

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMLU OLGULARDA L-
TİROKSİN SUPRESYON TEDAVİSİNİN KEMİK MİNERAL
YOĞUNLUĞU, OSTEOPOROZLA İLİŞKİLİ SİTOKİNLER,
NÜKLEER FAKTÖR κB' NİN RESEPTÖR AKTİVATÖR LİGANDI,
OSTEOPROTOGERİN, KEMİK YAPIM VE YIKIM
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uz. Dr. Sabriye ÖZKAYA KAFESÇİLER

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Zeliha HEKİMSOY

Manisa, 2009

ÖNSÖZ

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları yan dal ihtisasım ve tezimin hazırlanması sırasında bana destek olan; tez danışman hocam sayın Doç. Dr. Zeliha HEKİMSOY başta olmak üzere, Sayın Doç. Dr. Bilgin ÖZMEN'e, tezimin endokrinolojik ve biyokimyasal parametrelerinin analizlerinin yapılmasında destek veren Sayın Doç. Dr. Fatma TANELİ' ye ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde görev yapan değerli hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Sıcak sevgileri ve destekleri ile her zaman yanımda olan, kliniğimizdeki uzman ve asistan arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Sabriye Özkaya Kafesçiler

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR

I GİRİŞ	1-3
II. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tiroid Kanseri	4
2.1.1. Epidemiyoloji	5
2.1.2. Etiyoloji	6
2.1.3. Klinik özellikler	9
2.1.4. Prognostik faktörler	11
2.1.5. Tanı ve tedavi	13
2.2. Osteoporoz	
2.2.1. Tanım ve sınıflama	16
2.2.2. Etiyoloji ve patogenez	19
2.2.3. Klinik belirtiler	22
2.2.4. Tanı	23
2.2.5. Tedavi	27
2.3. Kemik remodelingi ve tiroid hormonlar	28
2.3.1. Endojen ve eksojen TSH stimülasyonu	29
2.4. RANKL-RANK sinyali ve Osteoprotegerin	
2.4.1. RANKL	30
2.4.2. RANK	31
2.4.3. Osteoprotegerin	32
III. GEREÇ VE YÖNTEM	34
IV. BULGULAR	42
V. TARTIŞMA	58
VI. SONUÇ ve ÖNERİLER	69
VII. ÖZET	71
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	73
IX. KAYNAKLAR	75

KISALTMALAR

- DTK:** Diferansiye tiroid kanseri
PTK: Papiller tiroid kanseri
sT3: Serbest triiodotironin
sT4: Serbest tiroksin
TSH: Tiroid stimule edici hormon
Anti-TG: Antitiroglobulin antikoru
Anti-TPO: Antiperoksidaz antikoru
TG: Tiroglobulin
IL: İnterlökin
HLA: Human lökosit antijen
RET: Rearranged during transfection
TK: Tirozin kinaz
DNA: Deoksiribonukleik asid
TGF: Transforme edici büyüme faktörü
IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü
PTH: Parathormon
KMY: Kemik mineral yoğunluğu
Ca: Kalsiyum
TNF: Tümör nekrozis faktör
PG: Prostoglandin
NO: Nitrik oksid
IFN: İnterferon
MCSF: Makrofaj koloni stimule edici faktör
GMCSF: Granülosit makrofaj koloni stimule edici faktör
DEXA: Dual enerji X- Ray absorpsiyometri
ALP: Alkalen fosfataz
OC: Osteokalsin
PICP: Prokollajen karboksiterminal propeptid

PINP: Prokollajen aminoterminal propeptid
PD: Piridinolin
DPD: Deoksi piridinolin
GHYL: Galaktozil hidroksilizin
GGHYL: Glukozil-galaktozil hidroksilizin
NTx: Tip I kollajen N telopeptid
CTX: Tip I kollajen C telopeptid
TRAP: Tartarata rezistan asit fosfataz
TR: Tiroid hormon reseptörü
RANKL: Nükleer faktör κ B'nin reseptör aktivator ligandı
RANK: Nükleer faktör κ B'nin reseptör aktivatorü
OPG: Osteoprotegerin
PKB: Protein kinaz B
FGF: Fibroblast büyüme faktörü
JNK: Jun-N terminal kinaz
TRAF: TNF reseptörleri ile ilişkili faktörler
NF: Nükleer faktör
TRAIL: TNF ilişkili apoptozisi indükleyen ligand
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
DSÖ: Dünya sağlık örgütü

I. GİRİŞ

Tiroid kanseri insidansında son 25 yılda %50 artış bildirilmektedir (1). Diferansiye tiroid kanserleri (DTK) tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır ve uygun tedavi ile prognozları çok iyidir (1,2).

Tümör dokusunun tiroid stimule edici hormon (TSH) bağımlı büyümesinden dolayı, DTK'li tüm hastalar TSH düzeylerini baskılayacak dozda L-tiroksin ile tedavi edilir. Komplet TSH supresyonu 3. jenerasyon bir ölçme yöntemine göre, TSH düzeylerinin 0.1 μ U/ml'den daha düşük olması olarak tanımlanır (1,2,3). Bu hastalarda uzun süreli suprafizyolojik dozda L-tiroksin tedavisi kilo kaybı (3), atrial fibrilasyon (4), kardiyak fonksiyon bozukluğu (4,5), psikolojik bozukluklar gibi yan etkilere neden olabilir. Kemik döngüsü ve kemik mineral yoğunluğunu (KMY) olumsuz etkileyerek, kemik gücü kaybı gibi önemli sorunlara da yol açabilir (6). L-tiroksin ile uzun süreli TSH supresyon tedavisi alanlarda kemik kaybı sonucu osteoporoz gelişebilir ve gerekli önlemler alınmaz ise kırıkla sonuçlanabilir (3-6).

Tiroid hormonlarının kemik metabolizması üzerindeki etki mekanizmaları halen çok iyi anlaşılmamıştır. Tiroid hormonları hem osteoklastik, hem de osteoblastik aktiviteyi arttırarak kemik döngüsünü hızlandırır. Osteoklastik aktivite osteoblastik aktiviteden daha baskın olduğu için kemik kaybı gelişir (6,7).

Tiroid hormonları, tiroid hormon reseptörleri (TR) ile osteoblastları doğrudan etkilerken (8), osteoklastik aktiviteyi ise indirekt olarak nükleer faktör κ B'nin reseptör aktivatör ligandı (reseptör activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL), prostoglandinler ve sitokinlerin ekspresyonu ile arttırır (9). RANKL osteoklast farklılaşmasında anahtar rol oynar. Olgun osteoklast, osteoklast prekürsörleri ve dendritik hücreler üzerinde eksprese edilen nükleer faktör κ B'nin reseptör aktivatörüne (reseptör activator of nuclear factor κ B, RANK) bağlanır. RANKL, RANK pozitif T lenfositlerin hayatta kalmasını arttırır, olgun osteoklastların aktivasyonunu uyarır, apoptozu önleyerek osteoklastların hayatta kalmasını sağlar (10,11).

Vücutta pek çok hücre tarafından sentez edilen osteoprotogerin (OPG) ise osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe eder. Hipokalsemik ve antirezorbtif etkilidir. Onun kemik dokusundaki biyolojik etkileri RANK/RANKL'in etkisi ile terstir. OPG, RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör görevi görür ve RANKL'ın RANK'a bağlanmasını engeller (12,13). Sonuç olarak osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu baskılanır, RANKL kemik yıkımını gerçekleştirmez.

Sitokinler pleotropik etkilere sahip moleküllerdir. Tiroid folliküler hücrelerini de içeren bir grup hücre tarafından üretilmektedir (14). Bunlardan interlökin (IL)-1 α , IL-1 β , tümör nekrozis faktör (TNF)- α ve β 'nin kemik üzerindeki etkileri bilinmektedir. IL-1 α , IL-1 β , TNF- α güçlü kemik yıkım uyarıcıları ve kemik yapım inhibitörleri olup, östrojen eksikliğinde kemik kaybına neden olurlar. IL-1, IL-6, IL-11 gibi sitokinler osteoklast prekürsörlerini uyarır. Bu şekilde kemik yenilenmesi hızlanır. Bu olayda rolü olan başlıca sitokin IL-6'dır (14).

Pek çok çalışmada, klinik hipertiroidide kemik kütlelerinde %10-20 oranında kayıp rapor edilmiştir. Klinik hipertiroidinin ileride kalça fraktürü gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (7,15,16).

Subklinik hipertiroidi ve osteoporoz arasındaki ilişki ise açık değildir. Bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, çalışmaların tasarımındaki farklılıklardan dolayı ortak bir konsensus sonucu yoktur (17,18).

Biz bu prospektif çalışmada diferansiye tiroid kanseri tanısı almış 49 hastayı değerlendirdik. Cerrahi ve radyoaktif iyod tedavisi sonrası, L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisine başlamadan önce ve supresyon tedavisinin 1. yılında kemik yapım ve yıkım belirteçleri, osteoporozla ilişkili sitokinler, RANKL, OPG ve KMY'nu ölçerek:

- 1) DTK'li olgularda L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisinin yarattığı ekzojen subklinik hipertiroidinin osteoporoz yönünden bir risk faktörü olup olmadığını,

- 2) Ekzojen subklinik hipertiroidinin KMY'nu azaltıcı etkisi varsa, cinsiyet, premenopozal ve postmenopozal olgular arasında farklılık gösterip göstermediğini,
- 3) Ekzojen subklinik hipertiroidinin kemik yapım ve yıkım belirteçlerini, osteoporozla ilişkili sitokinleri, RANKL ve OPG'ni etkileyip etkilemediğini değerlendirmeyi planladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD KANSERLERİ

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Tiroid kanserleri, en sık görülen endokrin tümörler olmasına karşın, tüm kanser vakalarının %1'inden daha azını oluşturmaktadır. Tiroid kanseri insidansı son 25 yılda %50 oranında bir artış göstermiştir (1). Tiroid hastalıklarının tanısında kullanılan yöntemlerin gelişmesi, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinin yaygın olarak kullanılması bu artışın nedeni olarak gösterilmektedir (1). Tiroid nodülleri çok sık görülmesine rağmen, tiroid kanserlerinin insidansı değişik toplumlarda 100.000'de 1 ile 10 arasında değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1 yıl içinde ortaya çıkan tiroid kanseri insidansı bir milyon kişide 30 ile 60 arasında olup, ölüm oranı ise yılda bir milyon kişide 2 ile 5 arasındadır (2). Ülkemizde tiroid kanseri sıklığı ile ilgili kesin bir veri bulunmamaktadır (19).

DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİ

Tiroid bezi kanserleri diferansiye ve indiferansiye olarak ikiye ayrılır. Tiroid tümörlerinin sınıflaması tablo 1'de verilmiştir. Folliküler hücrelerden papiller, folliküler ve anaplastik tiroid kanseri, parafolliküler hücrelerden medüller tiroid kanseri köken alır. Papiller ve folliküler tiroid kanseri birlikte diferansiye tiroid kanserleri olarak anılır (1,2,20). DTK tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturur. DTK'nin %50-90'ını papiller tiroid kanseri (PTK), %10-50'sini ise folliküler tiroid kanseri (FTK) oluşturur (1,19).

Tablo 1. Tiroid Tümörlerinin Sınıflaması (2).

Epitelyal tümörler	Benign	Foliküler adenom Diğerleri
	Malign	Foliküler karsinom Papiller karsinom Skvamöz hücreli karsinom İndifferansiye (anaplastik) karsinom İğ hücreli Dev hücreli Küçük hücreli Medüller karsinom
Non-epitelyal tümörler	Benign	
	Malign	Fibrosarkom Diğerleri
Ender görülenler		Karsinosarkom Malign hemangiom Malign lenfoma Teratomlar
Sekonder tümörler		
Sınıflandırılmayanlar		
Tümör benzeri lezyonlar		

2.1.2. ETİYOLOJİ

Tiroid kanserlerinin oluşmasında pek çok faktör öne sürülmektedir. Mutasyonlar bunlardan bir tanesidir. Herediter olarak geçen veya sonradan oluşan mutasyonlar vardır. Mutasyonlar sonucu oluşan ve tümör gelişmesine neden olan proteinlere onkogen denilir.

Onkogenler

RET geni

RET geni 1985 yılında yeni onkogen olarak Takahashi tarafından 10q11.2 bölgesinden elde edilmiştir. Yirmi bir egzonu vardır. Reseptör Tirozin Kinazı kodlar (TK ailesi) (1). Primer olarak neural-crest kökenli ve ürogenital hücrelerden eksprese olur. Yüz yetmiş kDa ağırlığında bir proteindir. Rearranged during transfection (RET) ve tirozin kinaz (TRK) protoonkogenlerini içeren gen düzenlemeleri, papiller histotip için spesifik bir özellik olarak gösterilmektedir (1,21). Papiller kanserlerde bu reseptörün bölümlerini sentez eden genlerde inversiyon ve translokasyon saptanmıştır. Sonuç olarak mutant reseptör proteinleri oluşur (21-23).

RET-PTC

Somatik kromozomal rearrangement etnik ve coğrafi farklılıklara göre değişik oranlarda gözlenir. RET-TK bölgesi heterolog genlerin 5'- bölgesine füzyon yaparak- şimerik RET/PTC onkogeni oluşturur (1). On iki formu vardır ve en sık olarak RET/PTC 1, 2 ve 3 olan çeşitli şimerik formlar saptanmıştır (21-23). Radyasyon ilişkili tümörlerde, papiller kanserin solid varyantı en siktir ve ilgili onkogen esas olarak RET/PTC3'tür. Spontan tümörlerde veya radyasyon ilişkili kanserlerin klasik papiller varyantında, RET/PTC1 belirgindir (24,25).

RAS-RAF-MEK-ERK-MAB kinaz yolu proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozun hücrel düzenlendiği ekstrasellüler yanıtta rol alan mediatörlerdir. H-ras, K-ras ve N-ras onkogenlerinin mutant formları

diferansiye tiroid kanserinde bulunur (22). B-RAF mutasyonlarının tiroid neoplazilerinde tanımlanmış bir çok tipi vardır. Son zamanlarda B-RAF mutasyonları kolorektal tümörler ve malign melanom gibi tiroid hastalıkları dışında da tanımlanmıştır.

V599E B-RAF mutasyonu sıklıkla PTK'da görülmekle birlikte, diğer tip diferansiye folliküler neoplazmlarda (adenom, karsinom), anaplastik karsinomlarda da görülebilir (22).

Tümör supressör genler

Tümör supresör genler tümörün oluşmasını, bölünmeyi baskılamak suretiyle engeller. Bunların mutasyonları, bu işlevi yapamamakla sonuçlanır ve sonuçta tümör gelişimi hızlanır (22,23). Kanserojenik etkinin ortaya çıkabilmesi için her iki allelinde mutant olması gerekir. P53 tümör supresör genin inaktive mutasyonları diferansiye tiroid kanserli hastalarda nadirdir, fakat indiferansiye tiroid kanserlerinde siktir (26-29).

İyonize radyasyon

Boyun bölgesine, tiroid lojuna özellikle eksternal ışınlama, zaman içinde nodüller guatr oluşumunu arttırmaktadır. Bu nodüller papiller tiroid kanserine dönüşüm gösterebilmektedir. Özellikle çocuk ve gençlerin tiroidleri bu gelişmeye daha çok hassastır (1,2). On beş ile yirmi yaş sonrasında risk artışı daha azdır. Lineer doz cevap ilişkisi en az 10 cGy ve en üst 150 cGy doz aralığı eksternal radyasyon ile tiroid kanseri arasında bulunmuştur. 1 Gy (100 rad) doza maruz kalan çocuklarda, tiroid kanseri riski 7.7 kat artmıştır (2,25). Tanısal ya da tedavi amaçlı verilen radyoaktif iyod (I^{131}) tiroid kanserinin artmış riski ile ilişkili değildir (1,2,30).

Diğer faktörler

İyot alımı yetersizliği olan ülkelerde, DTK'leri (en sık papiller tip %60-80), tüm tiroid kanserlerin %80'inden fazlasını oluşturur. Artmış TSH düzeyleri yoluyla kronik stimülasyon tiroid hiperplazisine yol açar. İyod eksikliği olan bölgelerde bu durum olası karsinogenezisi açıklayan bir mekanizma olabilir

(1,2,31). Eğer hipotiroidi yıllarca farkına varılmaz ve tedavi edilmezse, TSH düzeyleri karsinomatoz dejenerasyona yol açabilir. Otoimmün tiroid hastalığı ile birlikte olan hastalarda tiroid stimule edici immunglobulinlerin varlığı tümörün büyümesine neden olabilir (32-34). Ancak tiroid stimule edici immunglobulinlerin maligniteye neden olduklarına dair kesin kanıt bulunmadığını savunan çalışmalar da vardır (35-37). Tiroid kanser gelişimini etkileyen genetik faktörler belirtilmektedir. Son yıllarda baş boyun bölgesine radyasyon öyküsü olmaksızın diferansiye folliküler tiroid kanseri ile human lökosit antijen (HLA)-DR7 arasında ilişki belirtilmektedir. Tiroid kanserleri Cowden hastalığı, familyal adenomatöz polipozis, Gardner sendromu ve familyal kemodektomayı içeren çeşitli familyal sendromlarda bulunur (2,19).

Moleküler patogeneze

DTK'lerin moleküler patogenezinde spesifik moleküler anomaliler tanımlanmıştır. Bu moleküler anomaliler deoksiribonükleik asitin (DNA) metilasyonu, artmış büyüme faktörü üretimi, artmış hücre yüzeyi reseptörü üretimi, sinyal uyum proteinlerinin aktivasyonu, nükleer transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunda artış, genomik bütünlüğü kontrol eden nükleer proteinlerde inaktivasyon, hücre yüzeyi adezyon moleküllerinden olumsuz olanların aşırı üretimi ve olumsuzlarının üretiminde azalma şeklinde olabilir (38). DNA metilasyonu benign ve malign tiroid kitlelerinin patogenezinde en erken olaydır (1,2). DTK'lerinde transforme edici büyüme faktörü (TGF)-alfa ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyi artmış ve büyümeyi tetikleyen faktörlerdir. Hücre yüzeyi reseptörlerinden c-erbB, c-erbB2 /neu, RET ve TRK'nın özellikle papiller tiroid kanserinde üretimi artmıştır (28). Bu reseptörler tirozin kinazı tetikleyerek aktive tirozin kinaz oluşmasından sorumludur. Artmış ve aktive olan tirozin kinaz onkojenik etkiye sahiptir. Sinyal uyum proteinlerinden ras proteininin aktivasyonu mitojen aktive protein kinaz kaskadını uyarır; bu durum proliferasyonda artışa, fenotipik diferansiasyonda kayba ve genomik kararsızlığa neden olur (28,29).

2.1.3 DTK'DE KLİNİK ÖZELLİKLER

Papiller tiroid kanseri

PTK boyut ve yayılımına göre; mikrokarsinom, tiroid glandına sınırlı kanserler ve tiroid dışına yayılmış kanserler olabilir. Mikrokarsinomlar, occult olarak da isimlendirilen, çapı 1 cm'den küçük olan tümörlerdir (19,38). Prognozları çok iyidir. Klinik olarak saptanabilir tümörlerin yaklaşık %70'ini PTK'i oluşturur (2). PTK'in en sık görüldüğü yaşlar 30 ve 50 yaş arasındadır (1,2). Kadınlarda erkeklerden 3 kat daha fazla sıklıkta görülür. Bu kanser genel olarak tiroid bezi içerisinde kalma eğilimindedir. Lokal olarak servikal ve üst mediastinal lenf bezi metastazı yapar. Hastaların %20'den fazlasında kanser çok odaklı, 1/3'ünde başlangıçta nodal metastaz, %10'nunda ekstratiroidal invazyon ve %7.5'inde uzak metastaz olabilir. PTK genel olarak yavaş klinik seyir gösterir. Papiller tümörler, en çok uzak metastazı akciğere yapar. Daha az sıklıkla; kemik, beyin ve karaciğer metastazları da görülebilir (1,2,20).

Papiller Kanserlerin Sınıflandırılması (2,19)

Klasik (pür) (%70)

Varyant

Kapsüllü (%10)

Foliküler (%10)

Uzun hücreli (tall cell) (%4)

Diffüz sklerozan (%3)

Oksifilik (Hürthle hücreli) (%2)

Diğer (%1)

Kolumnar hücreli

Şeffaf hücreli (clear cell)

İnsular

Lipomatoz

Trabeküler veya solid

Foliküler tiroid kanseri

Foliküler tiroid kanseri, PTK'den sonra görülen en yaygın diferansiye tiroid kanser tipidir. Sıklığı endemik iyot eksikliği bölgelerinde %40'a çıkabilir, iyot eksikliği olmayan bölgelerde ise %5'tir. İleri yaşlarda ortaya çıkar ve yaşamın 5. dekadında pik yapar (1,2). Yavaş büyüyen tiroid kitleleri olarak görülür, ekstratiroidal invazyon %25, lokal lenf nodu tutulumu %5-10, uzak metastazlar %10-20'dir. Trakea ve kas dokusuna direkt invazyon gösterebilir, akciğer ve kemiğe metastaz yapma eğilimindedir. Kemik metastazları sıklıkla osteolitik özelliktedir. Bu lezyonlar radyoaktif iyodu tutabilir ve böylece I¹³¹ tedavisine yanıt alınır (1,2,20).

İnvazyonun derecesine göre tümör; minimal invaziv (enkapsüle) ya da yaygın invaziv olarak sınıflandırılır. Minimal invaziv kanserler vakaların %50'sinden daha fazlasını oluşturur (2,19,31). Malignite tanısı tam olarak kapsülün tüm tabakalarının invazyonu ve/veya vasküler invazyonun gösterilmesine dayalıdır (2). Foliküler kanserler kan damarlarını invaze ederken lenfatikleri daha az etkiler. Metastazlar hematogen yayılım ile akciğer, kemik ve daha az sıklıkla beyine olur. Metastazlar yaygın invaziv varyantta daha sık görülür (2,19).

Foliküller tiroid kanserinin varyantları:

- 1- Şeffaf hücreli tümör
- 2- Hürthle hücreli tümör
- 3-İnsular kanser

2.1.4. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

DTK'ler için prognostik faktörler tablo 2'de, kötü prognoz ile ilişkili faktörler tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 2. Diferansiye tiroid kanserleri için prognostik faktörler (2).

Hasta ile ilişkili faktörler	Yaş Cins Otoimmün tiroid hastalıkları
Histopatolojik faktörler	Tümör histotipi ve varyantları Tümör derecesi ve DNA ploidi Tümör yükü <ul style="list-style-type: none">• Primer tümör• Multisentrik tümör• Extratiroidal invazyon• Lenf nodu metastazı• Uzak metastaz
Moleküler faktörler	Onkojenler, antionkojenler, onkojen kodlayan proteinler
Tedavi ile ilişkili faktörler	Primer cerrahinin boyutu Rezidü tiroidin I ¹³¹ ablasyonu
Tümör markırları	Serum tiroglobulin
Prognostik skorum sistemi	*EORTC (European Organization for Research on Treatment of Cancer) *Institute Gustave-Roussy *TNM (Primary tumor, lymph node status, distant metastases) *AMES (Age, distant metastases, extent and size of primary tumor) *Clinical Class (Klinik sınıflama) *AGES-MACIS (Age, grade (Broders), tumor extent, size of primary; distant metastases, age, completeness of surgery, invasion of extrathyroidal tissue, size) *Ohio state University

Tablo 3. Kötü prognozla ilişkili faktörler (2).

<ul style="list-style-type: none">• İleri Yaş
<ul style="list-style-type: none">• Uzak metastazlar
<ul style="list-style-type: none">• Daha az diferansiye olan histolojik varyantlar<ul style="list-style-type: none">-Foliküler yaygın invaziv,-Uzun hücreli,-Oksifilik,-Kolumnar hücreli
<ul style="list-style-type: none">• Büyük tümör boyutu
<ul style="list-style-type: none">• Extratiroidal invazyon
<ul style="list-style-type: none">• Lenf nodu metastazı
<ul style="list-style-type: none">• Yüksek tümör derecesi ve DNA aploidi
<ul style="list-style-type: none">• Erkek cinsiyet

Yaş ve cins

Papiller ve folliküler histotiplerde, kanser ile ilişkili ölüm ve rekürrens riski, tanı yaşı ile lineer olarak artar. Yaşlı hastalar (>60 yaş), daha agresif seyir göstermektedir (19). Erkek cinsiyet bazı serilerde bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmektedir (2,19).

Otoimmün fenomen

Graves hastalığı ile birlikte olan DTK'nin biyolojik davranışı ile ilgili veriler halen tartışmalıdır. Bazı yayınlarda, Graves hastalığındaki otoimmün cevabın, tümör büyümesi ve gelişmesinde önemli rol oynayan angiogenezis ile yakın ilişkili olduğu ve bu nedenle Graves hastalığı ile birlikte olan DTK'nin daha agresif seyrettiği belirtilmektedir (32-34). Karşı görüş olarak, diğer yazarlar çalışmalarında Graves hastalığının DTK'nin prognozunu kötüleştirmedeğini belirtmektedir (35-37). Hashimoto tiroiditi ve DTK'leri arasındaki ilişki açık değildir (21,39,40). Fakat kronik tiroidit veya lenfositik infiltrasyon ile birlikte görülen papiller kanser vakalarının daha iyi prognozlu olduğu belirtilmektedir (1,2). İyi diferansiye tiroid kanserlerinin patogeneğinde, kronik inflamasyon zemininde artmış fosfatidilinozitol 3 (PI3)

kinaz yolu aktivitesinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (40). RET/PTC oluşumundaki füzyon gen transkripsiyonları Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid hastalıklarında saptanabilmektedir (21,39).

Histopatolojik faktörler

Papiller tiroid kanserinin uzun, kolumnar ve oksifilik hücreli varyantlarında kötü, kapsüllü ve folliküler varyantlarında iyi prognoz belirtilmektedir. İntermediate prognoz ise, diffuz sklerozan varyant için belirtilir. Yaygın invaziv folliküler kanserler, minimal invaziv tümörlerden daha kötü prognostik özellik gösterir. Hürthle hücreli, insular, trabekuler varyantlar gibi diğer folliküler varyantlar sıklıkla kötü prognoz ile ilişkilidir (1,2,19).

Tümör derecesi ve DNA ploidi

Tümör derecesi, Avrupa ve Mayo klinik papiller tiroid kanseri serilerinde önemli bir prognostik faktördür. Joensu ve arkadaşlarının raporunda, DNA aneplidi kötü, fakat bağımsız prognostik bir faktör değildir (41). Mayo klinik serilerinde, anormal DNA içeriği yüksek riskli tümörlerde, daha yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (2).

Primer tümörün boyutu ve multisentrisite

Mikrokarsinomlar çok iyi prognoza sahiptir. Primer tümörün boyutundaki artış ile, tümör spesifik mortalite ve rekürrens riskinde artma rapor edilmektedir. Tümör boyutu >4 cm olması, multisentrik özellik, ekstratiroidal invazyon, lenf nodu ve uzak metastaz varlığı mortalite ile ilişkili faktörlerdir (2,19).

Ekstratiroidal invazyon

Ekstratiroidal invazyon, papiller tümörlerin %5-10'nunda, folliküler tümörlerin %3-5'inde görülür ve kötü prognozla ilişkilidir (2).

Lenf nodu metastazı

Lenf nodu metastazları, papiller karsinomun farklı serilerinde %37-65, folliküler histotiplerde daha az sıklıkta (yaklaşık %17) görülür. Lokal lenf nodu tutulumu, hem mikrokarsinomlarda hem de büyük tümörlerde olabilir. Bazı yazarlar, rejyonel lenf nodu metastazının kanser spesifik mortalite ve tümör rekürrensının artmış riski ile ilişkili olduğunu belirtmektedir (2).

Uzak metastazlar

Tanı anında uzak metastazların olması papiller ve folliküler kanserli hastalar için kötü prognoz göstergesidir. Uzak metastazlı hastaların tümör spesifik mortalitesi 5 yılda %36-47, 15 yılda yaklaşık %70'e ulaşır. Uzak metastazlı bir hastada, metastazın kemikten ziyade akciğerde lokalizasyon göstermesi, iyi diferansiye histotip olması, küçük boyut, I¹³¹ uptake varlığı iyi prognozu göstermektedir (2,31).

Onkogenler, antionkogenler ve onkogen kodlayan proteinler

TSH reseptör, tiroglobulin (TG) ve tiroid peroksidaz (TPO) genleri gibi, tiroid spesifik diferansiye genlerin ekspresyon kaybı, indiferansiye tümörlerin kötü sonucu ile ilişkilidir. P53 geninin somatik mutasyonları ya da onu kodlayan proteinlerin hiperekspsyonu, indiferansiye tümörlerde yaygın olarak bulunur (2). Ras geninin nokta mutasyonları ve p21 proteinin aşırı ekspresyonu papiller tiroid kanserinde olup, kötü sağ kalım oranı ile koreledir. C-myc ekspresyonu, daha agresif tiroid kanserleri ile ilişkilidir. Papiller tiroid kanserinde RET/PTC'nın prognostik değeri daha geniş hasta serilerinde değerlendirilmeye ihtiyaç vardır. Fakat onun aktivasyonu iyi prognoz ile korelasyon gösterir (2,24).

Primer cerrahinin derecesi

DTK'de uygulanan cerrahi yöntem total tiroidektomidir. Cerrahi derecesinin, kanser ile ilişkili ölümler ve lokal rekürrens riskini önemli ölçüde etkilediği belirtilmektedir (2).

Rezidü tiroid dokusunun ablasyonu

Rezidü tiroid dokusunun, cerrahi sonrası ablasyon tedavisi, mikroskopik neoplastik odakları yok eder ve relaps riskini azaltır (2).

Serum tiroglobulin düzeyi

Başlangıç tedaviden sonra ölçülen serum tiroglobulin (TG), hastalığın derecesi ve prognozu hakkında bilgi verir. Cerrahi tedavi sonrası tiroid hormonu verilmeden önce bakılan düşük serum TG düzeyi (<2 ng/ml), kesin kür bulgusudur (1,2,19).

2.1.5. TİROİD KANSERLERİNDE TEDAVİ

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, DTK'de ilk seçilecek tedavi yöntemidir. Genel prosedür, total tiroidektomidir. Rekürren laringeal sinir ve paratiroid glandlar korunur. Modifiye boyun diseksiyonu, patolojik lenf nodlarını çıkarmak için gerçekleştirilir (2,20).

Radyoaktif iyot tedavisi

Total tiroidektomiden sonra rezidü doku ve metastazları yok etmeye yönelik radyoaktif iyot tedavisi verilir. Postoperatif I¹³¹ tedavisi, cerrahiden 4-6 hafta sonra, tiroid hormon tedavisi verilmeden gerçekleştirilir. İki farklı strateji kullanılır. Total veya totale yakın tiroidektomi olan hastalarda, 30 veya 100 mCi dozlar ile, hastaların %60-80'ninde total ablasyona ulaşılır (1,2,19). Metastazlarda tedavi dozu, sıklıkla 100-200 mCi olup (1,2,38), taramalarda metastazın devam etmesi halinde 6-8 ay sonra doz tekrar edilebilir. Radyasyon ilişkili pulmoner fibrozis riskinden kaçınmak için, akciğer metastazlı çocuklarda daha düşük dozlar (1mCi/kg) kullanılır (2).

L- tiroksin ile supresyon tedavisi

Tümör dokusu, TSH bağımlı büyüdüğü için DTK'li bütün hastalara cerrahi ve/veya I¹³¹ tedavisi tamamlandıktan sonra supresif dozda L-tiroksin tedavisi

verilmelidir. Supresif tedavi, pituiter bezden TSH sekresyonunun tamamen inhibisyonuna dayanmaktadır. Bu tedavi dozu yeniden büyümeyi ve açık ya da rezidual neoplastik hastalıklı kişilerde, kanser progresyonunu engellemektedir (2,19). L-tiroksin tedavisi kesildiğinde, akciğer ve kemik metastazlarının boyutu ve radyoaktif iyot uptake'nin arttığı görülür (1). Hücrel fonksiyonların bir markırı olan serum TG, hipotiroidi süresince belirgin olarak artar, L-tiroksin ile TSH supresyonu sağlandığında ise düzeyi düşer. Eksojen TSH supresyonu, gerçek antineoplastik tedavidir. Seçilen ilaç L-tiroksin ve etkili doz 2.2-2.8 µg/kg'dır. Daha yüksek dozlar çocuklarda gerekebilir. Tedavinin yeterliliği TSH ölçümü ile monitorize edilmelidir. TSH'nın 0.1 µU/ml'den düşük olması gerekmektedir. İyatrojenik tirotoksikozdan kaçınmak için serbest triiodotironin (FT3) normal düzeylerde tutulmalıdır. L-tiroksin tedavisi güvenli olup, uzun dönemde kalp ve kemik üzerine yan etkiler olabilir (1,2).

2.2. OSTEOPOROZ

2.2.1. Tanımlama ve sınıflama

Osteoporoz kemiğin mineral ve matriks bölümlerinde azalma ve kemik dokusunda gelişen mikroyapısal bozukluklar sonucunda dayanıklılıkta azalma ve kırığa yatkınlıkla seyreden sistemik bir iskelet hastalığıdır (42,43,44).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsünün 2000 yılında yayımlanan raporunda; "osteoporoz kişiyi artmış kırık riskine predispoze eden, kemik gücünde azalmayla karakterize bir iskelet bozukluğu" olarak tanımlanır (45). Kemik gücünü, kemik kalitesi ve kemik yoğunluğu oluşturmaktadır. Kemik kalitesi; kemik döngüsü, kemiğin mimarisi, kemikte mikrohasarın derecesi, mineralizasyon miktarı, kemik matriksinin kollajen ve mineral içeriği ve özelliklerine bağlı olarak değişir (45). Uluslar arası Osteoporoz Vakfı (IOF)'nin rakamlarına göre ortalama 3 kadından biri ve 5 erkekten birinde osteoporoz vardır (45). Osteoporoz sınıflaması tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Osteoporoz Sınıflaması (46,47).

1. Primer osteoporoz	
a. Postmenopozal osteoporoz (Tip I İnvolyusyonel)	
b. Senil osteoporoz (Tip II İnvolyusyonel)	
1. Juvenil osteoporoz	
2. Sekonder osteoporoz	
Genetik hastalıklar	Endokrin hastalıklar
Ehler-Danlos	Hipertiroidi
Glikojen depo hastalığı	Hiperparatiroidi
Hemokromatozis	Cushing sendromu
Homosistinüri	Prolaktinoma
Hipofosfatazia	Diabetes Mellitus
Marfan sendromu	Akromegali
Osteogenezis İmperfecta	Adrenal yetmezlik
Porfiria	Prematur menapoz
Riley-Day sendromu	Androjen direnci
	Anoreksiya nevroza
	Panhipopitüitarizm
	Turner ve Klinefelter sendromu
Hematolojik hastalıklar	Beslenme eksiklikleri
Talasemi	Kalsiyum
Multipl myelom	Vitamin D
Lösemiler	Magnezyum
Lenfomalar	
Hemofililer	
Orak hücreli anemi	
Sistemik mastositoz	
Gastrointestinal hastalıklar	
Gastrektomi	

Ülseratif kolit

Crohn hastalığı

Malabsorbsiyon sendromları

Çölyak hastalığı, Primer biliyer siroz, Hepatobiliyer hastalıklar

İlaçlar

Tiroid hormonu

Kortikosteroidler

Antikoagulanlar

Antikonvulzanlar

Lityum

Siklosporin A ve Takrolimus

Sitotoksik Ajanlar

Metotreksat

GRH agonist veya antagonistleri

Romatolojik hastalıklar

Romotoid Artrit

Ankilozan Spondilit

Sistemik Lupus Eritomatozis

Diğer nedenler

İmmobilizasyon

Alkolizm

Amfizem

Konjestif Kalp yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği

Renal Tubuler asidoz

Parantral beslenme

Amiloidoz

Kronik hipofosfatemi

İdiopatik hiperkalsiüri

İdiopatik Skolyoz

Multiple Skleroz

Organ transplantasyonu

Sarkoidoz

Kistik fibrozis

Kronik metabolik asidoz

2.2.2. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Yaşamın herhangi bir döneminde erişkin bir bireyde ölçülen kemik mineral yoğunluğunu, puberte boyunca kazanılan doruk kemik kütlesi ve daha sonra kaybedilen kemik miktarı belirler (47,48).

Doruk kemik kütlesini belirleyen faktörler

Çocukluk yaşlarında kemik kütlesi sürekli artar. Gonadal steroidlerin yükselişi ile birlikte pubertede kemik kütle artışı iyice hızlanır. Genç erişkinlerde kemik kütlesi çocukluktaki değerlerin yaklaşık iki katına ulaşır (47). Seks steroidleri dışında doruk kemik kütle gelişimine etkili diğer faktörler GH-IGF-1 aksı, 1,25(OH)₂ vitamin D gibi hormonal faktörler, cinsiyet, ırk, pubertenin başlama zamanı, kalsiyum tüketme derecesi, dengeli beslenme, egzersiz alışkanlığı ve genetik özelliklerdir (43,46,48). Doruk kemik kütle gelişiminde etkili olan genler arasında başlıca vit D reseptörü, kollajen tip I α1, östrojen reseptör α, IGF-1 ve IGF bağlayıcı protein genleridir. Son yıllarda doğum ağırlığı, çocukluktaki büyüme hızı ve doruk kemik kütlesi arasında saptanan ilişki nedeniyle, doruk kemik kütlesine ulaşılmada, intrauterin gelişim özelliklerinin de önemli rol oynadığı anlaşılmıştır (46-49).

Erişkin dönemde kemik kaybının fizyolojik nedenleri

Doruk kemik kütlesine ulaşıldıktan sonra kemik mineral yoğunluğu her iki cinsten bir süre korunur, daha sonra 35-45 yaşları arasında azalmaya başlar. Azalış kadınlarda perimenopozal dönemde belirginleşir, menopozla birlikte kemik kaybı hızı yaklaşık yedi kat yükselir (47). Menopoz sonrası ilk 5-10 yıl içinde trabekuler kemik kortikal kemiğe oranla daha hızlı kaybedilir. Bu dönemde trabekuler kemik kütlesinin %25-30'u, kortikal kütlenin ise %10-15'i kaybedilir (47,49).

Tip I osteoporoz (Postmenopozal osteoporoz)

Tip 1 osteoporoz kadınlarda menopoz sonrası dönemde ortaya çıkan ve en sık görülen osteoporoz tipidir (42). Östrojen eksikliğinin kemik kaybına yol açış mekanizması kesin olmasada, IL-1, IL-6, TNF gibi kemik yıkımına yol

açan sitokinlerin salgısını artırır, ayrıca osteoklast gelişimini ve kemik yıkımını azaltan OPG yapımını da azaltır. Östrojen eksikliği, IGF-1 ve TGF- β gibi kemik yapımını uyaran büyüme faktörlerinin iskeletteki üretimini de azaltır (42,43,47,48).

Parathormon (PTH)'a kemik duyarlılığı artar, böylece kemik yıkımının artması serum kalsiyum düzeyinde çok hafif artışa ve PTH'nın baskılanmasına yol açar. PTH'daki azalma, böbrekte 1,25 (OH)₂ vitamin D yapımını azaltır (47). Sonuçta barsaktan kalsiyum (Ca) emilimi azalır. Östrojen eksikliği, osteoblast, osteosit apoptozunu artırıp, osteoklast apoptozunu azaltarak yapım ve yıkım arasında dengesizlik oluşturarak da kemik kaybını artırır (46,47,49). Postmenopozal osteoporoz en sık vertebra çökme kırığı ve el bileği (colles) kırığına yol açar (46,47).

Tip II osteoporoz (Senil osteoporoz)

Senil osteoporoz kadın ve erkeklerde 70 yaş ve üzerinde görülür. Kadın/Erkek oranı 2/1'dir. Senil osteoporoz yaşlanmaya sekonder yavaş seyirli kemik kaybı sonucu gelişir. Kemik kaybı kortikal ve trabekuler kemikte benzer orandadır. En sık rastlanan kırık tipi vertebra ve kalça kırığıdır. Vertebra kırıkları orta toraks düzeyde çok sayıda kama tipi kırık şeklindedir (46,47).

Senil osteoporoz patogenezindeki mekanizmalar:

1. Vitamin D'nin derideki sentezi, böbrekteki aktivasyon yetersizliği ve/veya barsak epitelinin aktif vitamin D'ye duyarlılığının azalması sonucu kalsiyum emilim yetersizliği ve sonuçta gelişen hafif düzeydeki sekonder hiperparatiroidi,
2. Yaş artışına paralel osteoblast oluşumu ve aktivitesindeki yetersizlik sonucu kemik yapımındaki azalmadır (43,46,47,49).

Lokal ve sistemik büyüme faktörleri

Lokal ve sistemik büyüme faktörlerinin üretimi ve aktivitesindeki spesifik defektler, kemik formasyonunun bozulmasına katkıda bulunmaktadır. Hem sistemik hem de lokal düzenleyici olarak IGF-1 ve TGF- β kemik

formasyonunu değiştirebilir (47). IGF-1 ve TGF- β 'yı kodlayan genlerdeki polimorfizmler ve osteoporotik fraktürlerin insidansı ve KMY arasında bazı ilişkiler vardır. Lokal IGF-1 üretiminin inhibisyonu, çocuklarda büyümenin baskılanmasının yanı sıra glukokortikoid ilişkili osteoporozun önemli bir komponenti olabilir (43,47,48).

Sitokinler, prostoglandinler, nitrik oksid ve lökotrienler

Prostoglandinler (PG) hem stimulatör hem de inhibitör etkiye sahiptir. PGE2, kemik yıkım ve yapımını stimule eden, kemik hücreleri tarafından üretilen major sitokindir. IL-1, IL-6 ve TNF- α polimorfizmleri insanlarda kemik kütleini etkileyebilir (42,43,47). PGE2, siklooksijenaz 2 (COX2)'nin etkisi boyunca kemik hücreleri tarafından üretilir. Nitrik oksid (NO), kemik hücreleri tarafından üretilir ve mekanik yüke anabolik cevap için bir kofaktördür. Bununla birlikte, PG'lerden farklı olarak, NO, OPG üretimini arttırarak kemik rezorpsiyonunu inhibe eder (47,48).

Kemik yıkımında etkili sitokinler

IL-1, IL-6 ve TNF- α

Sitokinler pleotropik etkilere sahip moleküllerdir. Tiroid folliküler hücrelerini de içeren bir grup hücre tarafından üretilmektedir (14). Travma, infeksiyon, inflamasyon, immun sistem yanıtının düzenleyicisidir. Bazı sitokinler hastalığı kötüleştiren etki (proinflamatuvar) gösterirken, bazıları iyileştirici ve inflamasyonu azaltıcı (antiinflamatuvar) özellik gösterir. İntratiroidal inflamatuvar hücreler ve tiroid folliküler hücreler IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, TNF- α ve interferon (IFN)- γ 'yı içeren çeşitli sitokinleri üretmektedir (50).

Kemiğin yeniden yapılanması osteoklast ve kemik iliği stromal hücreleri, osteoblastlar, makrofajlar, T lenfositleri ve kemik iliği fibroblastları arasındaki etkileşimin sonucudur. Bu hücreler mediatör olarak fonksiyon yapan sitokinleri salgılama yeteneğindedir. Bunlardan IL-1 α , IL-1 β , TNF- α ve β 'nın kemik üzerindeki etkileri bilinmektedir. IL-1 α , IL-1 β , TNF- α potent kemik yıkım stimülatörü ve kemik yapım inhibitörleri olup, östrojen

eksikliğinde kemik kaybına neden olurlar. Östrojen tarafından regüle edilen sitokinler IL-1 β , IL-6 ve TNF- α olup; IL-1 β ve TNF- α lokal üretilen ve hem kemik yıkımının en kuvvetli stimülatörü hem de kemik yapımında etkinliği iyi bilinen inhibitörlerdir. IL-1 β ve TNF- α , osteoklastların osteoblastlar üzerine inhibitör etkisini aktive eder ve osteoklast apoptozunu engeller (42,43,47,48). Ayrıca IL-1 β , IL-6 ve TNF- α ; makrofaj koloni stimüle edici faktör (MCSF) ve granulosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GMCSF) gibi osteoklast prekürsör hücrelerin olgun osteoklastlara dönüşümünü regüle eden sitokinlerin güçlü aktivatörleridir. TNF- α ve IL-1 β 'nin, romatoid artrit ve postmenopozal osteoporoz gibi hastalıklarda ve malignitelerde görülen kemik yıkımından sorumlu oldukları düşünülmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerden özellikle IL-1 ve IL-6'nın normal kemiğin yeniden yapılanmasında ve postmenopozal osteoporoz patogenezinde önemli rol aldıkları kabul edilmektedir (43,46).

2.2.3. KLİNİK BELİRTİLER

Osteoporoz kemik kırığı olana kadar sessiz seyreder. Osteoporozda pelvis, proksimal humerus, distal femur, proksimal tibia ve kostalar başta olmak üzere tüm kemikler kırılabilir en sık vertebra (postmenopozal osteoporozda akut çökme kırığı, senil osteoporozda çok sayıda kama tipi kırık), el bileği (colles) ve proksimal femur kırığı gözlenir (42,46,47). Vertebra çökme kırığı, en sık orta alt torakal ve üst lomber vertebralarda gözlenir. Ağrı akut başlar, 2-3 hafta kadar sürer ve azalarak kaybolur ve ikinci bir kırık yeniden oluşur. Kırığa sekonder omurga deformitesi gelişenlerde, ayakta durmakla artan kronik orta şiddette bir ağrı olur. Olguların boyları kısalır, dorsal kifoz ve artan servikal lordoz nedeni ile tipik vücut görüntüsü gelişir (47). Kalça kırıkları osteoporozun en önemli ve korkulan sonucudur. Kalça kırığına sekonder komplikasyonlar nedeni ile yaşlılarda ilk yıl mortalite %15-20'dir (46,47,49).

2.2.4. OSTEOPOROZDA TANI

Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) osteoporoz tanı kriterleri tablo.5'de verilmiştir.

Tablo 5. Osteoporoz Tanısında DSÖ Kriterleri

Tanı	Tskoru
Normal	$-1 < T < 1$
Osteopeni	$-2.5 < T \leq -1$
Osteoporoz	$T \leq -2.5$
Ağır veya yerleşmiş osteoporoz	Düşük travmalı kırık ile birlikte $T \leq -2.5$

Kemik Kütlesi Ölçme Yöntemleri

KMY ölçme yöntemleri aşağıda sıralanmıştır:

1. Radyografiler
2. Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA)
3. Single Photon Absorbsiyometri (SPA)
4. Dual Photon Absorbsiyometri (DPA)
5. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT)
6. Speed Of Sound (SOS) ve Broad Band Ultrasonic Attenuation (BUA) parametrelerini içeren ultrasonik ölçüm
7. Single Enerji X-Ray Absorbsiyometri (SXA)

En yaygın kullanılan yöntem Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) yöntemidir.

Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri Yöntemi

Bu teknikle kemiğin birim alanı başına düşen kemik dansitesi ölçülür (gr/cm^2). KMY ölçümlerinde her bir standart sapma (SD) azalması, kırık riskini ikiye katlar, kemik frajilitesi artar. Ölçüm sonucu bulunan hasta değerlerinin aynı yaş ve cinsteki normal kişilerle kıyaslanması ile Z skoru elde edilir. Hastaya ait değerlerin aynı ırk ve cinsiyetten 20-40 yaş arasındaki normal kişilere ait ortalama kemik kütlesi ile kıyaslanması ile T skoru elde edilir. DEXA kullanılarak yapılan ölçümlerde KMY değerlendirmesi DSÖ kriterleri esas alınarak T skoruna göre yapılmaktadır. Ancak çocuklarda ve 65 yaş üzerinde Z skoru önem kazanır. Yaşlılarda Z skorunda 1 SD azalma, fraktür

riskini 2 kat arttırır. Z skorunun 2 SD azaldığı durumlarda, sekonder OP nedenleri araştırılmalıdır (43,48).

Osteoporozda Biyokimyasal Belirleyiciler

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri, osteoporoz patogenezinin değerlendirilmesinde, hızlı kemik kaybı olan ve osteoporotik kırık riski taşıyan hastaların saptanmasında, tedaviye yanıtları değerlendirmek ve ilaçların etkinliğini izlemek için kullanılır. Toplumsal bazda ise, epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilir (42,43).

Kemiğin yapım ve yıkım belirteçleri tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri

Yapım belirteçleri	Yıkım belirteçleri
Serum <ul style="list-style-type: none">• Total alkale fosfataz• Kemiğe spesifik alkale fosfataz• Osteokalsin• Tip I kollajen propeptidler	Serum <ul style="list-style-type: none">• Tartarata rezistan asit fosfataz (TRAP)• Serbest piridinolin ve deokspiridinolin• Tip I kollajenin N ve C telopeptit yıkım ürünleri (NTX-I, CTX-I) İdrar <ul style="list-style-type: none">• Piridinolin ve deokspiridinolin• Tip I kollajenin N ve C telopeptit yıkım ürünleri (NTX-I, CTX-I)• Hidroksiprolin• Hidroksilizin glikozidleri

1. Kemik Yapımının Biyokimyasal Belirteçleri

Total Alkale fosfataz (ALP)

Total alkale fosfatazın %50'si kemik kökenli olmak üzere, karaciğer, böbrek, bağırsak ve plasenta kaynaklı izoenzimleri mevcuttur. Total ALP'nin duyarlılık ve özgünlüğü yetersizdir (42,43).

Kemiğe Spesifik Alkalen Fosfataz

Alkalen fosfatazın kemik spesifik izoenzimi olan kemik alkalen fosfataz osteoblast membranına yerleşik bir protein olup osteoblast aktivasyonu varsa dolaşıma salınır. Osteoporoz tanısı için osteoblastlardan kaynaklanan bu enzim fraksiyonunu ölçmek gereklidir. Alkalen fosfatazın yarı ömrünün 1-2 gün gibi oldukça uzun olması nedeniyle çok az diurnal değişimi vardır. Günün herhangi bir saatinde kan örneği alınabilir. Paget hastalığı, osteomalazi, primer hiperparatiroidi, osteodistrofi, osteoporoz ve kemik metastazlı hastalarda değerli bilgiler verir. Serum kemik ALP ölçümü daha sensitif ve spesifiktir. Bu ölçümlerin kemik mineralizasyonu ile korele olduğu bildirilir (42,43).

Osteokalsin (OC)

OC osteoblastlar tarafından sentezlenir ve kemik GLa proteini olarak da isimlendirilir. Kemik matriksinin kollajen olmayan en önemli proteinlerinden biridir (44). OC'nin çoğu hidroksiapatit kristallerine bağlanarak kemik matriksine katılır. Küçük bir kısmı ise (%10-25) dolaşıma salınır. Dolaşımdaki OC'nin yarı ömrü 5 dakikadır. Serum OC düzeyleri, pubertede, hızlı iskelet gelişimi sırasında, hiperparatiroidi, hipertiroidi, kırıklar, renal osteodistrofi gibi kemik döngüsünün arttığı durumlarda genellikle yüksektir (42,43,47).

Tip 1 Prokollajen Peptitler

Kemikte bulunan proteinlerin %90-95'ini kollajen oluşturur. Kollajen sentezinde, prokollajen peptitlerin C ve N terminalleri, yeni oluşmakta olan molekülden ayrılıp dolaşıma geçerler. Bu peptitler, prokollajen karboksiterminal propeptit (PICP), aminoterminal propeptit (PINP) olarak bilinir ve yeni kollajen sentezinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yarı ömrü 6-8 dakikadır. Renal fonksiyonlardan etkilenmez. Ancak birçok klinik çalışmada PICP ölçümleri, serum kemik ALP ve osteokalsine göre daha az duyarlı bulunmuştur (43,47,48).

2. Kemik Yıkımının Biyokimyasal Belirleyicileri

İdrar Piridinolin ve Deoksipiridinolin (PD ve DPD)

PD ve DPD olgun kollajende bulunan ve indirgenemeyen çapraz bağlardır. Kemik yıkımı sırasında olgun kollajenden salınırlar. PD eklem kıkırdağı, kemik, tendonlar ve vasküler yapılarda, DPD ise büyük oranda kemik ve dentinde bulunur. Özellikle PD kemik rezorpsiyonu hakkında iyi bir göstergedir. Menopozda %50'den %100'e kadar değişen oranlarda artmaktadır. Primer hiperparatirodili, hipertirodili, osteomalazili ve Paget'li hastalarda belirgin olarak yükselmektedir (42,43,47).

Hidroksiprolin

Hidroksiprolin kollajen aminoasit içeriğinin %13'ünü oluşturur. Kemik yıkımında kollajenin parçalanması ile hidroksiprolin dolaşıma geçer. Klinik açıdan idrarda hidroksiprolin atılımı, kemik yıkımı ile aynı yönde değişiklik göstermektedir (42,43).

Hidroksilizin

Hidroksilizin kollajende bulunan diğer bir aminoasittir. Kollajen yıkımı sonucu galaktozilhidroksilizin (GHYL) ve glukozil-galaktozil-hidroksilizin (GGHYL) halinde idrarla atılır. Yapılan çalışmalarda, GHYL'nin hidroksiproline göre daha spesifik ve sensitif olduğu gösterilmiştir (42,43,46,47).

Serumda Piridinolin ve Deoksipiridinolin

Serumda yapılan ölçümlerde, biyolojik değişikliklerin daha az olduğu düşünülmektedir.

Tip 1 Kollajenin Telopeptitleri

Tip 1 kollajen, helix şeklinde bir proteindir. Molekül uçlarındaki aminoterminal (NTX) ve karboksiterminalleri (CTX) ile çapraz bağlantı yapar. Kemik yıkımı sırasında çapraz bağların %40'ı serbest piridinyum, geri kalan

%60'ı peptide bağlı çapraz bağlar olarak salınır. NTX ve CTX idrar ve serumda ölçülebilir. Tip 1 kollajenin telopeptitleri, kemik rezorpsiyon oranını gösterir. Klinikte KMY ölçümünden bağımsız olarak kemik kaybını ve kırık riskini belirlemek için kullanılır. Ayrıca osteoporozda da antirezorptiflerle tedavide, erken etkinliği ve kompliyansı izlemede ve tedaviye alınacak hastaların saptanmasında değerli bilgiler verir (43,47,48).

Tartarata Rezistan Asit Fosfataz (TRAP)

Asit fosfataz primer olarak kemik, prostat, trombosit, eritrosit ve dalakta olmak üzere birçok dokuda bulunan lizozomal bir enzimdir. Kemikte ise hem osteoblast, hem de osteoklastlarda mevcuttur. Sadece osteoklastlardan salgılanır ve kan dolaşımında bulunur. Matriks yıkım ürünlerine ait PD, DPD, tip 1 kollajenin telopeptitleri (NTX, CTX) gibi biyokimyasal belirleyiciler kadar spesifik değildir ve bu nedenle rutin kullanımda önerilmemektedir (42,43,47).

2.2.5. OSTEOPOROZ TEDAVİSİ

1. Genel önlemler

Osteoporozdan korunma en önemli yaklaşımdır, çünkü yerleşmiş osteoporozun geri döndürülmesi zordur. Bütün kadınlarda, özellikle ailede osteoporoz hikayesi olduğunda maksimal erişkin doruk kitlesine ulaşmak çok önemlidir. Bu en iyi, total kalsiyum alımınının 1200-1500 mg/gün olarak sağlanması, düzenli egzersiz ve ergenlik ve erken erişkin dönemdeki normal menstruasyon ile sağlanabilir (42,43). Osteoporoz ve fraktür gelişimini önlemek için;

- Yeterli kalsiyum ve vitamin D tüketimi
- Düzenli egzersiz
- Sigara içilmemesi
- Alkol tüketiminin azaltılması
- Görme bozukluğu başta olmak üzere kırık risk faktörülerinin düzeltilmesi gibi önlemler alınması önerilmektedir (46,47).

2. Tedavi seçenekleri

A. Östrojen yerine koyma tedavisi (ERT)

ERT'nin orta veya şiddetli menopoz semptomları olan hastalarda kullanılması önerilmekte olup, bu kullanım sırasında osteoporozda ikincil bir kazanım olarak tedavi olmaktadır. Hem oral hem de transdermal östrojen tedavisi kemik kaybını önlemektedir.

B. Bisfosfonatlar: Etidronat, Alendronat, Risedronat, Ibandronat kullanımda olan preparatlardır.

C. Kalsitonin

D. Raloksifen (Selektif östrojen reseptör modülatörleri)

E. Teriparatid

F. Stronsiyum renalat

G. Kalsiyum ve D vitamini: Tek başına osteoporoz tedavisi için yeterli olmamakla birlikte diğer tedavilere ilave olarak 1000 mg kalsiyum ve 800 IU D vitamininin birlikte verilmesi faydalıdır (46,47).

2.3. KEMİK REMODELİNGİ VE TİROİD HORMONLAR

TR α -2, TR α -1, TR β -1 kondrosit, osteoblast ve osteoklast hücre kültürlerinde gösterilmiştir (51). Triiodotironin (T3) kondrosit proliferasyonunu regüle eder, angiogenezis ve mineralizasyona katkıda bulunur. Tiroid hormonları, kemik mineralizasyonunun bir markırı olan ALP, tip II ve X kollajenin üretimini stimüle eder (52,53). Ayrıca TR aracılığı ile kondrositlerin büyümesi üzerinde direkt etkiye sahiptir (54,55). Tiroid hormonları, TR ile osteoblastları doğrudan etkilerken, osteoklastik aktiviteyi ise sitokin sinyali aracılığı ile arttırmaktadır (40,41). Kemik metabolizmasını indirekt olarak; IL-6, IL-8, prostaglandin E2, IGF-1 ve IGFBP-2 ve 4, osteokalsin, matrix metalloproteinaz 13, matriks metalloproteinaz 9 gibi çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri yoluyla etkilemektedir (54-57).

Son yıllarda kemik remodelingi üzerinde TSH'nın direkt etkileri tanımlanmıştır. TSH, osteoblastların oluşumu, farklılaşmasını ve hayatta kalmasını inhibe eder, bu nedenle iskelet remodelinginin negatif

regülatörüdür. TSH kemik rezorbsiyon ve formasyonu için bir inhibitör olarak görülmektedir (58).

2.3.1. ENDOJEN VEYA EKSOJEN TSH SUPRESYONU

Diferansiye tiroid kanserler çok iyi prognoza sahiptir. On yıllık hayatta kalım oranı %90'a ulaşmaktadır. Bu durum etkin tedavinin yanı sıra tümörün iyi biyolojik davranışıyla da ilgilidir (1,2). DTK'li tüm hastalar TSH düzeylerini suprese etmek amacıyla yüksek doz L-tiroksin ile tedavi edilir. Komplet TSH supresyonu 3. jenerasyon bir ölçme yöntemine göre, TSH düzeylerinin 0.1 µU/ml'den daha düşük olması olarak tanımlanır. Bununla birlikte, bazı otörler komplet TSH supresyonunu 0,01 µU/ml'den daha düşük olması olarak tanımlamaktadır (3). Tiroid hormonları normal düzeydeyken, TSH'nın baskılı olması subklinik hipertiroidi olarak tanımlanır. Subklinik hipertiroidi olguları klinik olarak ötiroid olup, laboratuvar olarak serum T3 ve T4 düzeyi normal, TSH düzeyi ise suprese olan olgulardır. Subklinik hipertiroidi ekzojen (L-tiroksin tedavisi alanlar) ve endojen (hiperaktif otonom nodüller, Graves hastalığının erken evresi, tiroiditlerin tirotoksik evresi) olabilir (3,59).

Klinik hipertiroidi, sekonder osteoporoz nedenidir (tablo 4) (3). Hipertiroidide kemik döngüsü hızlanırken, kemiğin yeniden yapılanması yavaşlar (60,61). Tiroid hormonu, RANKL, PG'ler ve sitokinler aracılığı ile indirekt olarak osteoklast oluşumunu ve aktivasyonunu uyarır. Olgun osteoklast, osteoklast prekürsörleri ve dendritik hücreler üzerinde eksprese edilen RANK reseptörüne bağlanır. RANKL, RANK pozitif T lenfositlerin hayatta kalmasını artırır, olgun osteoklastların aktivasyonunu uyarır, apoptozu önleyerek osteoklastların hayatta kalmasını sağlar (10,11,12). L-tiroksin tedavisi, hem osteoklastik hem de osteoblastik aktiviteyi artırarak kemik döngüsünü hızlandırır (62,63). Osteoklastik aktivite, osteoblastik aktiviteden daha baskın olduğu için kemik kaybı gelişir (7,64). Kemik döngüsü belirteçleri klinik hipertiroidide artar, antitiroidal tedavi ile de normale döner (65,66).

Subklinik hipertiroidi ve osteoporoz arasındaki ilişki açık değildir. Bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, çalışmaların

tasarımındaki farklılıklardan dolayı bir konsensus sonucu yoktur (67-69). Supresif doz tiroid hormon tedavisi altındaki hastalarda kemik markırları ile ilgili çalışmalardan elde edilen veriler de çelişkilidir (70-74).

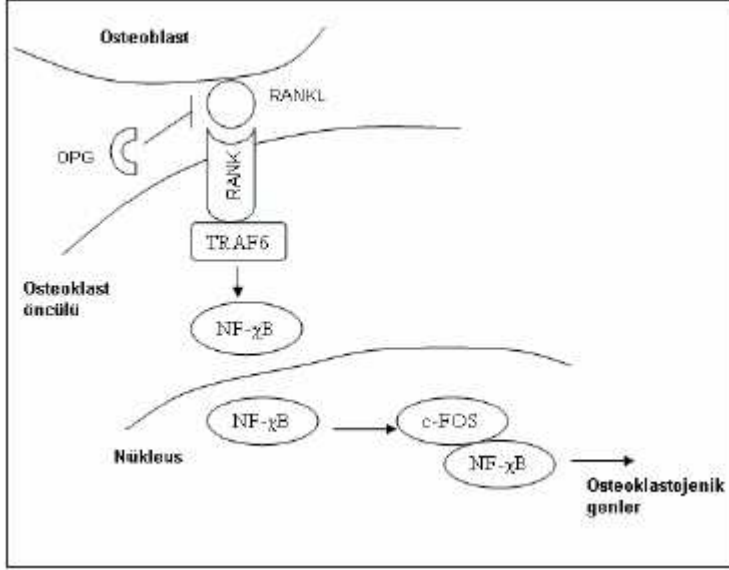
Klinik ve subklinik hipotiroidide, artmış OPG düzeyleri ile kemik döngüsü belirteçlerinde azalma görülebilir. Bu hastalarda OPG düzeyleri L-tiroksin replasman tedavisi ile normal düzeylere geri döner (75). Kemik yapım ve yıkım markırlarının hipertiroidi durumunda arttığı, antitiroidal ve antirezorbif tedavi ile normale döndüğü gösterilmiştir (3,65,66,76,77).

2.4. RANKL–RANK SİNYALİ VE OSTEOPROTEGERİN

2.4.1. RANKL

Kemik kütlesi osteoblast ve osteoklastların birlikte çalışması ile belirlenir ve bunu etkileyen RANKL/RANK ve Wnt/ β -katenin yolağıdır. Normal ve patolojik durumlarda kemik yıkımının anahtar mediyatörü olan RANKL, TNF ligand ailesinin bir üyesidir (12). Lenf nodları, timus ve akciğerde daha fazla olmak üzere dalak ve kemik iliği gibi dokularda ve osteoblastlarda sentezlenir. RANKL; öncül ve olgun osteoklastlar, uyarılmış T lenfosit ve dentritik hücrelerin yüzeyinde bulunan kendine ait reseptörü RANK'a bağlanarak bu hücreyi uyarır. RANK'ın RANKL tarafından uyarılması c-jun, NF- κ B ve serin/treonin kinaz Akt/protein kinaz B (PKB) yolaklarını içeren hücre içi sinyal kaskadını başlatır (28,78,79). Bu yolakların uyarılması öncül osteoklastların olgun osteoklastlara farklılaşmasını, aktive olmasını ve canlılıklarını sürdürmesini sağlar. RANKL'ın kemikteki ana görevi osteoklast oluşumunu ve apoptozun inhibisyonunu sağlayarak kemik yıkımı ve kaybını arttırmaktadır. OPG/RANKL oranının kemik kütlesini belirleyen esas faktör olduğu belirtilmiştir. Genellikle RANKL seviyesindeki artma OPG seviyesindeki azalma ile birlikte dir. OPG/RANKL oranını azaltan glukokortikoidler, fibroblast büyüme faktörü (FGF)-2, PTH OPG sentezini inhibe eder ve RANKL sentezini artırır (80,81). IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-11, IL-17 ve TNF- α gibi bazı sitokinler de RANKL sentezini artırır. RANKL aracılı kemik yıkımı ve osteoklastogenez, osteoklastlar üzerinde eksprese edilen

RANK reseptörü ile etkileşim yoluyla gerçekleşir (şekil 1) (82,83). Tiroid hormonlarının RANKL-RANK üzerindeki etkisi çok iyi anlaşılmamış olmakla birlikte; T3 RANKL'in mRNA ekspresyonunu arttırmaktadır (84).



Şekil 1. OPG, RANK ve RANK'ın osteoklastojenik rolleri ve hücre içi sinyal iletimi

2.4.2. RANK

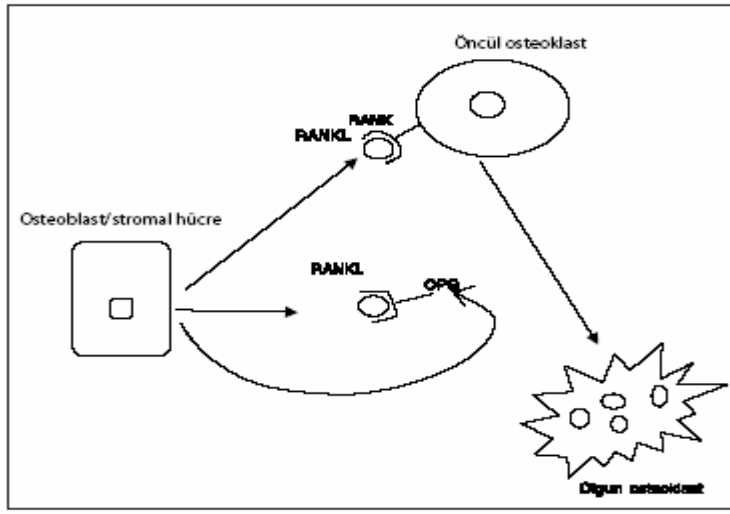
RANK, preosteoklastlara RANKL'in bağlanmasını sağlayan tek reseptördür. Osteoklastogenez ve kalsiyum metabolizmasını kontrol eden bu reseptörün; meme dokusu, epitel hücreleri, trofoblastlar, kondrositler, dendritik hücreler, makrofaj/monositik hücreler, T ve B lenfositleri, fibroblastlar, öncül ve olgun osteoklastların yüzeyinde bulunduğu belirtilmiştir. Yapısal olarak RANK, heterotrimer protein ile ilişkili bir tümör nekrozis faktör reseptörüdür (TNF-R). Bir trimerik RANK 2 formda ifade edilir; hücre yüzeyinde membrana bağlı bir molekül olarak veya enzimatik ayrılma yoluyla, soluble bir molekül olarak salınır (12). Osteoklastlar üzerinde ifade edilen RANK reseptör membranı ile, osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri veya aktif T lenfositler üzerinde ifade edilen serbest ya da membrana bağlı form ve RANKL arasındaki etkileşim, osteoklastogenezin tetiklenmesinde anahtar basamaktır (şekil-2) (12,13,85). RANK reseptörünün intrasitoplazmik segmenti (383 AA) TRAF olarak isimlendirilen, TNF

reseptörleri ile ilişkili faktörler içerir. RANK ve TRAF 1,2,3,4,5 ve özellikle 6 protein molekülleri arasında etkileşim, Jun-N terminal kinazın (JNK) ve NFκB nükleer transkripsiyon faktörünün aktivasyonunda fonksiyonel bir rol oynar. RANKL'ın RANK' a bağlanması ile en az yedi hücre içi sinyal yolağı uyarılır (81). Bunlardan dördü (NF-κB inhibitörü/NF-κB, c-jun aminoterminal kinaz/aktivatör protein-1, c-myc ve kalsinörin/uyarılmış T hücrelerinin nükleer faktörü (NFAT)c1) doğrudan osteoklastogeneze aracılık eder. Diğer üçü ise osteoklast aktivasyonuna (src ve MKK6/p38/MITF) ve canlılığını sürdürmesine (src ve hücre dışı sinyal düzenleyici-kinaz) aracılık eder. TRAF2, TRAF5 ve TRAF6 hepsi RANK'a bağlanmasına karşın, bunlardan sadece TRAF6'nın osteoklast için önemli olduğu anlaşılmıştır (12,81,86).

2.4.3. OSTEOPROTOGERİN

OPG, TNF-R süperaillesinin bir üyesi olup, TNFR süper ailesinin diğer reseptörlerinden farklı olarak transmembran ve sitoplazmik kısımlar içermez. OPG yedi yapısal bölgeden oluşur. N- terminalinde TNFR-2 ve CD40 ile yakın ilişkili olan ve diğer TNFR ailesinin üyelerinin hücre dışındaki kısımlarının özelliklerine benzer özellikler gösteren dört adet sisteinden zengin bölge vardır. OPG'nin 1. ve 4. bölgeleri osteoklastogenezi inhibe edici aktiviteye sahiptir (12). Proteinin 5. ve 6. bölgelerinin bulunduğu C-terminalinde ölüm bölgeleri vardır. Bu tip ölüm bölgeleri TNFR-1, DR3, CD95/fas ve TNF ilişkili apoptozisi indükleyen ligand (TRAIL) gibi apoptozis mediyatörlerinin sitoplazmik bölgesinde bulunur. OPG'nin 4,5,6. bölgelerinin apoptotik sinyal iletimi ile ilişkili olduğu ve OPG'nin TRAIL'e bağlanarak TRAIL'le indüklenen apoptozu inhibe edebileceği belirtilmiştir. OPG osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe eder. Hipokalsemik ve antirezorbtif etkilidir. Onun kemik dokusundaki biyolojik etkileri RANK/RANKL'ın etkisi ile terstir. OPG, RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve RANKL'ın RANK'a bağlanmasını engeller (12,13). Sonuç olarak osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu inhibe olur ve RANKL kemik rezorpsiyonu oluşturamaz. OPG, osteoblastlar dışında kardiyovasküler sistem dahil, böbrek, karaciğer, dalak, beyin, akciğer ve

kemik iliği gibi pek çok doku ve hematopoetik ve immun hücreler tarafından sentezlenir. Salgılanması pek çok sitokin, peptid, hormon ve ilaç tarafından düzenlenir. TGF- α , TGF- β , IL-1 α , IL-18, kemik morfogenetik proteinleri ve OPG mRNA seviyelerini arttıran 17 β -östradiol bunlardan biridir. Kemik yıkımını arttırdığı bilinen glukokortikoidler, osteoporoz ve vaskuler hastalık oluşturma eğilimi olan siklosporin A, PTH, PGE2 ve fibroblast büyüme faktörü-2 ise OPG sentezini inhibe eder. OPG'nin sentezi aynı zamanda osteoblastlarda osteoblastik kemik oluşumunu da düzenleyen Wnt/ β -katenin sinyali ile de düzenlenmektedir (81-83).



Şekil 2. Öncül osteoklastın olgun osteoklasta farklılaşmasında OPG, RANKL ve RANK'ın rolü

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Mayıs 2007 ve Mayıs 2008 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran diferansiye tiroid kanseri (folliküler ve papiller tiroid kanseri) tanısı almış 49 hasta alındı.

Hasta seçiminde dikkat edilen konular

Çalışmaya cerrahi ve radyoaktif iyod ablasyon tedavisini tamamlamış diferansiye tiroid karsinomu olan olgular dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalara, araştırmanın amacı ve esasları anlatıldı. Hastaların öyküsü, demografik verileri, osteoporoz için risk faktörleri, eşlik eden hastalıkları, ilaç öyküsü, operasyon öncesi tiroid verileri, alışkanlıkları detaylı olarak sorgulandı ve ayrıntılı fizik muayenesi yapıldı. Hastaların L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisine başlamadan önce ve tedavinin 1. yılında serum serbest triiodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), TSH, antitiroglobulin antikor (Anti TG) ve antiperoksidaz antikor (Anti TPO), TG, serum Ca, P, albumin, ALP, PTH, osteokalsin, IL-1, IL-6, TNF alfa, sRANKL, OPG, idrar DPD ve 24 saat idrar Ca düzeyi ve KMY ölçümü değerlendirildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri

- 18 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar
- Önceden osteoporoz tanısı almış ve ilaç kullanan hastalar
- Sekonder osteoporozu neden olan hastalık varlığı
- Kortikosteroid ve immunosupresif tedavi alanlar
- Kalsiyum ve vitamin D metabolizmasını etkileyebilecek hastalık varlığı (kronik böbrek yetmezliği, karaciğer, paratiroid ve kemik iliği hastalıkları, Cushing sendromu, diabetes mellitus) ve ilaç kullanımı
- Operasyona sekonder iyatrojenik hipoparatiroidi varlığı

YÖNTEM

Hastaların, tiroid fonksiyon testleri, kemik yapım ve yıkım markırları ve serum sitokin düzeyleri, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

sT3, sT4, TSH, anti TG, anti TPO ve Tiroglobulin konsantrasyonları; Immulite 2000 ticari kitleri (Siemens Medical Solutions Diagnostics Los Angeles CA, USA) ile DPC Immulite Los Angeles, CA, USA otomatik analizörde, kemilüminesan immunometrik yöntemi kullanılarak çalışıldı.

TSH

Üçüncü jenerasyon kitin sensitivitesi 0.004 µIU/mL'dir. Kitin intra-assay korelasyon katsayısı değeri 0.016 µIU/mL konsantrasyonda %12.5, 0.32 µIU/mL konsantrasyonda %5.3, 1.3 µIU/mL konsantrasyonda %3.8, 3.3 µIU/mL konsantrasyonda %3.9, 7.3 µIU/mL konsantrasyonda %5.1, 19 µIU/mL konsantrasyonda %3.8, 39 µIU/mL konsantrasyonda %5.1 olarak, inter assay korelasyon katsayısı değeri 0.016 µIU/mL konsantrasyonda %12.5, 0.32 µIU/mL konsantrasyonda %5.3, 1.3 µIU/mL konsantrasyonda %4.6, 3.3 µIU/mL konsantrasyonda %4.8, 7.3 µIU/mL konsantrasyonda %5.1, 19 µIU/mL konsantrasyonda %4.5, 39 µIU/mL konsantrasyonda % 6.4 olarak saptandı.

sT3

Kitin sensitivitesi 1.0 pg/mL'dir. Kitin intra-assay korelasyon katsayısı değeri 2.5 pg/mL konsantrasyonda %8.4, 3.2 pg/mL konsantrasyonda %9.1, 3.8 pg/mL konsantrasyonda %9.0, 4.2 pg/mL konsantrasyonda %5.7, 5.7 pg/mL konsantrasyonda %5.4, 6.5 pg/mL konsantrasyonda %5.9, 13 pg/mL konsantrasyonda %4.3 olarak, inter assay korelasyon katsayısı değeri 2.5 pg/mL konsantrasyonda %8.4, 3.2 pg/mL konsantrasyonda %9.1, 3.8 pg/mL konsantrasyonda %9.0, 4.2 pg/mL konsantrasyonda %5.7, 5.7 pg/mL

konsantrasyonda %5.4, 6.5 pg/mL konsantrasyonda %5.9, 13 pg/mL konsantrasyonda %4.3 olarak saptandı.

sT4

Kitin sensitivitesi 0.3 ng/dL'dir. Kitin intra-assay korelasyon katsayısı değeri 0.67 ng/dL konsantrasyonda %7.5, 1.4 ng/dL konsantrasyonda %7.1, 2.1 ng/dL konsantrasyonda %4.8, 2.7 ng/dL konsantrasyonda %4.4, 3.5 ng/dL konsantrasyonda %5.1, 5.2 ng/dL konsantrasyonda %5.2 olarak, inter assay korelasyon katsayısı değeri 0.67 ng/dL konsantrasyonda %9.0, 1.4 ng/dL konsantrasyonda %6.4, 2.1 ng/dL konsantrasyonda %5.7, 2.7 ng/dL konsantrasyonda %4.8, 3.5 ng/dL konsantrasyonda %5.7, 5.2 ng/dL konsantrasyonda %7.7 olarak saptandı.

Anti-TG antikoru

Kitin sensitivitesi 2.2 IU/mL'dir. Kitin intra-assay korelasyon katsayısı değeri 43 IU/mL konsantrasyonda %2.1, 92 IU/mL konsantrasyonda %2.9, 205 IU/mL konsantrasyonda %7.1, 324 IU/mL konsantrasyonda %13, 508 IU/mL konsantrasyonda %19, 736 IU/mL konsantrasyonda %29, inter assay korelasyon katsayısı değeri 43 IU/mL konsantrasyonda %4.9, 92 IU/mL konsantrasyonda %3.2, 205 IU/mL konsantrasyonda %3.5, 324 IU/mL konsantrasyonda %4.0, 508 IU/mL konsantrasyonda %3.7, 736 IU/mL konsantrasyonda %3.9 olarak saptandı.

Anti-TPO antikoru

Kitin sensitivitesi 5.0 IU/mL'dir. Kitin intra-assay korelasyon katsayısı değeri 46 IU/mL konsantrasyonda %2.4, 88 IU/mL konsantrasyonda %4.6, 177 IU/mL konsantrasyonda %13, 274 IU/mL konsantrasyonda %12, 458 IU/mL konsantrasyonda %22, 668 IU/mL konsantrasyonda %49, inter assay korelasyon katsayısı değeri 46 IU/mL konsantrasyonda %5.2, 88 IU/mL konsantrasyonda %5.2, 177 IU/mL konsantrasyonda %7.4, 274 IU/mL konsantrasyonda %4.4, 458 IU/mL konsantrasyonda %4.8, 668 IU/mL konsantrasyonda %7.3 olarak saptandı.

Tiroglobulin

Serum tiroglobulin, IMMULITE 2000 thyroglobulin, Siemens Medical Solutions Diagnostics Limited Gwynedd, United Kingdom ticari kit ile analizörde (DPC IMMULITE 2000 Los Angeles, CA, USA) kemilüminesan immunometrik assay yöntemiyle çalışıldı. Kitin sensitivitesi 0.2 ng/mL, intra-assay korelasyon katsayısı değeri 10 ng /mL konsantrasyonda %4.8, 59 ng /mL konsantrasyonda %5.9, 13 ng /mL konsantrasyonda %6.3, 20 ng /mL konsantrasyonda %5.0, 279 ng /mL konsantrasyonda %6.8, inter assay korelasyon katsayısı değeri 10 ng /mL konsantrasyonda %5.6, 59 ng /mL konsantrasyonda %6.1, 13 ng /mL konsantrasyonda %6.5, 20 ng/mL konsantrasyonda %10, 279 ng /mL konsantrasyonda % 7.2 olarak saptandı.

SRANKL

Serum soluble RANKL, ELISA yöntemi Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co, Wien, Avusturya ticari kit ile çalışıldı. sRANKL kitinin intra assay varyasyon katsayısı 1 pmol/L konsantrasyonda %5, 3.2 pmol/L konsantrasyonda ise %3, inter assay varyasyon katsayısı 0.80 pmol/L konsantrasyonda %9, 1.78 pmol/L konsantrasyonda ise %6 olarak saptandı. Kitin hassasiyeti 0.08 pmol/L dir.

Serum ve plazma örnekleri için beklenen medyan değer kadınlarda Median 0.37 pmol/l=7.4pg/ml, erkeklerde 0.46 pmol/L =9.2 pg/ml'dir.

OPG

Serum osteoprotegerin, ELISA yöntemi Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co, Wien, Avusturya ticari kit ile çalışıldı. Osteoprotogerin kitinin intra assay varyasyon katsayısı 4.59 pmol/L konsantrasyonda %10, 10.76 pmol/L konsantrasyonda ise %4 olarak saptandı. Inter assay varyasyon katsayısı 5.53 pmol/L konsantrasyonda %7, 10.1 pmol/L konsantrasyonda ise %8 olarak saptandı. Kitin hassasiyeti 0.14 pmol/L'dir.

Serum ve plazma örnekleri için beklenen medyan değer 1.8 pmol/L = 36 pg /ml dir (konversiyon faktörü:1pg / ml = 0.05 pmol/L).

IL-6

Serum IL-6, ELISA yöntemi Biosource International, Inc., Camarillo, California, USA ticari kit ile çalışıldı. Intra assay varyasyon katsayısı 38.8 pg/ml konsantrasyonda %7.7, 101.2 pg/ml konsantrasyonda %5.7, 242.7 pg/ml konsantrasyonda %5.1, inter assay varyasyon katsayısı 35.3 pg/ml konsantrasyonda %9.3, 97.4 pg/ml konsantrasyonda %6.5, 236.7 pg/ml konsantrasyonda % 7.8 olarak saptandı. Kitin hassasiyeti < 2 pg / ml'dir.

TNF alfa

Serum TNF alfa, ELISA yöntemi Biosource International, Inc., Camarillo, California, USA ticari kit ile çalışıldı. Intra assay varyasyon katsayısı 58 pg/ml konsantrasyonda %5.2, 167 pg/ml konsantrasyonda %4.1, 459 pg/ml konsantrasyonda ise %3.9, inter assay varyasyon katsayısı 47 pg/ml konsantrasyonda %8.5, 170 pg/ml konsantrasyonda %8.2, 438 pg/ml konsantrasyonda ise % 5.9 olarak saptandı. Kitin hassasiyeti 1.7 pg / ml'dir.

IL 1beta

Serum IL-1 beta, ELISA yöntemi Biosource International, Inc., Camarillo, California, USA ticari kit ile çalışıldı. Intra assay varyasyon katsayısı 194.9 pg/ml konsantrasyonda %4.7, 101.6 pg/ml konsantrasyonda %4.1, 60.2 pg/ml konsantrasyonda ise %4.5, inter assay varyasyon katsayısı 193.8 pg/ml konsantrasyonda %6.9, 101.8 pg/ml konsantrasyonda %6.0, 56.3 pg/ml konsantrasyonda %7.3 olarak saptandı. Kitin hassasiyeti 1 pg / ml'dir.

İdrar DPD

İdrar DPD, IMMULITE 2000 Pylinks-D, Siemens Medical Solutions Diagnostics Limited Gwynedd, United Kingdom ticari kit ile analizörde (DPC IMMULITE 2000 Los Angeles, CA, USA) kemilüminesan immunometrik assay yöntemiyle çalışıldı. Kitin sensitivitesi 6 nM dir. Kitin intra-assay korelasyon katsayısı değeri 25 nM konsantrasyonda %10, 32 nM konsantrasyonda %7.8, 78nM konsantrasyonda %5.9, 120 nM konsantrasyonda %5.3, 275 nM konsantrasyonda %3.1, inter assay

korelasyon katsayısı değeri 25 nM konsantrasyonda %12, 32 nM konsantrasyonda %11, 78nM konsantrasyonda %7.1, 120 nM konsantrasyonda %6.3, 275 nM konsantrasyonda % 4.3 olarak saptandı.

Osteokalsin

Serum osteokalsin, IMMULITE 2000 osteocalcin, DPC ticari kit ile analizörde (DPC IMMULITE 2000 Los Angeles, CA, USA) kemilüminesan immunometrik assay yöntemiyle çalışıldı. Kitin sensitivitesi 0.19 ng/mL, intra-assay korelasyon katsayısı değeri 4 ng /mL konsantrasyonda %4.8, 6.2 ng/mL konsantrasyonda %4.0, 10.1 ng /mL konsantrasyonda %3.2, 31.3 ng /mL konsantrasyonda %3.1, 43.5 ng/mL konsantrasyonda %2.5, 47.3 ng/mL konsantrasyonda %3.2, inter assay korelasyon katsayısı değeri 4 ng/mL konsantrasyonda %7.0, 6.2 ng /mL konsantrasyonda %8.4, 10.1 ng/mL konsantrasyonda %7.7, 31.3 ng/mL konsantrasyonda %8.1, 43.5 ng/mL konsantrasyonda %9.4, 47.3 ng /mL konsantrasyonda %10.4 olarak saptandı.

Parathormon

Serum intakt PTH düzeyi, IMMULITE 2000 Intact PTH, Siemens Medical Solutions Diagnostics Los Angeles, CA, USA ticari kit ile analizörde (DPC IMMULITE 2000 Los Angeles, CA, USA) kemilüminesan immunometrik assay yöntemiyle çalışıldı. Kitin sensitivitesi 3.0 pg/mL, intra-assay korelasyon katsayısı değeri 72 pg/mL konsantrasyonda %5.7, 258 pg/mL konsantrasyonda %4.3, 662 pg/mL konsantrasyonda %4.2, inter assay korelasyon katsayısı değeri 54 pg/mL konsantrasyonda %6.3, 387 pg/mL konsantrasyonda % 8.8 olarak saptandı.

Alkale fosfataz

Serum ALP düzeyi, BECKMAN COULTER Synchron ALP ticari kit ile analizörde (BECKMAN COULTER Synchron Dx C 800) kinetik yöntemiyle çalışıldı. Kitin sensitivitesi 5 IU/L, intra-assay korelasyon katsayısı değeri 36.5 IU/L konsantrasyonda %3.71, 136.5 IU/L konsantrasyonda %1.27,

239.3 IU/L konsantrasyonda % 0.94, kitin inter assay korelasyon katsayısı değeri 36.5 IU/L konsantrasyonda %4.61, 136.5 IU/L konsantrasyonda %1.94, 239.3 IU/L konsantrasyonda % 1.69 olarak saptandı.

Fosfor

Serum fosfor düzeyi, BECKMAN COULTER Synchron Phosphorus ticari kit ile analizörde (BECKMAN COULTER Synchron Dx C 800) endpoint yöntemiyle çalışıldı. Kitin sensitivitesi 1.0 mg/dL, intra-assay korelasyon katsayısı değeri 2 mg/dL konsantrasyonda %2.4, 6.6 mg/dL konsantrasyonda %1.4, 41.1 mg/dL konsantrasyonda %1.0, 78.3 mg/dL konsantrasyonda %1.2, inter assay korelasyon katsayısı değeri 2 mg/dL konsantrasyonda %2.7, 6.6 mg/dL konsantrasyonda %1.5, 41.1 mg/dL konsantrasyonda %1.5, 78.3 mg/dL konsantrasyonda % 1.6 olarak saptandı.

Kalsiyum

Serum kalsiyum düzeyi, BECKMAN COULTER Synchron Calcium ticari kit ile analizörde (BECKMAN COULTER Synchron Dx C 800) indirekt potentiometri yöntemiyle çalışıldı. Kitin sensitivitesi 2.0 mg/dL, intra-assay korelasyon katsayısı değeri 7.69 mg/dL konsantrasyonda %2.0, 13.45 mg/dL konsantrasyonda %0.9, 8.59 mg/dL konsantrasyonda 2.1, 11.05 mg/dL konsantrasyonda %1.1, inter assay korelasyon katsayısı değeri 7.69 mg/dL konsantrasyonda %2.2, 13.45 mg/dL konsantrasyonda %1.0, 8.59 mg/dL konsantrasyonda % 2.3, 11.05 mg/dL konsantrasyonda % 1.5 olarak saptandı.

KMY ölçümü

KMY ölçümü, DEXA yöntemi, General Elektrik LUNAR DPX-NT, Madison, WI, USA kemik dansitometresi cihazı kullanılarak, AP-spine (L2 – L4), sol femur boyun, wards, trochanter ve femur total kemik mineral yoğunluğu değerleri (g/cm²) , T ve Z skorları değerlendirildi. Osteoporoz ve osteopeni tanımlaması DSÖ kriterlerine göre T skoru kullanılarak yapıldı. Kalite kontrolü Lunar firmasının tavsiyesine uyularak günlük rutin kalibrasyon ile sağlandı.

İstatiksel Analizler

Tüm verilerin istatiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences Version 10.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama değerlerin hesaplanması sonrasında, istatiksel analizin yapılmasında "paired samples T test ", 'Wilcoxon test', Person korelasyon testleri kullanıldı. Tüm veriler \pm SD olarak ifade edildi. P değerleri < 0.05 olması istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya, yaş ortalaması 46.32 ± 10.54 yıl, yaş dağılımı 22 ile 64 yıl olan 49 diferansiye tiroid kanserli hasta dahil edildi (tablo 5). Olguların 39'u (%79.6) kadın (17'si (%34.7) premenopozal, 22'si (%44.9) postmenopozal kadın), 10'u (%20.4) erkekti. Dokuz (%18.4) hastaya tamamlama cerrahisi uygulandı, otuz (%61.2) hasta ablasyon amaçlı I^{131} tedavisi aldı. Bu tedaviler tamamlandıktan sonra TSH supresyonu için tüm hastalara L-tiroksin supresyon tedavisi başlandı. Hastalara verilen L-tiroksin doz ortalaması 182.65 ± 26.12 $\mu\text{g/gün}$ 'dü. Hastaların 15'i (%30.6) mikropapiller, 7'si multisentrik papiller (%14.3), 22'si (%44.9) papiller, 5'i (%10.2) folliküler kanser histolojisine sahipti.

Hastaların demografik verileri tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri

	Toplam	Premenopozal	Postmenopozal	Erkek
Sayı	49(%100)	17(%34.7)	22(%44.9)	10(%20.4)
Yaş ortalaması (yıl)	46.32 ± 10.54	39.64 ± 6.34	55.18 ± 4.65	38.20 ± 11.05
LT4 dozu $\mu\text{g/gün}$	182.65 ± 26.12	179.41 ± 25.36	186.36 ± 25.26	180.00 ± 30.73

Tüm hastaların L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi öncesi ve tedavinin 1. yılında biyokimyasal parametrelerin ortalaması tablo 6'da, KMY sonuçları tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 6. Tüm hastaların (n=49) L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi öncesi ve tedavinin 1. yılı biyokimyasal parametrelerin ortalaması

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavinin 1.yılı	P değeri
sT3 ND: 1.5-4,7 pg/ml	1.39±0.69	3.63±0.55	0.000
sT4 ND: 0,8-1,9 ng/ml	0.37±0.21	1.76±0.38	0.000
TSH ND: 0,27-4,2 uIU/ml	68.91±28.06	0.17±0.22	0.000
anti T ND: 0-115 IU/ml	88.57±206.26	54.89±154.64	0.26
anti M ND: 0-34 IU/ml	52.08±88.29	33.02±53.99	0.048
TG ND: 1,6-59,9 ng/ml	19.22±45.54	1.51±6.51	0.003
Serum Ca ND: 8,6-10 mg/dl	9.01±0.35	9.33±0.44	0.000
Serum P ND: 2,4-4,7 mg/dl	3.71±0.62	4.35±4.93	0.36
PTH ND: 9,5-75 pg/ml	53.82±21.86	67.94±20.57	0.000
Osteokalsin ND: 13-48 ng/ml	16.71±8.35	15.08±8.1	0.29
ALP ND: 32-91 U/L	61.83±22.99	87.83±30.51	0.000
IL-1 ND: 1 pg/ml	1.70±0.91	1.64±0.61	0.65
IL-6 ND: <2 pg/ml	1.96±0.57	1.93±0.52	0.75
TNF-alfa ND: 1.7 pg/ml	11.71±5.4	13.31±6.21	0.06

OPG pmol/l ND: 1.8 pmol/l	5.58±3.17	4.72±2.88	0.003
RANK pmol/l ND: 0.37-0.46	0.38±0.13	0.37±0.09	0.37
İdrar Ca ND: 100-300 mg/24h	153.40±6.15	191.91±58.56	0.001
DPD ND: 3-7.4 nM	6.84±3.00	10.19±2.84	0.000

Tablo 7. Tüm hastaların L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi öncesi ve tedavinin 1. yılında KMY'ndaki (gr/cm²) değişim

Bölge	Tedavi öncesi	Tedavinin 1.yılı	P değeri
L1	1,00±0,16	1,06±0,16	0,006
L2	1,06±0,16	0,97±0,15	0,004
L3	1,08±0,18	1,03±0,19	0,001
L4	1,05±0,17	1,02±0,16	0,021
L1-4	1,06±0,16	1,04±0,15	0,013
Neck	0,97±0,18	0,93±0,13	0,000
Trochanter	0,79±0,11	0,77±0,10	0,14
Toplam	0,98±0,16	0,97±0,12	0,08

Two related samples test

Premenopozal kadınların L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi öncesi ve tedavinin 1. yılında biyokimyasal parametrelerindeki değişim tablo 8'de, KMY'ndaki değişim tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 8. Premenopozal kadınlarda L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi öncesi ve tedavinin 1. yılında biyokimyasal parametrelerdeki değişim

	Tedavi öncesi	Tedavinin 1. yılı	P
sT3	1,6±0,5	3,8 ± 0,4	0,000
sT4	0,4±0,2	1,7±0,3	0,000
TSH	67,3±25,9	0,13±0,1	0,000
TG	29,1±71	3,02±0,5	0,000
Ca	8,9±0,3	9,2±0,5	0,009
P	3,5±0,5	5,5±0,8	0,96
ALP	59,5±23,7	93,4±32,4	0,002
PTH	49,14±18,87	71,3±27,4	0,004
OC	13,6±5,7	13,9±7,09	0,95
IL 1	1,7±0,8	1,7±0,7	0,77
IL 6	1,8±0,6	1,7±0,7	0,94
TNF α	10,6±4,3	14,3±6,1	0,005
OPG	5,4±2,8	4,1±2,7	0,001
RANKL	0,4±0,2	0,4±0,1	0,78
DPD	6,05±2,7	9,8±3,1	0,001
İdrar Ca	175±72,7	179,6±46,3	0,28

Two related samples test

Tablo 9. Premenopozol kadınlarda L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi öncesi ve tedavinin 1. yılında KMY'ndaki (gr/cm²) değişim

g/cm ²	Tedavi öncesi	Tedavinin 1. yılı	P
L 1	1,05±0,009	1,02±1,03	0,06
L 2	1,10±0,10	1,05±0,11	0,003
L 3	1,15±0,14	1,08±0,12	0,01
L 4	1,11±0,11	1,07±0,11	0,07
L1-4	1,12±0,10	1,08±0,10	0,014
Neck	0,89±0,10	0,93±0,10	0,18
Troch	0,70±0,10	0,78±0,09	0,44
Toplam	0,84±0,19	0,97±0,10	0,72

Two related samples test

Postmenopozal kadınların L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi öncesi ve tedavinin 1. yılında biyokimyasal parametrelerdeki değişim tablo 10'da, KMY'ndaki değişim tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 10. Postmenopozal kadınlarda L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi öncesi ve tedavinin 1. yılında biyokimyasal parametrelerdeki değişim

	Tedavi öncesi	Tedavinin 1. yılı	P
sT3	1,2±0,6	3,5±0,6	0,000
sT4	0,3±0,2	1,8±0,2	0,000
TSH	73,7±26,9	0,15±0,1	0,000
TG	14,07±26,6	0,1±0,1	0,000
Ca	8,9±0,3	9,4±0,4	0,000
P	3,8±0,6	3,8±0,4	0,84
ALP	66,04±23,1	92,6±25,4	0,00
PTH	60,23±24,1	68,9±14,5	0,168
OC	18,07±9,9	16,01±9,7	0,28
IL 1	1,5±0,9	1,6±0,6	0,45
IL 6	2,1±0,5	2,1±0,6	0,84
TNF α	13,01±6,07	11,9±4,9	0,36
OPG	6,2±3,1	5,2±2,9	0,036
RANKL	0,3±0,3	0,3±0,04	0,50
DPD	8,4±2,8	11±2,2	0,003
İdrar Ca	157,5±60,8	204,9±56,1	0,019

Two related samples test

Tablo 11. Postmenopozol kadınlarda L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi öncesi ve tedavinin 1. yılında KMY'ndaki (gr/cm²) değişim

g/cm ²	Tedavi öncesi	Tedavinin 1. yılı	P
L 1	0,94±0,20	0,92±0,18	0,12
L 2	1,01±0,20	0,98±0,18	0,14
L 3	1,02±0,21	0,99±0,19	0,31
L 4	1,00±0,22	0,98±0,19	0,23
L1-4	0,99±0,19	0,99±0,13	0,76
Neck	0,91±0,14	0,89±0,12	0,083
Troch	0,76±0,12	0,75±0,10	0,70
Toplam	0,98±0,14	0,95±0,13	0,10

Two related samples test

Erkek olguların L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi öncesi ve tedavinin 1. yılında biyokimyasal parametrelerindeki değişim tablo 12'de, KMY'ndaki değişim tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 12. Erkek olgularda L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi öncesi ve tedavinin 1. yılında biyokimyasal parametrelerdeki değişim

	Tedavi öncesi	Tedavinin 1. yılı	P
sT3	1,3±0,9	3,6±0,5	0,005
sT4	0,3±0,2	1,7±0,3	0,005
TSH	60,9±34,2	0,2±0,3	0,005
TG	13,6±11,9	2,2±4,2	0,005
Ca	9,1±0,3	9,3±0,3	0,20
P	3,5±0,6	3,5±0,8	0,91
ALP	56,5±21,9	67,7±37,9	0,72
PTH	47,6±19,1	59,9±18,2	0,13
OC	18,9±7,4	14,9±6,4	0,44
IL 1	2,01±0,9	1,5±0,4	0,11
IL 6	1,8±0,3	1,8±0,3	0,79
TNF α	10,6±5,3	14,4±8,5	0,037
OPG	4,3±3,5	4,5±2,9	0,79
RANKL	0,3±0,04	0,3±0,04	0,88
DPD	4,6±1,8	9,05±3,3	0,05
İdrar Ca	107,6±45,17	184,2±79,7	0,009

Two related samples test

Tablo 13. Erkek olguların L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi öncesi ve tedavinin 1. yılında KMY'ndaki (gr/cm²) değişim

g/cm ²	Tedavi öncesi	Tedavinin 1. yılı	P
L 1	1,04±0,12	1,01±0,13	0,16
L 2	1,12±0,11	1,09±0,15	0,44
L 3	1,12±0,13	1,02±0,26	0,02
L 4	1,07±0,11	1,03±0,14	0,20
L1-4	1,13±0,09	1,09±0,11	0,16
Neck	1,12±0,27	1,02±0,16	0,02
Troch	0,84±0,09	0,81±0,11	0,28
Toplam	1,07±0,11	1,03±0,15	0,54

Two related samples test

Tablo 14. TSH supresyonu sonrasında biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bulunan korelasyon sonuçları

	R değeri	P değeri
sT3-ALP	0,336	0,018
YAŞ-IL6	0,351	0,013
Ca-OC	0,285	0,047
Ca-RANKL	0,320	0,02
ALP-DPD	0,303	0,03
ALP-idrar Ca	0,460	0,001
ALP-IL1	0,400	0,004
TSH-IL-6	0,285	0,047
DPD-idrar Ca	0,301	0,036
DPD-IL1	0,351	0,013
DPD-TNF α	-0,344	0,016
IL-1-IL-6	-0,442	0,001
OPG- TNF α	0,406	0,004
TNF α -RANKL	0,314	0,02
İdrar Ca-L1	0,364	0,01
İdrar Ca-L2	0,315	0,027
İdrar Ca-L3	0,390	0,006
İdrar Ca-L4	0,358	0,01
İdrar Ca-L1-4	0,343	0,016
Yaş-OPG	0,309	0,035
Yaş-L1	-0,373	0,008
Yaş-L2	-0,431	0,002
Yaş-L4	-0,336	0,01
Yaş-L1-4	-0,392	0,005
Yaş-neck	-0,364	0,01
LT4-troch	0,311	0,03
LT4-toplam	0,325	0,023

Tablo 15. TSH'nın düzeyi ile kemik kütlesi (gr/cm²) arasındaki korelasyon sonuçları

	R değeri	P değeri
TSH-L1	0,255	0,077
TSH-L2	0,408	0,004
TSH-L3	0,311	0,30
TSH-L4	0,259	0,072
TSH-L14	0,349	0,014
TSH-NECK	0,447	0,001
TSH-TROCHANTER	0,369	0,009
TSH-TOPLAM	0,461	0,001

Tablo 16. Tüm Hastalarda TSH düzeyi ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon sonuçları

	R değeri	P değeri
TSH-Ca	-0.153	0.29
TSH -P	-0.11	0.93
TSH -ALP	0.247	0.08
TSH -PTH	-0.23	0.87
TSH -OC	-0.21	0.13
TSH -DPD	-0.20	0.16
TSH -İdrar Ca	0.34	0.81
TSH -IL1	-0.159	0.27
TSH -IL6	0.285	0.04
TSH -TNF α	0.114	0.43
TSH-OPG	0.032	0.82
TSH -RANKL	0.073	0.61
TSH -L1-4	0,447	0.001

Tablo 17. Premenopozal kadınlarda TSH düzeyi ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon sonuçları

	R değeri	P değeri
TSH-Ca	-0.225	0.38
TSH -P	0.03	0.90
TSH -ALP	-0.129	0.62
TSH -PTH	0.23	0.36
TSH -OC	-0.421	0.09
TSH -DPD	-0.339	0.18
TSH -İdrar Ca	-0.170	0.56
TSH -IL1	-0.152	0.56
TSH -IL6	-0.015	0.95
TSH -TNF α	-0.158	0.82
TSH-OPG	-0.046	0.86
TSH -RANKL	0.25	0.33
TSH -L1-4	-0.229	0.37

Tablo 18. Postmenopoz kadınlarda TSH düzeyi ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon sonuçları

	R değeri	P değeri
TSH-Ca	-0.371	0.08
TSH -P	0.002	0.99
TSH -ALP	0.056	0.80
TSH -PTH	-0.064	0.77
TSH -OC	0.001	0.99
TSH -DPD	-0.065	0.77
TSH -İdrar Ca	0.31	0.18
TSH -IL1	-0.145	0.52
TSH -IL6	0.622	0.002
TSH -TNF α	-0.05	0.80
TSH-OPG	-0.01	0.96
TSH -RANKL	-0.074	0.74
TSH -L1-4	0.482	0.02

Tablo 19. Erkek hastalarında TSH düzeyi ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon sonuçları

	R değeri	P değeri
TSH-Ca	0.083	0.81
TSH -P	0.118	0.74
TSH -ALP	-0.445	0.19
TSH -PTH	-0.100	0.78
TSH -OC	-0.560	0.09
TSH -DPD	-0.130	0.72
TSH -İdrar Ca	-0.071	0.84
TSH -IL1	-0.135	0.70
TSH -IL6	0.145	0.68
TSH -TNF α	0.305	0.39
TSH-OPG	0.160	0.65
TSH -RANKL	-0.058	0.21
TSH -L1-4	0.481	0.023

V. TARTIŞMA

DTK'lerinde uygun tedavi ile prognoz çok iyidir. DTK'nin tedavisi cerrahidir. Total tiroidektomi sonrasında geride kalan hücre düzeyindeki rezidü dokunun yok edilmesi için radyoaktif iyot tedavisi verilir. Tümör dokusu, TSH bağımlı büyür. Bu nedenle TSH supresyonu için supresif dozda L-tiroksin tedavisi verilmesi gerekir. Bu tedavi dozu yeniden büyümeyi ve hastalığın progresyonunu engeller (1,2,19). DTK'li hastalara TSH değerinin <0.1 mU/L olduğu yaşam boyu tiroid hormon tedavisi önerilmektedir (3,87, 88, 89).

Bu hastalarda uzun süreli suprafizyolojik doz L-tiroksin tedavisi kilo kaybı, atrial fibrilasyon ve kardiyak fonksiyon bozukluğu, psikolojik bozukluklar gibi yan etkilere neden olabilir (3,4,5). KMY ve kemik döngüsünü olumsuz etkileyerek osteoporoz ve bununla bağlantılı komplikasyonlara (kırık) yol açabilir (3-6).

Tiroid hormonun kemik metabolizması üzerindeki etki mekanizması halen çok iyi anlaşılmamıştır. Tiroid hormonları hem osteoklastik hem de osteoblastik aktiviteyi arttırarak kemik döngüsünü hızlandırır. Osteoklastik aktivite, osteoblastik aktiviteden daha baskın olduğu için kemik kaybı gelişir (6-8). Çeşitli çalışmalarda, klinik hipertiroidide kemik kütlelerinde %10-20 oranında kayıp rapor edilmiştir. Geçirilmiş klinik hipertiroidinin ileride kalça fraktürü gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (7,15-17).

Subklinik hipertiroidi ve osteoporoz arasındaki ilişki ise açık değildir. Bu konu ile ilgili pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen, çalışmaların tasarımındaki farklılıklardan dolayı bir konsensus oluşmamıştır (17,18).

Bazı çalışmalar supresif doz tiroid hormon tedavisine bağlı oluşan eksojen subklinik hipertiroidi durumunun KMY kaybına yol açtığını gösterirken (90,91), bazı çalışmalarda ise KMY kaybı gösterilememiştir (92,93). Bu çalışmaların çoğunda vaka sayısı azdır, hasta seçimi iyi tanımlanmamıştır ve hastaların karakterizasyonu kısıtlı yapılmıştır.

Biz bu çalışmada DTK'li hastalarda L-tiroksin supresyonu sonrasında oluşan subklinik hipertiroidinin KMY, kemik döngüsü belirteçleri, kemik yıkımı ile ilişkili bazı sitokinler ve OPG-RANKL sistemi üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza 17 premenopozal, 22 postmenopozal kadın ve 10 erkekten oluşan toplam 49 DTK'li hasta dahil edildi. Tüm hastaların L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi öncesi ve tedavinin 1. yılında KMY (gr/cm^2) değerlendirildi. Supresyonun 1. yılında Lomber 1-4 vertebra (L1-4) ve femur boynu KMY'nda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (tablo 7). Subgrup analizlerinde ise; erkeklerde (tablo 12) L3 ve femur boynu, premenopozal kadınlarda (tablo 9) L2, L3 ve L1-4'de anlamlı azalma saptanırken, postmenopozal kadınlarda (tablo 11) TSH supresyonun 1. yılında KMY'nda anlamlı değişiklik görülmedi.

Genel olarak osteoporozun en sık görülen sebebi östrojen eksikliğidir. Östrojen eksikliğinde, inflamatuvar sitokinlerin salınımı artar (42,43,46). IL-1, IL-6, IL-11 gibi sitokinler osteoklast prekürsörlerini uyarır. Bu şekilde kemik yenilenmesi hızlanır. Bu olayda rolü olan başlıca sitokin IL-6'dır. Östrojen eksikliğinde ayrıca, osteoprotegerin sekresyonu azalır, bu da osteoklast prekürsörlerinin RANK yanıtını artırır. Bu nedenle postmenopozal kadınlarda osteoporoz eğilim daha fazladır (12,43,46).

Çalışmamızda postmenopozal kadın hastalarda östrojen eksikliğine ek olarak, L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisinin neden olduğu subklinik hipertiroidi durumuna rağmen tedavinin 1. yılında KMY'nda anlamlı değişiklik olmaması beklenen bir sonuç değildi ve bizleri de şaşırttı. Literatürde de postmenopozal kadın hastalarda subklinik hipertiroidinin KMY üzerine etkisini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Postmenopozal kadınlarda çalışma sonuçlarındaki bu farklılıklar; osteoporoz yönünden ek risk faktörleri, L-tiroksin tedavisinin süresi, menopoz yılı, diyet faktörü, fiziksel aktivite, endojen faktörler, genetik yatkınlık ve metodolojik yaklaşımdaki farklılıklar yoluyla açıklanmıştır (3).

Literatürde DTK'li hastalarda L-tiroksine ile TSH supresyon tedavisinin kemik üzerine etkisini araştıran çalışmaların bazılarında KMY'nda değişiklik saptanmazken, bazılarında ise KMY'nda azalma gösterilmiştir (94).

Premenopozal kadınlarda L-tiroksine ile TSH supresyon tedavisinin etkisi 17 çalışmada değerlendirilmiştir (12 kesitsel ve 5 prospektif alışma). İki kesitsel çalışmada, kontrol grubuna göre TSH supresif tedavi alan DTK'li hastalarda KMY'nda anlamlı bir azalma saptanmıştır (93).

Jodar ve arkadaşları (95), DTK'li kadınlarda uzun dönem L-tiroksine ile TSH supresyon tedavisinin kemik metabolizması, aksiyel ve apendekler KMY zerindeki etkisini araştırmış. Çalışmaya 37 premenopozal, 39 postmenopozal kadın alınmış ve 64±34 ay boyunca izlenmiş. Premenopozal ve postmenopozal gruplar arasında KMY açısından bir fark olmaksızın, supresyon sonrası her iki grupta sadece distal radius KMY'nda bir azalma görülmüş.

Diamond ve arkadaşları (90) 24 DTK'li (14 premenopozal ve 10 postmenopozal) kadını KMY açısından kontrol grup ile kıyaslamış. DTK'li premenopozal kadınlarda femur boynu KMY'yu kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük (-%10.6) bulunmuş.

Premenopozal kadınlarda yapılan 2 prospektif çalışmada KMY zerine TSH supresyon tedavisinin anlamlı etkisi bulunmuş. Jodar ve arkadaşları 27 DTK'li (14 premenopozal ve 13 postmenopozal kadın) hastayı 18 ay sonra yeniden değerlendirmiş. DTK'li olgularda femur boynu KMY, kontrollere kıyasla anlamlı düşük saptanmış. Ancak premenopozal ve postmenopozal kadınlar arasında belirgin bir fark bulunmamış (95).

Sijanovic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (96) ise 19 premenopozal kadın değerlendirilmiş ve 4 yıllık izlemden sonra distal radius KMY'nda belirgin bir azalma rapor edilmiş.

Mazokopakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (97), 26 DTK'li premenopozal kadın hastada L-tiroksine ile TSH supresyon tedavisinin KMY zerine etkisi 48 aylık izlem sonrasında değerlendirilmiş. İzlem sonunda femur boynu (%7.5), trokanter (%10.9) ve wards'da (%3.4) anlamlı azalma saptanmış.

DTK'li postmenopozal kadınlarda L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisinin etkisi ise 14'ü kesitsel olmak üzere toplam 16 çalışmada incelenmiş. Dört çalışmada kontrol ve hasta grupları karşılaştırıldığında, KMY'u arasında anlamlı fark bulunmuş (93).

Kung ve arkadaşları (98) supresyon tedavisi alan DTK'li 34 postmenopozal kadını değerlendirmiş. Bu hastalarda, kontrollere göre lomber vertebra, femur boynu, trokanter ve total KMY'nda anlamlı azalma saptanmış.

Jodar ve arkadaşlarının (95), DTK'li 39 postmenopozal hastayı değerlendirdikleri çalışmada, distal radius KMY'u kontrollere göre anlamlı düşük bulunmuş.

Stepan ve arkadaşları (99), DTK'li 15 postmenopozal kadını L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi sonrası değerlendirmişler. Lomber vertebra KMY'u kontrol gruba kıyasla anlamlı düşük bulunmuş.

Diamond ve arkadaşlarının (90) 10 postmenopozal kadını içeren çalışmalarında, femur boynu, lomber vertebra, ön kol KMY ölçümleri kontrollere kıyasla daha düşük olarak saptanmış.

Postmenopozal kadınlarda yapılan 4 prospektif çalışmanın 2'sinde anlamlı farklılık bulunmuş. Jodar ve arkadaşları (95) 13 postmenopozal kadını ortalama 2.25 ± 0.6 yıl süre ile takip etmişler. Femur boynu KMY'nda anlamlı azalma görülmüş.

Kung ve arkadaşları (98), L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi alan DTK'li 46 hastayı 2 yıl süre ile, randomize olarak kalsitonin, kalsiyum veya plasebo vererek değerlendirmişler. Kalsiyum ve kalsitonin alanlarda KMY'nda değişiklik olmazken, plasebo grubunda düşüklük saptanmış.

Erkeklerde kemik metabolizması ve TSH supresif tedavinin etkisini araştıran 8 çalışma mevcuttur (93).

Jodar ve arkadaşları (100) Graves hipertiroidili ve uzun dönem L-tiroksin tedavisi alan tiroid kanserli erkeklerde (17'si tiroid kanserli ve 32'si Graves'li) kemik döngüsü belirteçlerini ve KMY'nu değerlendirmişler. Supresif doz tiroid hormon tedavisi alan tiroid kanserli erkeklerde axial kemik kitlesinde azalma bulunmuş. Jodar ve arkadaşlarının bu çalışmasında erkek hastalarda axial

kemikte endojen ve eksojen tiroid hormon fazlalığının ılımlı olumsuz etkileri gösterilmiş.

Marcocci ve arkadaşları (101), L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi alan DTK'li 34 erkek hastayı değerlendirdikleri çalışmada ise kemik kütlesi ve kemik metabolizması açısından anlamlı bir değişiklik görülmemiş.

Rosen ve arkadaşlarının (102) 32 premenopozal, 5 postmenopozal kadın ve 18 erkek hastada yaptığı çalışmada L-tiroksin supresyon tedavisinin kemik kaybı ve osteoporoz gelişimi yönünden olumsuz etkisi görülmemiş.

Endojen subklinik hipertiroidinin kemik döngüsü üzerine etkisini inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir (67-69). Eksojen subklinik hipertiroidinin kemik döngüsü üzerine etkisini inceleyen çalışmaların da sonuçları çelişkilidir (70-74).

Bizim çalışmada tüm hastalar için kemik yapım ve yıkım parametreleri değerlendirildiğinde; serum Ca, PTH, ALP, idrar DPD, 24 saatlik idrar Ca düzeyinde L-tiroksin ile TSH supresyonunun 1. yılında anlamlı bir artış gözlemlendi (tablo 6). Bu hastaların subgrup analizlerinde; premenopozal kadınlarda supresyonun 1. yılında Ca, ALP, idrar DPD düzeyinde (tablo 8), postmenopozal kadınlarda serum Ca, idrar DPD ve 24 saatlik idrar Ca düzeyinde (tablo 10), erkeklerde ise idrar DPD ve 24 saatlik idrar Ca düzeyinde anlamlı artış (tablo 12) saptandı. Yapım markırı olarak ALP ve OC düzeyine bakıldı, ALP düzeyinde tedavinin 1. yılında anlamlı artış bulunurken, OC düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Yıkım markırı olarak kullanılan idrar DPD düzeyi her 3 grupta yüksek bulundu. Böylece çalışmamızda L-tiroksin supresyonu ile oluşan eksojen subklinik hipertiroidi durumunun, kemik yapım ve yıkım belirteçlerini etkileyerek kemik döngüsünü arttırdığı görüldü. Literatürde bu konuda yapılan çalışma sonuçları çelişkili olup tam bir görüş birliği yoktur.

Literatüre bakıldığında; Kung ve arkadaşlarının (98) DTK'li postmenopozal 46 kadını kapsayan çalışmasında, L-tiroksin ile TSH supresyon sonrasında osteokalsin düzeylerinde (%150) ve idrarda hidroksiprolinde (%130) artma rapor edilmiş.

Regalbuto ve arkadaşları (103), DTK'li hastaların küçük bir grubunda (20 hasta), kontrol grup ile kıyaslayarak kemik markırlarına bakmışlar ve kemik markırlarında (osteokalsin, kemik ALP veya idrar hidroksipirolin) değişiklik olmadığı görülmüş.

Mazziotti ve arkadaşları (104), 66 (38 premenopozal, 28 postmenopozal kadın) DTK'li hastada yaptıkları bir çalışmada L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi sonrası kemik yıkım markırı olan CTx'de artma bulmuşlar.

Giusti ve arkadaşlarının (86) çalışmasında 80 DTK'li hastanın (68 kadın, 12 erkek) TSH düzeylerinde anlamlı farklılık olmasına rağmen, PTH, osteokalsin, ALP ve kemik remodelinginin üriner markırları (İdrarda Ca atılımı, Ca/kreatinin, HP/kreatinin, PD/kreatinin, DPD/kreatinin oranları) açısından anlamlı bir farklılık bulunmamış.

Karner ve arkadaşlarının (105) yaptığı bir çalışmada L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi alan 19 premenopozal kadın ve 9 erkek toplam 28 DTK'lı hasta uzun süreli (ortalama 9 yıl) izlenmiş. Bu çalışmada kemik yıkımının biyokimyasal göstergesi olarak CTx ve kalsiyum/kreatinin oranı kullanılmış. CTx değerleri erkek hastaların küçük bir bölümünde (2 erkek), kadın hastaların 1/3'ünden fazlasında (8 kadın) artmış olarak bulunmuş.

Mikosch ve arkadaşları (71) 98'i kadın, 140 DTK'li hastada L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisinin kemik metabolizmasına etkisini; kemik yıkımının 2 markırı S-CTx ve U-NTx düzeylerine bakarak araştırmışlar. Supresif tedavi alan DTK'li hastalarda bu 2 parametrede anlamlı bir artış olmamış.

Heijckmann ve arkadaşlarının (87) L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi alan DTK'lı 59 (19 erkek, 40 kadın) hastayı kapsayan çalışmasında, kemik yıkımına yönelik CTx, kemik formasyon markırı olarak da PINP düzeyine bakılmış. CTx supresyon sonrası hem erkek hem de kadın hastalarda artarken, PINP düzeyinde değişiklik saptanmamış.

Mikosch ve arkadaşlarının (106) yaptığı 40 erkek hastayı içeren çalışmada kemik yıkım markırı olarak CTx'de artış görülürken, kemik formasyon markırı olan OC'de değişiklik saptanmamış.

Jodar ve arkadaşlarının (95) yaptığı çalışmada 37 premenopozal, 39 postmenopozal DTK'li kadın 64±34 ay boyunca izlenmiş. ALP, kemik ALP,

Ca, P, PTH, 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyine bakılmış. L-tiroksin ile TSH supresyonu sonrasında, gruplar arasında kemik markırlar açısından anlamlı bir değişiklik bulunmamış.

Jodar ve arkadaşlarının (100) Graves hastalığı olan ve uzun dönem L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi alan DTK'li erkeklerde (17 tiroid kanseri ve 32 Graves hastalığı) yaptıkları başka bir çalışmada da serum Ca, PTH, OC, ALP, 24 saatlik idrar Ca düzeyi gibi kemik markırlarına bakılmış ve total ALP ve OC, Graves hastalığı olan erkeklerde daha yüksek olarak saptanmış.

Son yıllarda RANKL, onun reseptörü RANK ve tuzak reseptör olan osteoprotegerinin kemik metabolizmasının önemli düzenleyicisi olduğu anlaşıldı. RANKL olgun osteoklastların oluşumu ve onların hayatta kalması için temel uyarıcı faktördür (12). RANKL onun reseptörü olan RANK tarafından aktive olur. RANKL'in artmış ekspresyonu kemik yıkımının artmasına ve kemik kaybına yol açar (78,81,85).

OPG ve RANKL kemik remodelinginin sürdürülmesi ve osteoklastik aktivitenin regülasyonunda önemli rol oynayan faktörlerdir (13). İn vitro, matür osteoblastlardan OPG sekresyonu, FT3 tarafından stimule edilirken, aktif D vitamini tarafından ise inhibe edilir (107). İnsanlarda OPG, postmenopozal osteoporoz ve kemik kaybına neden olan diğer metabolik hastalıkların patogenezi ile ilişkili görülmektedir (18,107).

Son yıllarda OPG'nin hipertiroidi ilişkili kemik kaybı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Tiroid hormonları OPG sekresyonunu regüle eder ve klinik hipertiroidide serum OPG düzeylerinde artma eşlik eder (65). Artmış OPG düzeyleri, ayrıca subklinik veya klinik hipotiroidide bulunur. L-tiroksin tedavisi başlandıktan sonra OPG düzeyleri azalır (75).

DTK'li hastalarda OPG-RANKL sistemi ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Literatüre bakıldığında; Mazziotti ve arkadaşların (104) 66 (38 premenopoz, 28 postmenopoz kadın) DTK'li hastada yaptıkları bir çalışmada kemik markırlarından CTx ve osteoprotegerin düzeyi supresyon sonrası kontrol grup ile kıyaslandığında her 2 grupta da artmış olarak bulunmuş.

Mikosch ve arkadaşları (106) bir çalışmada L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi alan 40 DTK'li erkek hastayı kontrol grubu ile karşılaştırarak

değerlendirmişler. Bu hastalarda kemik yıkımında artma ve OPG/RANKL sisteminde anlamlı değişiklik görülmüş. DTK'li erkeklerde kontrol gruba göre daha yüksek CTx ve OPG değerleri ve daha düşük sRANKL düzeyi saptanmış.

Giusti ve arkadaşlarının (86) çalışmasında radikal tiroidektomi ve/veya RAI tedavisi sonrasında L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi alan DTK'li (17 premenopoz, 45 postmenopoz kadın, 12 erkek) hastalar ve değişik derecelerde tiroidektomi ve sonrasında L-tiroksin replasmanı alan kontrol grubu (16 premenopoz, 35 postmenopoz kadın ve 4 erkek) olgularında OPG benzer düzeylerde bulunmuş. Fakat, DTK'li postmenopozal kadınlardaki OPG düzeyi, postmenopozal kontrol kadınlara kıyasla daha düşük saptanmış.

Literatürde OPG ve yaş arasında pozitif korelasyon belirtilmektedir (108,109); Giusti ve arkadaşlarının çalışmasında da hem DTK hemde kontrol grubunda bu özellik desteklenmiştir (86). Serum RANKL düzeyi ise DTK'li grupta yaş ile negatif korelasyon göstermiş. Aynı çalışmada OPG ve RANKL düzeyleri arasında bir korelasyon bulunmamış. Çalışmada L-tiroksin dozu ve OPG düzeyi arasında da bir korelasyon bulunamamış (86).

Amato ve arkadaşları (65) hipertiroid hastalarda; tedavi öncesi ve sonrası kemik ALP, CTx ve OPG düzeyini değerlendirmişler. OPG düzeyi hipertiroid hastalarda, sağlıklı kontrollerden daha yüksek olarak bulunmuş. Kontrol grup hastalarında yaş ile OPG arasında pozitif bir korelasyon saptanırken, hipertiroidi grubunda korelasyon bulunmamış. Hipertiroidili hastalarda OPG ile kemik ALP ve KMY arasında negatif, OPG ile CTx arasında pozitif korelasyon bulunmuş. Bu çalışmada antitiroid tedavi ile ötiroidi sağlandıktan sonra OPG düzeyinin normale döndüğü görülmüş.

Martini ve arkadaşlarının (110) çalışmasında, DTK'i nedeni ile L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi alan, 10 premenopoz, 10 postmenopoz kadın ve 10 erkek DTK'li olgu rekombinant TSH verilmeden önce ve sonra değerlendirilmiş. Rekombinant TSH öncesi, TSH suprese iken postmenopozal kadın ve erkek hastalarda kontrol gruba kıyasla kemik döngüsü belirteçleri ve OPG düzeyi daha yüksek saptanırken, RANKL düzeyi

daha düşük bulunmuş. Rekombinant TSH verildikten 3 gün sonraki değerlendirmede ise postmenopozal kadın ve erkeklerde, kontrol gruba kıyasla RANKL düzeyi artmış olarak bulunurken, OPG düzeyinde bütün gruplarda anlamlı bir değişiklik saptanmamış

Çalışmamızda; literatürle uyumlu olarak yaş ile OPG arasında pozitif korelasyon saptandı, RANKL ve yaş arasında ise korelasyon saptanmadı. Kırk dokuz hasta birlikte değerlendirildiğinde L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisinin 1. yılında OPG'de istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü (5.58 ± 3.17 pmol/l 'ye karşılık 4.72 ± 2.88 pmol/l, $p=0.003$) (tablo 6). Subgrup analizlerinde ise; OPG supresyonun 1. yılında premenopozal ve postmenopozal kadınlarda anlamlı azalırken (tablo 8 ve 10), erkeklerde değişmedi (tablo 12). RANKL düzeyi ise grupların hiçbirinde supresyon ile değişmedi (tablo 8, 10, 12).

Sitokinler pleotropik etkilere sahip moleküllerdir ve bunların bazıları kemik metabolizmasını özellikle de kemik yıkımını etkilemektedir. Hipertiroidide artmış kemik döngüsünü gösteren çok sayıda kanıt olmasına rağmen, sitokinlerin patofizyolojik rolünün kesin mekanizması halen açıklanamamıştır (50). IL-6 ve IL-8'in, kemik metabolizması üzerinde, tiroid hormonlarının etkilerine aracılık ettiği düşünülmektedir (31,111). IL-1 β , IL-11, TNF- α ise romatoid artrit ve postmenopozal osteoporoz gibi yüksek turnoverli durumlarda ortaya çıkan kemik yıkımında etkilidir (111). Kemik yıkımı ile ilişkili olduğu düşünülen IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin supresif doz L-tiroksin tedavisi alan DTK'li hastalarda yapılmış çalışması bulunmamaktadır.

Ancak hipertiroidi ve proinflamatuvar sitokinler ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma vardır ve sonuçları tartışmalıdır. Bazı yazarlar hipertiroidili hastalarda bazı sitokinlerin yüksek düzeylerini saptarken (14,50,111-113), diğerleri sitokinlerde değişiklik saptamamışlardır (114-116).

Şentürk ve arkadaşları (14) hipertiroidili hastalarda IL-1 β , IL-6 ve IL8 düzeyini kontrol gruba kıyasla daha yüksek bulmuşlardır.

Altun ve arkadaşlarının (50) çalışmasında subklinik ve klinik hipertiroidili premenopozal kadınlarda IL-2, IL-8 ve IL-13 ve KMY ilişkisi değerlendirilmiş. Klinik hipertiroidi grubunda, subklinik hipertiroidi ve kontrol gruba kıyasla

sitokinler anlamlı yüksek bulunmuş. Tiroid hormonlarının düzeyi, sitokinler ve KMY arasında her 3 grupta da korelasyon saptanmamış.

Akalın ve arkadaşlarının (113) yaptığı çalışmada, 26 hipertiroidili olguda kemik yapım ve yıkım markırları, IL-6 ve TNF- α düzeyi bakılmış. Hipertiroidili hastalarda kontrollere kıyasla, serum OC, ALP ve idrar DPD düzeyi daha yüksek bulunurken, PİCP düzeyi yönünden anlamlı fark bulunmamış. Hipertiroidili hastalarda IL-6 düzeyi daha yüksek, TNF- α düzeyi daha düşük saptanmış.

Çalışmamızda, L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisininin 1. yılında postmenopozal kadın ve erkek hastalarda sitokinlerin düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmazken, premenopozal kadın hastalarda sadece TNF- α düzeyinde artış görüldü (tablo 8, 10,12).

Çalışmada değerlendirilen parametreler arasında korelasyona bakıldığında TSH ve KMY, ALP, OPG, RANKL arasında pozitif korelasyon, TSH ve DPD, OC, IL-1, IL-6 arasında negatif korelasyon saptandı (tablo 15 ve 16).

Sonuç olarak DTK'li hastalarda L-tiroksin supresyonu ile oluşan eksojen subklinik hipertiroidi durumunda L1-4 ve femur boynu KMY'nda azalma saptandı. Subgrup analizlerinde ise; erkeklerde L3 ve femur boynu, premenopozal kadınlarda L2, L3 ve L1-4 KMY'nda anlamlı azalma saptanırken, postmenopozal kadınlarda supresyonun 1. yılında KMY'nda anlamlı bir azalma görülmedi. L-tiroksin ile oluşan TSH supresyonu sonrasında kemik döngüsü belirteçlerinde (özellikle DPD ve ALP) artma görüldü. Proinflamatuvar sitokinler ve RANKL'da anlamlı bir değişiklik görülmezken, kemik yıkımı açısından koruyucu bir markır olarak bilinen OPG azalmış olarak bulundu. Ayrıca OPG'nin yaş ile lineer olarak arttığı görüldü. Çalışmamızda elde edilen veriler, supresyon tedavisininin 1. yılına ait olup, bu hastaların uzun süreli tedavi aldıkları düşünüldüğünde, ileri dönemde KMY'nda, kemik yapım ve yıkım markırlarının düzeyindeki değişiklikler konu ile ilgili daha aydınlatıcı bilgiler verecektir.

Postmenopozal kadınlarda L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisininin 1. yılında biyokimyasal olarak kemik yıkımının artmış olduğu gösterilmiş olmasına

rağmen KMY'nda azalmanın görülmemesi, supresyon tedavisinin ilerleyen yıllarında kemik kaybı olmayacak anlamına gelmemektedir. KMY'ndaki değişiklikler daha sonraki takiplerde ortaya çıkabilir.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1- Bu çalışmada DTK nedeniyle L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi alan 49 hastada tedavinin 1. yılında L1-4 ve femur boynu KMY'nda anlamlı azalma saptandı. Subgrup analizlerinde erkeklerde L3 ve femur boynu, premenopozal kadınlarda L2, L3, L1-4 KMY'nda azalma saptanırken, postmenopozal grupta ise KMY'nda değişiklik olmadı.
- 2- L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisinin 1. yılında kemik yapım ve yıkım parametreleri değerlendirildiğinde; serum Ca, PTH, ALP, idrar DPD, 24 saatlik idrarda Ca düzeyinde artış saptandı (tablo 6). Bu hastaların subgrup analizlerinde; premenopozal kadınlarda supresyonun 1. yılında Ca, ALP, idrar DPD düzeyinde (tablo 8), postmenopozal kadınlarda serum Ca, idrar DPD ve 24 saatlik idrar Ca düzeyinde (tablo 10), erkeklerde ise idrar DPD ve 24 saatlik idrar Ca düzeyinde anlamlı artış (tablo 12) gözlemlendi. Yapım markırı olarak ALP ve OC bakıldı. ALP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulunurken, OC düzeyinde değişiklik saptanmadı. Yıkım markırı olan idrar DPD düzeyi ise her 3 grupta da yüksek bulundu. Böylece çalışmada L-tiroksin supresyonu ile oluşan eksojen subklinik hipertiroidi durumunun, kemik yapım ve yıkım belirteçlerini etkileyerek kemik döngüsünü arttırdığı görüldü.
- 3- L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisinin 1. yılında postmenopozal kadın ve erkeklerde sitokinlerde anlamlı bir değişiklik saptanmazken, premenopozal kadınlarda sadece TNF- α düzeyinde artma görüldü. L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisinin 1. yılında OPG düzeyinde anlamlı azalma bulunurken RANKL düzeyinde değişiklik saptanmadı.

ÖNERİLER

- 1- DTK'de uygun tedavi ile prognoz çok iyidir. Ancak uzun süreli supresif doz L-tiroksin tedavisi bazı komplikasyonlara yol açabilir. Özellikle kemik üzerine olumsuz etkileri osteoporoz ve bununla ilişkili kırıklara neden olarak, morbidite ve mortaliteyi arttırabilir. Bu nedenle osteoporoz oluşmadan önce bu durumun saptanması ve tedavi edilmesi osteoporoz ile ilişkili komplikasyonların önlenmesini sağlayacaktır. Bu hastalarda KMY ve kemik yapım ve yıkım markırlarının bakılması ve takibi önem taşır.
- 2- Son yıllarda osteoporoz ile ilişkili bazı proinflamatuvar sitokinler, OPG-RANKL sisteminin etkilendiği belirtilmektedir. Bu nedenle bu markırların bakılmasının erken tanı ve tedavide yol göstereceği düşünülmektedir. Ancak insanlarda proinflamatuvar sitokinler, RANK/RANK-L sistemi ve OPG hakkındaki bildiklerimiz hala kısıtlıdır. Klinik pratikte onların değerlendirmesinin önemi açıklanmalıdır. Ayrıca ekzojen tiroid hormon fazlalığı ile inflamatuvar sitokinler ve OPG-RANKL sistemi arasındaki ilişkinin de daha ileri çalışmalar ile açıklanması gerekmektedir.
- 3- Gelecekte yapılacak uzun süreli, randomize, prospektif, daha fazla sayıda hasta içeren büyük çalışmalar ile ve bu çalışmaların sonuçlarına göre, L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi alan DTK'li hastalarda, kemik kaybını engelleyen, kemik koruyucu tedavi gündeme gelebilir.

VII. ÖZET

Diferansiye tiroid kanserinde tümör dokusunun TSH bağımlı büyümesi nedeniyle, bu hastalar TSH düzeyi 0.1 µU/ml'den düşük olacak şekilde L-tiroksin ile tedavi edilir. Uzun süreli suprafizyolojik dozda L-tiroksin tedavisi kilo kaybı, atrial fibrilasyon, psikolojik bozukluklar gibi yan etkilere neden olabilir. Ayrıca kemik döngüsü ve KMY'nu da olumsuz etkileyerek kemik kaybı, osteoporoz ve onunla ilişkili kırıklara neden olabilir.

Bu çalışmada biz DTK'li hastalarda L-tiroksin supresyon tedavisi ile oluşan ekzojen subklinik hipertiroidinin KMY, kemik döngüsü belirteçleri, kemik yıkımı ile ilişkili bazı sitokinler ve OPG-RANKL sistemi üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza yaş ortalaması 46.32±10.54 yıl, yaş dağılımı 22 ile 64 yıl olan 49 diferansiye tiroid kanserli (17 premenopozal, 22 postmenopozal kadın ve 10 erkekten) hasta dahil edildi. Tüm hastaların L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi öncesi ve tedavinin 1. yılında kemik yapım ve yıkım markırları, sitokinler, RANKL-OPG, KMY (gr/cm²) değerlendirildi. TSH supresyon tedavisinin 1. yılında lomber 1-4 vertebra ve femur boynu KMY'nda anlamlı azalma saptandı. Subgrup analizlerinde ise; erkeklerde L3 ve femur boynu, premenopozal kadınlarda L2, L3 ve L1-4 KMY'nda anlamlı azalma saptanırken, postmenopozal kadınlarda supresyonun 1. yılında KMY'nda anlamlı bir değişiklik görülmedi.

L-tiroksin ile oluşan TSH supresyonu sonrasında kemik döngüsü belirteçlerinde (özellikle DPD ve ALP) artma görüldü. Proinflamatuvar sitokinler ve RANKL'da anlamlı bir değişiklik görülmezken, kemik yıkımı açısından koruyucu bir markır olarak bilinen OPG azalmış olarak bulundu.

Sonuç olarak DTK'de L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisinin neden olduğu ekzojen subklinik hipertiroidi durumunda;

- 1) Kemik döngüsünün arttığı,
- 2) Osteoklastogenezi baskılayan ve kemik yıkımını önleyen OPG düzeyinin azaldığı,
- 3) KMY'nda azalma ile kemik kaybına neden olduğu görüldü.

- 4) Gelecekte yapılacak uzun süreli, randomize, prospektif, daha fazla sayıda hasta içeren büyük çalışmalar ile ve bu çalışmaların sonuçlarına göre, L-tiroksin ile TSH supresyon tedavisi alan DTK'li hastalarda kemik kaybını engelleyen, kemik koruyucu tedavi gündeme gelebilir.

Anahtar sözcükler: subklinik hipertiroidi, osteoporoz, diferansiye tiroid kanser, OPG, RANKL.

VIII. SUMMARY

THE EFFECTS OF L-THYROXINE SUPPRESSIVE TREATMENT ON BONE MINERAL DENSITY, OSTEOPOROSIS ASSOCIATED CYTOKINES, RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR κ B LIGAND, OSTEOPROTEGERIN, AND PARAMETERS OF BONE FORMATION AND RESORPTION IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

Due to the TSH dependent growth of the tumor tissue in differential thyroid cancer, these patients are treated with L-thyroxine so that the TSH level is lower than 0.1 μ U/ml. Long-term L-thyroxine treatment in supraphysiological doses may cause side effects such as weight loss, atrial fibrillation, psychological disorders. Furthermore, it may also adversely affect bone turnover and BMD, causing bone loss, osteoporosis and related fractures.

In this study, we have attempted to research effects of the subclinical hyperthyroidism arising from L-thyroxine suppression treatment of DTC patients on BMD, bone turnover markers, some cytokines related to bone resorption and the OPG-RANKL system.

49 differential thyroid cancer patients (17 premenopausal and 22 postmenopausal women and 10 men) with a mean of 46.32 ± 10.54 years (range 22 to 64 years) were included in our research. The bone construction and resorption markers, cytokines, RANKL-OPG and BMD (gr/cm^2) were evaluated for all patients before TSH suppressive treatment with L-thyroxine and during the first year of the treatment. Significant reduction was observed in the BMD of the lumbar vertebrae L1-4 and the neck of the femur in the 1. year of the TSH suppressive treatment. In subgroup analyses, while men exhibited significant reduction in BMD in L3, and premenopausal women in L2, L3 and L1-4, there was no significant change in the BMD of postmenopausal women in the first year of suppression.

An increase in the bone turnover markers (especially DPD and ALP) was observed after the TSH suppression with L-thyroxine. While no significant

change was observed in the proinflammatory cytokines, RANKL and OPG, known as a protective marker for bone resorption, was reduced.

In conclusion, it has been shown that the exogenous subclinical hyperthyroidism due to TSH suppression treatment with L-thyroxine causes;

- 1) Increased bone turnover,
- 2) Lowered levels of OPG, which suppresses osteoclastogenesis and prevents bone resorption,
- 3) Lower BMD and bone loss.

In future prospective, randomized, long term studies with a larger number of patients will be necessary in order to better assess the relative risk of osteoporosis in patients undergoing TSH suppressive treatment. According to the results of such studies a protective treatment to prevent bone loss in DTC patients receiving TSH suppressive treatments with L-thyroxine may be implemented.

Key words: subclinical hyperthyroidism, differentiated thyroid cancer, osteoporosis, OPG, RANKL.

IX. KAYNAKLAR

1. Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Thyroid neoplasia. In Williams Textbook of Endocrinology. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. 11th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2008: 420- 42.
2. Pacini F, DeGroot LJ. Thyroid neoplasia. In DeGroot Textbook of Endocrinology. DeGroot LJ, Jameson JL. 4 th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995: 1548- 66
3. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med* 1999; 130: 750- 58.
4. Biondi B, Fazio S, Carella C, Amato G, Cittadini A, Lupoli G, Sacca L, Bellastella A and Lombardi G. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 334- 38.
5. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ and D'Agostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249- 52.
6. Abe E, Marians RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, Davies TF, Zaidi M. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003; 115: 151- 62.
7. Linde J, Friis T. Osteoporosis in hyperthyroidism estimated by photon absorptiometry. *Acta Endocrinol* 1979; 91: 437- 48.

8. Allain TJ, McGregor AM. Thyroid hormones and bone. *J Endocrinol* 1993; 139: 9- 18.
9. Kanatani M, Sugimoto T, Sowa H, Kobayashi T, Kanzawa M, Chihara K. Thyroid hormone stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of RANKL-RANK interaction. *J Cell Physiol* 2004; 201: 17- 25.
10. Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, Capparelli C, Li J, Elliott R, McCabe S, Wong T, Campagnuolo G, Moran E, Bogoch ER, Van G, Nguyen LT, Ohashi PS, Lacey DL, Fish E, Boyle WJ, Penninger JM. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402: 304- 309.
11. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad* 1998; 95:3597- 3602.
12. Kurban S, Mehmetoğlu İ. Osteoprotogerin, RANK ve RANK ligandı. *Turkish Journal of Biochemistry* 2007; 32(4): 178- 84.
13. Hofbauer LC, Kluger S, Kuhne CA, Dunstan CR, Burchert A, Schoppet M, Zielke A, Heufelder AE. Detection and characterization of RANK ligand and osteoprotogerin in the thyroid. *J Cell Biochem* 2002; 86: 642- 50.
14. Senturk T, Kozacı D, Kadikoylu G, Bolaman Z. Proinflammatory cytokine levels in hyperthyroidism. *Med Clin Exp* 2003; 26: 58- 63.

15. Toh SH, Claunch BC, Brown PH. Effect of hyperthyroidism and its treatment on bone mineral content. *Arch Intern Med* 1985; 145: 883-86.
16. Diamond T, Vine J, Smart R, Butler P. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder. *Ann Intern Med* 1994, 120: 8-11.
17. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134: 561- 68.
18. Lee WY, Oh KW, Rhee EJ, Jung CH, Kim SW, Yun EJ, Tae HJ, Baek KH, Kang MI, Choi MG, Yoo HJ, Park SW. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women. *Arch Med Res* 2006; 37: 511- 16.
19. Yetkin İ, Ersoy Y. Diferansiye tiroid kanserleri. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi* 2004; 2: 60- 64.
20. Mazzaferi EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1447- 63.
21. Denning K, Smyth P, Cahil S, Li J, Flavin R, Aherne S, J O'Leary J and Sheils O. Ret/PTC- 1 expression alters the immuneprofile of thyroid follicular cells. *Mol Cancer* 2008; 10- 14.
22. Marino Melillo R, Domenica Castellone M, Guarino V, De Falco V, Cirafici AM, Salvatore G. The RET/PTC-RAS-BRAF linear signaling cascade mediates the motile and mitogenic phenotype of thyroid cancer cells. *J Clin Invest* 2005; 115 (4): 1068- 81.

23. La Perle K, Sissy M, Jhiang C and Capen C. Loss of p53 promotes anaplasia and local invasion in ret/PTC1 induces thyroid carcinomas. *Am J Pathol* 2000; 157 (2): 671- 77.
24. Massimo S, Mellillo RM, Fusco A. Ret/Ptc activation in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 645- 53.
25. Sadetzki S, Margalit RC, Modan B, Srivastava S, Tuttle R.M. Ret/PTC activation in benign and malignant thyroid tumors arising in a population exposed to low dose external beam irradiation in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 89 (5): 2281- 89.
26. Fischer AH, Bond J.A, Taysavang P, Battles O.E, Thomas D.W. Papillary thyroid carcinoma oncogene (RET/PTC) alters the nuclear envelope and chromatin structure. *Am J Pathol* 1998: 153; 1443- 50.
27. Cahil S, Smyth P, Finn SP, Denning K, Flavin R, O'Regan EM, Li J, Potratz A, Guenther SM, Henfrey R, O'Leary J, Sheils O. Effect of ret/PTC 1 rearrangement on transcription and post-transcriptional regulation in papillary thyroid carcinoma model. *Mol Cancer* 2006 Dec 11; 5: 70.
28. Fagin J.A. Molecular pathogenesis of human thyroid neoplasms. *Thyroid Today* 1994; 17: 1- 7.
29. Giordano TJ, Kuick R, Thoma DG, Misek DE; Vinco M, Sanders D, Zhu Z, Ciampi R, Shedden K, Gauger P, Doherty G, Thompson NW, Hanash S, Koenig RJ, Nikiforov YE. Molecular classification of papillary thyroid carcinoma: distinct BRAF, RAS and RET/PTC mutation specific gene expression profiles discovered by DNA microarray analysis. *Oncogene.* 2005; 24: 6646- 56.

30. Erdoğan G. Nodüler guatr ve tiroid neoplazileri. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik, Erdoğan G. 2. baskı, Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevleri, 2005; 240- 57.
31. Cooper DS, Greenspan FS; Ladenson PW. Thyroid cancer. In Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, Gardner DG, Shoback D. 8 th ed. San Francisco, the McGraw-Hill Companies, 2007: 270- 80.
32. Sato K, Yamazaki K, Shizume K, Kanaji Y, Obara T, Ohsumi K, Demura H, Yamaguchi S, Shibuya M. Stimulation by thyroid-stimulating hormone and Graves immunoglobulin G of vascular endothelial growth factor mRNA expression in human thyroid follicles in vitro and flt mRNA expression in the rat thyroid in vivo. J Clin Invest 1995; 96: 1295- 302.
33. Filetti S, Belfiore A, Amir SM, Daniels GH, Ippolito O, Vigneri R, Ingbar SH. The role of thyroid-stimulating antibodies of Graves disease in differentiated thyroid cancer. N Engl J Med 1988; 318: 753- 59.
34. Viglietto G, Romano A, Manzo G, Chiappetta G, Paoletti I, Califano D, Galati MG, Mauriello V, Bruni P, Lago CT, Fusco A, Persico MG. Upregulation of the angiogenic factors PIGF, VEGF and their receptors (Flt- 1, Flk-1/KDR) by TSH in cultured thyrocytes and in the thyroid gland of thiouracil-fed rats suggest a TSH-dependent paracrine mechanism for goiter hypervascularization. Oncogene 1997; 15: 2678- 98.
35. Hales IB, McElduff A, Crummer P, Clifton-Bligh P, Delbridge L, Hoschl R, Poole A, Reeve TS, Wilmshurst E, Wiseman J. Does Graves disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 886- 9.

36. Gerenova J, Buysschaert M, de Burbure CY, Daumerie C. Prevalence of thyroid cancer in Graves disease: a retrospective study of a cohort of 103 patients treated surgically. *Eur J Med* 2003; 14: 321-25.
37. Duh QY. Thyroid cancer in Graves disease: Incidental cancer versus clinical cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 356- 57.
38. Fagin JA. Genetic basis of endocrine disease 3: Molecular defects in thyroid gland neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1398-400.
39. Nikiforov YE. RET/PTC rearrangement-A link between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer or not. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (6): 2040- 42.
40. Larson SD, Jackson LN, Riall TS, Thomas RP, Qiu S, Evers BM. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto's thyroiditis and role of the PI3K/AKT pathway. *J Am Coll Surg* 2007; 204 (5): 764- 75.
41. Joensuu H, Klemi Pj, Eerola E, Tuominen J. Influence of cellular DNA content on survival in differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1986; 58: 2462- 67.
42. Uysal AR. Osteoporoz. *Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik.* Erdoğan G. 2. baskı, Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevleri, 2005; 303-14.
43. Lorenzo JA, Canalis E, Raisz LG. Osteoporosis. In *Williams Textbook of Endocrinology.* Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. 11 th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2008: 1282- 90.
44. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and Treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646- 50.

45. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis JAMA 2001; 285: 785- 95
46. Rodan GA. Osteoporosis. In DeGroot Textbook of Endocrinology. DeGroot LJ, Jameson JL. 4 th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995: 1243-57.
47. Biberoglu S. Osteoporoz. Endokrinoloji El Kitabı. Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M. 3. Baskı, İzmir: Güven Kitabevi, 2004; 383- 400.
48. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts and prospects. J Clin Invest. 2005; 115: 3318- 25.
49. Hahn TJ. Osteoporoz. Lippincott Williams and Wilkins Endokrinoloji ve Metabolizma El Kitabı. Lavin N. 3. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2006; 325- 35.
50. Ugur-Altun B, Altun A, Arikan E, Guldiken S, Tugrul A. Relationships existing between the serum cytokine levels and bone mineral density in women in the premenopausal period affected by Graves disease with subclinical hyperthyroidism. Endocrine Research 2003; 29 (4): 389- 98.
51. Freitas FR, Moriscot AS, Jorgetti V, Soares AG, Passarelli M, Scanlan TS, Brent GA, Bianco AC, Gouveia CH. Spared bone mass in rats treated with thyroid hormone receptor TR beta-selective compound GC- 1. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003; 285: 1135- 41.
52. Lakatos P, Foldes J, Horvath C, Kiss L, Tatrai A, Takacs I, Tarjan G, Stern PH. Serum interleukin- 6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 78- 81.

53. Lakatos P, Foldes J, Nagy Z, Takacs I, Speer G, Horvath C, Mohan S, Baylink DJ, Stern PH. Serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding proteins, and bone mineral content in hyperthyroidism. *Thyroid* 2000; 10: 417- 23.
54. Stevens DA, Hasserjian RP, Robson H, Siebler T, Shalet SM, Williams GR. Thyroid hormones regulate hypertrophic chondrocyte differentiation and expression of parathyroid hormone-related peptide and its receptor during endochondral bone formation. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2431- 42.
55. Okubo Y, Reddi AH. Thyroxine downregulates Sox9 and promotes chondrocyte hypertrophy. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 306: 186-192.
56. Harvey CB, O'Shea PJ, Scott AJ, Robson H, Siebler T, Shalet SM, Samarut J, Chassande O, Williams GR. Molecular mechanism of thyroid hormone effects on bone growth and function. *Mol Genet Metab* 2002; 75: 17- 30.
57. Stevens DA, Harvey CB, Scott AJ, O'Shea PJ, Barnard JC, Williams AJ, Brady G, Samarut J, Chassande O, Williams GR. Thyroid hormone activates fibroblast growth factor receptor- 1 in bone. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 1751- 66.
58. Hase H, Ando T, Eldeiry L, Brebene A, Peng Y, Liu L, Amano H, Davies TF, Sun L, Zaidi M, Abe E. TNFalpha mediates the skeletal effects of thyroid-stimulating hormone. *Proc Natl Acad* 2006; 103: 128-49.
59. Baran DT. Hyperthyroidism, thyroid hormone replacement and osteoporosis. In *Primer on the metabolic bone disease and disorders*

of mineral metabolism. Favus MJ, 3 th ed, Philadelphia: Lippincot Raven; 1996: 286- 88.

60. Wenzel KW. Bone minerals and levothyroxine. *Lancet* 1992; 340: 435-36.
61. Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Trabecular bone remodeling and bone in hyperthyroidism. *Bone* 1985; 6: 421- 28.
62. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990; 19: 35-63.
63. Mundy GR, Shapiro JL, Bandelin JG, Canalis EM, Raisz LG. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest* 1976; 58: 529-34.
64. Morimura T, Tsunekawa K, Kasahara T, Seki K, Ogiwara T, Mori M, Murakami M. Expression of type 2 iodothyronine deiodinase in human osteoblast is stimulated by thyrotropin. *Endocrinology* 2005; 146: 2077- 84.
65. Amato G, Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Lalli E, Biondi B, Iorio S, Molinari A, Giustina A, Carella C. High serum osteoprotegerin levels in patients with hyperthyroidism: effect of medical treatment. *Bone* 2004; 35: 785- 91.
66. Nagasaka S, 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; 47: 215- 21.

67. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, Kurioka Y, Ishikawa T, Morii H, Nishizawa Y. Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4157- 61.
68. Loviselli A, Rizzolo E, Mastinu R, Velluzzi F, Secci G, Taberlet A, Mariotti S. High serum circulating telopeptide type I multinodular goiter. *Horm Metab Res* 2003; 35: 377- 81.
69. Kisakol G, Kaya A, Gonen S, Tunc R. Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr J* 2003; 50: 657- 61.
70. Harvey RD, McHardy KC, Reid IW, Paterson F, Bewsher PD, Duncan A, Robins SP. Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1189- 94.
71. Mikosch P, Jauk B, Gallowitsch H, Pipam W, Kresnik E, Lind P. Suppressiv levothyroxine therapy has no significant influence on bone degradation in women with thyroid carcinoma: a comparison with other disorders affecting bone metabolism. *Thyroid* 2001; 11: 257- 63.
72. Mikosch P, Obermayer-Pietsch B, Jost R, Jauk B, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Leb G, Lind P. Bone metabolism in patients with differentiated thyroid carcinoma receiving suppressive levothyroxine treatment. *Thyroid* 2003; 13: 347- 56.

73. Ross DS, Ardisson LJ, Nussbaum SR, Meskell MJ. Serum osteocalcin in patients taking L-thyroxine who have subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 507- 9.
74. Schneider P, Berger P, Kruse K, Börner W. Effect of calcitonin deficiency on bone density and bone turnover in totally thyroidectomized patients. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 935- 42.
75. Guang-da X, Hui-Ling S, Zhi-Song C, Lin-Shuang Z. Alteration of plasma concentrations of OPG before and after levothyroxine replacement therapy in hypothyroid patients. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 965- 72.
76. Pantazi H, Papapetrou PD. Changes in parameters of bone metabolism during therapy for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 1099-1106.
77. Garnero P, Vassy V, Bertholi A, Riou JP, Delmas PD. Markers of bone turnover in hyperthyroidism and effects of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 955-59.
78. Fouque-Aubert A, Chapurlat R. Influence of RANKL inhibition on immune system in the treatment of bone diseases. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 5- 10.
79. Tanaka S, Nakamura K, Takahasi N, Suda T. Role of RANKL in physiological and pathological bone resorption and therapeutics targeting the RANKL-RANK signaling system. *Immunological Reviews* 2005; 208: 30- 49.

80. Blair J.M, Zheng Y, Dunstan C.R. Molecules in focus RANK ligand. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2007; 39: 1077- 81.
81. Brendan FB and Lianping X. Biology of RANK, RANKL and osteoprotogerin. *Arthritis Research & Therapy* 2007; 9: 1- 7.
82. Khosla S. The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2008; 142 (12): 5050- 55.
83. Drugarin D, Drugarin M, Negru S, Cioaca R. RANKL-RANK/OPG molecular complex- control factors in bone remodeling. *TMJ* 2003; 53: 297-302.
84. Miura M, Tanaka K, Komatsu Y, Suda M, Yasoda A, Sakuma Y, Ozasa A, Nakoa K. A novel interaction between thyroid hormones and 1,25 (OH)₂ in osteoclast formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 987-94.
85. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. The role of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK)/ RANK ligand/Osteoprotogerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (12): 4514-21.
86. Giusti M, Cecoli F, Fazzuoli L, De Franchis V, Ceresola E, Ferone D, Musap M, Minuto F. Serum osteoprotogerin and soluble receptor activator of nuclear factor κ B ligand levels in patients with a history of differentiated throid carcinoma: a case-controlled cohort study. *Metabolism Clinical and Experimental* 2007; 56: 699- 707.
87. Heijckman AC, Huijberts MSP, Geusens P, De Vries J, Menheere P. Hip bone mineral density, bone turnover and risk of fracture in patients

on long term suppressive L-thyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol 2005; 153: 23- 29.

88. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, W A Simith J, Wiersinga W and the European Thyroid Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006; 154: 787-803.
89. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2006 ;16 (2): 109- 42.
90. Diamond T, Nery L, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal women with thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 1184- 88.
91. Kung AW, Lorentz T, Tam SC. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in post-menopausal women. Clin Endocrinol 1993; 39: 535- 40.
92. Pioli G, Pedrazzoni E, Palummeri E, Sianesi M, Del FR, Vescovi PP, Prisco M, Ulietti V, Costi D and Passeri M. Longitudinal study of bone loss after thyroidectomy and suppressive thyroxine therapy in premenopausal women. Acta Endocrinol 1992; 126: 238- 42.
93. Heemstra K.A, Hamdy N.A.T, Romjin J.A, Smit J.W.A. The effects of thyrotropin-suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. Thyroid 2006; 16 (6): 583- 91.

94. Wexler JA, Sharretts J. Thyroid and Bone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007 ; (36): 673- 705.
95. Jodar E, Begona LM, Garcia L, Rigopoulou D, Martinez G, Hawkins F. Bone changes in pre- and postmenopausal women with thyroid cancer on levothyroxine therapy: Evolution of axial and appendicular bone mass. *Osteoporos Int.*1998; 8: 311- 16.
96. Sijanovic S, Karner I. Bone loss in premenopausal women on long-term suppressive therapy with thyroid hormone. *Medscape Womens Health* 2001; 6:3- 5.
97. Mazokopakis EE, Starakis IK, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Papadakis JA. Changes of bone mineral density in pre-menopausal women with differentiated thyroid cancer receiving L-thyroxine suppressive therapy. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (7): 1369- 73.
98. Kung AW, Yeung SS. Prevention of bone loss induced by thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women: The effect of calcium and calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab*1996; 81: 1232- 36.
99. Stepan JJ, Limanova Z. Biochemical assesment of bone loss in patients on long-term thyroid hormone treatment. *Bone Miner* 1992; 17: 377- 88.
100. Jodar E, Martinez-Diaz-Guerra G, Azriel S, Hawkins F. Bone mineral density in male patients with L-thyroxine suppressive therapy and Graves disease. *Calcif Tissue Int.*2001; 69: 84- 87.
101. Marcocci C, Golia F, Vignali E, Pinchera A. Skeletal integrity in men chronically treated with suppressive doses of L-thyroxine. *J Bone Miner Res.*1997; 72- 77.

102. Rosen HN, Moses AC, Garber J, Ross DS, Lee SL, Ferguson L, Chen V, Lee K, Greenspan SL. Randomized trial of pamidronate in patients with thyroid cancer: bone density is not reduced by suppressive doses of thyroxine, but is increased by cyclic intravenous pamidronate. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2324- 30.
103. Regalbuto C, Alagona C, Maiorana R, Di Paola R, Cianci M, Alagona G, Sapienza S, Vigneri R, Pezzino V. Acute changes in clinical parameters and thyroid function peripheral markers following L-T4 withdrawal in patients totally thyroidectomized for thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 32- 40.
104. Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Cioffi M, Pilla P, Biondi B, Iorio S, Giustina A, Amato G, Carella C. Recombinant human TSH modulates in vivo C-telopeptides of type-1 collagen and bone alkaline phosphatase, but not osteoprotegerin in postmenopausal women monitored for differentiated thyroid carcinoma. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 480- 86.
105. Karner I, Hrgovic Z, Sijanovic S, Bukovic D, Klobucar A, Usadel K. H, Fassbender W. J. Bone mineral density changes and bone turnover in thyroid carcinoma patients treated with supraphysiologic doses of thyroxine. *Eur J Med Res* 2005; 10: 480- 88.
106. Mikosch P, Igerc I, Kudlacek S, Woloszczuk W, Gallowitsch H. J, Kresnik E, Stetner H, Grimm G, Lind P and Pietschmann P. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin in men with thyroid cancer. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 566- 73.
107. Varga F, Spitzer S, Klaushofer K. Triiodothyronine and 1,25-dihydroxyvitamin D3 (1,25D3) inversely regulate OPG gene

expression in dependence of the osteoblastic phenotype. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 382- 87.

108. Kudlacek S, Schneider B, Woloszczuk W, Pietschmann P, Willvonseder R. Austrian Group on Normative Values of Bone Metabolism. Serum levels of osteoprotegerin increase with age in healthy adult population. *Bone* 2003; 32: 681- 86.
109. Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Serum osteoprotegerin and its relationship with bone mineral density and markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2005; 16: 417- 23.
110. Martini G, Gennari L, De Paola V, Pilli T, Salvadori S, Merlotti D, Valleggi F, Campagna S, Franci B, Avanzati A, Nuti R, Pacini F. The effect of recombinant TSH on bone turnover markers and serum osteoprotegerin and RANKL levels. *Thyroid* 2008; 18 (4): 455- 60.
111. Siddiqi A, Monson JP, Wood DF, Besser GM, Burrin JM. Serum cytokines in thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 435- 39.
112. Salvi M, Girasole G, Pedrazzoni M, Passeri M, Giuliani N, Minelli R, Braverman LE, Roti E. Increased serum concentrations of interleukin-6 (IL- 6) and soluble IL- 6 receptor in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2976- 79.
113. Akalin A, Colak O, Alatas O, Efe B. Bone remodelling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 125- 29.
114. Mineli R, Girasole G, Pedrazzoni M, Giullani N, Schianchi C, Giuberti T. Lack of increased serum interleukin-6 and soluble IL-6 reseptor

concentrations in patients with thyroid diseases following recombinant human interferon alpha therapy. *J Invest Med* 1996; 44: 370-74.

115. Weetman AP, Ajjan RA, Watson PF. Cytokines and Graves' disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997; 11: 481- 97.
116. Ahmad L, Parkes A, Lazarus J, Bartalena L, Martino E, Diamond E, Stagnaro- Green A. Interleukin-6 levels are not increased in women with postpartum thyroid dysfunction. *Thyroid* 1998; 8: 371-75.

