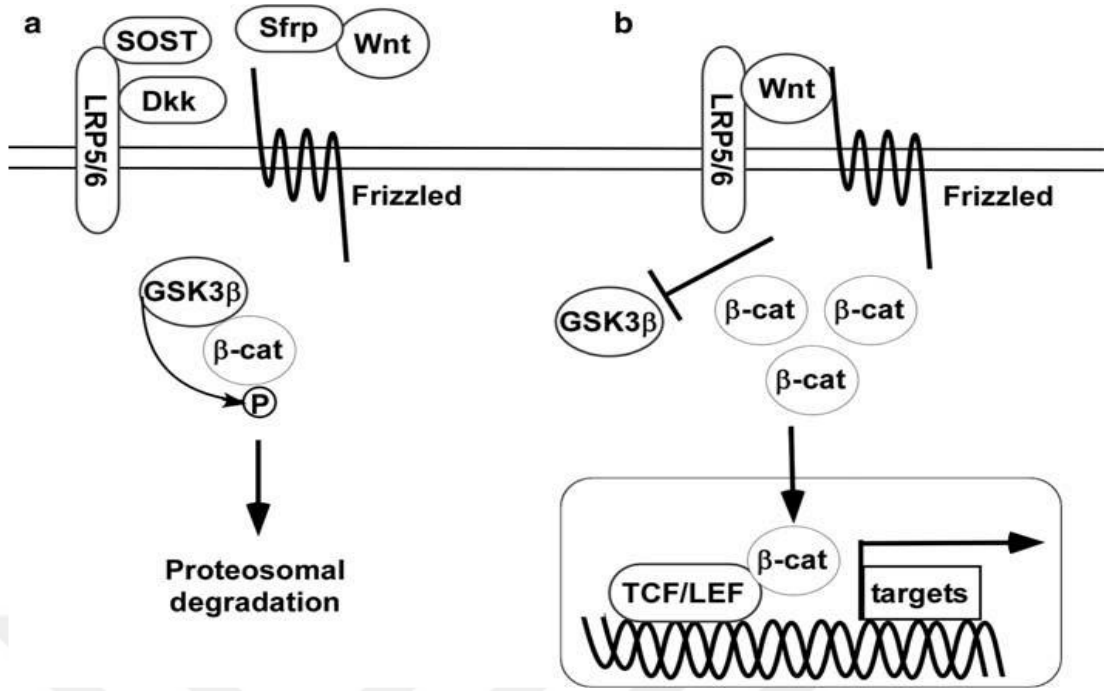
Hormonal faktörlerin de hem hayvanlar hem de insanlarda sklerostin sentezini etkilediği gösterilmiştir. Hayvanlarda, sürekli (88) veya aralıklı (89) PTH verilmesinin SOST geni ifadesini ve sklerostin sentezini downregüle ettiği, primer hiperparatiroidi olan hastalarda serum sklerostin düzeylerinin azaldığı ve paratiroidektomi sonrası arttığı gösterilmiştir (90). Postmenopozal kadınlarda östrojen idamesinin sklerostin artışını önlediği, testosteron idamesinin ise sklerostin artışını önlemediği bildirilmiştir (91).

Kemik kaybı ve kırık riskini artırarak, kemik üzerinde zararlı etkileri olduğu bilinmekte olan glukokortikoidler ve tiazolidinedionların in vitro ortamda osteositlerde SOST ifadesini upregüle ettiği gösterilmiştir (92,93).

Bu yol, hücre dışı sinyallerin hücre yüzeyi reseptörleri aracılığıyla hücre içine iletimini sağlayan bir grup proteinden oluşan bir sinyal transdüksiyon yoludur (94). Wnt sinyal yolu hücre büyümesi, farklılaşması, fonksiyonu ve ölümü gibi hücrelerin birçok özelliğinin düzenlenmesinde görev alan proteinlerden oluşmaktadır (95) Wnt genleri genellikle 350-400 aminoasit uzunluktaki glikoproteinleri kodlar (96). İnsan genomu da dahil olmak üzere, çoğu memeli genomu en az 12 adet Wnt alt ailesini içeren 19 Wnt geni içerir. Wnt proteinleri 40 kDa boyutunda ve çok sayıda korunmuş sistein içeren proteinlerdir (97).

Üç Wnt sinyal yolu karakterize edilmiştir: Kanonik Wnt yolu, kanonik olmayan planar hücre polaritesi yolu ve kanonik olmayan Wnt/kalsiyum yolu (84). Her üç sinyal yolu da protein yapıdaki Wnt ligandının Fz family reseptöre bağlanması ile aktive olarak hücre dışı sinyali hücre içine taşır. Kanonik Wnt yolu gen transkripsiyonunun düzenlenmesinde rol alır. Kanonik olmayan planar hücre polaritesi yolu hücrenin şeklinden sorumlu olan hücre iskeletini düzenler. Kanonik olmayan Wnt / kalsiyum yolu hücre içindeki kalsiyumu düzenler (98).

Glikoprotein yapısındaki Wnt proteinleri N-terminal hücre dışı sistein bakımından zengin Fz reseptör ailesine bağlanırlar. Ek olarak Wnt ve Fz arasındaki etkileşimin sağlanması için Wnt sinyaline aracılık eden birtakım ko-reseptörler de gereklidir. Örneğin kanonik Wnt sinyal yolu için düşük yoğunluklu lipoprotein ile ilişkili protein 5/6 (LRP5/6) gereklidir (98).



a: Wnts yokluğunda, β -katenin ağırlıklı olarak glikojen sentaz kinaz 3b (GSK3b) olmak üzere β -katenin yıkım kompleksitarafından fosforile edilir. Fosforile β -katenin ubiquitin ile konjuge olur ve ardından proteozonu tarafından parçalanır. Dickkopf (Dkk), sklerostin ve Fz-ilişkili protein (sFRP), salgılanan Wnt inhibitörleridir.

b: Wnt'ler hücre yüzeyinde üçlü bir kompleks içinde Fz ve LRP 5/6 'ya bağlandığında, GSK-3b inhibe olur ve β -katenin stabilize edilir. Daha sonra β -katenin çekirdekte birikir ve TCF/LEF-1 aracılı gen transkripsiyonunu etkinleştirir, RUNX-2 ve osteoprotegerin adlı hedef genlerin transkripsiyonunu aktive eder (84).

Şekil 5: Kanonik Wnt sinyal yolunun basitleştirilmiş görünümü (84).

2.5. Alkalen Fosfataz (ALP)

ALP (ortofosforik monoester fosfohidrolaz) karboksi terminalinde bulunan bir glikozil fosfatidil inozitol aracılığıyla hücre zarlarına tutunmuş olarak bulunan, glikoprotein yapıda bir enzimdir (99).

Serumda bulunan ALP kaynaklandığı dokuya bağlı olarak çeşitli izomerik biçimlerde bulunmaktadır. İnsanda ALP için karaciğer / kemik, bağırsak ve plasental olmak üzere en az 3 farklı genetik kod lokusu bulunur (100). Isı stabilitesi, karbamide duyarlılığı, elektroforetik mobilite özellikleri, hidrokarbon bileşimi ve immünokimyasal özgüllüğü gibi özelliklerini temel alan yöntemler, ALP izoenzimlerinin ayrı ayrı belirlenmesi için kullanılır. Özellikle, kemik izoenzimi (kALP) ısıya duyarlıdır ve kALP aktivitesi 10 dakika süreyle 56 ° C'de ısıtıldığında

tamamen inhibe olur, ısıtma sonrası aktivitesi başlangıçtaki düzeyin %20'sinin altına düşer (101). Serum ALP ölçüm tekniklerinin özgünlüğünü ve duyarlılığını arttırmak, kemik ve karaciğer enzimlerini ayırt etmek için, ısı inaktivasyonu, amino asitler ve üre ile inhibisyon, buğday tohumu lektin veya concanavallin-A ile presipitasyon ve agaroz jel elektroforez gibi teknikler geliştirilmiştir (102).

kALP kemik mineralizasyonunda önemli bir rol oynar. Çocuk ve ergenlerde serumdaki ölçülebilir ALP'ın yaklaşık % 80'i kemikten kaynaklanmakta ve kemik büyümesini yansıtmaktadır. Yetişkinlerde ise yaklaşık %50 oranında kemik kaynaklıdır, diğer kısmı ise büyük oranda karaciğer dokusu kaynaklıdır (103).

Alkalin fosfatazın iskelet izoformu, zara bağlı ve enzimatik etkinliği olan bir proteindir (103). Kemik kökenli alkalin fosfataz Lister Enstitüsü'nden Dr. Robert Robinson tarafından 1923 yılında keşfedilmiştir (104). ALP'nin substratı, kalsifikasyonu inhibe eden inorganik pirofosfattır (PPi) (105). kALP osteosentez sırasında fosfat esterlerinin hidrolizini katalize ederek kemik hücresi çevresinde bulunan organik bileşenlerin üzerine fosfat iyonu transferini sağlar. kALP aynı zamanda fosfat yüksekliği sürecine katılarak kemikteki hidroksiapatit kristalleri sentezine fosfat transferi yapar. kALP'nin katalitik aktivitesi fosfat konsantrasyonuna ve kemik yapımı parametrelerindeki histolojik değişikliklere bağlıdır (101). Dolaşımda bulunan kALP'nin biyolojik yarılanma ömrünün 1-2 gün olduğu bildirilmiştir (106).

2.6. Osteokalsin

Kemik Gla-proteini olarak da bilinen osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentezlenir ve kollajen dışı en bol bulunan kemik proteindir. Osteokalsinin yapısı türler arasında oldukça korunmuş 5-8 kDa ağırlığında bir polipeptiddir. Osteokalsin 11 kDa preproosteokalsin olarak sentezlenir. İnsanlarda osteokalsin geni kromozom 1'de (1q25-q31) bulunur ve transkripsiyonel seviyede 1,25-dihidroksi-vitamin D3 tarafından düzenlenir. Osteokalsinin posttranslasyonel γ -karboksilasyonu için K₁ vitamini esansiyeldir (107.). Osteokalsin içindeki üç γ -karboksigliutamat kalıntısı yüksek Ca⁺² iyon bağlama afinitesi ile osteokalsinin α -yapısını stabilize eder ve hidroksiapatite bağlanmayı sağlar (101).

Osteokalsinin, büyük çoğunluğu ekstrasellüler kemik matriksinde depolanır, serum osteokalsini ise total osteokalsinin hidroksiapatit tarafından absorbe edilmemiş kısmını temsil eder (107). Osteokalsin uzunca bir süredir osteoblastların spesifik bir ürünü olarak kabul edilmiştir. Ancak osteokalsin mineralize yüzeylerdeki hücrelerde sınırlı olmayıp megakaryosit, periferal kan plateletleri (108) ve kemik iliği adipozitlerinde (109) osteokalsinin haberci RNA'sının (mRNA) ve proteininin sentezlendiği bildirilmektedir. Yeni sentezlenen osteokalsinin intakt olarak seruma salındığı düşünülmektedir. Osteokalsin fragmanları, kemik rezorpsiyonu sırasında ve böbrek ile karaciğer metalloproteinazları tarafından kandan temizlenmeden önce, molekülün katabolizması sonucu ortaya çıkabilir. Serum osteokalsini kısa yarı ömürlüdür ve böbrek ile karaciğerde hidrolize edilir (107).

Osteokalsinin esas fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, Ducy ve arkadaşları (110) osteokalsini olmayan farelerde yüksek kemik kitleli ve fonksiyon kalitesi artmış kemiğe sahip fenotipin ortaya çıktığını ve osteokalsinin yokluğunda kemik rezorpsiyonunun bozulmaksızın kemik oluşumunun arttığını bildirmektedirler (110).

İnsanlarda osteokalsinin intakt molekül ve N-terminal mid-fragmanı fazla miktarda bulunan immünreaktif formlarıdır. Osteokalsinin intakt formunun mu yoksa fragmanının mı saptanacağını belirlemek klinik laboratuarlardaki test seçimi açısından bir problemidir (107).

Hipotiroidi, hipoparatiroidi ve miyelomatozlu hastalarda osteokalsin düzeyinin azaldığı bilinmektedir. Osteokalsin, akut lenfoblastik lösemi hastalarında sağlıklı çocuklara kıyasla iki kat azalır. Serum osteokalsin düzeylerinin artışı, primer hiperparatiroidi, hipertiroidi, Paget hastalığı, kronik böbrek hastalığı, postmenopozal osteoporozda görülür. Kan osteokalsin düzeyleri kemik yapımını yansıtmaktadır ancak kanda kısa yarılanma ömrünün olduğu (~10 dakika) ve böbrekler yoluyla hızlı atıldığı dikkate alınmalıdır (101).

2.7.Hidroksiprolin

Hidroksiprolin (HPR) ve hidroksilizin temelde kollajenöz proteinlere özgü aminoasitlerdir. Kemik, vücutta bulunan kollajenin birincil deposudur ancak hem

hidroksiprolin hem de hidroksilizin esas olarak tüm dokularda ve kollajenin bütün genetik tiplerinde mevcuttur (111).

Prolin-Hidroksiprolin dönüşüm reaksiyonu prolil-4-hidroksilaz ile katalize edilir. Bu demir içeren enzim endoplazmik retikulumun zarına bağlıdır. Prolil hidroksilaz bir ko-substrat olarak α -ketoglutarat (α -KG) kullanır ve bunu dekarboksile ederek süksinata dönüştürür. Hidroksilasyon işlemi sırasında prolil-4-hidroksilazın aktif kısmındaki demir (Fe^{2+}) elektronunu verir ve Fe^{3+} 'ye oksitlenir. Fe^{3+} 'ün Fe^{2+} 'ye indirgenmesi askorbik asit ile sağlanır. Hidroksil grubunun proline bağlanması, protein yapısında ve protein-protein etkileşimlerinde değişikliklere yol açar; kollajenin üçlü heliks yapısını stabilize eder ve ayrıca kollajenin hücre dışına taşınması için de gereklidir. (112). Ayrıca kollajen yıkılmasından sonra serbest kalan HPR'in protein sentezi için yeniden kullanılmadığı da bildirilmektedir (112,111). Kollajenin parçalanması ile açığa çıkan hidroksiprolin, renal filtrasyon sonrası büyük oranda geri emilir. Dolaşımda bulunan hidroksiprolin karaciğerde oksitlenerek üre ve karbondioksit dönüşür. Kollajen yıkımı ile üretilen hidroksiprolin içeren ürünlerin sadece yaklaşık % 10'u idrarla atılır (111).

İdrarda hidroksiprolin ölçümü kemik rezorpsiyonu ile ilgili en eski tetkiklerden biridir. Hem kollajen sentezi hem de doku yıkımı, üriner hidroksiprolin katkısında bulunur. Et gibi kollajen açısından zengin gıdaların alımı idrarla atılan hidroksiprolin düzeyini artırabilir. Doku özgülüğünün olmaması, kemik oluşumu ve yıkımını ayırtetmedeki yetersizliğine rağmen idrar hidroksiprolini, kemik döngüsünün en yaygın olarak kullanılan biyolojik belirteçlerin biri olmuştur (111).

Histomorfometri veya kalsiyum kinetiği kullanılarak, osteoporoz, Paget hastalığı, hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, hipotiroidizm hastalarında yapılmış çeşitli çalışmalarda, hidroksiprolinin idrarla atılımı, kemik erimesi ve Ca serbestleşmesi ile ilişkili bulunmuştur (111). Osteoporozlu kadın hastalarla yapılan bir çalışmada kemik rezorpsiyonunu önleyici tedaviden 3 ay öncesi ve 3 ay sonrasında idrarla atılan hidroksiprolin (mg HPR / g kreatinin) değerlendirilmiş, osteoporozlu kadınlarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve kemik rezorpsiyonunu önleyici tedavi ile düştüğü bildirilmiştir (113).

2.8. Deoksipiridinolin (DPD)

İki tip çapraz bağlantı tespit edilmiştir; DPD (deoksipiridinolin) ve PYD (piridinolin). Bu çapraz bağlantılar fibriller kollajenlerin hücre dışı olgunlaşması sırasında oluşur. Lizil oksidaz enzimi varlığında, kollajen molekülü yapısında bulunan lizin ve hidroksilizin aminoasitleri ϵ -amino grubunun deaminasyonu, kendi yapısı içinde 3-hidroksipiridin halkası ile çapraz bağlantılar oluşturur. İki hidroksilizin ve bir lizin kalıntısı arasındaki etkileşim, deoksipiridinolin oluşumuna yol açar. Piridinolin çapraz bağlantıları ise kollajen molekülünün üç hidroksilizin kalıntısı arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkar. Bu çapraz bağlantılar, kollajen yapısının stabil kalmasını sağlar. İnsan kemik dokusunda PYD : DPD oranı yaklaşık 3:4'tür. PYD ve DPD, hücre dışı matriks içine salgılanmış olan kollajenin posttranslasyonel modifikasyonu sırasında oluşur. Bu nedenle kollajen sentezi için yeniden kullanılmazlar (114).

Yüksek piridinolin konsantrasyonu kırıldaktaki tip II kollajende görülmektedir. Piridinolin aynı zamanda kemik dokusundaki kollajende de bulunmuştur. Ana DPD kaynağı kemik ve dentindir. Hem DPD hem de PYD, tendon ve aort dokusundaki kollajende bulunabilir ancak deride tespit edilmemiştir. (115).

Kemiğin temel organik bileşeni nisbeten yüksek metabolik hıza sahip kollajen matriks olduğu için, biyolojik sıvılarda PYD ve DPD'in ana kaynağının kemik olduğu kabul edilebilir. DPD ve PYD kollajen molekülünün olgunlaşması sırasında oluştuğu için kemik rezorpsiyonu ve tip I kollajen yıkımının spesifik belirteçleri olarak kabul edilebilir (116).

PYD ve DPD kemik kollajen matriksinin proteolitik yıkımı sırasında kan dolaşımına katılır. Düşük molekül ağırlıklı bileşikler olduklarından serbest (% 40) ya da peptid bağlı bir şekilde (% 60) idrarla atılırlar (117). Her iki cinsiyetin de idrar PYD ve DPD içeriğinin primer hiperparatiroidizm (yaklaşık 3 kat) hipertiroidi (yaklaşık 5 kat) ve Paget hastalığında (yaklaşık 12 kat) arttığı bildirilmiştir (101). Ayrıca osteoporoz, osteoartrit ve romatizmal artrit vakalarında da DPD atılımının önemli artışlar gösterdiği bildirilmiştir (118).

İdrarda piridin çapraz bağlantıları düzeylerinin belirlenmesinin birtakım potansiyel avantajları da vardır. Kemik döngüsü için piridin çapraz bağlarının yüksek özgülüğü vardır; DPD ve PYD idrarla atılımı öncesinde in vivo metabolik dönüşümü yoktur ve önceden herhangi bir diyet sınırlaması olmaksızın idrar düzeyleri ölçülebilir.

İdrar DPD, PYD içeriği HPLC analizi, ELISA, florometrik ve kemilüminesan yöntemlerle belirlenebilir. Özellikle ELISA, serbest DPD ve PYD formunu belirlenmesini sağlayan ve en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Bununla birlikte, sonuçlar diğer tanısal testlerle birlikte değerlendirilmelidir, çünkü tek başına idrarda DPD ve PYD içeriği normal ya da patolojik kemik durumunu karakterize etmez (119).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, 1 Mart 2014 ile 30 Nisan 2015 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'na başvuran, klinik olarak hipertiroidi tanısı almış 24 hasta (çalışma grubu) ve 24 gönüllü sağlıklı bireyde (kontrol grubu) serum sklerostin düzeyleri ve kemik metabolizması belirteçlerinin değerlendirilmesi planlandı. Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'nun, 11.02.2014 tarih ve 2013-138-31/12 sayılı kararı ile çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna dair onay alındı (Ek-1). Araştırma kapsamına alınan tüm bireyler araştırma hakkında bilgilendirilip ve 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' okutulup, sözlü ve yazılı onayları alındı (Ek-2).

Çalışmaya hasta grubu olarak, 24 yeni hipertiroidi tanısı almış, 20 – 45 yaş arasında olan, çalışmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunan, herhangi bir hormonal bozukluk, malabsorbsiyon, romatizmal hastalık, malignite, diabet, hipertansiyon, sigara-alkol kullanımı olmayan, önceden tiroid bezine ait bir ilaç tedavisi, radyoterapi veya cerrahi hikayesi olmayan erkekler ve menopoza girmemiş kadınlar, hipertiroidi teşhisi koyulup tedaviye başlanmadan önce kan ve idrarları alınarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak 20 - 45 yaş arası, sigara ve alkol kullanımı olmayan, bilinen herhangi bir hastalığı bulunmayan erkek ve menopoza girmemiş kadın bireyler alındı. Vücut kitle indeksi, ağırlık (kg) / boy uzunluğunun karesi (m^2) formülünden hesaplandı. Herhangi bir hormonal bozukluk, malabsorbsiyon, romatizmal hastalık, malignite, diabet, hipertansiyon, sigara-alkol kullanımı olan, önceden tiroid bezine ait bir ilaç tedavisi, radyoterapi veya cerrahi hikayesi olanlar ve menopoza girmiş kadınlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden serum sklerostin düzeyleri ve kemik metabolizması belirteçlerinin araştırılması için 12 saatlik açlık süresinin ardından; serum eldesi için pıhtı aktivatörü içeren jel seperatörlü tüpe 5 ml venöz kan örneği alındı. Jel seperatörlü tüpte pıhtılaşma oluşması için 30 dakika beklendi. Tüpte pıhtılaşma tamamlandıktan sonra örnekler, oda sıcaklığında 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum ve 24 saatlik idrar örnekleri çalışılana kadar Eppendorf tüplerinde $-80^{\circ}C$ 'de muhafaza edildi. Serum sklerostin, kemik alkalin fosfataz (kALP), osteokalsin ve idrar deoksipiridinolin (DPD) düzeyleri Enzym-Linked

Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı. 24 saatlik idrarda hidrokisprolin düzeyleri spektrofotometre cihazında Imanuel Bergman and Roy Loxley'in metodu ile çalışıldı (120). Rutin tetkikler kapsamında serum ve idrar kalsiyum, fosfor, kreatinin düzeyleri ile serum üre, glikoz, ALT, AST ALP, GGT düzeyleri otoanalizör cihazında (Beckman Coulter Olympus AU2700, Tokyo, Japonya), serum TSH, sT₃, sT₄ düzeyleri hormon analizör cihazında (Beckman Coulter Unicel DxI 600, USA) Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında çalışıldı.

Ölçümler sırasında kullanılan cihazlar:

1. Spektrofotometre (UV1601, UV-Visible Spectrophotometer: Shimadzu Corporation, Kyoto, Japonya)
2. Vorteks: ZX3 (Velp Scientifica, Milan, İtalya)
3. Mikroplak Okuyucu: ELX800G (BİO-TEC Instruments, Winooski, ABD)
4. Yıkama cihazı: ELX 50/8 (BİO-TEC Instruments, Winooski, ABD)
5. Plak çalkalayıcı: Easy Shaker EAS 2/4 (SLT Lab Instruments, Grödig, Avusturya)
6. Derin dondurucu: MDF U5411 (Sanyo, Osaba, Japonya)
7. Otomatik pipetler (Eppendorf, Hamburg, Almanya)
8. Santrifüj (Nüve, Brüksel, Belçika)
9. Dispensör (0.05-50 ml)
10. Pipet ve dispensör uçları
11. Eppendorf tüpleri
12. Balon joje (250 ml)
13. Mezur (250 ml)

3.1. Sklerostin Ölçümü

Sklerostin düzeyinin ölçümü, biyotin ile işaretli çift antikor solid faz sandviç prensibine dayanan Human Sklerostin ELISA kiti kullanılarak yapıldı (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China, katalog no: E3068Hu).

Kullanılan Sklerostin kitinin içeriği:

1. Sklerostin antikoru kaplanmış plak
2. Standart solüsyonu (64 ng/ml)
3. Standart dilüsyon tamponu
4. Streptavidin-HRP
5. Stop solüsyonu
6. Kromojen A solüsyonu
7. Kromojen B solüsyonu
8. Yıkama solüsyonu konsantresi
9. Biotinle işaretli anti SOST antikoru solüsyonu

Standartların hazırlanması: Standart dilüent tamponu ile standart solüsyonu çözülerek 32 ng/ml konsantrasyonundaki ilk stok solüsyon oluşturuldu. Daha sonra seri dilüsyonlar ile 16, 8, 4, 2, ng/ml konsantrasyonlarda 5 adet standart elde edildi. Kör olarak standart dilüent tampon kullanıldı.

Yıkama solüsyonu hazırlanması: Yıkama solüsyonu konsantresi distile su ile 1/30 oranında dilüe edilerek hazırlandı.

Tablo 2. Sklerostin çalışma prosedürü.

	Kör	Standart	Örnek
Standart	-----	50 µl	-----
Örnek	-----	-----	40 µl
Streptavidin-HRP	-----	50µl	50 µl
SOST Antikoru	100 µl	-----	10 µl
37°C'de 60 dakika inkübasyon Yıkama cihazında her bir kuyucuk için 350 µl yıkama solusyonu ile 5 kez yıkama			
Kromojen A solüsyonu	50 µl	50 µl	50 µl
Kromojen B solüsyonu	50 µl	50 µl	50 µl
37°C'de karanlıkta 10 dakika inkübasyon			
Stop solüsyonu	50 µl	50 µl	50 µl

ELISA okuyucu cihazda 450 nm'de absorbanlar ölçüldü. Sonuçlar kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı.

Sklerostin kiti için çalışma içi varyasyon katsayısı % CV <8, çalışmalar arası varyasyon katsayısı % CV <10'du.

3.2. Kemik Alkalen Fosfataz Ölçümü

kALP düzeyinin ölçümü biyotin ile işaretli çift antikor solid faz sandviç prensibine dayanan Human bone alkaline phosphatase ELISA kiti kullanılarak yapıldı (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China, katalog no: E1493Hu).

Kullanılan kALP kitinin içeriği:

1. kALP antikor kaplanmış plak
2. Standart solüsyonu (480 IU/L)
3. Standart dilüsyon tamponu
4. Streptavidin-HRP
5. Stop solüsyonu
6. Kromojen A solüsyonu
7. Kromojen B solüsyonu
8. Yıkama solüsyonu konsantresi
9. Biyotinle işaretli anti kALP antikor solüsyonu

Standartların hazırlanması: Standart dilüent tamponu ile standart solüsyonu çözülerek 480 IU/L konsantrasyonundaki ilk stok solüsyon oluşturuldu. Daha sonra seri dilüsyonlar ile 240, 120, 60, 30, 15 IU/L konsantrasyonlarda 5 adet standart elde edildi. Kör olarak standart dilüent tampon kullanıldı.

Yıkama solüsyonu hazırlanması: Yıkama solüsyonu konsantresi distile su ile 1/30 oranında dilüe edilerek hazırlandı.

Tablo 3. kALP çalışma prosedürü.

	Kör	Standart	Örnek
Standart	-----	50 µl	-----
Örnek	-----	-----	40 µl
Streptavidin-HRP	-----	50µl	50 µl
kALP Antikoru	100 µl	-----	10 µl
37°C'de 60 dakika inkübasyon Yıkama cihazında her bir kuyucuk için 350 µl yıkama solusyonu ile 5 kez yıkama			
Kromojen A solüsyonu	50 µl	50 µl	50 µl
Kromojen B solüsyonu	50 µl	50 µl	50 µl
37°C'de karanlıkta 10 dakika inkübasyon			
Stop solüsyonu	50 µl	50 µl	50 µl

ELISA okuyucu cihazda 450 nm'de absorbanlar alındı. Sonuçlar kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. kALP kiti için çalışma içi varyasyon katsayısı % CV <8, çalışmalar arası varyasyon katsayısı % CV <10'du.

3.3. Deokspiridinolin Ölçümü

DPD düzeyinin ölçümü biyotin ile işaretli çift antikor solid faz sandviç prensibine dayanan Human Deoxyypyridinoline crosslinks (DPD) ELISA kiti kullanılarak yapıldı (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China, katalog no: E1455Hu).

Kullanılan DPD kitinin içeriği:

1. DPD antikoru kaplanmış plak
2. Standart solüsyonu (240 nMol/L)
3. Standart dilusyon tamponu
4. Streptavidin-HRP
5. Stop solüsyonu
6. Kromojen A solüsyonu
7. Kromojen B solüsyonu

8. Yıkama solüsyonu konsantresi
9. Biotinle işaretli anti DPD antikoru solüsyonu

Standartların hazırlanması: Standart dilüent tamponu ile standart solüsyonu çözülerek 240 nMol/L konsantrasyonundaki ilk stok solüsyon oluşturuldu. Daha sonra seri dilüsyonlar ile 120, 60, 30, 15, 7.5 nMol/L konsantrasyonlarda 5 adet standart elde edildi. Kör olarak standart dilüent tampon kullanıldı.

Yıkama solüsyonu hazırlanması: Yıkama solüsyonu konsantresi distile su ile 1/30 oranında dilüe edilerek hazırlandı.

Tablo 4. DPD çalışma prosedürü.

	Kör	Standart	Örnek
Standart	-----	50 µl	-----
Örnek	-----	-----	40 µl
Streptavidin-HRP	-----	50µl	50 µl
DPD Antikoru	100 µl	-----	10 µl
37°C'de 60 dakika inkübasyon Yıkama cihazında her bir kuyucuk için 350 µl yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkama			
Kromojen A solüsyonu	50 µl	50 µl	50 µl
Kromojen B solüsyonu	50 µl	50 µl	50 µl
37°C'de karanlıkta 10 dakika inkübasyon			
Stop solüsyonu	50 µl	50 µl	50 µl

ELISA okuyucu cihazda 450 nm'de absorbanlar alındı. Sonuçlar kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. 24 saatlik idrar örneklerinde nMol/L olarak hesaplanan DPD değerleri idrar volümleri (Litre) ile çarpıldı. Daha sonra kreatinine (gr/gün kreatinin) bölünerek sonuçlar (nMol/gr kreatinin/gün) elde edildi. DPD kiti için çalışma içi varyasyon katsayısı % CV <8, çalışmalar arası varyasyon katsayısı % CV <10'du.

3.4. Osteokalsin Ölçümü

Osteokalsin düzeyinin ölçümü, insan kaynaklı intakt osteokalsinin belirli bir epitopuna karşı geliştirilmiş monoklonal antikor kullanılan solid faz Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay prensibine dayanan Human Osteocalcin ELİSA kiti kullanılarak yapıldı (Invitrogen, Life Technologies, USA, katalog no: KAQ1381).

Kullanılan Osteokalsin kitinin içeriği:

1. Osteokalsin antikor kaplanmış plak
2. Standart 0 ng/ml insan serumu, proteaz inhibitörleri ve benzamidin;liyoofilize.
3. Standart N:1-5 (1.56, 4.1, 12.7, 31.5, 75 ng/ml) insan serumu, proteaz inhibitörleri ve benzamidin;liyoofilize.
4. Kontrol 1 ve 2 insan serumu, proteaz inhibitörleri ve benzamidin ve timol; liyoofilize.
5. Anti-OST-HRP Konjugat, stabilize edici tampon içinde (50x)
6. Konjugat tampon. Tris – HCl tampon sığır serum albümini, sığır kazeini, EDTA, gentamisin ve timol içinde.
7. Yıkama solüsyonu konsantresi (200x)
8. Kromojen, Tetrametilbenzidin
9. Stop solüsyonu

Standartların hazırlanması: Liyoofilize standartlar 1 ml distile su ile çözülerek hazırlandı.

Kontrollerin hazırlanması: Liyoofilize kontroller 1 ml distile su ile çözülerek hazırlandı.

Anti-OST-HRP konjugat hazırlanması: 40 ml konsantre anti OST-HRP Konjugat 2 ml konjugat tampona eklenerek hazırlandı.

Yıkama solüsyonu hazırlanması: Yıkama solüsyonu konsantresi distile su ile 1/200 oranında dilüe edilerek hazırlandı.

Tablo 5. Osteokalsin çalışma prosedürü.

	Kör	Standart	Kontrol	Örnek
Standart	-----	25 µl	-----	-----
Kontrol	-----	-----	25 µl	-----
Örnek	-----	-----	-----	25 µl
Anti-OST-HRP	-----	100 µl	100µl	100 µl
Oda sıcaklığında 120 dakika inkübasyon				
Yıkama cihazında her bir kuyucuk için 400 µl yıkama solusyonu ile 3 kez yıkama				
Kromojen Solüsyon	100 µl	100 µl	100 µl	100 µl
Oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dakika inkübasyon				
Stop solüsyonu	100 µl	100 µl	100 µl	100 µl

ELISA okuyucu cihazda 450 nm’de absorbanlar alındı. Sonuçlar kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Osteokalsin kiti için çalışma içi varyasyon katsayısı % CV = 4.7 çalışmalar arası varyasyon katsayısı % CV = 3.5’ di.

3.5. Hidroksiprolin Ölçümü

Spektrofotometre cihazında kolorimetrik yöntemle çalışılmıştır Testin prensibi hidroksiprolinin kloramin T ile pirol bileşiğine oksidasyonu ve pirolün p dimetilaminobenzaldehit ile renkli bileşik oluşturması esasına dayanır (120).

Ölçümde kullanılan solüsyonlar:

1. Oksidan solüsyon
2. Ehrlich’s solüsyonu
3. Hidroksiprolin standart solüsyonu

1. Oksidan Solüsyonu Hazırlanması:

1a: %7 (w/v) Kloramin T (Merk) solüsyonu.

1b: Asetat sitrat tamponu (PH:6,0): 57 gr Asetat (3H₂O), 37,5 gr Trisodyum sitrat (2 H₂O) (Riedel), 5.5 gr Sitrik asit(1 H₂O) (Merk), 385 ml %70 izopropanol (Riedel) 1 Litreye tamamlandı.

1 volüm (1a) + 4 volüm (1b) karıştırılarak oksidan solüsyon hazırlandı.

2.Ehrlich’s solüsyonu hazırlanması:

2a: 2 g Paradimetilaminobenzaldehit (Merk) 3 ml % 60 'lık perklorik asit (Merk). içinde çözüldü.

2b: %70'lik izopropanol.

3 volüm (2a) + 13 volüm (2b) karıştırılarak Ehrlich's solüsyonu hazırlandı.

Hidroksiprolin standart solüsyonları: 2.5, 5, 10, 30 µg/ml konsantrasyonlarında 0,001 M HCl solüsyonu ile hazırlandı.

Tablo 6. Hidroksiprolin çalışma prosedürü.

	Kör	Standart	Örnek
Standart	---	50 µl	
Örnek	---		50 µl
%70 izopropanol	100 µl	100 µl	100 µl
Oksidan Solüsyon	50 µl	50 µl	50 µl
Karıştırıldı. Oda sıcaklığında 4 dakika beklendi.			
Ehrlich's solüsyonu	650 µl	650 µl	650 µl
Karıştırıldı. 25 dk 60 °C su banyosunda ısıtıldı. Daha sonra su altında soğutuldu. Son hacim %70 izopropanol ile 2500 µl'ye tamamlandı			

Spektrofotometrede 558 nm'de absorbanlar alındı. Sonuçlar kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak hesaplandı. İdrar örneklerinde µg/mL olarak hesaplanan OH prolin değerleri 24 saatlik idrar volümü (Litre) ile çarpıldı (µg/gün). Daha sonra kreatinine (gr/gün kreatinin) bölünerek sonuçlar (mg/gr kreatinin/gün) olarak hesaplandı. Hidroksiprolin ölçümü çalışma içi varyasyon katsayısı % CV=5.4 olarak bulundu.

3.6. KMY Ölçümü

BEÜ Tıp fakültesinde "Hologic QDR4500W , Hologic Inc., Bedford, Massachusetts, USA" cihazında Lomber vertebra ve femur boynu kemik yoğunluğu ölçüldü.

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Yates düzeltilmeli ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Hastanemiz İç Hastalıkları Servisinde yatan 37.50 ± 10.07 yaş aralığında 15 erkek, 9 kadın toplam 24 hipertiroidili hasta ve 37.16 ± 10.07 yaş aralığında 11 erkek, 13 kadın toplam 24 normal birey çalışmaya dahil edildi. Hipertiroidili hastaların yeni tanı koyulduğunda alınan kanları incelemeye alındı. Yaş ($P=0.909$) ve cinsiyet ($p=0.384$) bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

İstatistiksel olarak normal dağılım gösteren serum Ca, P, üre, kreatinin, ALP, glukoz düzeylerine ait ortalama değer \pm standart sapma değerleri tablo 7' de verilmiştir.

Tablo 7. Hipertiroidili grup ve normal grubun serum Ca, P, üre, kreatinin, ALP, glukoz düzeyleri.

	Hipertiroidili grup n=24	Kontrol grubu n=24	p değeri
Yaş	37.50 ± 10.07	37.16 ± 10.07	$p=0.909$
K/E	15/9	11/13	$p=0.384$
Serum Ca (mg/dl)	9.93 ± 0.43	9.69 ± 0.49	$p=0.078$
Serum P (mg/dl)	3.58 ± 0.53	3.53 ± 0.42	$p=0.745$
Serum üre (mg/dl)	29.12 ± 9.86	26.79 ± 6.98	$p=0.349$
Serum kreatinin (mg/dl)	0.72 ± 0.17	0.82 ± 0.17	$p=0.057$
Serum ALP (IU/L)	88.70 ± 37.61	66.41 ± 19.03	$p=0.014^*$
Serum glukoz (mg/dl)	96.08 ± 7.81	100.04 ± 14.57	$p=0.247$
Ortalama \pm standart sapma			

*Kontrol grubundan farklılık

Hipertiroidili grup ve kontrol grubunun serum Ca ($p=0.078$), serum P ($p=0.745$), serum üre ($p=0.349$), serum kreatinin ($p=0.057$), serum glukoz ($p=0.247$) seviyeleri arasında anlamlı farklılık yoktu ancak serum total ALP düzeyleri hipertiroidili grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0.014$).

VKİ ve istatistiksel olarak normal dağılım göstermeyen serum TSH, serum sT_3 , serum sT_4 , serum ALT, serum AST, serum GGT, serum sklerostin, serum kALP, serum osteokalsin, idrar mg kreatinin/gün, idrar mg Ca/g kreatinin/gün, idrar mg P/g kreatinin/gün, idrar nMol DPD/g kreatinin/gün, idrar mg hidrokspirolin/g

kreatinin/gün düzeylerinin ortanca ve minimum, maksimum değerleri Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Hipertiroidili grup ve normal grubun serum kemik metabolizması belirteçleri, serum sklerostin düzeyleri ve 24 saatlik idrar Ca, P, DPD, hidroksiprolin atılımlarının kreatin atılımına oranları.

	Hipertiroidili grup (n=24)	Kontrol (n=24)	p değeri
VKİ	23.95 (17.10-32)	25.40 (20.80-35.80)	p=0.065
Serum TSH (μIU/ml)	0.02 (0.01-0.46)	1.50 (0.45-3.85)	p<0.001*
Serum sT ₃ (pg/ml)	8.57 (2.91-27.21)	2.77 (1.17-3.79)	p<0.001*
Serum sT ₄ (ng/dl)	2.71 (0.97-5.89)	0.91 (0.68-1.86)	p<0.001*
Serum ALT (IU/L)	24.50 (9-37)	13.5 (5-53)	p=0.033*
Serum AST (IU/L)	21.50 (12-31)	18.5 (12-46)	p=0.311
Serum GGT (IU/L)	27.5 (11-68)	22.0 (9-66)	p=0.577
Serum sklerostin (ng/ml)	5.97 (2.59-34.74)	7.00 (2-32)	p=0.452
Serum kALP (IU/L)	90.14 (34.45-240)	90.95 (34.65-240)	p=0.470
Serum osteokalsin (ng/ml)	10.08 (0.54-56.62)	3.40 (0.17-12.98)	p<0.001*
İdrar mg kreatinin/gün	1032 (617-2577)	1495 (434-3397)	P=0.004*
İdrar mg Ca/g kreatinin/gün	117.13 (21.45-408.54)	97.85 (16.79-217.74)	p=0.523
İdrar mg P/g kreatinin/gün	569.86 (373.75-1198.29)	484.19 (211.39-885.66)	p=0.009*
İdrar nMol DPD/g kreatinin/gün	71.98 (29.18-158.38)	49.16 (20.25-123.22)	p=0.08
İdrar mg hidroksiprolin/g kreatinin/gün	18.11 (8.04-33.76)	14.52 (6.03-89.04)	p=0.322
ortanca (min-mak.)			

*Kontrol grubundan farklılık

Hipertiroidi ve kontrol grubunda VKİ (p=0.065), serum sklerostin (p=0.452), serum kALP (p=0.470), serum AST (p=0.311), serum GGT (p=0.577), idrar mg Ca/g kreatinin/gün (p=0.523), idrar nMol DPD/g kreatinin/gün (p=0.08), idrar mg hidroksiprolin/g kreatinin/gün (p=0.322) düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Hipertiroidi grubunda serum TSH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük (p<0.001) buna karşılık serum sT₃(p<0.001), serum sT₄(p<0.001), serum osteokalsin düzeyleri (p<0.001), serum ALT düzeyleri (p=0.033) ve idrar mg P/g kreatinin/gün atılımı (P=0.009) anlamlı yüksek bulunmuştur.

Hipertiroidili grupta referans değerlere göre, KMY ölçülen 11 hastanın 2 tanesi normal, 8 tanesi osteopenik, 1 tanesi osteoporotik tespit edilmiştir.

Tablo 9. Hipertiroidili grubun lomber bölge ve femur boynu kemik dansitometresi T skorlarına göre % dağılımı.

	Hipertiroidili grup (n=11)	%
Normal	2	18.2
Patolojik	9 (8 hasta osteopenik, 1 hasta osteoporotik)	81.8
Total	11	

T skoru referans değerleri (-1) - (-2.5) arası osteopeni, < (-2.5) osteoporoz

Kırksekiz bireyde değişkenler arasında yapılan Pearson ve Spearman korelasyon analizinde serum sklerostin ile serum kALP arasında ($r= 0.805$, $p<0.001$) ve idrar nMol DPD/g kreatinin/gün ile idrar mg hidroksiprolin/g kreatinin/gün arasında pozitif korelasyon ($r=0.911$, $p<0.001$) tespit edilmiştir. Serum TSH, serum osteokalsin arasında negatif korelasyon ($r=-0.474$, $p<0.05$), serum sT_3 ve sT_4 ile osteokalsin arasında pozitif korelasyon sırasıyla ($r=0.580$, $p<0.001$), ($r=0.603$, $p<0.001$) tespit edildi. Serum serum sklerostin ile serum osteokalsin, TSH, sT_3 , sT_4 , idrar DPD, idrar hidroksiprolin arasında anlamlı korelasyon tespit edilememiştir [(Tablo 10), (Şekil 6-10)].

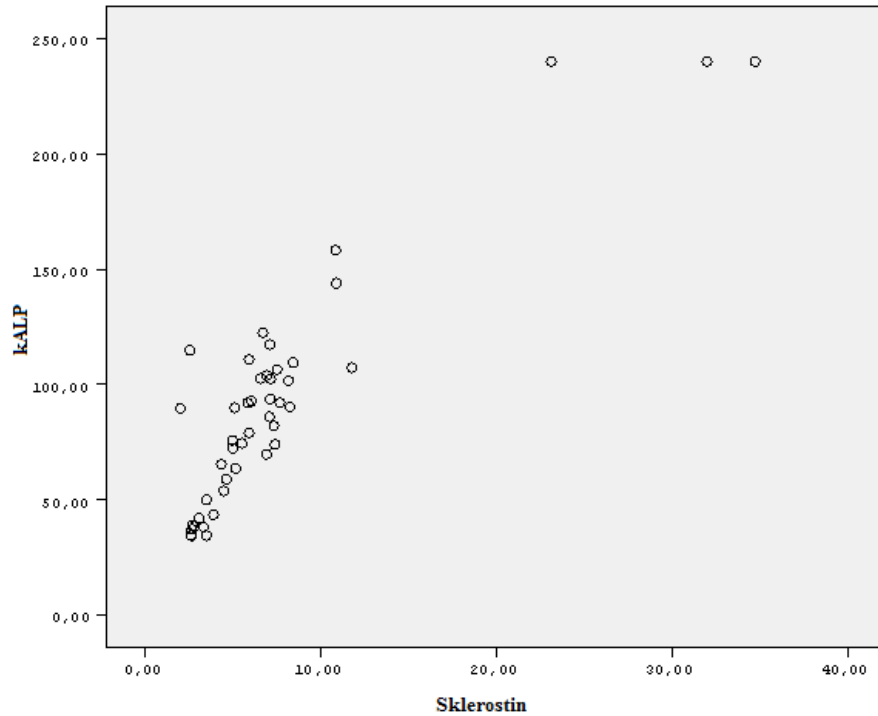
Erkeklerin sklerostin düzeyleri, hipertiroidili grup [5.91 (2.59 – 23.12)] ve kontrol grubu [5.15 (2.00 – 32.00)] kıyaslandığında ve yine kadınların sklerostin düzeyleri hipertiroidili grup [6.57 (2.63 – 34.74)] ve kontrol grubu [7.32 (3.07 – 32.00)] kıyaslandığında farklılık göstermemiştir ($p=0.973$, $p=0.237$).

Tablo 10. Sklerostin, tiroid hormonları, kemik metabolizması belirteçleri arasındaki korelasyon analizi (n = 48).

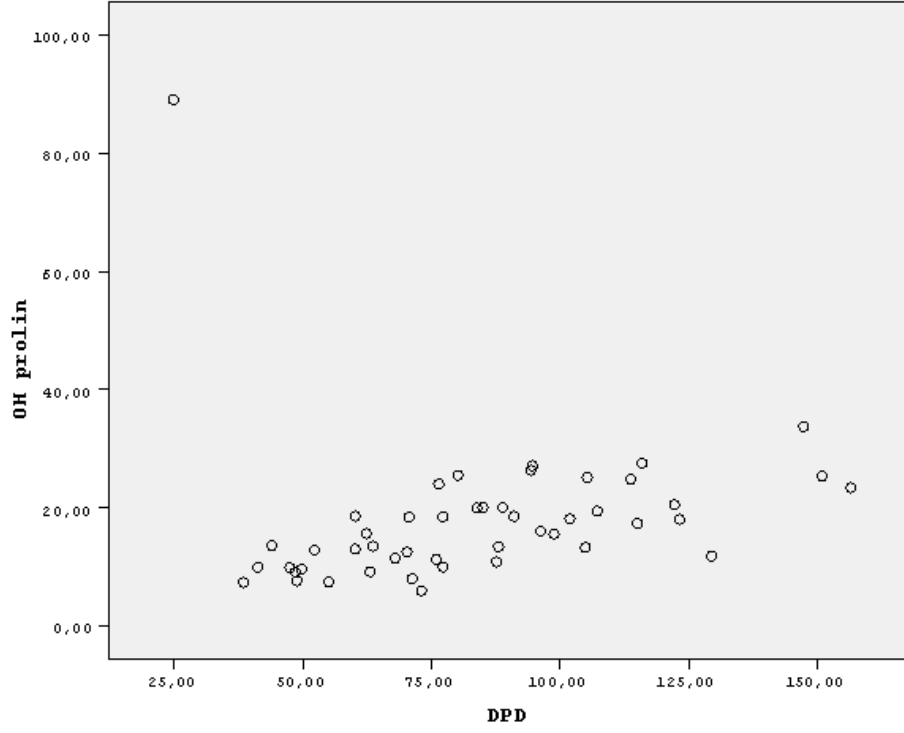
	r	p
Serum sklerostin-serum kALP	0.805	<0.001
Serum sklerostin-serum osteokalsin	-0.143	>0.05
Serum sklerostin- idrar nMol DPD/g kreatinin/gün	0.270	>0.05
Serum sklerostin- idrar mg hidroksiprolin/g kreatinin/gün	0.208	>0.05
Serum TSH- serum sklerostin	0,124	>0.05
Serum sT ₃ - serum sklerostin	-0,003	>0.05
Serum sT ₄ - serum sklerostin	0,047	>0.05
Serum TSH- serum osteokalsin	-0.474	<0.05
Serum sT ₃ - serum osteokalsin	0.580	<0.001
Serum sT ₄ - serum osteokalsin	0.603	<0.001
İdrar nMol DPD/g kreatinin/gün -İdrar mg hidroksiprolin/g kreatinin/gün	0.911	<0.001

İstatistiksel önemlilik $P < 0.05$

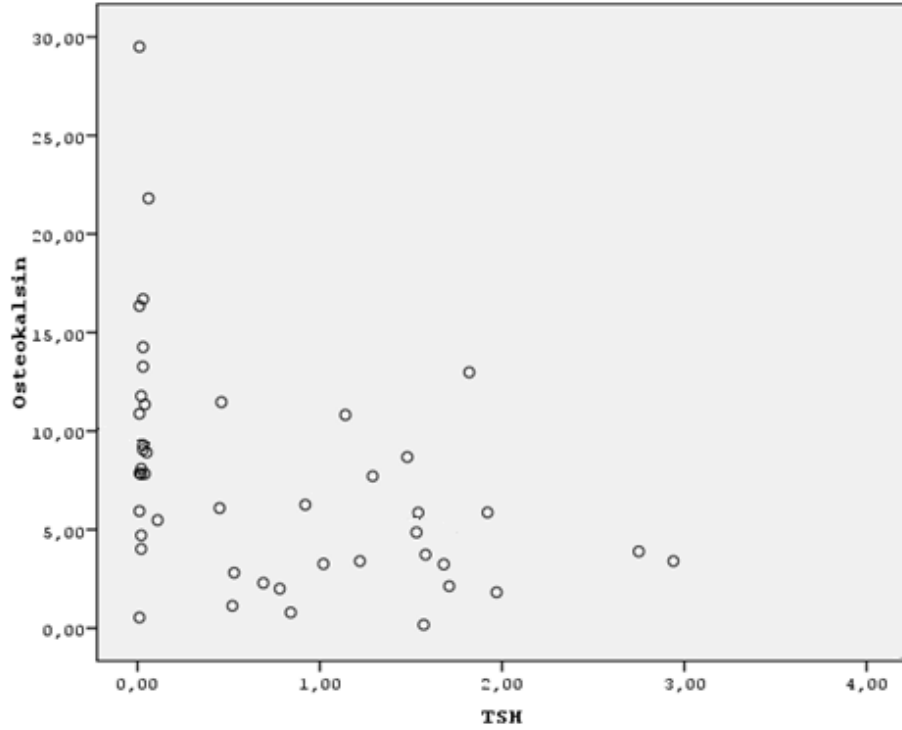
Şekil 6. Serum sklerostin ve kALP arasındaki korelasyon grafiği.



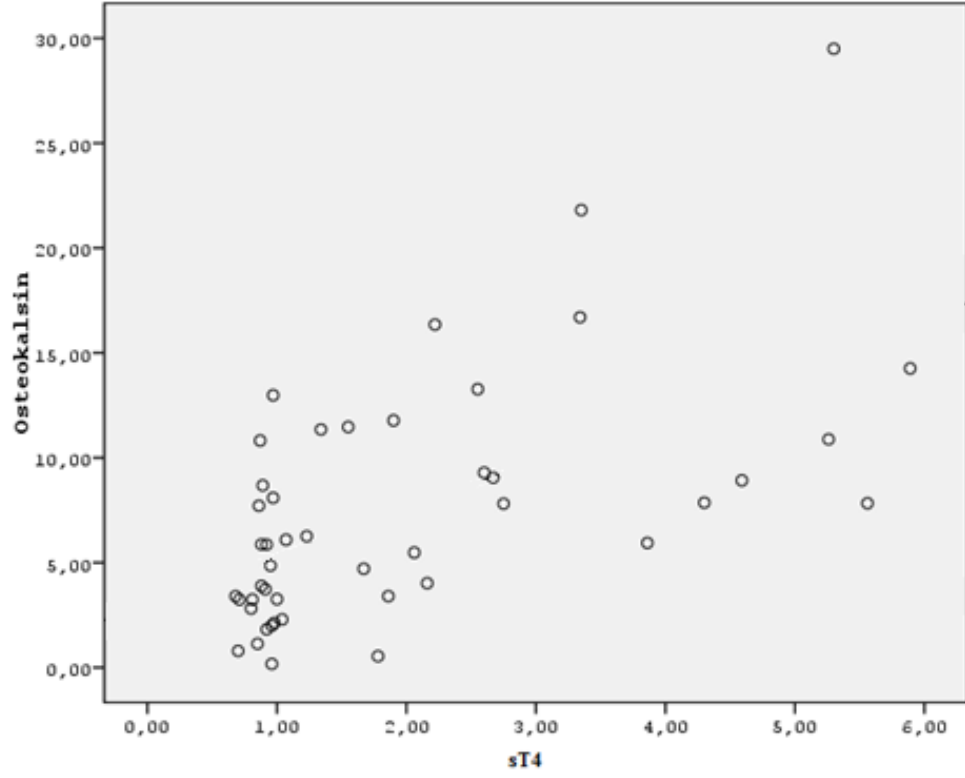
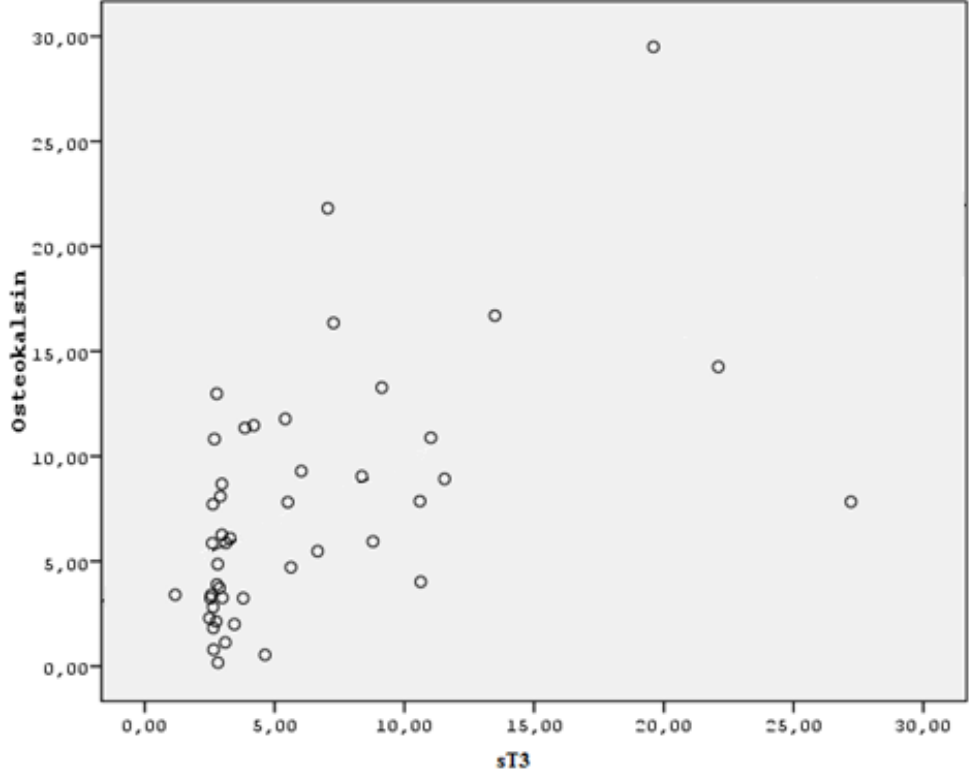
Şekil 7. 24 saatlik idrarda DPD ve hidroksiprolin atılımları arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 8. Serum TSH ile Osteokalsin arasındaki korelasyon grafiği.



Şekil 9. Serum sT₃ ile osteokalsin arasındaki korelasyon grafiği.



Şekil 10. Serum sT₄ ile osteokalsin arasındaki korelasyon grafiği.

5. TARTIŞMA

Tiroid hormonları iskelet gelişiminin önemli bir düzenleyicisidir. Fetal hayatta kemiğin yapımında, çocukluk çağında kemiğin modellenmesi ve erişkin hayatta yeniden modellenme döngüsünde esas hormonlardır. Hem kemik yapımı hem de rezorbsiyonunu stimüle eder ve mineralize olmuş kemikte incelmeye neden olurlar (63). Literatürde tiroid hormonlarının Wnt / β katenin sinyal yolu üzerindeki ve bu yolla kemik gelişimindeki etkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (4, 6, 5).

Sklerostin, osteositlerden sentezlenen Wnt sinyal yolu inhibisyonu ile kemik yapımını inhibe eden (14, 81) ve eksikliğinde sklerostozis görülen bir glikoproteindir (86).

Çalışmamızda kemik mineral yoğunluğunun azaldığı, kemik kırık riskinin arttığı bildirilen hipertiroidi hastalarında (2) yeni tanı almış olanlarda ve tedavilerine başlanmadan önce, sklerostinin serum düzeyleri ve kemik metabolizması belirteçlerinin serum veya idrar düzeyleri çalışılmış, sklerostin ile tiroid hormonları ve kemik metabolizması belirteçleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Literatürde kemik dokusunda sklerostin sentezini, sinyal mekanizmasını, sklerostinle ilişkili klinik bulguları inceleyen araştırmalar bulunmaktadır.

Winkler D.G. ve ark., (16) osteoblast kültürleri ve iskeletin osteoklastlar hariç mineralize bölgelerinde sklerostin ekspresyonunu incelemişler, aşırı sklerostin eksprese eden transjenik farelerde osteoblast aktivitesinde ve kemik oluşumunda önemli azalma olduğunu, bunun sonucunda kemik kitlesi ve kemik kuvvetinin azaldığını ve osteositlerden derive olan bu negatif sinyalin modülasyonunun kemik kaybı ile ilişkili hastalıkların tedavisi için önemli olabileceğini bildirmişlerdir. Sklerostinin kemik morfogenetik proteine (BMP) bağlanması kemik oluşumunun kontrolü için önemlidir. Sklerostinin BMP'lere bağlanması, BMP'lerin reseptörlerine bağlanmasına engel olarak BMP aktivitesini inhibe eder veya BMP, antagonisti ile birleşir. Sklerostini diğer BMP antagonistlerinden ayıran özellik, özellikle spesifik olarak osteositlerden eksprese olması ve osteogenezle kuvvetli ilişkisidir. Osteositler sensör olarak tanımlanırlar, çevresel ve mekanik stimulus aldıkları zaman osteoklast ve osteoblastları etkilerler. Araştırmacılar *in vitro* çalışmalarında osteoblast farklılaşmasının sklerostin varlığına duyarlı olduğunu, kemik yeniden yapılanmasının regülasyonunda osteosite bağlı olan mekanizmada sklerostinin yer aldığını bildirmektedirler (16).

Van Bezoujen ve ark., sklerostozisi çalışmak üzere insan ve fare osteositlerinde SOST mesenger RNA ekspresyonunu ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) tekniği ile çalışmışlar ve BMP ile stimüle edilmiş hücre kültürlerinde çeşitli konsantrasyonlarda sklerostin ilave ederek etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmaya göre sklerostinin osteositlerde bulunduğunu ve kemik oluşumunu, bilinen BMP antagonistlerinden farklı bir mekanizma ile inhibe ettiğini bildirmişlerdir. İki farklı mekanizmadan 1. yolda, sklerostin BMP'yi uyarıcı bir kofaktör varlığında BMP antagonisti olarak davranabilir ve bu kofaktör sklerostin için gereklidir. Bu yolda sklerostin ve kofaktör BMP'ye bağlanarak BMP'nin reseptörüne bağlanmasına engel olur. İkinci yolda ALP aktivitesini stimüle eden BMP'yi indükleyici bir faktörü bağlayarak BMP'nin etkisini önler. Her iki yolda da bağlanan bu faktörlerin osteoblastlarda ALP aktivitesini arttırması engellenmiş olur. Osteositlerden salgılanan sklerostin, salgılandığı bölgeden kemik yüzeyine çıkar ve osteoblast farklılaşmasını ve fonksiyonunu inhibe eder. Bu gözlemler sonucu bazı küçük moleküller ve insan antikolarıyla sklerostinin inhibe edilmesinin osteoporoz tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir (81).

Van benzoujen ve ark., çalışmalarında farelerin baldır kaslarına BMP-7 enjekte etmişler, 14 gün sonra çekilen radyografide kaslarda kemikleşme olduğunu göstermişlerdir. Sadece sklerostin verilen farelerde ve BMP-7 ile birlikte sklerostin verilen farelerin her iki grubunda da kemikleşme oluşmamıştır. Çalışmalarının devamında fare mezenşimal, rat ve insan osteosarkom hücre kültürlerinin gen ekspresyonunu mikroarray ile analiz etmişlerdir. Osteoblastik hücrelerde BMP ve sklerostin uygulanmasından sonra BMP verilenlerde upregülasyon (2068 genden 1535'i etkilenmiştir), sklerostin verilenlerde downregülasyon, (1828 genden 1492'si etkilenmiştir) BMP ve sklerostin birlikte verilenlerde ise yalnız 408 gen etkilenmiştir. Daha sonra yaptıkları gen ontoloji çalışmasında, sklerostinin osteoblastlarda BMP varlığında Wnt1, Wnt3, Wnt3a sinyallemesini antagonize ettiğini tespit etmişlerdir. Sklerostinin BMP ile indüklenmiş kemik oluşumunu inhibe ettiğini, bu etkinin direkt BMP sinyallemesi ile olmadığını, BMP varlığında Wnt sinyal yolunu inhibe ederek BMP ile stimüle olan kALP aktivitesini inhibe ettiğini saptamışlardır ayrıca, sklerostinin Wnt inhibisyonunu LRP5 ve LRP6'ya bağlanarak yaptığını bunun için ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir (10).

Poole ve ark., sklerostinin osteoblastları nasıl inhibe ettiğini çalışmışlardır. Bu çalışmaya göre bir osteonda primer mineralizasyon olduktan sonra sklerostinin salgılandığını düşünmektedirler. Ondört strok hastasından 10 hafta sonra iliak biyopsi almışlar. Biyopsiden önce 30-50 gün arasında 5 hastaya Zoledronic asit diğer hastalara plasebo infüzyon, ayrıca tüm hastalara Ca ve vit D vermişlerdir. İmmünohistokimya tekniği ile çalıştıkları erişkin iliak kemikte yeni oluşmuş osteositlerin sklerostinden yoksun olduğunu ancak primer mineralizasyon tamamlandıktan sonra erişkin osteositler ve osteosit kanallarındaki dendritlerde yaygın olarak sklerostin boyanmasını ilk defa in vivo olarak göstermişlerdir. Mineralizasyon oluşumundan sonra osteositlerden sklerostin salınımının osteoblastlar aracılığıyla kemik oluşumunu sınırladığı, sklerostozu engellediğini bildirmişlerdir (8).

Modder ve ark., erkek ve kadınlarda serumda seks steroidleri ve ELISA tekniği ile çalıştıkları sklerostin seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemek üzere, postmenapozal kadınlara östrojen tedavisi uygulamışlardır. Erkeklerle öncelikle endojen testosteron ve östrojen üretimini engellemek için GnRH agonisti ile aromataz inhibitörü Letrozole uygulamışlar, 3 hafta sonra temel hormon seviyelerine bakarak 4 gruba ayırmışlardır. Grup A testosteron negatif, östrojen negatif olan 15 kişiye replasman tedavisi uygulanmamış, grup B testosteron negatif, östrojen pozitif 15 kişiye östrojen replasmanı yapılmış, grup C testosteron pozitif, östrojen negatif 15 hastaya testosteron replasmanı yapılmış, grup D testosteron pozitif, östrojen pozitif 14 kişiye testosteron ve östrojen replasmanı ve tüm erkek hastalara ikinci kez GnRH agonisti ve letrozole uygulamışlardır. Üç hafta sonra sabah açlık kanlarını almışlardır. Otuzdört adet erken postmenapozal kadını (en az 1 yıldır adet görmeyen 50 yaş üstü ve 50 yaşın altında hysterektomi yapılmış 1 yıldır adet görmeyen, follikül stimüle edici hormon (FSH) seviyeleri yüksek ve kemik metabolizması ile ilgili hastalığı olmayan kadınlar) çalışmalarına dahil etmişler. On yedi kadına 4 hafta östrojen tedavisi uygulamışlar, 17 kadını ise kontrol grubu olarak almışlardır. Tedavinin 28. gününde açlık kanları alınmıştır. Östrojen tedavisi alan kadınlarda %27 oranında serum sklerostin seviyesinin azaldığını, seks steroidleri yetersizliği indüklenen erkeklerde ise östrojen replasmanının sklerostin seviyesi artışını önlediğini, testosteron replasmanının sklerostin seviyesi artışını önlemediğini ve her iki cinsiyette serum sklerostin seviyelerinin kemik rezorpsiyonu belirteçleri ile ilişkili, kemik oluşumu belirteçleri ile

ilişkili olmadığını ve sklerostin üretimindeki değişikliklerin östrojenin kemik rezorpsiyonuna olan etkisine katkı sağlayabileceğini bildirmişlerdir (91).

Lin C ve ark., mekanik yüklenmenin kaldırıldığı duruma kemiğin verdiği cevapta sklerostin ve Wnt/ β kateninin rolünü incelemişlerdir. 14 gün süreyle kuyruklarından asılarak mekanik yükün kaldırıldığı vahşi sıçanların femur kemiğinden elde edilen lizatlarda westernblod ve RT-PCR tekniği ile sklerostin, β katenin ve SOST mRNA'sını çalışmışlar, KMY ölçümü yaparak şu sonuçları bulmuşlardır: Wnt/ β katenin sinyallemesi sklerostinin yükselmesinin karşılığında azalmaktadır. Fizyolojik bir yüklenmede osteositlerden salgılanan sklerostin osteoblastların aktivitesi ve canlılığının yanı sıra osteositlerin canlılığını da inhibe ederek kemik oluşumunu inhibe eder. Yüklenme kalktığı zaman oluşan kemik kaybı, sklerostin (-) farelerde oluşmamakta ayrıca yük kaldırıldığı zaman sklerostin (-) farelerde uzun kemiklerde Wnt/ β katenin sinyallemesi değişmemektedir. Sklerostin mekanik yük kaldırıldığı zaman etkisini, wnt/ β katenin sinyallemesini invivo olarak inhibe ederek göstermiştir ve sklerostin (-) farelerde yüksek kemik kitlesi saptanmıştır (14).

Li ve ark. sklerostinin LRP-5 ve LRP-6'ya bağlanarak Wnt antagonisti olarak hareket ettiğini, osteojenik farklılaşma sırasında Wnt 7b'nin ekspresyonunun pikinden sonra sklerostinin eksprese olduğunu ve Wnt'nin sklerostinle ilişkili olan inhibisyonundaki azalmanın, sklerostinle ilişkili kemik kitlesindeki artışa katkı sağladığını bildirmişlerdir. Beş günlük farelerin kalvaryaya osteoblast kültürlerinde osteojenik farklılaşmayı sağlayan maddeleri ekleyip osteoblastik farklılaşma sırasında PCR ile 5 günlük aralarla Wnt7b, sklerostin, osteokalsin, Dkk1 ekspresyonunu çalışmışlardır. Wnt7b, sekizinci günde pik yapıp, sonra düşme göstermiş, Wnt7b düşerken osteokalsin ve Wnt antagonisti Dkk1 yükselmiştir. Mineralize matris içinde osteositler oluşurken, sklerostin osteokalsine göre daha geç eksprese olmuştur. Bu çalışmada kemik matriste gömülü osteositlerde eksprese edilen sklerostinin mekanik yüklenmede önemli rol oynayabileceğini bildirmişlerdir (15).

Van Lierop ve ark. primer hiperparatiroidili hastaları ve hiperparatiroidi nedeniyle paratiroidektomi yapılarak iyileşmiş bireyleri ve ayrıca öparatiroid bireyleri kontrol grubu olarak kullandıkları çalışmalarında, parathormonu primer hiperparatiroidili hastalarda her iki kontrol grubuna göre yüksek ve sklerostin seviyelerini istatistiki olarak önemli düşük bulmuşlardır. Sklerostin ve parathormon

arasında negatif korelasyon olduğunu, sklerostin ve kemik döngüsü belirteçleri arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir (90).

Jozwiak ve ark. daha önce kemik hastalığı olmayan 15 ve 33 hipertiroidili hastada yaptıkları iki çalışmada ELISA yöntemi ile ölçtükleri serum sklerostin seviyelerini referans değerlere göre yüksek, tedavi sonrasında ise tedavi öncesine göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. (121,122). Hipertiroidili hastalarda, parathormon düşük bulunmuş tedavi ile birlikte artma göstermiştir. (122).

Literatürde tiroid hormonlarının Wnt/ β katenin yolu ile kemik maturasyonundaki etkilerini inceleyen araştırmalar bulunmaktadır.

Tsourdı ve ark.,(4) 12 haftalık erkek farelerde hipertiroidi ve hipotiroidi modelinde çalışmışlardır. Hipertiroidili farelerde trabeküler ve kortikal kemik dansiteleri ve korteks kalınlığı azalmış, hipotiroidili farelerde yüksek trabeküler kemik dansitesi görülmüş ancak; diğer kortikal kemik parametrelerinde dansite ve kalınlık değişmemiştir. Histomorfometrik inceleme ve kemik yeniden yapılanmasının biyokimyasal belirteçleri, hipertiroidili farelerde yüksek kemik döngüsü, hipotiroidili farelerde ise düşük kemik döngüsü olduğunu ortaya koymuştur. Wnt inhibitörü Dkk1 serum seviyeleri, hipertiroidili farelerde azalmış, hipotiroidili farelerde artmıştır. Histomorfometride hipotiroid farelerde Dkk1 pozitif hücrelerin sayısında artış bulunmuştur. Serum sklerostin her iki hastalık modelinde de artmış ancak hipertiroidililerde daha fazla artış görülmüştür. Sklerostin pozitif hücrelerde, sklerostin mRNA ekspresyonu hipertiroidili farelerde artmış hipotiroidili farelerde ise artmamıştır. Araştırmacılar kemiğin yeniden yapılanmasında, tiroid hormonlarının yaptığı değişikliğin sklerostin ve Dkk1'in regülasyonu ile ilişki olabileceğini, tiroid hormonları tarafından Wnt sinyalinin modülasyonunun tiroid hormon ilişkili kemik hastalıklarına katkı sağlayabileceğini bildirmişlerdir (4).

Wang Lai ve ark., kondrosit büyüme plaklarının hücre kültürü çalışmalarında T₃ uygulamasının Wnt4 mRNA'sı ve protein ekspresyonu ile β katenin ve onun hedef geni RUNX-2'nin ekspresyonunu arttırdığını tespit etmişlerdir. Wnt ligand/reseptör etkileşiminin Wnt antagonistleri Frzb/sFRP3 ya da Dkk1 ile bloklanması halinde, T₃ ile hem indüklenmiş β katenin birikiminin ve RUNX-2 gen ekspresyonunun hem de büyüme plağı hücrelerinde T₃'ün kemik maturasyonundaki uyarıcı etkilerinin inhibe olduğunu demonstre etmişlerdir (6).

O'Shea ve ark., iki haftalık, homozigot $Thrb^{PV/PV}$, heterozigot $Thra1^{PV/+}$ mutant farelerinden elde edilen kemiklerde hem *invivo* hem de *invitro* olarak *Wnt4* aktivitesini araştırmışlardır. $Thrb^{PV/PV}$ mutant farelerde hipofiz-tiroid aksının bozulduğu, sirkülasyonda tiroid hormon seviyelerinin yükseldiği, tiroid hormonlarına rezistans olduğu, artmış kemik mineral depolanmasıyla birlikte enkondral ve intramembranöz kemikleşmenin arttığını göstermişlerdir. $Thra1^{PV/+}$ farelerde ise ılımlı tiroid yetersizliği bulunduğu, sistemik olarak ötiroid oldukları, hem kemik mineral depolanması hem de enkondral ve intramembranöz kemikleşmelerin azaldığını bulmuşlardır. $Thrb^{PV/PV}$ farelerde, *invivo* olarak iskeletlerinde ve *in vitro* olarak da osteoblastlarında kanonik *Wnt/β* katenin yolunun aktivitesinin arttığını, T_3 uygulaması yapıldığında osteoblastlarda *Wnt/β* katenin sinyalinin inhibe olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarında bu paradoksun mutant $TRβ^{PV}$ proteininin T_3 varlığında $β$ -katenini dengelemesi ve dominant negatif aktivite yapması ile T_3 'ün *Wnt* üzerindeki stimülatör etkisini inhibe ettiğini bildirmişlerdir (5).

Hem tiroid hormonları ve hem de sklerostin *Wnt* sinyal yolu ile kemik dokusu üzerinde etkilidirler ve bu sinyal yolunda çok sayıda kofaktör ve antagonist molekül görev yapmaktadır. Literatürdeki çalışmalarda dikkat çeken noktalar, kondrosit büyüme plaklarında (6) ve iki haftalık, homozigot $Thrb^{PV/PV}$ jüvenil farelerde, yüksek seyreden tiroid hormonlarının etkisi ile *Wnt* sinyalinin ve kemikleşmenin artmış olduğudur (5). Buna karşılık Tsourdi'nin çalışmasında 12 haftalık erişkin farelerde hipertiroidi, trabeküler kemik yoğunluğunda azalmaya yol açarken, hipotiroidi kemik yoğunluğunda artışa yol açmıştır. Serum sklerostin düzeyleri hipertiroidide daha fazla olmak üzere her iki grupta da artmış ancak, *Dkk1* düzeyleri hipertiroidili farelerde azalmış, hipotiroidili farelerde ise artmış olarak bulunmuştur (4). Poole çalışmasında kemikte yeni oluşmuş osteositlerin sklerostinden yoksun oluğunu, primer mineralizasyonunu tamamlanmış kemikte ise sklerostin boyanması olduğunu bildirmektedir (8).

Bu çalışmalar bize tiroid hormonları ve sklerostinin kemik üzerindeki etkisinin, gelişimini ve mineralizasyonunu tamamlamış olan kemik dokuda ve kemik kaybı yönünde olduğunu düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda sklerostin ve tiroid hormonları arasında korelasyon tespit edilememiştir. Bizim çalışmamızda Joswiak ve Tsourdinin çalışmalarının aksine hipertiroidili grupta, serum sklerostin düzeylerinde kontrol grubuna göre yükseklik tespit edilememiştir, gruplar arasında istatistiksel

olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. Hastalarımız yeni tanı almış tedavisi henüz başlanmamış % 81.8 oranında osteopeni tespit edilmiş hastalardır. Bu sonuç bize, sklerostin düzeylerinin kemik dokunun yüksek tiroid hormonlarına maruz kalma süresine bağlı olarak değişebileceğini ve çalışmanın hipertiroidisi bilinen hastaların uzun süreli takipleri sonrasında yapılması halinde sklerostinle ilgili daha detaylı bilgi edinilebileceğini düşündürmüştür ancak; hipertiroidisi tespit edilen hastaların tedaviden yoksun bırakılmayacağı da bir gerçektir. Bunun yanısıra sklerostinin kemik ve serum düzeylerinin birbirinden farklılık gösterebileceğini de düşünüyoruz.

Schouten ve ark. 20 hipertiroidili hastada tedavi öncesi kALP'nin referans değerler içinde bulunduğunu bildirmişlerdir. Tedavi ile dört-sekiz haftada tiroid hormonları normale gelirken kALP yükselme göstermiş ve çalışma süresince yüksek kalmıştır. kALP'nin hem baseline seviyelerinin hem de tedavi sırasındaki değişen seviyelerinin tiroid hormonları ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir (123).

Çalışmamızda Schouten'in çalışması ile uyumlu olarak kALP aktivitesinde hipertiroidili grup ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. kALP osteoblastların plazma membranlarında lokalize olmuş tetramerik bir glikoproteindir, proteinin karboksi terminaline bağlı fosfatidil inozitol glikanın fosfolipaz tarafından yarılması ile dolaşıma salınır (118) ve kemiğin mineralizasyon sürecinde fosfat esterlerinden fosfat hidrolizini ve fosfatın OH apatit kristallerine transportunu sağlar (101). kALP'nin fizyolojik kemik büyümesi ve hipertiroidiyi de içine alan çeşitli kemik mineralizasyon bozukluklarının ortaya çıktığı durumlarda anormal aktivitesinin bulunduğu bildirilmektedir (101). Van benzoijen'in yapmış olduğu çalışmalarda sklerostinin bir kofaktör aracılığı ile Wnt yolunu inhibe ederek osteoblastlarda kALP aktivitesini inhibe ettiği bildirilmektedir. (81,10). Çalışmamızda sklerostin ve kALP düzeylerinde anlamlı bir değişikliğin olmaması ve birbirleri ile gösterdikleri pozitif korelasyon, sklerostin ve kALP aktivitesinin hastalarımızın osteopenik süreçleri ile uyumlu olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda serum total ALP aktivitesinin yanı sıra ALT düzeylerini hipertiroidili grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit ettik, çalışmamızın bulguları, total ALP aktivite artışının kemik dokusu dışından kaynaklandığını bize düşündürmektedir.

Osteokalsin kollajenöz olmayan kemik matriks proteindir, matür osteoblast ve hipertrofik kondrositlerden sentezlenir. İntakt osteokalsin kan seviyeleri teorik olarak

kemik oluşumunu yansıtır, osteokalsinin immünoreaktif fragmanlarının kanda bulunması ise kemik rezorbsiyon süreci ile ilişkilidir (101). Matür osteokalsin kemik mikroçevresine salgılanır, yapısal değişikliğe gider ve OH apatitin içindeki Ca iyonları ile beraber osteokalsinin Ca bağlayan Gla kalıntıları hizaya girer. Bu özellik OH apatit kristalleri oluşumunun başlaması için ilk aşamadır. Osteokalsin bir kemik inhibitörü olarak da fonksiyon görebilir. Osteokalsinin, satüre solüsyonlarda Ca tuzlarının prespitasyonunu inhibe etmesi, kemirgenlere warfarin (K vitaminine bağımlı γ karboksilasyon inhibitörü) uygulanmasının aşırı mineralizasyona ve büyüme plaklarının erken kapanmasına yol açması bu görüşü destekleyen bulgulardır (124). Ducey kemik oluşumu üzerinde osteokalsinin kemik oluşturma mekanizmasını araştırmak için osteokalsini olmayan fareler geliştirmiştir. Bu farelerde yaşla beraber kemik oluşumu ve kemik kitlesinde artış olduğu, kemik rezorbsiyonunun bozulmadığı ve kemiğin fonksiyonel kalitesinin yüksek olduğu bildirilmektedir (110).

Pantazi ve Papapetrou çalışmalarında tirotoksikozlu hastalarda hem intakt hem de N-MID fragmanını ölçtükleri osteokalsini referans değerlerin üzerinde tespit etmişler ve methimazole tedavisinin 6. Haftasında osteokalsin düzeyleri önemli derecede yükselme göstermiş ve sonra yavaş yavaş referans değerler seviyesine düşmüştür (125).

Nagasaka ve ark.'nın çalışmasında 2 yıl boyunca takip edilen Graves hastalarında immünoradyometrik yöntemle ölçtükleri osteokalsin, tedavi öncesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve 4-8 ay yüksek kalmıştır. İdrar DPD/kreatinin düzeyleri tedavi öncesi yüksek bulunmuş, 2. ayda hızlı bir düşme göstermiştir. Tedavi edilmemiş Graves'li hastalarda bulunan kemik rezorbsiyonu ve kortikal kemik çizgileri tiroid hormonlarının seviyeleri normalleştikten sonra düzelmiş ancak kemik oluşumunun hızlanması en az 4-8 ay direnç göstermiştir (126).

Jozwiak ve ark. Hipertiroidili hastalarda Elektrokemiluminesans (ECLIA) yöntemi ile ölçtükleri osteokalsin düzeylerini referans değerlere göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve tedaviden sonra anlamlı derecede azaldığını tespit etmişlerdir. Osteokalsin tedaviden önce sT3 ile pozitif korelasyon, tedaviden sonra ise negatif korelasyon göstermiştir (122).

Jozwiak, Pantazi, Nagasaka'nın çalışmaları ile uyumlu olarak çalışmamızda serum intakt osteokalsin düzeyleri hipertiroidide kontrol grubuna göre anlamlı yüksek

bulunmuş osteokalsin ve TSH arasında negatif korelasyon, osteokalsin ve sT₃, sT₄ arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Lee, osteokalsinin büyük çoğunluğunun ekstrasellüler kemik matriksinde depolandığını, serumdaki osteokalsinin ise total osteokalsinin hidroksiapatitle adsorbe olmamış kısmı olduğunu bildirmektedir. (107) Hipertiroidide kemiğin yeniden modellenme döngüsünün bozulması ve hastaların osteopenik süreci bize osteokalsinin kemikteki fizyolojik depolanmasını yapamadığını ve serumda yükseldiğini düşündürmektedir.

Çalışmamız Schouten'in çalışması ile farklılık göstermektedir. Schouten hipertiroidide tedavi öncesi osteokalsini referans değerler içinde bulmuştur ve tedavi ile birlikte ilk 4 haftada azaldığını ve 8. haftada referans değerlere geri döndüğünü ve tiroid hormonları ile osteokalsin arasında korelasyon olmadığını bildirmektedir. Bu farklılığın (107) bizim osteokalsinin intakt formunu Schouten'in ise N-MID fragmanını ölçmesi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Nagasaka, Akalin ve Sabuncu'nun çalışmalarında hipertiroidide idrar DPD/kreatinin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek (126, 127 ve 128) ve yine Ohishi'nin çalışmasında idrar DPD/kreatinin, idrar hidroksiprolin/kreatinin düzeyleri yüksek ve birbiriyle pozitif korele olarak bildirilmiştir (129). Bizim çalışmamızda kemik yıkım belirteçleri idrar DPD/kreatinin/gün ve idrar hidroksiprolin/kreatinin/gün düzeyleri hipertiroidili grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ayrıca, idrar DPD ve idrar hidroksiprolin düzeyleri arasında Ohishi'nin çalışması ile uyumlu olarak pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak idrar parametreleri 24 saatlik idrarlarda değerlendirilmiştir

Mosekilde, hipertiroidili hastalarda yapmış olduğu iki farklı çalışmasında 3 kez toplanan 24 saatlik idrar örneklerinde Ca ve P atılımlarının anlamlı olarak arttığını bildirmiştir. Bunun hipertiroidinin derecesi ile korele olduğunu (130), sağ iliak kanattan elde edilen transkortikal biopsilerde yapılan 2. çalışmasında kemik mineral mobilizasyonunun osteoklastik aktivitenin artışına bağlı olduğunu bildirmektedir (131). Bizim çalışmamızda hipertiroidili grupta serum Ca ve P, idrar Ca/kreatinin/gün düzeylerinde, kontrol grubuna göre farklılık tespit edilmedi. İdrar P/kreatinin/gün atılımlarında hipertiroidili grupta kontrol grubuna göre anlamlı artış bulundu.

Çalışmamızda kemik mineral yıkımıyla ilişkili olarak idrar fosfor atılımı hipertiroidili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Buna karşılık kemiğin organik matriks yapısında yer alan kollajenin yıkım ürünleri DPD ve hidroksiprolinin idrar atılımlarında hastalarımızın bulunduğu safhada anlamlı bir yükseklik tespit edilmemiştir.

Yeni tanı almış henüz tedavisine başlanmamış ve KMY ölçümünde % 81.8 oranında osteopeni tespit edilmiş hipertiroidili hasta grubunu içine alan çalışmamızda sklerostin düzeylerinde kontrol grubuna göre farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmamızın sonucunda ve literatür bilgileri de değerlendirildiğinde, hipertiroidili hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası, iskelet mineralizasyonunun bozulma ve yapılanmasını içine alan uzun süreli bir çalışmanın sklerostin hakkında daha iyi fikir verebileceğini ayrıca sklerostinin kemik dokusundaki sentezinin değerlendirilmesi ile serum düzeylerindeki ölçümünün farklılık gösterebileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

- 1- Çalışmamızda hipertiroidili grupta serum sklerostin düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Sklerostin ve kALP düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu.
- 2- Yirmidört saatlik idrarda DPD/kreatinin/gün ve idrar hidroksiprolin/ kreatinin/gün düzeylerinde hipertiroidili grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi. İdrar DPD ve idrar hidroksiprolin düzeyleri arasında pozitif korelasyon mevcuttu.
- 3- Serum osteokalsin düzeyleri hipertiroidili hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Osteokalsin ve TSH arasında negatif korelasyon, osteokalsin ve sT₃ ve sT₄ arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
- 4- Hipertiroidili grupta serum Ca ve P düzeylerinde ve idrar Ca/kreatinin/gün atılımında kontrol grubuna göre farklılık tespit edilmedi. İdrar P/kreatinin/gün atılımı hipertiroidili grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. P. Amaresh Reddy, C. V. Harinarayan, Alok Sachan, V. Suresh, and G. Rajagopal. Bone disease in thyrotoxicosis. *Indian J Med Res.* 2012 Mar; 135(3): 277–286.
2. Ludmilla F. Cardoso, Léa M. Z. Maciel, Francisco J. A. de Paula. The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58/5
3. Peter Vestergaard, Lars Rejnmark, JØrgen Weeke and Leif Mosekilde. Fracture Risk in Patients Treated for Hyperthyroidism. *Thyroid.* 2000 Apr;10(4):341-8.
4. Tsourdi E, Rijntjes E, Köhrle J, Hofbauer LC, Rauner M. Hyperthyroidism and Hypothyroidism in Male Mice and Their Effects on Bone Mass, Bone Turnover, and the Wnt Inhibitors Sclerostin and Dickkopf-1. *Endocrinology.* 2015 Oct;156(10):3517-27. doi: 10.1210/en.2015-1073. Epub 2015 Jul 28.
5. O'Shea PJ¹, Kim DW, Logan JG, Davis S, Walker RL, Meltzer PS, Cheng SY, Williams GR. Advanced bone formation in mice with a dominant-negative mutation in the thyroid hormone receptor β gene due to activation of Wnt/ β -catenin protein signaling. *J Biol Chem.* 2012 May 18;287(21):17812-22. doi: 10.1074/jbc.M111.311464. Epub 2012 Mar 22.
6. Wang L¹, Shao YY, Ballock RT. Thyroid hormone interacts with the Wnt/beta-catenin signaling pathway in the terminal differentiation of growth plate chondrocytes. *J Bone Miner Res.* 2007 Dec;22(12):1988-95.
7. Tehri J. Heino, Teuvo A. Hentunen, H. Kalervo Vaananen. Osteocytes Inhibit Osteoclastic Bone Resorption Through Transforming Growth Factor- β : Enhancement by Estrogen. *J Cell Biochem.* 2002;85(1):185-97.

8. Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, Hamersma H, Papapoulos SE, Lowik CW, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *Faseb J*. 2005;19(13):1842-4.
9. Balemans W, Ebeling M, Patel N, Van HE, Olson P, Dioszegi M, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet*. 2001;10(5):537-43.
10. van Bezooijen RL, Svensson JP, Eefting D, Visser A, van der Horst G, Karperien M, et al. Wnt but not BMP signaling is involved in the inhibitory action of sclerostin on BMP-stimulated bone formation. *J Bone Miner Res*. 2007;22(1):19-28.
11. Xiaofeng Li, Yazhou Zhang, Heeseog Kang, Wenzhong Liu, Peng Liu, Jianghong Zhang, Stephen E. Harris, and Dianqing Wu. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem*. 2005 May 20;280(20):19883-7. Epub 2005 Mar 18.
12. Semenov M, Tamai K, He X. SOST is a ligand for LRP5/LRP6 and a Wnt signaling inhibitor. *J Biol Chem*. 2005;280(29):26770-5.
13. Robling AG, Niziolek PJ, Baldrige LA, Condon KW, Allen MR, Alam I, et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *J Biol Chem*. 2008;283(9):5866-75.
14. Lin C, Jiang X, Dai Z, Guo X, Weng T, Wang J, et al. Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/beta-catenin signaling. *J Bone Miner Res*. 2009;24(10):1651-61.

15. Xiaodong Li, Michael S Ominsky, Qing-Tian Niu, Ning Sun, Betsy Daugherty, Diane D'Agostin, Carole Kurahara, Yongming Gao, Jin Cao, Jianhua Gong, Frank Asuncion, Mauricio Barrero, Kelly Warmington, Denise Dwyer, Marina Stolina, Sean Morony, Ildiko Sarosi, Paul J Kostenuik, David L Lacey, W Scott Simonet, Hua Zhu Ke, and Chris Paszty. Targeted Deletion of the Sclerostin Gene in Mice Results in Increased Bone Formation and Bone Strength. *J Bone Miner Res.* 2008 Jun;23(6):860-9. doi: 10.1359/jbmr.080216.
16. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Hayes T, Skonier JE, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J.* 2003;22(23):6267- 76.
17. A L Ogilvy-Stuart, Neonatal thyroid disorders. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002 Nov;87(3):F165-71.
18. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood. 2005. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics.* Saunders Company. 0-7216-8634-6
19. Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Dan Med Bull* 1990; 37:249.
20. Jonathan J Nicholls, Mary Jane Brassill, Graham R Williams and J H Duncan Bassett The skeletal consequences of thyrotoxicosis *Journal of Endocrinology* (2012) 213, 209–221.
21. Arvan P, Di Jeso B. Thyroglobulin structure, function, and biosynthesis. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.77.
22. Kopp P. Thyroid hormone synthesis. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005. p.52.

23. J.H. Duncan 2Bassett, Clare B. Harvey, Graham R. Williams. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Molecular and Cellular Endocrinology* 213 (2003) 1–11
24. Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. (First of two parts). *N Engl J Med* 1979; 301:239.
25. Bernhard M. W. Schmidt, Nicole Martin, Anette C. Georgens, Hanns-C. Tillmann, Martin Feuring, Michael Christ, And Martin Wehling. Nongenomic Cardiovascular Effects Of Triiodothyronine In Euthyroid Male Volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1681-6.
26. Yong G. Wang, Elena N. Dedkova, Jon P. Fiening, Kaie Ojamaa, Lothar A. Blatter and Stephen L. Lipsius. Acute exposure to thyroid hormone increases Na⁺ current and intracellular Ca²⁺ in cat atrial myocytes. *J Physiol.* 2003 Jan 15;546(Pt 2):491-9.
27. Tiroid Hastalıkları Tanı Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2015. 5. BASKI: Mayıs 2015 (tıpkı basım). ISBN: 978-605-4011-15-5
28. Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol.* 1992 Jun;26(6):885-902.
29. Kirkeby K,Hangaard G, Lingjaerde P. The Pigmentation Of Thyrotoxic Patients. *Acta Med Scand* 1963; 174:257.
30. Warren R. Heymann, MD Camden, New JerseyChronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: Review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Feb;40(2 Pt 1):229-32.
31. Bilezikian JP, Loeb JN. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on alpha- and beta-adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. *Endocrinol Rev* 1983; 4:378.

32. Rebecca S Bahn, Graves' Ophthalmopathy, *N Engl J Med*. 2010 February 25; 362(8): 726–738. doi:10.1056/NEJMra0905750.
33. Thierry Carrel, Friedrich Eckstein, Lars Englberger, Raymond Muryb, Paul Mohacsib. Thyronin treatment in adult and pediatric heart surgery: clinical experience and review of the literature. *The European Journal of Heart Failure* 4 (2002) 577–582
34. Iglesias P, Acosta M, Sánchez R, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in patients with hyperthyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:66.
35. Forfar JC, Muir AL, Sawers SA, Toft AD. Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism: evidence for a possible reversible cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1982; 307:1165.
36. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 2004; 164:1675.
37. Brien T, Katz K, Hodge D, et al. The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII and E. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46:17.
38. Mirella Hage, Mira S. Zantout, and Sami T. Azar. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus. *Journal of Thyroid Research* Volume 2011 (2011), Article ID 439463, 7 pages.
39. Andersen OO, Friis T, Ottesen B. Glucose tolerance and insulin secretion in hyperthyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1977; 84:576.
40. Mishra SK, Gupta N, Goswami R. Plasma adrenocorticotropin (ACTH) values and cortisol response to 250 and 1 microg ACTH stimulation in patients with hyperthyroidism before and after carbimazole therapy: case-control comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1693.

41. Ayres J, Rees J, Clark TJ, Maisey MN. Thyrotoxicosis and dyspnoea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 16:65.
42. Kahaly G, Hellermann J, Mohr-Kahaly S, Treese N. Impaired cardiopulmonary exercise capacity in patients with hyperthyroidism. *Chest* 1996; 109:57.
43. Merce J, Ferras S, Oltra C, et al. Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: a prospective Doppler echocardiographic study. *Am J Med* 2005; 118:126.
44. Ch'ng CL, Biswas M, Benton A, et al. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:303.
45. Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Harada AS. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med* 1988; 148:626.
46. Davis PJ, Davis FB. Hyperthyroidism in patients over the age of 60 years. Clinical features in 85 patients. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53:161.
47. Rosenthal FD, Jones C, Lewis SI. Thyrotoxic vomiting. *Br Med J* 1976; 2:209
48. Cooper DS, Kaplan MM, Ridgway EC, Maloof F, Daniels GH. Alkaline Phosphatase Isoenzyme Patterns in Hyperthyroidism. *Ann Intern Med.* 1979 Feb;90(2):164-8.
49. Tibi L¹, Patrick AW, Leslie P, Toft AD, Smith AF. Alkaline phosphatase isoenzymes in plasma in hyperthyroidism. *Clin Chem.* 1989 Jul;35(7):1427-30.
50. Soylu A¹, Taskale MG, Ciltas A, Kalayci M, Kumbasar AB. Intrahepatic cholestasis in subclinical and overt hyperthyroidism: two case reports. *J Med Case Rep.* 2008 Apr 21;2:116. doi: 10.1186/1752-1947-2-116.

51. Sola J¹, Pardo-Mindán FJ, Zozaya J, Quiroga J, Sangro B, Prieto J. Liver changes in patients with hyperthyroidism. *Liver*. 1991 Aug;11(4):193-7.
52. Ford HC. and J.M. Carter The haematology of hyperthyroidism: abnormalities of erythrocytes, leucocytes, thrombocytes and haemostasis *Postgraduate Medical Journal* (1988) 64, 735-742.
53. Franchini M, Lippi G, Targher G. Hyperthyroidism and venous thrombosis: a casual or causal association? A systematic literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17:387.
54. Stuijver DJ, van Zaane B, Romualdi E, et al. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2012; 108:1077.
55. Evered DC, Hayter CJ, Surveyor I. Primary polydipsia in thyrotoxicosis. *Metabolism* 1972; 21:393.
56. Abalovich M, Levalle O, Hermes R, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. *Thyroid* 1999; 9:857.
57. Ridgway EC, Maloof F, Longcope C. Androgen and oestrogen dynamics in hyperthyroidism. *J Endocrinol* 1982; 95:105.
58. Carani C, Isidori AM, Granata A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6472.
59. Stern RA, Robinson B, Thorner AR, et al. A survey study of neuropsychiatric complaints in patients with Graves' disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8:181.

60. Robert L Peake MD. Recurrent Apathetic Hyperthyroidism. Arch Intern Med. 1981 Feb;141(2):258-60.
61. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. J Am Geriatr Soc 1996; 44:50.
62. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:2715.
63. Ben-Shlomo A¹, Hagag P, Evans S, Weiss M. Early postmenopausal bone loss in hyperthyroidism. Maturitas. 2001 Jul 25;39(1):19-27.
64. Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR, Nicholson GC. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. Endocrinology 1994; 134:169.
65. Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. Thyroid 1994; 4:319.
66. Mundy GR, Shapiro JL, Bandelin JG, Canalis EM, Raisz LG. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. J Clin Invest. 1976 Sep;58(3):529-34.
67. Vestergaard P¹, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. Thyroid. 2002 May;12(5):411-9.
68. Krieger NS¹, Stappenbeck TS, Stern PH. Characterization of specific thyroid hormone receptors in bone. J Bone Miner Res. 1988 Aug;3(4):473-8.
69. Abe E, Mariani RC, Yu W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. Cell 2003; 115:151.

70. Abu EO, Bord S, Horner A, et al. The expression of thyroid hormone receptors in human bone. *Bone* 1997; 21:137.
71. Bassett JH, O'Shea PJ, Sriskantharajah S, et al. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism. *Mol Endocrinol* 2007; 21:1095.
72. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134:561.
73. Fatourechhi V, Ahmed DD, Schwartz KM. Thyroid acropachy: report of 40 patients treated at a single institution in a 26-year period. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5435.
74. Rivkees SA¹, Bode HH, Crawford JD. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med*. 1988 Mar 10;318(10):599-602.
75. Boersma B¹, Otten BJ, Stoeltinga GB, Wit JM. Catch up growth after prolonged hypothyroidism. *Eur J Pediatr*. 1996 May;155(5):362-7.
76. Huffmeier U¹, Tietze HU, Rauch A. Severe skeletal dysplasia caused by undiagnosed hypothyroidism. *Eur J Med Genet*. 2007 May-Jun;50(3):209-15. Epub 2007 Mar 12.
77. Raggatt LJ¹, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem*. 2010 Aug 13;285(33):25103-8. doi: 10.1074/jbc.R109.041087. Epub 2010 May 25.
78. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-Hora M, Feng JQ, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med*. 2011;17(10):1231-4.

79. van Bezooijen RL¹, A.L. Bronckers², R.A. Gortzak³, P.C.W. Hogendoorn⁴, L. van der Wee-Pals¹, W. Balemans⁵, H.J. Oostenbroek⁶, W. Van Hul⁵, H. Hamersma⁷, F.G. Dikkers⁸, N.A.T. Hamdy¹, S.E. Papapoulos¹, and C.W.G.M. Löwik¹. Sclerostin in Mineralized Matrices and van Buchem Disease. *J Dent Res.* 2009 Jun;88(6):569-74. doi: 10.1177/0022034509338340.
80. Xiong J, Onal M, Jilka RL, Weinstein RS, Manolagas SC, O'Brien CA. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat Med.* 2011;17(10):1235-41.
81. van Bezooijen RL¹, Roelen BA, Visser A, van der Wee-Pals L, de Wilt E, Karperien M, Hamersma H, Papapoulos SE, ten Dijke P, Löwik CW. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med.* 2004 Mar 15;199(6):805-14.
82. Jager A¹, Götz W, Lossdörfer S, Rath-Deschner B. Localization of SOST/sclerostin in cementocytes in vivo and in mineralizing periodontal ligament cells in vitro. *J Periodontal Res.* 2010 Apr;45(2):246-54. doi: 10.1111/j.1600-0765.2009.01227.x. Epub 2009 Sep 23.
83. Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP, Bonewald LF, Findlay DM, Atkins GJ. Sclerostin Stimulates Osteocyte Support of Osteoclast Activity by a RANKL-Dependent Pathway. *PLoS One.* 2011;6(10):e25900.
84. Kubota T, Michigami T, Ozono K. Wnt signaling in bone metabolism. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(3):265-71.
85. Mao B, Wu W, Davidson G, Marhold J, Li M, Mechler BM, et al. Kremen proteins are Dickkopf receptors that regulate Wnt/beta-catenin signalling. *Nature.* 2002;417(6889):664-7.
86. Leupin O, Piters E, Halleux C, Hu S, Kramer I, Morvan F, et al. Bone overgrowth-associated mutations in the LRP4 gene impair sclerostin facilitator function. *J Biol Chem.* 2011;286(22):19489-500.

87. de Vernejoul MC. Sclerosing bone disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(1):71-83.
88. Bellido T¹, Ali AA, Gubrij I, Plotkin L¹, Fu Q, O'Brien CA, Manolagas SC, Jilka RL. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology*. 2005 Nov;146(11):4577-83. Epub 2005 Aug 4.
89. Silvestrini G¹, Ballanti P, Leopizzi M, Sebastiani M, Berni S, Di Vito M, Bonucci E. Effects of intermittent parathyroid hormone (PTH) administration on SOST mRNA and protein in rat bone. *J Mol Histol*. 2007 Aug;38(4):261-9. Epub 2007 Jun 5.
90. van Lierop AH, Witteveen JE, Hamdy NA, Papapoulos SE. Patients with primary hyperparathyroidism have lower circulating sclerostin levels than euparathyroid controls. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(5):833-7.
91. Modder UI, Clowes JA, Hoey K, Peterson JM, McCready L, Oursler MJ, et al. Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and in men. *J Bone Miner Res*. 2011;26(1):27-34.
92. Mabileau G, Mieczkowska A, Edmonds ME. Thiazolidinediones induce osteocyte apoptosis and increase sclerostin expression. *Diabet Med*. 2010;27(8):925-32.
93. Yao W¹, Cheng Z, Busse C, Pham A, Nakamura MC, Lane NE. Glucocorticoid excess in mice results in early activation of osteoclastogenesis and adipogenesis and prolonged suppression of osteogenesis: a longitudinal study of gene expression in bone tissue from glucocorticoid-treated mice. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;58(6):1674-86. doi: 10.1002/art.23454.
94. Roel Nusse and Harold Varmus, Three decades of Wnts: a personal perspective on how a scientific field developed. *The EMBO Journal* (2012) 31, 2670–2684.
95. Krishnan V, Henry U. Bryant and Ormond A. Mac Dougald. Regulation of bone mass by Wnt signalling. *J Clin Invest* 116:1202–1209.

96. Ken M. Cadigan and Roel Nusse, Wnt signaling: a common theme in animal development. *Genes Dev.* 1997 Dec 15;11(24):3286-305.
97. Hans Clevers, and Roel Nusse²- Wnt b-Catenin Signaling and Disease. Correspondence h.clevers@hubrecht.eu DOI 10.1016/j.cell.2012.05.012.
98. Yuko Komiya, and Raymond Habas, Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis.* 2008 Apr;4(2):68-75.
99. Raymond F, Datta H, Moss D. Alkaline phosphatase isoforms in bile and serum and their generation from cells in vitro. *Biochim Biophys Acta* 1991;1074:217–22.
100. Serensen S. Wheat-germ agglutinin method for measuring bone and liver isoenzymes of alkaline phosphatase assessed in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem.* 1988 Aug;34(8):1636-40.
101. O.V. Zaitseva, S. G. Shandrenko, M. M. Veliky. Biochemical markers of bone collagen type I metabolism. *Ukr Biochem J.* 2015 Jan-Feb;87(1):21-32
102. Garnero P, Delmas PD. Assessment of the serum levels of the bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 77: 1046-1053.
103. Ebeling PR, Akesson K. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2001; 15(3): 385-400.
104. Robinson R. The possible significance of hexosephosphoric esters in ossification. *Biochem J* 1923;17:286–93.
105. W. Charles O'Neill. Letter to the Editor Pyrophosphate, Alkaline Phosphatase, and Vascular Calcification. *Renal Division, Emory University School of Medicine Atlanta, Ga.*

106. Posen S., Grunstein HS. Turnover rate of skeletal alkaline phosphatase in humans. *Clin Chem* 1982;28:153–4.
107. Lee J.A., Hodges S., Eastell R. Measurement of osteocalcin. *Ann. Clin. Biochem.* 000;37:432- 446.
108. Thiede MA, Smock SL, Petersen DN, Grasser WA, Thompson DD, Nishimoto SK. Presence of messenger ribonucleic acid encoding osteocalcin, a marker of bone turnover, in bone marrow megakaryocytes and peripheral blood platelets. *Endocrinology.* 1994 Sep;135(3):929-37.
109. Benayahu D1, Shamay A, Wientroub S. Osteocalcin (BGP), gene expression, and protein production by marrow stromal adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997 Feb 13;231(2):442-6.
110. Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, Smith E, Bonadio J, Goldstein S, Gundberg C, Bradley A, Karsenty G. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature.* 1996 Aug 1;382(6590):448-52.
111. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Biological markers of bone turnover. *Endocr Rev* 1996; 17: 333-68.
112. Gorres K. L, Raines R. T. Prolyl 4-hydroxylase. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2010;45(2):106- 124.
113. Jagtap V. R., Ganu J. V. Effect of antiresorptive therapy on urinary hydroxyproline in postmenopausal osteoporosis. *Indian J. Clin. Biochem.* 2012;27(1):90-93.
114. Eriksen H. A., Sharp C. A., Robins S. P., Sassi M. L., Risteli L., Risteli J. Differently cross-linked and uncross-linked carboxyterminal telopeptides of type I collagen in human mineralised bone. *Bone.* 2004;34(4):720-727.

115. Stevenson D. A., Schwarz E. L., Viskochil D. H., Moyer-Mileur L. J., Murray M., Firth S. D., D'Astous J. L., Carey J. C., Pasquali M. Evidence of increased bone resorption in neurofibromatosis type 1 using urinary pyridinium crosslink analysis. *Pediatr. Res.* 2008;63(6):697-701.
116. Seibel M., Woitge W. Basic principles and clinical applications of biochemical markers of bone metabolism: Biochemical and technical aspects. *J. Clin. Densitom.* 1999;2(3):299-321.
117. Vesper H. W., Audain C., Woolfitt A., Ospina M., Barr J., Robins S. P., Mayers G. L. Highperformance liquid chromatography method to analyze free and total urinary pyridinoline and deoxypyridinoline. *Anal. Biochem.* 2003;318(2):204-211.
118. Garnero P. New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. *Bone.* 2014;(66):46-55.
119. Abe Y., Ishikawa H., Fukao A. Higher efficacy of urinary bone resorption marker measurements in assessing response to treatment for osteoporosis in postmenopausal women. *Tohoku J. Exp. Med.* 2008;214(1):51-59.
120. Imanuel Bergman and Roy Loxley Two Improved and Simplified Methods for the Spectrophotometric Determination of Hydroxyproline. *Anal. Chem.* 1963, 35 (12), pp 1961–1965.
121. Skowrońska-Jozwiak E, Krawczyk-Rusiecka K, Lewandowski KC, Adamczewski Z, Lewiński A. Successful treatment of thyrotoxicosis is accompanied by a decrease in serum sclerostin levels. *Thyroid Res.* 2012 Nov 13;5(1):14. doi: 10.1186/1756-6614-5-14.
122. Skowrońska-Jozwiak E, Lewandowski KC, Adamczewski Z, Krawczyk-Rusiecka K1, Lewiński A. Mechanisms of Normalisation of Bone Metabolism during Recovery from Hyperthyroidism: Potential Role for Sclerostin and Parathyroid

Hormone. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:948384. doi: 10.1155/2015/948384. Epub 2015 Aug 23.

123. Schouten BJ¹, Prickett TC, Hunt PJ, Richards AM, Geffner ME, Olney RC, Espiner EA. C-type natriuretic peptide forms in adult hyperthyroidism: correlation with thyroid hormones and markers of bone turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jun;76(6):790-6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04295.x.

124. Zoch ML¹, Clemens TL², Riddle RC³. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone*. 2015 Jun 6. pii: S8756-3282(15)00235-5. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.046.

125. Pantazi H¹, Papapetrou PD. Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Mar;85(3):1099-106.

126. Nagasaka S¹, Sugimoto H, Nakamura T, Kusaka I, Fujisawa G, Sakuma N, Tsuboi Y, Fukuda S, Honda K, Okada K, Ishikawa S, Saito T. Antithyroid therapy improves bony manifestations and bone metabolic markers in patients with Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Aug;47(2):215-21.

127. Akalin A¹, Colak O, Alatas O, Efe B. Bone remodelling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Jul;57(1):125-9.

128. Sabuncu T¹, Aksoy N, Arikan E, Ugur B, Tasan E, Hatemi H. Early Changes In Parameters Of Bone And Mineral Metabolism During Therapy For Hyper- And Hypothyroidism. *Endocr Res*. 2001 Feb-May;27(1-2):203-13.

129. Ohishi T¹, Kushida K, Takahashi M, Kawana K, Yagi K, Kawakami K, Horiuchi K, Inoue T. Urinary bone resorption markers in patients with metabolic bone disorders. *Bone*. 1994 Jan-Feb;15(1):15-20.

130.2Mosekilde L, Christensen MS. Decreased parathyroid function in hyperthyroidism: interrelationships between serum parathyroid hormone, calcium-phosphorus metabolism and thyroid function. Acta Endocrinol (Copenh). 1977 Mar;84(3):566-75.

131.3Mosekilde L, Melsen F, Bagger JP, Myhre-Jensen O, Schwartz Sorensen N. Bone changes in hyperthyroidism: interrelationships between bone morphometry, thyroid function and calcium-phosphorus metabolism. Acta Endocrinol (Copenh). 1977 Jul;85(3):515-25.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı





T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 11/02/2014
TOPLANTI NO : 2014/03

KARARLAR :

- 3- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Şerefden AÇIKGÖZ'ün sorumluluğunda yürütülecek olan 2013-138-31/12 Protokol no'lu "Tiroitroidli Hastalarda Serum Sclerostin Düzeyleri ve Kemik Metabolizması Belirteçlerinin Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Günür ÖZBAKİŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Sayın

Sizi BEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi (*araştırmanın yapıldığı yer-merkez*)’de yürütülen “Hipertiroidili hastalarda serum sclerostin düzeyleri ve kemik metabolizması belirteçlerinin değerlendirilmesi” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahipsiniz. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya tedaviniz ve klinik izleminizde hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmayı devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde, siz veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

Araştırmanın yürütücüleri, Etik Kurul Üyeleri, Sağlık Bakanlığı ve diğer ilgili sağlık otoriteleri sizin bu araştırmadaki tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebileceklerdir; ancak kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır ve bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

imza)

Açıkgöz

Araştırma Sorumlusu
(Adı-Soyadı-Ünvanı-

Doç. Dr. Şerefden

Araştırmanın Amacı:

(Çalışmanın araştırma amaçlı olduğu mutlaka belirtilmeli, gönüllünün anlayabileceği sade bir dil kullanılmalı ve kısaltılmış ifadeler açıklanmalıdır).

Tiroid bezi boynun ön kısmında bulunan ve bir takım hormonlar salgılayarak vücut metabolizmasının düzenlenmesine yardımcı olan bir iç salgı bezidir. Halk arasında guatr bezi olarak bilinir. Guatr bezi ile ilgili birtakım hastalıklar vardır. Bunların bir kısmında guatr bezinden salgılanan hormonlar olması gerekenden fazla salgılanır, buna hipertiroidi (bezin fazla çalışması) denir. Hipertiroidi durumunda tüm vücut etkilenir. En sık görülen bulgular, sinirlilik, çarpıntı ve kilo kaybıdır. Ellerde titreme, kaslarda güçsüzlük görülür. Vücut ısısı artar ve sıcağa karşı tahammülsüzlük gelişir. Saç dökülmesi görülebilir. Saçlar ince cansız ve yağlıdır. Cilt nemli ve incedir. Tırnaklar kolaylıkla kırılır ve zor büyür. Barsak

hareketlerinde artma izlenir. Adet düzensizliği görülebilir. Gözlerde ileri doğru çıkma görülebilir.

Vücudumuzdaki kemiklerde hücresel düzeyde bir yandan yeni kemik dokusu oluşturulurken bir yandan kemik dokusu yıkılır. Bu yapım ve yıkım olayları sağlıklı kemik yapısı için gereklidir ve yapım yıkım hızları denge halindedir. Hipertiroidi durumunda ise bu denge bozulur ve yıkım hızı yapım hızından fazla olur. Bu durum devam ederse zamanla kemikler zayıflar ve osteoporoz (kemik erimesi) denilen hastalık gelişebilir. Bu nedenle hipertiroidi tespit edilen hastalarda kemiklerin durumunu incelemeye yönelik tetkikler de yapılır.

Bu araştırmamızda hipertiroidi durumunun kemiklerde oluşturduğu olumsuz etkiyi incelemeyi amaçladık.

İzlenecek Olan Yöntem ve Yapılacak İşlemler:

(İzlenecek olan yöntem ve yapılacak bütün işlemler -invazif olsun veya olmasın- açık ve anlaşılır bir şekilde belirtilmeli, kan, idrar gibi hasta materyallerinin kullanıldığı çalışmalarda, bu örneklerin alınma sıklığı ve miktarları, alınma şekli, bu işlemlere bağlı olarak ortaya çıkabilecek olumsuzluklar veya riskler mutlaka yazılmalıdır) Hastaneye başvurmuş, yapılan muayene ve tetkikleri sonucunda sağlıklı bulunan, herhangi bir hastalığı olmayan kişilerden 1 tüp kan ve 24 saatlik idrar numuneleri alınacaktır. Alınan numunelerde bazı testlerin araştırılması yapılacak, hipertiroidili bireylerin test sonuçlarının bu normal bireylerin test sonuçlarıyla karşılaştırılmasıyla bu hastalıktaki değişimler incelenecektir.

Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler): BEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, BEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Bilim Dalı, BEÜ Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı.

Araştırmanın Süresi: 18 ay

Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 40

Size Getirebileceği Olası Faydalar:

(Gönüllülerin çalışmaya katılmasını teşvik edecek veya yönlendirecek ifadelerden kaçınılmalıdır)

Hipertiroidi durumunun kemiklerde oluşturduğu olumsuz etkinin araştırılarak bu konuda bilimsel yöntemlerle yeni bilgiler elde edilmesidir.

Size Getirebileceği Ek Risk ve Rahatsızlıklar:

(Gönüllünün başına gelebilecek, makul olarak öngörülebilene her türlü risk ve rahatsızlık (örneğin ağrı, enfeksiyon riski, tedavideki olası başarısızlık vb) açıkça belirtilmelidir. Minimal riskten fazla bir riski bulunan araştırmalarda bunun nasıl giderileceği veya tedavi edileceği açıkça belirtilmelidir.) Kan alma sırasında ekimoz, erizipel, selülit oluşabilir.

Çalışmaya Katılan Araştırmacılar:

Prof. Dr. Şerefden AÇIKGÖZ,
Arş.Gör.Dr. İlker SARITEKİN,
Prf.Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU,
Uzman Dr. Fatih KUZU,
Prof.Dr.Murat CAN,
Doç.Dr. Berrak GÜVEN,
Prof.Dr. A. Görkem MUNGAN ,
Öğr.Gör. M. Çağatay BÜYÜKUYSAL .

İletişim Kurulacak Kişi(ler):

Araştırma hakkında, kendi haklarınız hakkında veya araştırmayla ilgili daha fazla bilgi temin edebilmeniz veya meydana gelebilecek herhangi bir olumsuz durum için günün 24 saatinde 05069735835 nolu telefondan Dr İlker SARITEKİN 'e ulaşabilirsiniz.

Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilcisinin zamanında bilgilendirilebileceksiniz

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)]

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,

- Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz ve/veya ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

“Hipertiroidili hastalarda serum sclerostin düzeyleri ve kemik metabolizması belirteçlerinin değerlendirilmesi” çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.); (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)

- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum
- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Biyolojik materyallerimin analizlerinin yurtdışında yapılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile) Adı-Soyadı: İmzası: Adresi: (varsa Telefon No, Faks No): Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile) Adı Soyadı: İmzası: Adresi: Varsa Telefon No, Faks No: Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....
--

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin Adı-Soyadı: İmzası: Görevi: Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....
--

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı-Soyadı: İmzası: Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....
--

NOT: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacak, diğer kopyası ise hasta dosyasına yerleştirilecektir. Hasta dosyası veya protokol numarası olmayan sağlıklı gönüllülerden alınacak onam formunun bir kopyası mutlaka sorumlu araştırmacı tarafından saklanacaktır.