

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

KADINLARDA SUBKLİNİK TİROİD DİSFONKSİYONU İLE
KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Emin Gökhan YALÇIN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yard.Doç.Dr. Hakan AYTAN

TOKAT
2007

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocam Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Doç.Dr. Mücahit Eğri'ye, asistanlığım boyunca ve kadın hastalıkları doğum rotasyonum sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum, gerek uzmanlık eğitimim sırasında, gerekse tez çalışmamda bana sabırla yol gösteren ve hiçbir yardımını esirgemeyen Yrd.Doç.Dr. Hakan Aytan'a, ayrıca yetişmemdeki önemli katkılarından dolayı Yrd.Doç.Dr. H. Ayhan Kayaoğlu'na, Doç. Dr. İdris Şahin'e, Yrd.Doç.Dr. Feryal Ç. Çelikel'e, Doç.Dr. M. Kazım Çağlar'a, Doç.Dr. Fazlı Demirtürk'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında yardımını ve desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen eşime ve aileme teşekkür ediyorum.

Dr. Emin Gökhan Yalçın

Ağustos 2007

ÖZET

Osteoporozun tiroid disfonksiyonuyla ilişkisi her zaman yayınlanmıştır. Tiroid fonksiyonundaki değişimin sekonder olarak osteoporoza sebep olduğu bilinmektedir. Fakat son yayınlarda TSH'nın kemik yapımı üzerine direk etkisi olduğu anlaşıldı. Bu osteoblast ve osteoklast prekürsör hücrelerinde TSH reseptörlerinin bulunmasıyla ilişkilidir. Endojen subklinik tiroid disfonksiyonu TSH'nın kemik metabolizması üzerine direkt etkisini gözlemek için bir model gibi gözükmemektedir. Bundan dolayı subklinik tiroid disfonksiyonu ve kemik mineral metabolizması arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 434 hasta dahil edildi. Hastaların serum TSH, sT3 ve sT4 değerleri ölçüldü. Bu değerlere göre subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi ve normal tiroid fonksiyonu olanlar şeklinde üç grup ayrıldı. Bu gruplarla femoral total ve lumbal spine BMD'leri arasındaki ilişki ve yaş, boy, kilo, VKİ, serum FSH, E2, Ca, ALP, ALT, AST, P, Mg, GH, testosteron, kortizol, DHEAS değerleri arasındaki ilişki değerlendirmeye alındı. Serum Ca ve ALP değerleri subklinik hipertiroidili grupta subklinik hipotiroidili ve normal tiroid fonksiyonlu gruba göre daha yüksek çıktı. FTOTBMD, FTOTT ve FTOTZ değerleri subklinik hipertiroidili grupta ve normal tiroid fonksiyonlu grupta subklinik hipotiroidili gruba göre daha düşük bulundu. TSH azaldıkça serum Ca ve ALP değerleri yükselmektedir. TSH ile serum Ca ve ALP değerleri arasında negatif bir korelasyon görülmüştür. TSH azaldıkça FTOTBMD azalmaktadır. FTOTBMD ile TSH arasında pozitif bir korelasyon görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi, TSH, femoral total BMD, serum Ca ve ALP.

ABSTRACT

The relationship between osteoporosis and thyroid dysfunction has been reported many times. Change in thyroid function is known to cause osteoporosis secondarily. However in recent studies TSH has been found to have direct effects on bone remodeling. This is associated with the presence of TSH receptors on osteoblast and osteoclast precursor cells. Endogenous subclinical thyroid dysfunction is considered to be an appropriate model for examining the direct effect of TSH on bone metabolism. From this point we aimed to investigate the relationship between subclinical thyroid dysfunction and bone mineral metabolism. 434 patients were enrolled in the study. Serum TSH, fT3 and fT4 levels were measured for each patient. Based on the results patients were divided into subclinical hyperthyroidism, subclinical hypothyroidism and those with normal thyroid functions. Femoral and lumbar spine BMDs, BMI, serum FSH, estradiol, calcium, ALP, ALT, AST, potassium, magnesium, growth hormone, testosterone, cortisol, DHEAS levels were compared within groups. Serum Ca and ALP levels were found to be significantly higher in subclinical hyperthyroidism group when compared with the other groups. FTOTBMD, FTOTT, and FTOTZ measurements were found to be significantly lower in subclinical hyperthyroidism and normal thyroid function groups when compared with subclinical hypothyroidism group. Serum Ca and ALP levels were higher in subclinical hypothyroidism group and these were found to increase as TSH decreases. A positive correlation was found between FTOTBMD and TSH. FTOTBMD was found to decrease as TSH decreases. BMI and TSH were found to be independent factors associated with FTOTBMD.

Keywords: Subclinical hyperthyroidism, subclinical hypothyroidism, TSH, femoral total BMD, serum Ca and ALP

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİL VE TABLOLAR	x
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid Bezi	2
2.1.1. Tiroid Bezi Anatomi ve Fizyolojisi	2
2.1.2. Tiroid Hormonlarının Fonksiyonları	3
2.1.3. Hipertiroidi	4
2.1.4. Sublinik Hipertiroidi	15
2.1.5. Hipotiroidizm	16
2.1.6. Sublinik Hipotiroidi	22
2.2. Kemik Mineral Dansitometresi	25
2.3. Kemik Metabolizması	29
2.4. Osteoporotik Kemiğin Özellikleri	51
GEREÇ VE YÖNTEM	61
3.1. İstatistiksel Analiz	62
BULGULAR	63
TARTIŞMA	70
SONUÇLAR	74
ÖNERİ	76
KAYNAKLAR	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ADH	Antidiüretik hormon
AKŞ	Açlık kan şekeri
ALP	Alkaleen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AntiTgAb	Antitiroglobulin antikor
AntiTPOAb	Antiperoksidaz antikor
AST	Aspartat aminotransferaz
ATPaz	Adenozin trifosfataz
BAG	Bozulmuş açlık glukozu
BMC	Kemik mineral içeriği
BMD	Kemik mineral yoğunluğu
BMH	Bazal metabolik hız
BMP	Kemik morfogenetik proteinleri
BMUs	Kemik multihücreli birimi
BRU	Kemik yeniden yapılanma ünitesi
BSU	Kemik yapısal ünitesi
Ca	Kalsiyum
CA	Kanser
CABG	Koroner arter by-pass greft cerrahisi
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
Cl	Klor
CLRP-5	LDL reseptörüyle ilişkili protein-5
CO₂	Karbondioksit
CSF	Koloni stimüle edici faktör
CT	Bilgisayarlı tomografi
DHEA	Dihidroepiandrostenedion
DHEAS	Dihidroepiandrostenedion sülfat
DİT	Diiidotirozin
DM	Diyabetes mellitus
DPA	Çift foton absorpsiyometri
E₂	Estradiol
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
FSH	Folikül stimüle edici hormon
FTOTBMD	Femoral total BMD
FTOTT	Femoral total T-skoru
FTOTZ	Femoral total Z-skoru
GM-CSF	Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
H	Hidrojen
HCG	İnsan koriyonik gonadotropin
HCO₃	Bikarbonat
H₂CO₃	Karbonik asit
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HL	Hiperlipidemi

HsCRP	Yüksek sensitif C reaktif protein
HT	Hipertansiyon
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	İnterlökin
İV	İntravenöz
K	Potasyum
KAH	Koroner arter hastalığı
KİMK	Karotis intima media kalınlığı
LDH	Laktat dehidrojenaz
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LH	Lüteinizan hormon
LT3	Levotriiodotironin
LT4	Levotiroksin
LTOTBMD	Lumbal total BMD
LTOTT	Lumbal total T-skoru
LTOTZ	Lumbal total Z-skoru
Mg	Magnezyum
mGY	Mili gray
MİT	Monoiodotirozin
MMP-9	Metalloproteinaz-9
MNG	Multinodüler guatr
MR	Magnetik rezonans
Mrad	Mili rad
mW	Mili watt
N	Normal
OPG	Osteoprotegerin = osteoklast inhibe edici faktör
P	Fosfor
PCO2	Parsiyel karbondioksit
PDGF	Trombosit büyüme faktörü
PG	Prostaglandin
PO	Peroral
PRL	Prolaktin
PTCA	Perkütan translüminal koroner anjioplasti
PTH	Parathormon
HCG	İnsan koriyonik gonadotropin
PTH-rP	PTH related protein
RA	Romatoid artrit
RAI	Radyoaktif iyot
RAIU	Radyoaktif iyot uptake
Rank	NF-Kappa B'nin aktive edici reseptörü
RANKL	Osteoklast diferansiyasyon faktörü
RGD	Arginin-glisin-aspartik asid
SKH	Subklinik hipotiroidi
SLE	Sistemik lupus eritematosus

SPA	Tek foton absorpsiyometri
sT3	Serbest T3
sT4	Serbest T4
T	Tansiyon
T3	Triiodotironin
T4	Tiroksin
TBG	Tiroksin bağlayan globulin
TBPA	Tiroksin bağlayan prealbumin
TGF-beta	Transforme edici büyüme faktörü beta
TMNG	Toksik multinodüler guatr
TNF	Tümör nekroz faktör
TRAP	Tartarata rezistan asid fosfataz
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tiroid stimulan hormon=tirotropin
TSH oma	TSH salgılayan hipofiz adenomu
TSHR Ab	TSH reseptör antikoru
VKİ=BMI	Vücut kitle indeksi
WHO	Dünya sağlık örgütü

ŞEKİL VE TABLOLAR

Şekil	Sayfa
1.1. Dexa cihazı genel şeması	28
Tablo	Sayfa
1.1. Hipertiroidi nedenleri	5
1.2. Çeşitli çekim türlerine göre alınan radyasyon dozları	27
1.3. 1996 osteoporoz konsensus konferansında Dexa T skoruna göre osteoporozda tedavi algoritmi	28
1.4. Osteoporozun sınıflaması	55
2.1. Tüm grupların ortalama değerleri	63
2.2. AKŞ, PTH, VitD3 ortanca değerleri	64
2.3. Üç grubun karşılaştırılması ve P değerleri	65
2.4. AKŞ, PTH ve VitD3 değerlerinin üç grupta karşılaştırılması ve P değerleri	66
2.5. Farklı olan değerlerin birbiriyle karşılaştırılması ve P değerleri	67
2.6. Korelasyon analizi	68
2.7. Regresyon analizi	69

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormonlarının kemik metabolizmasını etkilediği daha önce birçok kez gösterilmiştir. Hipertiroidili hastalarda kemik yoğunluğu azalırken (1-3), hipotiroidisi olan hastalarda kemik döngüsünün yavaşladığı (4,5,13,14) bilinmektedir. Fakat subklinik tiroid disfonksiyonunun kemik üzerine etkisi hakkında az sayıda ve çelişkili sonuçlar veren yayınlar mevcuttur.

Subklinik hipertiroidizmin postmenapozal kadınlarda BMD değerlerini düşürdüğü gösterilmiştir (2,8,9). Yine nodüler guatr nedeniyle olan subklinik hipertiroidide tedavi ile TSH'nin normale getirilmesinin kemik kaybını önlediği rapor edilmiştir (10,11). Subklinik hipotiroidi hastalarında ise Bertoli ve arkadaşları ortalama uyluk BMD'sinin arttığını (6), Lee ve arkadaşları ise femur boynu BMD'sinin bu hastalarda azaldığını rapor etmişlerdir (12).

Son yıllarda TSH reseptörlerinin osteoblast ve osteoklast prekürsör hücrelerinde de mevcut olduğu ve bu yolla TSH'nin kemik yapımı üzerine direk etkisi olduğu anlaşılmıştır. Abe ve arkadaşları TSH'nin kendisinin kemiğin tekrar şekillendirmesinde negatif bir düzenleyici fonksiyonu gördüğü ve kemik metabolizmasını tiroid hormonlarından bağımsız olarak direkt etkileyebileceğini rapor etmişlerdir (7). Endojen subklinik tiroid disfonksiyonu TSH'nin kemik metabolizması üzerine direk etkisini gözlemek için bir model gibi gözükmektedir.

Subklinik tiroid disfonksiyonlarının kemik üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla bu çalışmada subklinik hipertiroidili, subklinik hipotiroidili ve normal tiroid fonksiyonu olan hastalarda lumbar ve femoral kemik ölçüm değerleri ile kemik metabolizması üzerine etkili olabilecek diğer faktörleri inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tiroid Bezi

2.1.1 Tiroid Bezi Anatomi ve Fizyolojisi

Tiroid bezi; boyunda, trakeanın anteriorunda, krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında bulunup isthmus ile birbirine bağlı olan iki lobtan ibarettir. Büyüklüğü 12-20 gr olup, damarsal ve yumuşak kıvamda bir yapıdır. Paratiroid hormon üreten paratiroid bezler, tiroidin her iki kutbunun posteriorunda yerleşmişlerdir(18).

Tiroid bezi fibröz bir kapsülle çevrilidir. İçi kolloid dolu 15-500 µm çapındaki küresel foliküller fonksiyonel birimleridir. Foliküllerin ortasında bulunan lümen epitel hücreleri ile döşenmiş olup, içindeki kolloid de, folikül hücreleri tarafından yapılarak lümene bırakılan ve tiroide özgü protein olan tiroglobulin içerir. Tiroid hormonları bu proteinin içinde depolanmış olarak bulunur. Ve gerektiğinde tiroglobulinden ayrılarak kana verilir(15,30).

Tiroid bezi içinde yerleşmiş diğer bir hücre grubu da parafoliküler hücreler veya C hücreleri olup kalsitonin sekrete ederler(33).

Tiroid bezi tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) olmak üzere iki hormon salgılar. Hormonların üretilebilmesi için günde yaklaşık 100 µg iyotun alınması gerekli olup günlük iyot alımı yetersiz olduğunda tiroid bezi hormon yapımı esnasında zorlanmaya başlar.

En önemli iyot kaynakları su ve besinlerle alınan iyottur. İyot plazmadan tiroid hücresine aktif transportla geçerek peroksidaz enzimi aracılığıyla oksidasyona uğrar. Bunun sonucunda iyotlanmış tirozin molekülleri ortaya çıkar. Bu olay tiroglobulin molekülünde gerçekleşir. İyotlanmış tirozin molekülleri önce inaktif durumdadır. (Monoiodotirozin (MİT) ve diiodotirozin (DİT)). Prekürsör olan bu maddeler tekrar oksidasyona uğrayarak aktif olan T3 ve T4 hormonlarını oluşturur. Bunlar kana pinositoz yoluyla verilir. Kanda dolaşan T4'ün tümü tiroid bezinde yapılmıştır. Ancak T3'ün %20'si tiroid bezinde

yapılmış olup %80'i periferik dokulardaki T4' ün deiyodinasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır(15,19).

Tiroid hormonları etkilerini nükleusta yerleşmiş reseptörlere bağlanarak gösterirler(1). Kana verilen T4 ve T3 yüksek oranda proteinlere bağlı olarak bulunurken az bir kısmı ise serbest haldedir (T4'ün %0,03'ü, T3'ün %0,3'ü).

Tiroid hormonlarını bağlayan proteinler şunlardır (1):

- Tiroksin bağlayan globulin (TBG)
- Tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA)
- Albumin.

Hipofizden salgılanan tirotropin (TSH) tiroid bezinin çalışmasını düzenler. Hormon folikül hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanarak adenilat siklaz enzimini aktive eder ve hücre içindeki siklik adenzin monofosfat (cAMP) yapımı artar. Tiroid hücrelerindeki tüm metabolik olaylar üzerine TSH'nin etkisi vardır(15,19).

Tüm hipofiz hormonları gibi TSH'da hipotalamik bir hormonun kontrolü altındadır. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) adı verilen tripeptid hipofizden TSH'nin yapımını ve salınımını uyarır(15,19).

Negatif feedback mekanizması hipotalamus-hipofiz-tiroid arasında işlemektedir. Tiroid bezi kana aşırı miktarda tiroid hormonu salgıladığında TRH ve TSH salgılayan hücreler de inhibisyona neden olur. Hormon seviyesi azaldığında ise TRH ve TSH salınımı artar (15,19).

Tiroid bezinin TRH ve TSH'dan bağımsız olarak işleyen bir düzenleme mekanizması da tiroidin oteregülasyonudur. İyot miktarının azalması TSH'ya verilen cevabın şiddetlenmesine, artması ise bu cevabın azalmasına neden olmaktadır(15).

2.1.2 Tiroid Hormonlarının Fonksiyonları

Tiroid hormonları metabolizma hızını, oksidatif metabolizmayı ve mitekondri enzimlerini artırır. Vücut ölçüsü, yaş ve cinsiyete bakılmaksızın bazal metabolik

hızın (BMH) en önemli belirleyicisidir. Aşırı salındığı zaman BMH'ı %60-100 oranında artırır (20,21,31).

Tiroid hormonları aynı zamanda karbonhidrat metabolizmasını uyarır. Glikoz emilimini, glikoz kullanımını ve glikoz yapan enzimleri artırır(20,21).

Tiroid hormonlarının bir diğer özelliği yağ metabolizmasını uyarmasıdır. Yağ dokusundan yağların hızla mobilizasyonunu sağlar. Bu durumda hücrelerde serbest yağ asidi konsantrasyonu ve oksidasyonu hızlanır. Artmış tiroid hormonları plazmadaki kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin konsantrasyonunu azaltır. Hormonların azalması ise kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin konsantrasyonunu arttırarak karaciğerde aşırı lipid depolanmasına yol açar (20,21). Tiroid hormonlarının plazma kolesterol konsantrasyonunu azaltma mekanizmalarından biri, safra ile kolesterol sekresyonu hızının önemli ölçüde artırması ve feçesle kaybına yol açmasıdır. Kolesterol sekresyonunun artması sonucu karaciğer hücrelerinde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerinin sayısında artış gözlenir (21).

Tiroid hormonları aynı zamanda protein sentezine, yıkımına ve glikoneogeneze etki eder(20).

2.1.3 Hipertiroidi

Dokuların yüksek miktarda tiroid hormonları ile karşılaşması sonucu gelişen klinik durumdur. Tiroid işlevinin artışına bağlı oluşmasına rağmen, dışarıdan fazla miktarda hormonun alınmasına, inflamasyona veya tiroid dışında bir bölgede hormonun salgılanmasına bağlı da oluşabilmektedir(33).

2.1.3.1 Hipertiroidi Nedenleri

Tablo 1.1: Hipertiroidi Nedenleri

Basedow Graves hastalığı
Toksik multinodüler guatr (Plummer hastalığı)
Toksik nodüler guatr (toksik adenom)
Trofoblastik tümörler
sruma-Ovari, TSH oma: TSH salgılayan hipofiz adenomu
İyotla indüklenen Hipertiroidizm (Jod Basedow)

2.1.3.2 Basedow Graves Hastalığı

Hipertiroidizmin en sık görülen nedenidir ve toksik diffüz guatr olarak da tanımlanan bu hastalığın nedeni bilinmemektedir(22). Tirotoksikoz vakalarının %60 - 90'ını Graves hastalığı oluşturmaktadır(23).

Otoimmün bir hastalık olup sıklıkla göz ve deriyi tutmasına rağmen pek çok organı etkileyebilir. Genellikle tiroid bezi diffüz olarak büyümüştür(22).

Graves hastalığında, diffüz guatr, oftalmopati pretibial miksödemden oluşan klasik triad'ın bir ya da daha fazlasının bulunması söz konusudur. Guatr hemen her zaman vardır. Genellikle diffüz, simetrik ve nodülsüzdür. Bazen asimetrik ve lobüllü olabilir. Tiroid büyüklüğü sıklıkla 30 – 40 g civarındadır, seyrek olarak daha büyük olabilir. Damarlanması arttığı için tiroid üzerinde thrill ve üfürüm olabilir. Tiroid dışı bulguların olmaması hipertiroidili bir hastada Graves hastalığını ekarte ettirmez. Oftalmopatinin gidişi hipertiroidizimden farklı olabilir(30).

2.1.3.2.1 Klinik bulgular

Tirotoksikozun şiddetine, hastalığın süresine, tiroid hormon fazlalığına, bireysel hassasiyete ve hastanın yaşına bağlı olarak farklı klinik gösterir. Ancak yaşlılarda klinik maskelenebilir ve hastalarda apatik hipertiroidizme bağlı yorgunluk ve kilo kaybı ile gelebilirler (23).

Tirotoksikozda iştah artmış olup, metabolik hızdaki yükselme sonucu aşırı kilo kaybı gözlenir. Ancak iştah artımı sonucu hastaların %5-10'unda kilo alımı görülür. Hastalarda aklorhidri, gastrit, karın ağrısı olabilir. Bağırsak hareketleri artmış, karbonhidratların bağırsak emilimi hızlanmıştır. Buna bağlı olarak insülin sekresyon düzeni bozulmuştur. İnsülin rezistansı artmıştır. TipI Diabetes Mellitus(DM) riski artmıştır(15,17).

Hepatik disfonksiyon, konjestif kalp yetmezliği ve metabolik yıkımına bağlı olarak aspartat amino transferaz(AST), alanin amino transferaz (ALT), bilirübin, laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerinde artış, protrombin zamanında uzama görülebilir(15,17,23).

Hastalık hiperaktivite, sinirlilik ve iritabiliteyi içerir. Bunlar bazı hastalarda kolay yorulma hissine yol açar. Uykusuzluk ve konsantrasyon bozukluğu sıktır. Yaşlı hastalarda apatik tirotoksikoz depresyonla karıştırılabilir. En sık görülen belirtilerden birisi ince tremordur. Nörolojik belirtiler ise hiperrefleksi, kas güçsüzlüğü ve fasikülasyonsuz proksimal myopatidir. Tirotoksikoz bazen hipokalemik periodik paralizinin bir formu ile birlikte de olabilir. Bu tirotoksikozlu Asyalı erkeklerde sıktır(23).

En sık kardiovasküler bulgu da sinüs taşikardisi olup, çoğu kez çarpıntı hissi ile birlikte dir. Yüksek kalp debisi nabız basıncının artmasına ve genişlemesine, aortiksistolik üfürüme yol açabilir. Yaşlılarda veya önceden kalp hastalığı olanlarda anjinayı ya da kalp yetmezliğini kötüleştirebilir. Elli yaşından büyük hastlarda ise atrial fibrilasyon sık görülür(23).

Hastalarda cilt sıklıkla sıcak ve nemlidir, özellikle sıcak havalarda aşırı terleme ve sıcak intoleransından yakınılır. Palmar eritem, onikoliz, kaşıntı, ürtiker ve diffüz hiperpigmantasyon da olabilir. Sağlar incelmiştir. Hastaların %40'ından fazlasında diffüz alopesi gelişir ve ötirodizm sağlandıktan sonrada aylarca devam edebilir. Gastrointestinal transit zamanı kısalımmıştır. Bu da sıklıkla diyareye ve steatore ile olan artmış dışkılama sıklığına neden olur(18).

Pretibial miksödem ise hastaların %10' unda görülür. Glikozaminoglikanların deride birikmesi sonucunda tibianın alt kısmında ve ayakların dorsal yüzünde, inflamasyon göstermeyen, koyu pembe veya mor renkli

portakal kabuğu görünümüne sahip, sert bir plak bulunur. Nodüler tutulum da oluşabilir ve nadiren tibianın üst kısmına ve ayaklara doğru ilerleyerek elefantiyazisi taklit edebilir(15, 16, 23).

Periorbital miksödem genellikle oftalmopati ile birlikte bulunur. Uzun süren tirotoksikoz durumunda %1 vakada akropaki denilen parmaklarda çomaklaşma görülebilir(15, 16, 23).

Gözlerde ilk oluşan semptomlar ise, yabancı cisim (toz) varmış duygusu, ağrı, fotofobi ve gözyaşı salgısının azalması veya artmasıdır.

Egzoftalmi (propitozis) retroorbital dokuda aminoglikanların, lenfosit, plazmosit, su ve yağın toplanmasıyla oluşur. Genellikle iki taraflı olup nadiren tek taraflıdır. Hasta karşıya bakarken alt göz kapağı ile korneanın alt kenarı arasında, sklera görülür. Sıklıkla asimetriktir ve göz arkasında basınç hissine sebep olabilir. Uykuda gözün açık kalmasına da lagoftalmus denir. Hastalar egzoftalmiye ait klinik bulgularla doktora başvururlar. Kapak hareketlerinde gecikme, bulanık görme, göz yaşında artış, çift görme ve renkli görmeye azalma olabilir. Ciddi vakalarda görme kaybı, korneada ülserasyon, infeksiyonda gözlenebilir.

Graves'deki oftalmopati spastik ve mekanik olmak üzere iki grupta toplanabilir. Spastik olanlar sempatik aşırı aktivite ile ilgilidir. Canlı bakış, göz kırpmada azalma ve göz açıklığında artma gözlenir. Bunlara egzoftalmi eşlik etmez. Tirotoksikoz düzelince normale döner. Mekanik olanlar ise egzoftalmi, oftalmopleji, kongestif bulgular (kemozis, periorbital ödem), kornea ülserleri, optik nöropati ve optik atrofidir(16, 17, 23).

Graves hastalığına hipokrom mikrositer anemi de eşlik edebilir. Ayrıca nötropeni ve rölatif lenfositoz bulunur. Monositler ve B lenfositlerinde artış gözlenir. Trombositopeni ve bazen idiopatik trombositopenik purpura görülebilir. Demir kullanımında bozukluk vardır. Folik asit ve B12 ihtiyacı artmıştır. Eritrositlerde Glukoz fosfat dehidrogenaz aktivitesi artmıştır. Retikuloendotelial sistem (RES) ve lenfoid yapıda hiperplazi vardır. Bazen yaygın lenfadenopati görülebilir(15, 17, 23).

Adrenal korteks hiperplazisi de olabilir. Bu durum glukokortikoid yıkımının artmış olması sonucu adrenokotikotropik hormona (ACTH) yapımındaki artışa bağılı olarak gelişir. Parathormon da baskılanma, erkeklerde serbest testosteronda azalma, diabet kontrolünde bozulma görülebilir. İdrarda 17 hidroksi kortikosteroidde de artış olabilir. Kortizol düzeyi normal sınırlardadır(17, 23).

Kadınlarda da menstrual siklus bozulmuştur. Oligomenore ve amenore sık olup, fertilité şansı azalmıştır. Ayrıca gebelik durumunda Graves hastalığında belirgin düzelme görülür. Erkeklerde ise libido azalması, impotans ve jinekomasti görülebilir. Sperm sayısının azaldığı da iddia edilmiştir. Seks hormon bağlayan globulin ise her iki cinste de artabilir. Bu nedenle kadınlarda total östrojen, erkeklerde total testesteron artmıştır. Ancak bunların aktif olan serbest formları azalmıştır. Prolaktin genellikle normaldir(15, 23).

Hastalıkta protein yapımı ve yıkımında hızlanmıştır. A vitamini absorpsiyonu ve karotenin A vitaminine dönüşümünde artış gözlenmektedir. Tiamin, B6 ve B12 vitamin gereksinimi artar. Kolesterolün hem yapımı hem de yıkımı artmıştır. Fakat yıkım daha fazla olduğundan kolesterol düzeyi azalmıştır. Trigliserid seviyesi ise düşmüş olup LDL azalmıştır(16, 17, 23).

2.1.3.2.2. Tanı

Kliniğe başvuran hastada oftalmopati veya dermopati tespit edilmesi tanıda önemli bir kriterdir. Bu belirtilerle gelen hastalarda, TSH düşük, radyoaktif iyot uptake (RAIU) T4, T3, ve serbest tiroksin (sT4) yüksek bulunur. Genellikle T3/T4 oranı ise 20'nin üzerindedir.

Hastalar guatrlı veya guatrsız tirotoksik ise ve göz bulguları bulunmuyorsa I-131 uptake yapılmalıdır. Yüksek uptake sonucu ise Graves hastalığı veya toksik nodüler guatr için tanısal değer taşır. Düşük uptakete de spontan olarak iyileşen subakut tiroid veya akut dönemdeki Hashimoto tiroiditi yönünde

bulgular verir. Düşük uptake aşırı iyot alan veya nadiren struma ovarili hastalarda da bulunabilir.

Eğer TSH, sT4 ve uptakelerin hepsi yüksekse TSH salgılayan hipofizer adenomu veya tiroid hormonlarına genel yada hipofizer duyarsızlık düşünülür. Tetkiklerde sT4 normal, TSH baskılı ise serbest triiodotironin (sT3) ölçülmelidir. Sonuçlarda sT3 yüksekliği varsa Graves hastalığının başlangıç veya T3 salgılayan tiroid adenomu akla gelmelidir. Düşük ST3 ise ötiroid hasta sendromunda veya glukokortikoid veya dopamin alan hastalarda görülür.

Tiroid antikoru olan antiperoksidaz antikor (Anti TPOAb), antitiroglobulin antikor (Anti TgAb), Graves hastalığında ve Hashimoto tiroiditi vakalarında büyük çoğunlukla pozitifdir. Ancak TSH reseptörüne karşı gelişen antikor (TSHR Ab) Graves hastalığına özgüdür. Bu antikorumun ölçümü klinik ve laboratuvar bulgularıyla desteklenmeyen apatik hipertiroidi ve Graves hastalığında tanısal önem taşımaktadır(24).

2.1.3.2.3 Tedavi

1. Antitiroid ilaçlarla tedavi,
2. Radyoaktif iyotla tedavi,
3. Cerrahi tedavi.

2 1.3.3 Toksik Multinodüler Guatr

Toksik multinodüler guatr (TMNG)'da tiroid hormonların artışı ve klinik bulgular Graves hastalığına göre daha hafiftir. Uzun süreli nontoksik multinodüler guatr (MNG) zemininde geliştiği için, yaşlılarda görülme olasılığı daha fazladır. Kadınlarda daha sık görülür. Serum T4, T3 düzeyleri hafif yüksektir. Bazı hastalarda ise sadece TSH düşüklüğü ile kendini gösterebilir(25).

Genellikle tiroid sintigrafisinde bir veya birden fazla nodülde radyoaktif maddenin toplandığı otonom bölgeler, tiroidin geri kalan bölümünde ise supresyon görülür(25).

TMNG'a yol açan faktörler aşağıda verilmiştir

1. Genetik faktörler,
2. Fonksiyonel faktörler,
3. Growth faktörler,
4. Guatrojenler,
5. İyot eksikliği,
6. Antikorlar,
7. Genetik bazlı hormon sentez kusurlarının yol açtığı TSH yükseklikleridir.

Olguların bir bölümünde TSHr veya G protein mutasyonları gösterilmiştir. Çoğu kez önce diffüz guatr, daha sonra nodüler guatr oluşur. Kronik dönemdeki uyarımlarla yıllar içinde bazı hücre guruplarının yarı veya tam otonomlaşmaya geçtikleri ve nodül oluşturdukları görülmektedir. TMNG'da Anti TPOAb ve Anti TgAb yüksekliği görülmez(17).

Hastalık genelde 50-60 yaşından sonra görülür ve oldukça sinsi gelişir. Tanı çoğu kez geç konulur. Koroner kalp astalıklarını, kalp yetmezliklerini ve aritmileri arttırıcı etki gösterir. Hipertiroidiye ait bulgular, koroner kalp hastalığı gibi yorumlanabilir. Bu olgularda asıl neden tedavi edilmeden kalp yetmezliği ve aritmilerin tedavilerine yeterince cevap alınmadığı görülür. (15, 17, 23).

Hastalarda nabız taşikardik, bradikardik ve aritmik olabilir. Deri sıcak ve nemlidir. Tirotosikoza özgü parlak bakışlar vardır. İştah genelde azalmıştır ancak normal veya artmış da olabilir. Kilo kaybı ya da kilo almama vardır. Ayrıca sinirlilik ve huzursuzlukta saptanmaktadır(15, 17).

Tedavi edilmeyen olgularda progresyon gözlenir. Tirotoksik belirtiler olarak zayıflık, halsizlik, adele güçsüzlüğü belirginleşir ve hasta günlük işlerini yapamayacak duruma gelebilir. Bu progressif gidişten kemiklerde etkilenir ve osteoporoz gelişebilir(15, 17).

Guatr genelde klinik olarak ilk dikkati çeken bulgudur. Çoğu olguda grade 2-3 büyüklükte olabilir. Çok büyük hatta dev guatrlar da görülebilir. Fizik muayenede guatr saptanması veya nodüllerin görülmesi durumunda ilk olarak ultrason yapılması önerilir. Hastanın ultrasonunda çok sayıda ve farklı

büyükte nodüller tespit edilir. Bunlar genelde izohiperekoiktir. Ancak izo-hipoekoik de olabilir(15-17).

Ultrasonda hipoekoik nodül saptanmışsa bunların dominant olanlarına ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır(23).

Hastaların TSH, sT3 ve sT4 düzeylerine bakılır. TMNG'de tiroid hormon parametreleri tirotoksik bulunmuşsa tiroid sintigrafisi endikasyonu vardır. TMNG de genellikle çok sayıda, değişik büyüklükte ve farklı hiperaktivitede nodüller saptanır(15-17).

Nodüller arasındaki tiroid dokusu değişik seviyelerde baskılanmıştır. Hastanın ötiroid olduğu erken safhada nodüller sintigrafisi de normo-hiperaktif saptanabilir. Bu nodüllerin otonom olup olmadığını saptamak için T3 baskılama sintigrafisi yapmak gerekir. On gün, günde 3 defa 25 mcgr levotriiodotironin (LT3) verilir ve sintigrafisi tekrarlanır. Nodüller otonomsa ilk sintigrafideki nodüllerin belirginleştiği, nodüller arasındaki normal tiroid dokusu alanlarının silikleştiği saptanır. Bu test sırasında hastalar orta ve ileri yaşta olduğu için dikkat edilmelidir. İlacın oluşturabileceği kardiyak problemler açısından beta blokörler ilave edilmelidir(15-17).

Çok büyük TMNG larda büyüklüğün treaka ve özafagus gibi komşu dokulara etkisini ve intratorasik büyüme olup olmadığını belirleme açısından bilgisayarlı tomografi (CT) veya magnetik rezonans (MR) çekilir. Ancak CT çektirirken kontrast madde kullanılmamalıdır(23).

2. 1.3.3.1. Tedavi

Tedavide genelde tiroid bezi büyük olduğu için ilk seçenek cerrahidir. Çok büyük olmayan TMNG olguları ise cerrahi olmadan sadece radyoaktif iyot (RAİ) ile tedavi edilebilir.

2. 1.3.4 Toksik Adenom (Plummer Hastalığı)

Toksik adenomda da, TMNG'de olduğu gibi hastalar yaşıdır. TMNG'deki nodüllerin aksine soliter adenomlar, benign bir tümör olarak kabul edilir. Büyük kısmında TSH reseptör geninde meydana gelen mutasyon rol oynar(15-17).

Adenomların bir kısmında Gs alfa protein genindeki mutasyon patogeneze sorumludur. Sintigrafide sıcak nodül görülür ve bezin diğer kısımlarında da supresyon mevcuttur. Boyunda uzun süredir yavaş büyüyen şişlik hikayesi vardır. Çapları 2,5 -3 cm'ye ulaşınca kadar tirotoksikoz yapmaları nadirdir. Nodülün ilk belirlenmesi ile klinik tirotoksikozun ortaya çıkışı 5-20 yıl sonra olur. Nadiren kısa sürede de gelişebilir. Adenomda santral nekroz yada hemoraji meydana gelebilir. Bu durumda kalan tiroid yeniden fonksiyona başlayabilir ve sintigrafide soğuk nodül olarak görülebilir. Bazı adenomlar dominant olarak T3 sekrete ederler. Klinikte hipertiroidi tablosu vardır. Egzoftalmi yoktur. Üst göz kapağında spazm olabilir. sT3 ve sT4 yüksek olup, TSH baskılanmıştır. TSHR Ab, Anti TPOAb ve Anti TgAb'ların negatif olması ile Graves hastalığından ayrılır(15-17).

2.1.3.4.1 Tedavi

Hastaların RAI, cerrahi ve antitiroid ilaçlarla tedavisi yapılabilir(16, 17, 23).

2.1.3.5 Trofoblastik Hastalıklara Bağlı Tirotoksikoz

Glikoprotein grubu hormonlar (insan korionik gonadotropin (HCG), TSH, folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinleştirici hormon (LH)) ortak bir alfa subünit ve farklı beta subünit içerirler. (HCG)'nin TSH benzeri aktivitesi vardır. Aşırı miktarlarda olduğu zaman TSH reseptörlerine bağlanarak uyarıma neden olurlar. Molar gebeliklerde de aşırı HCG sonucu tirotoksikoz oluşabilir(16, 23). Molhidatiform gebelikte tirotoksikoz 1/500 oranında görülür. Molhidatiformlu hastaların yaklaşık %20'sinde hipertiroidi vardır. Tirotoksik vakaların yarısı daha önce molhidatiform tanısı almıştır.

Klinikte diğer tirotoksikozlarda olduğu gibi serbest hormon düzeyleri ile semptomlar arasında ilişki yoktur. Hastalık süresinin kısa olması nedeniyle belirgin olmayabilir. ya da tümöre ait bulgular ön planda olduğu için semptomlar arka planda kalabilir. Tiroid bezi büyümemiştir veya minimal büyümüştür. Graves hastalığının karakteristik bulguları olan oftalmopati ve pretibial miksödem yoktur. Vaginal kanama, bulantı, kusma ve gebelik toksemisi gibi molhidatiforma bağlı bulgular saptanabilir. Koryokarsinomda ise pelvis, karaciğer ve beyin metastazlara bağlı bulgular saptanabilir. Erkeklerde hipertiroidi ile birlikte koryokarsinom oldukça nadir olmasına karşın sıklıkla testis yerleşimlidir. Bu hastalarda jinekomasti de görülebilir(16, 23).

Labaratuar bulgularında HCG düzeyleri genellikle > 300.000 U/L'dir. T4/T3 oranı Graves hastalığından daha yüksektir. Tiroid otoantikorları saptanmaz. Pelvik USG'de mol görüntüsü elde edilir. Kesin tanı küretaj veya cerrahi ile alınan materyalin histopatolojik incelemesi ile konur(23).

2.1.3.5.1 Tedavi

Hasta mol'un çıkarılması ile tedavi edilir. Tahliyesinden önce iyod ve/veya beta blokörlerle hasta hazırlanmalıdır (23).

2.1.3.6 Struma-Ovari

Over dokusu içinde tiroid epitelinin bulunmasına struma ovarii denmektedir. Hastaların çoğunda tanı pelvik kitle araştırılması sırasında konur. Nadiren asit veya hipertiroidi nedeni ile de hastalar başvurabilir. Struma ovarii'li hastaların %5-15'inde hipertiroidi ortaya çıkar. Hipertiroidik, guatrı bulunmayan ve RAIU saptanmayan veya minimal olan kadında struma ovarii akla gelmelidir. Tanı pelvisin sintigrafik görüntülemesiyle konur.

2.1.3.6.1 Tedavi

Malinite riski taşıdığından dolayı over dokusu mutlaka çıkarılması gerekir. Metastaz var ise RAİ tedavisi uygulanabilir(23).

2.1.3.7 İyotla İndüklenen Hipertiroidizm (Jod Basedow)

Nontoksik noduler guatrı olan hastalara aşırı iyotlu tuz, iyot içeren kontrast maddeler ve iyod içeren ilaçların kullanımı (amiodaron, iyot içeren ekspektoranlar ve öksürük şurupları) sonucu oluşur. Genellikle diğer tirotoksikozlardan farklı değildir. Altta yatan bir kardiyak patoloji var ise yaşamı tehdit edebilir. İyot alımında haftalar veya aylar sonra hipertiroidi ortaya çıkar. Sadece bir kez aşırı iyot alımı yeterlidir. Kontrast madde verilmesi düşünülen yaşlı hastalarda rutin tiroid testi yapılmasında yarar vardır. tT4 ve sT4 düzeyleri yüksektir, TSH baskılanmıştır. RAİU düşüktür. Genellikle MNG veya Graves hastalığına bağlı bulgular saptanır.

Tedavisinde iyot kesilir. Genellikle 3-6 ay içinde düzelme olur. RAİ ve antitiroid tedavide yarar sağlamaz. Beta blokörler verilebilir. İyot havuzu çok dolu ise antitiroid ilaçlar ve/veya K-perklorat iyileşmeyi hızlandırabilir(16, 23, 26).

2.1.3.8 Artmış TSH Sekresyonu (TSH oma: TSH Salgılayan Hipofiz Adenomu)

Klinik olarak tirotoksik olan bir hastada sT3 ve sT4 düzeylerinin yüksekliğine rağmen TSH'nin yüksek veya normal olması hipofiz adenomunu (TSH oma) düşündürür. TSH salgılayan hipofiz adenomları hipertiroidinin nadir görülen nedenlerinden biridir ve tüm hipofiz adenomlarının %3'den daha azını oluşturur. Sadece TSH salgılayabildikleri gibi, %15 oranında büyüme hormonu, %10 prolaktin, nadiren ACTH ve gonadotropin salınımı da bildirilmiştir (23, 27).

Semptomların başlaması ile tanı konana kadar geçen süre 1-27 yıldır. Vakaların %95'inde diffuz guatr vardır. Hastalarda baş ağrısı, görme bozukluğu ve mensturasyon düzensizliği gibi makroadenoma bağlı bulgular ön plandadır.

Galaktore ve egzofalmi görülebilir. sT3 ve sT4 düzeyleri artmıştır. TSH'da normal veya belirgin artış bulunabilir. TSH oma olduğu düşünülen olgularda magnetik rezorans görüntüleme tanıyı destekler.

Asıl tedavi transsfenoidal cerrahidir. Mikroadenomlarda prognoz daha iyidir. Radyoterapinin yararlı olduğuna dair kanıtlar yoktur. Antitiroid tedavi verilmez. Beta blokörler hipertroidinin bazı semptom ve bulgularını önlemede yarar sağlar.

Oceteroid tedavisi verilen tüm hastalarda etkili bulunmuştur. Yavaş salınımlı somatostatin analogu'da (lanreotide) oceteroid kadar etkili bulunmuştur. TSH ve prolaktin (PRL)'nin birlikte salındığı adenomlar çok nadirdir. Haftada 2 gün Cabergolin tedavisi miks adenomda yararlıdır(28,29,32).

2.1.4 Subklinik Hipertiroidi

Asemptomatik kişilerde serum TSH düzeyinde supresyon ve tiroid hormon düzeylerinin (total ve serbest T3 ve T4) normal olması ile karakterize bir klinik tablodur(34). Bilinen tiroid hastalığı olmayan kişilerde yapılan çalışmalarda prevalans %2-16 arasında bulunmuştur(35). Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür.Önceden mevcut nodüler tiroid hastalığının varlığı ve ileri yaş hastalığın görülme sıklığını arttırmaktadır.

Multinodüler guatrı olan hastalarda subklinik hipertroidinin belirgin hipertiroidiye ilerleme riski yıllık olarak %5 civarındadır(36). Etiyoloji ,endojen ve egzojen nedenler olarak iki başlıkta incelenebilir. Endojen nedenler arasında yeterince tedavi edilmemiş hipertiroidi, erken dönem Graves hastalığı toksik soliter adenom ve tiroiditler sayılabilir. Dışardan verilen tiroid hormon tedavisi (en sık neden), kortikosteroid yada dopamin kullanımı, radyo-kontrast maddeler yada diğer yollarla aşırı iyot alımı gibi nedenler de subklinik hipertroidinin egzojen nedenlerini oluşturur.

Klinikte çoğu zaman hipertroidinin tipik semptomları görülmez. Olgular tamamen asemptomatik olabileceği gibi halsizlik, taşikardi, anksiyete yada sinirlilik gibi non-spesifik semptomlar ile de görülebilir. Subklinik hipertiroidi ile birlikte görülebilen atriyal fibrilasyon, kardiyak anomaliler(sol ventrikül kütleinde artma

ve diastolik fonksiyonunda bozukluk) ve osteoporoz gibi klinik durumlar özellikle yaşlı hastalarda önemli mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir(37,38). Hastalığın tanısında serum TSH, total veya serbest T3 ve T4 düzeylerinin ölçümü önemlidir.

Tedavi: Atriyal fibrilasyon, diğer kardiyak bozukluklar yada osteoporoz açısından risk altında olmayan genç ve orta yaş grubu olgular tedavisiz izlenebilir. Semptomatik egzogen subklinik hipertiroidide en sık neden olan tiroksin tedavi dozu azaltılır. Semptomatik endojen subklinik hipertiroidide ise anti-tiroid ajanlar ve RAI uygulaması tedavi seçenekleri arasındadır(39).

2.1.5 Hipotiroidizm

Tiroid bezinden tiroid hormonunun salınımında azalmadan kaynaklanan bir klinik sendromdur(40).

Eksik tiroid hormonu sekresyonu tiroid yetmezliği(Primer Hipotiroidizm) veya hipofiz veya hipotalamik hastalık (Sekonder Hipotiroidizm) nedeniyle olabilir(41).

Cretenizm: Doğumdan itibaren başlayan ve entelektüel ve fiziksel gelişmede anormalliklere neden olan hipotiroidizm formudur.

2.1.5.1 İnsidans, Etyoloji ve Patogenez

İnsidans coğrafi bölgelere göre değişmektedir. ABD gibi yeterli iyod kaynağı olan bölgelerde %0.8-1.0, iyod eksikliği olan bölgelerde 10-20 kat daha fazla görülür.

2.1.5.2 Nedenleri

Primer Hipotiroidizm:

1) Tiroid dokusunun azalması; dokunun otoimmün süreç tarafından yıkımı örneğin; Hashimoto tiroiditi (atrofik ve guatrli formları), Graves hastalığının son evresinde oluşur.

- 2) Dokunun iatrojenik süreçler tarafından yıkımı; iyot (I)¹³¹ tedavisi, cerrahi tiroidektomi , eksternal radyasyon yapar.
- 3) Dokunun infiltratif süreçler tarafından yıkımı; Amiloidoz, Lenfoma, Skleroderma hastalıklarında olur.
- 4) Tiroid hormon biyosentezinde defektlere bağlı; konjenital enzim defektleri, TSH reseptöründe konjenital defektler, iyod eksikliği veya fazlalığı, ilaç kaynaklı: thionamidler, lithium, sulfonamid, interlökinler, tümör nekrotizan faktör, meydana gelir.

Sekonder Hipotiroidizm:

- 1) Pituitar kaynaklı; panhipopitüitarizm, örneğin; neoplazm, radyasyon, cerrahi, Sheehan sendromunda gelişir.
- 2) İzole TSH eksikliği nedenlidir.
- 3) Hipotalamik; konjenital, infeksiyon, hipotalamusun sarkoidoz, granülomlar ile infiltrasyonu kaynaklıdır.
- 4) Geçici hipotiroidizm; sessiz ve subakut tiroiditler, tiroksin tedavisinin kesilmesi nedenlidir.
- 5) Tiroid hormonuna generalize rezistans.

Hipotiroidizm olgularının %90-95'i primer hipotiroidizmdir. Erişkinde en sık hipotiroidizm nedeni otoimmün kaynaklıdır. Otoimmün kaynaklı hipotiroidizmde tiroperoksidaz, tiroglobulin, TSH reseptörüne karşı antikorlar gelişir. Anti-peroksidaz ve anti-Tiroglobulin antikorları otoimmünite markerlarıdır. Ancak anti-TSH antikor hastalık nedeni değildir. TSH reseptör antikor TSH etkisinde duraklama yapar, tiroid hormon yapımını azaltır. Anti-tiroid antikorlarına ek olarak, pankreas, adrenal, paratiroid ve gonadlardaki proteinlere karşı da otoantikorlar oluşabilir. Etkilenen hastalarda poliglandüler endokrin eksiklik durumları ortaya çıkar. Bunlarda aile anamnezi önemlidir.

Otoimmün tiroid hastalığı; Pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritematozis (SLE), romatoid artrit (RA), Sjögren sendromu, Kronik hepatit, Myastenia Gravis gibi non-endokrin anomalilerde artmış ilişki mevcuttur.

TSH hipersekresyonu ve tiroidde aşırı büyüme sonucu guatrılı hipotiroidizm oluşur. İyod fazlalığında, iyodun indüklediği tiroid hormon yapımındaki inhibisyon

guatrırlı hipotiroidizme yol açar. Wolff-Chaikoff etkisi: Bu durum özellikle altta yatan tiroid hastalığı olanlarda ortaya çıkmaktadır. Fazla iyod deposu olduğunda tiroid iyod uptakeini azaltamaz, Wolff-Chaikoff etkisi oluşur ve guatrırlı hipotiroidizme gider. TSH beta subunitesinde mutasyon sonucu inaktif TSH oluşur ve bu da sekonder hipotiroidizme yol açar.

Hipotalamik hipotiroidizm, azalmış TRH sekresyonuna bağlı TSH sentezinde bozulma sonucunda ortaya çıkmaktadır. TRH uyarısı olmadan oluşan TSH normal glikolizasyon gösteremez, biyolojik aktivitede azalma vardır.

2.1.5.3 Patolojik Değişiklikler

Nedene bağlıdır, tiropririk hipotiroidizmde tiroid atrofik, yağlı ve fibroz doku normal dokunun yerini almıştır. Zıt olarak, iyod eksikliğine bağlı guatrırlı hipotiroidizmde, tiroid bezi uzun kolumnar epitelli hiperplastik görünümdedir. Ekstratiroid doku patolojisi daha üniformdur ve hipotiroidi nedeninden bağımsızdır. Artan glikozaminoglikan birikimi, ciltte balmumu görünümü yapar. Glikozaminoglikan birikimi bu maddenin uzaklaştırılmasındaki azalmadan kaynaklanır. Uzun süreli hipotiroidizmde, artmış kapiller permeabiliteye bağlı olarak proteinöz sıvı birikimine neden olabilir, örneğin; perikardda(40).

2.1.5.4 Semptomlar

Letarji, konstipasyon, soğuk, intoleransı, kasların güçsüzlüğü ve kramplanması, karpal tünel sendromu ve menoraji semptomları başlangıçta olabilir. Entellektüel ve motor aktivite yavaşlar, iştah azalır, kilo artmaları, sa ve derinin kuru olması ve fikir kntleşmesi olur. Obstrüktif uyku apnesi oluşabilir. Kardiomegali genellikle perikardiyal effüzyon nedeniyledir. Derin tendon reflekslerinin relaksasyon fazı uzamıştır. Esas görüntü kasvetli, yüz ifadesi azalması, seyrek salar, periorbital şişkinlik, büyük dil ve soluk hamur soğuk deridir. Hipotermiye ilerleyebilen stupor durumu (Myxedema koma) dur. Miksödem komaya yatkınlık yapan faktörler soğuğa çıkma, travma, infeksiyon ve narkotiklerin tkutilmesini içine alır. Solunum

depresyonuna arteriel PCO₂ deki artma sebep olabilir(41). Tiroid; nedene bağlı olarak normal, büyük veya yoktur.

Kardiovasküler değişiklikler; bradikardi, perikard effüzyonuna bağlı kalp gölgesinde artma, %10 hastada tiroid hormonuna cevap veren hipertansiyon, artan hiperkolesterolemi ve hipertansiyon sonucu koroner arter hastalığı artar. Tiroid replasman tedavisi sonucu angina pectoris görülebilir.

Demir emiliminin azalmasına bağlı demir eksikliği anemisi, folik asit emiliminin azalması, gastrik mukozal atrofi ve gastrik mukozaya karşı oluşan antikorlar sonucu pernisiyöz anemi oluşur. Gelişen anemi angina semptomlarına katkıda bulunabilir.

Pulmoner fonksiyon yüzeysel ve yavaş solunum ve hiperkapni ve hipoksiye azalmış cevap ile karakterizedir. Hastalar sedatiflere çok duyarlıdır. Solunum depresyonuna neden olabilir. Sonuçta karbondioksit (CO₂) retansiyonu koma gelişir.

Gastrointestinal motilite azalması paralitik ileus'a ve miksödem megakolonuna sebep olabilir.

Böbreklerin serbest su ekskresyonu yeteneğinin bozulması yanında uygunsuz ADH (antidiüretik hormon) sendromu gelişerek hiponatremi oluşabilir.

Aşıl tendon refleksinde yavaşlama hipotiroidi tanısında önemli noktadır.

Endokrin ve metabolik anomaliler arasında galaktoreye neden olan hiperprolaktinemi, ağır menstrüel kanamalar, menoraji, hipoglisemi sayılabilir. Uzun süreli ve ciddi hipotiroidizmde hipofizdeki tirotrop hücrelerin hiperplazisi sonucu hipofiz boyutunda artma ve tümör izlenimi veren sella genişlemesine neden olabilir.

Yenidoğanlardaki hipotiroidizm ani olarak tedavi gerektirir. Aksi takdirde mental retardasyon, kısa boy,sağır ve dilsizlik oluşabilir(40).

2.1.5.5 Teşhis

Azalan serum T₄'ü hipotiroidizmin tüm çeşitlerinde ortaktır. Serum TSH primerde artmıştır, sekonder hipotiroidizmde normal veya azalmıştır. Serum

kolesterol kreatinin fosfokinaz ve laktat dehidrojenaz yükselebilir ve bradikardi, düşük amplitüdümlü Q kompleksleri ve yassılaştıran veya dönen T dalgaları EKG’de prezente olabilir(41). Hipotiroidizmden klinik olarak şüphelenildiğinde, önce serbest T4 ve TSH’ya bakılır. Hasta, sT4 ve TSH normal ise ötiroid’dir. sT4 azalmış ve TSH artmış ise bu primer hipotiroidizm için diagnostiktir, T3 düzeyleri kullanışlı değildir, çünkü hafif hipotiroidide normal bulunur. sT4 azalmış ve TSH normal veya azalmış ise sekonder hipotiroidizmdir. Pitüiter ve hipotalamik TSH normal veya azalmış ve sadece azalmış T4 veya sT4 düzeyleri tanısaldır. Hastada, sT4 artmış ve TSH artmış ise tiroid hormon rezistansı vardır. Hipofizer hipotiroidizmle beraber sıklıkla diğer hipofizer yetmezlik bulguları da mevcuttur (FSH, LH ve seks hormonlarında azalma gibi). Bu durum ACTH eksikliğinin neden olduğu sekonder adrenal yetmezliği belirlemede önemlidir. Böyle olduğunda kortizol replasmanına başlamadan tiroid hormon replasmanına başlanamaz. Anti-tiroid antikorlarının varlığı Hashimoto hastalığı ile uyumludur ve hipotiroidizm gelişmesinde bir risk faktörüdür. Hipotiroidizm erken fazlarında sT4 ve T4 normalin çok az altında T3 normal ve TSH artmış bulunur. Bu duruma subklinik hipotiroidizm denir. Hastalar çok az belirti verir veya belirti yoktur. Çünkü normal T3 seviyeleri normal metabolik durumlarını sürdürmek için yeterlidir. Bunların çoğu daha sonra klinik hipotiroidizme girer. Hashimoto hastalığında veya Graves hastalığında RAİ tedavisi sonucunda bu durum sıklıkla oluşur.

2.1.5.6 Tedavi

Levetiroksin tercih edilen tedavidir. Adultlarda başlangıç günlük 25 mg/dl dozu serum TSH normale gelinceye (112 mikrogr./gün ortalama dozu) kadar 2 ila 3 haftalık intervaller ile 25-50 mikrogr./güne artırılır. Sekonder hipotiroidizmden şüphelenildiği zaman adrenal yetersizliğine prezente ise tedavi edilinceye kadar tiroksin tedavisi yapılmamalıdır(41).

Sentetik T4’ün raf ömrü vardır ve potansi sabittir. %80’i emilir. Günde tek dozla sabit T4, T3 ve TSH düzeyleri sağlanır. Kronik replasman tedavisinde tercih edilen preparattır. Hastalara ömür boyu kullanmaları gerektiği anlatılmalıdır.

Malabsorpsiyon, antiasid, kolestiramin, lovastatin, ferröz sülfat, rifampin ile birlikte alındığında doz arttırılmalıdır. T3 ve T4 seviyeleri 2-3 haftada normale çıkar. TSH seviyeleri 3-4 haftada veya daha uzun sürede normalleşir.

Klinik iyileşme 2-3 haftada başlar. Tam iyileşme birkaç ay alabilir. Hastaların takibi yılda 1-2 kez fizik muayene, T4, T3, TSH düzeyleri ile yapılmalıdır. TSH seviyesi, uygun replasmanın iyi bir göstergesidir. Primer hipotiroidizmde düşük TSH yüksek dozu, yüksek TSH düşük dozu gösterir. Kronik yüksek doz tiroid hormonu alımı kemik döngüsünde artışa neden olabilir (kırık oranında artış olduğuna dair kanıt yok). Ayrıca aritmi ve kardiak hipertrofiye yol açabilir. Subklinik Hipotiroidide tedavi çelişkilidir. Tiroid bezinde büyüme, artan kolestrol (LDL / yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) > 3) azalmış egzersiz toleransı ve hafif konjestif kalp yetmezliğinde tedavi başlanabilir.

T3'ün kullanımı sadece özel durumlar için tavsiye edilmektedir. Kısa yarı ömründen dolayı tiroid kanser (CA)'da cerrahi ve RAI'den önce tavsiye edilmektedir. (T4'ün yarı ömrü 7 gündür.) Parenteral T3 miksödem komasında kullanılır. T3 çok nadir olan 5' deiyodinaz eksikliğinde de kullanılır(40).

Miksödem koması yaşamı tehdit eden acildir. Levotroksin 200-300 mikrogr. İ.V 5 dakikada tekrarlanır, yanısıra her 6 saate 2 mg PO/İV 2 mg dexametazon ile tedavi gerektirir. Sonra levotiroksin 100 mikrogr./gün hasta stabilize oluncaya kadar intravenöz (İV)/peroral (PO) verilebilir(65). Hasta sıcak tutulur, İ.V sıvı elektrolit glukoz verilir, gereğinde trakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon yapılır. Presipitan faktör infeksiyonun tedavisi yapılır, sedatif, narkotik ve fazla hidrasyodan sakınılır.

Angina pektoris kardiak cerrahi ve tiroid hormon replasmanı ile hipotiroid hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) artan sıklıkta ortaya çıkmaktadır.

Angina pektoris genelde tiroid hormon replasmanı ile belirginleşmektedir. Bu kardiak talepte O2 tüketiminde artma nedeniyledir. Bu hastalarda uygun replasman tavsiye edilmektedir. Çünkü kolesterol seviyesi düşer, tansiyon (TA) normale iner. Ancak anginada kötüleşme sıklıkla replasmanı engellemektedir. β -blokerler sorunu çözebilir. Ancak bradikardi gelişme olasılığı vardır. β -blokaj, uygunsuz tiroid replasmanı ve angina oluşumu arasındaki temel ikilemi çözememektedir. Hafif ve

orta dereceli hipotiroidizmi olan böyle hastalarda perkütan translüminal koroner anjioplasti (PTCA), koroner arter bypass greft cerrahisi (CABG) yapılabilir(40).

2.1.6 Subklinik hipotiroidi

2.1.6.1 Tanımı

SKH serum sT4 ve sT3 seviyelerinin normal, serum TSH seviyesinin ise yüksek olduğu tiroid fonksiyon bozukluğudur(42). Genellikle asemptomatik olmasına rağmen hastaların bazılarında hafif tiroid fonksiyon yetersizliğinden kaynaklanan belirtiler vardır. Bu durumu tanımlamak için asemptomatik hipotiroidi, kompanze hipotiroidi, preklinik hipotiroidi ve hafif hipotiroidi terimleri de kullanılmaktadır(73,74).

2.1.6.2 SKH Prevalansı

SKH en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur(43). Görülme sıklığı taranan populasyonun demografik yapısına, özellikle cinsiyet ve yaşa bağlı olarak değişmektedir. Mevcut çalışmalarda hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğü ve prevalansın yaşla birlikte arttığı tespit edilmiştir. Genel popülasyondaki sıklığı %4-10 arasında değişmekteyken, 60 yaş üstü kadınlarda bu oran %20 ye ulaşmaktadır (42,43).

2.1.6.3 SKH Etiyolojisi

Dünyada en sık karşılaşılan SKH nedeni iyot eksikliğidir. Yeterli iyot alımı durumunda ise hashimoto tiroiditi, tiroid cerrahisi, tiroid ablasyon tedavisi, boyun bölgesine eksternal radyoterapi ve ilaçlar (lityum, amiodoron ve interferon alfa) SKH ye sebep olabilir(75).

2.1.6.4 SKH Ayırıcı Tanısı

Tiroid dışı hastalıktan iyileşme dönemi, aşikar hipotiroidinin yetersiz tedavisi, TSH salgılayan pitüiter adenom, tiroid hormonu rezistans sendromu, TSH heterofilik antikorlarına bağlı TSH yüksekliği, rekombinant insan TSH enjeksiyonları, primer adrenal yetmezlik, kronik böbrek yetmezliği, metoklopramid veya domperidon tedavisi ile postpartum tiroidit ve subakut granülamatoz tiroiditin iyileşme dönemleri de (73,76) izole TSH yüksekliğine neden olabildiklerinden ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdırlar.

2.1.6.5 SKH Klinik Sonuçları

a) Hafif tiroid yetersizliği:

Genellikle asemptomatiktir, ancak hastaların %30'unda tiroid hormon yetersizliğini düşündürecek bulgular olabilir (42). Yirmibeş bin kişiyi kapsayan Colorado çalışmasında (43) TSH seviyesi 5-10 μ U/L arasında olan SKH'li hastalarda sistemik hipotiroidi ile ilişkili semtomların sıklığı değerlendirilmiş ve hastaların % 28'inde cilt kuruması, % 24'ünde hafızada zayıflama, % 22'sinde düşünce yavaşlaması, % 22'sinde kas güçsüzlüğü, % 18'inde halsizlik, % 17'sinde kas krampları, %15'inde soğuk intoleransı, % 12'sinde gözlerde şişlik, % 8'inde kabızlık ve % 7'sinde ses kabalaşması yakınmalarının olduğu tespit edilmiştir.

b) Aşikar hipotiroidiye progresyon:

Tiroid yetersizliği dört evreye ayrılabilir: Evre a; Normal sT4 ve TRH'ya abartılı yüksek TSH cevabı veren, normalin üst sınırında TSH mevcuttur. Evre b; TSH 5-10 μ U/L arasındadır (tespit edilen SKH vakalarının %55-85'i bu evrededir). Evre c; TSH 10 μ U/L nin üzerindedir. Evre d; Aşikar hipotiroidinin geliştiği dönemdir(69,77). SKH'nın aşikar hipotiroidiye progresyonunu öngeren risk faktörleri vardır. Bu risk faktörleri; 60 yaş ve üzerinde olmak, kadın cinsiyet, başlangıç TSH değerinin 10 μ U/L üzerinde olması ve tiroid antikor titrelerinin yüksek olmasıdır(78-80). SKH'nın aşikar hipotiroidiye progresyonu antikor (+) olgularda yıllık %4.3 oranındayken, antikor (-) olgularda yıllık %2.1 oranındadır (73).

c) Aterosklerotik hastalık, kardiyak disfonksiyon ve kardiyovasküler mortalitede artış:

İlk klinik ve otopsi çalışmaları, SKH ile KAH arasında ilişki olduğunu göstermiştir(81-83). Roterdam çalışmasında SKH'nin aterosklerotik hastalık ve myokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(84). Zıt olarak Whickam çalışmasında 20 yıllık takip sonrasında iskemik kalp hastalığı ve mortalite artışı ile SKH arasında ilişki olmadığı tespit edilmiştir(85). İmauzimi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 12 yıllık takip sonrasında SKH'li erkeklerdeki tüm nedenlerden kaynaklanan mortalite oranlarının kontrol grubundaki erkeklerden daha fazla olduğu bulundu(86). Gusseklo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 85 yaş üstü SKH li hastalarda 4 yıllık takip sonunda mortalite oranlarının kontrollere göre daha düşük olduğu gözlemlendi(87). SKH ve kardiyovasküler hastalık ilişkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi hasta seçim kriterlerine ve hastaların TSH düzeylerine bağlı olabilir. Sonuç olarak SKH'de kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını savunan görüşler ağırlıktadır(88).

2.1.6.6 Subklinik Hipotiroidi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

SKH ve ateroskleroz ilişkisini araştıran pek çok çalışmada, bu hastaların lipid metabolizmasında ateroskleroza eğilim oluşturan değişikliklerin olduğu ve LT4 tedavisi ile bu değişikliklerin düzeldiği gözlenmiştir(44-52). Ancak SKH'li hastaların lipid profillerinin ötiroid kontrol gruplarından farklı olmadığını bildiren çalışma sonuçları da vardır(53-55). Bazı çalışmalarda ise LT4 tedavisine rağmen, hastaların lipid profillerinin değişmediği gösterilmiştir(56,57). Ateroskleroz gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak rol aldıkları bilinen homosistein(89), yüksek sensitif C-reaktif protein(HsCRP)(90) ve fibrinojen(58) seviyelerinin SKH'li hastalarda arttığı bildirilmektedir. Ancak homosistein, HsCRP ve fibrinojen için bu artışların olmadığını gösteren çalışmalar da vardır(59-63). Bir çalışmada SKH'li hastalarda global fibrinolitik kapasitenin azaldığı gösterilmiş ve bu hastalarda relatif hiperkoagulan durum olabileceği bildirilmiştir(64). SKH'li hastalarda endotel fonksiyonlarının bozulduğunu, karotis intima media kalınlığı

(KİMK)'nın arttığını, sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren çalışmalar vardır(65-68). Bu çalışmalarda LT4 tedavisi ile endotel ve sol ventrikül fonksiyonlarının düzeldiği, KİMK'da azalma olduğu gösterilmiştir.

2.1.6.7 SKH Tedavisi

SKH'li hasta grubunun tedavisi ile mevcut semptomların düzeltilebileceği, aşikar hipotiroidi gelişiminin engellenebileceği ve kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınabileceği düşünülebilir. Ancak ötiroidili kontrol gruplarında da benzer semptomların görülebilmesi, SKH'li hasta grubunun tedavisinin mortalite ve morbiditeye olumlu etkilerinin gösterildiği çalışmaların olmaması, tedavi edilenlerde düzenli takip gereksinimi, artmış osteopeni ve kardiyak aritmi riski tedavi karşıtı görüşlere neden olmuştur(69). Mevcut klavuzlarda TSH seviyesi 10 μ U/L'nin üzerinde olan hastaların tedavisi önerilirken, TSH seviyesi 5 -10 μ U/L arasında olan hastalarda tedavi kararının bireyselleştirilmesi gerektiği savunulur. Bu hasta grubunda tiroid antikörlerinin pozitif olması, guatr bulunması, gebelik veya gebelik beklentisi olması, hiperlipidemi, manik depresif ve bipolar bozukluğun bulunması, infertilite veya anovulasyon bulunması, TSH'nın progresif olarak artması halinde tedavi önerilir. Çocuk ve adölesanlarda da rutin tedavi önerilmektedir. Bahsi geçen özelliklere sahip olmayan ve TSH seviyesi 5-10 μ U/L arasında olan hastaların rutin tedavisi önerilmez(70-72).

2.2 Kemik Mineral Dansitometresi

Dansitometri cihazları, X veya gama ışınlarının kemik ve yumuşak dokuda farklı soğurulması ile standart kalibrasyonun kıyaslanarak kemik mineral içeriğini (BMC=bone mineral component)) ve kemik mineral yoğunluğunu (BMD= Bone mineral density) ölçen cihazlardır.

Eski jenerasyon cihazlarda ilk önce ısın olarak gama ısınları ve ısın kaynağı olarak radyoizotoplar kullanılmaktaydı. Bu cihazlara tek foton (SPA) veya çift foton absorpsiyometri (DPA) cihazları denilmekteydi.

Kemik mineral dansitometrisi ölçümü:

1. Radyoizotoplar kullanarak (SPA veya DPA)
2. X-ısını kullanarak (SEXA ve DEXA)
3. Bilgisayarlı tomografi (Kantitatif BT)
4. MRI ile (yüksek rezolüsyonlu MRI)
5. Ultrason (ultrason dansitometri) kullanılarak ölçülebilir.

Yeni jenerasyon kemik mineral dansitometri cihazları çift enerjili X ısını kullanmaktadır. Yüksek enerjili X ısınının (sıklıkla 140 kVp) ve düşük enerjili X ısınının (sıklıkla 100 kVp) kemik ve yumuşak dokuda atenuasyonunun (soğurulması) farklı olması prensibi ile çalışmaktadır.

Bu yeni jenerasyon cihazlara dual enerji X-ray absorpsiyometri (DXA veya DEXA) cihazları denilmektedir. X ısını kaynağı olarak Xray tüpü kullanmaktadır. X ısınıni direk karşı noktaya veren tüplere pencil beam (kalem ısın); yelpaze tarzında veren X-ısını tüplerine fan beam (yelpaze ısın) denmektedir.

Kalem ısın kullanan cihazlarda tek katı hal silikon dedektörü rektilineer arzda ilgi alanını tarayarak görüntüyü oluşturmaktadır. Yelpaze tarzı X ısını kullanan yeni cihazlarda 36-72 adet arası katı hal silikon dedektörü (her biri 2-4 mm boyuta sahiptir) yay tarzında dizildiğinden, tek lineer geçişte geniş görüntü elde edilmektedir. Fan beam DEXA cihazları çekim süresini ve alınan radyasyon miktarını bariz olarak düşürmektedir.

DEXA cihazlarında iki farklı enerjili X ısını, tek tüpten elektronik devre yardımı ile 1/50 sn de bir düşük ve müteakip bir yüksek enerjili X ısını üretimi ile elde edilir. Cihazın spatial rezolüsyonu (iki noktayı ayırabilen en küçük aralık) 0,5-1 mm, kemik imajlamasında 2-4 mm arasındadır. Kemik mineral yoğunluğunu ölçümde iki ölçüm arasında ölçüm değeri farklılığı %1-2 arasındadır(91).

DEXA cihazı; iki farklı enerji seviyesinde X ısınının kemik ve yumuşak doku tarafından soğurulması özellikleri ile BMC'yi ve BMD'yi hesaplar. Kemik mineral yoğunluğu gr/cm² olarak verilir.

Cihaz için gerekli oda ısısı 15-32 °C ve nem %20-80 arasındır. İlgi alanını belirlemede işaret olarak 1 mW dan küçük laser diot (pozisyoner laser) kullanılmaktadır.

Görüntünün oluşum süreci şöyledir:

X ısıını dokuyu geçtikten sonra katı hal silikon dedektörde görünür ışık oluşmasına sebep olur. Bu görünür ışık fotodiodlar yardımı ile algılanır ve daha büyütülmüş elektrik voltajına çevrilir. Analog / dijital konvertör (çevirici) yardımı ile dijitalize edilerek bilgisayara aktarılır.

Tablo 1.2: Çeşitli çekim türlerine göre alınan radyasyon dozları aşağıda gösterilmiştir

	mGy	mrاد
AP Lomber Vertebra BMD Ölçümü	0.2	20
Ön Kol BMD Ölçümü	0.05	5
Kalça BMD Ölçümü	0.2	20
Lateral Lomber Vertebra BMD Ölçümü	0.7	70
Tüm Vücut Ölçümü	0.01	1

DEXA cihazlarında en yüksek radyasyon alınan çekim lateral lomber vertebra kemik mineral dansitometresi olup alınan radyasyon dozu lateral lomber vertebra grafisinin altıda biri kadardır.

2.2.1 Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

$Q = L - kH$ formülü ile hesaplanır.

Q = Ölçüm değeri

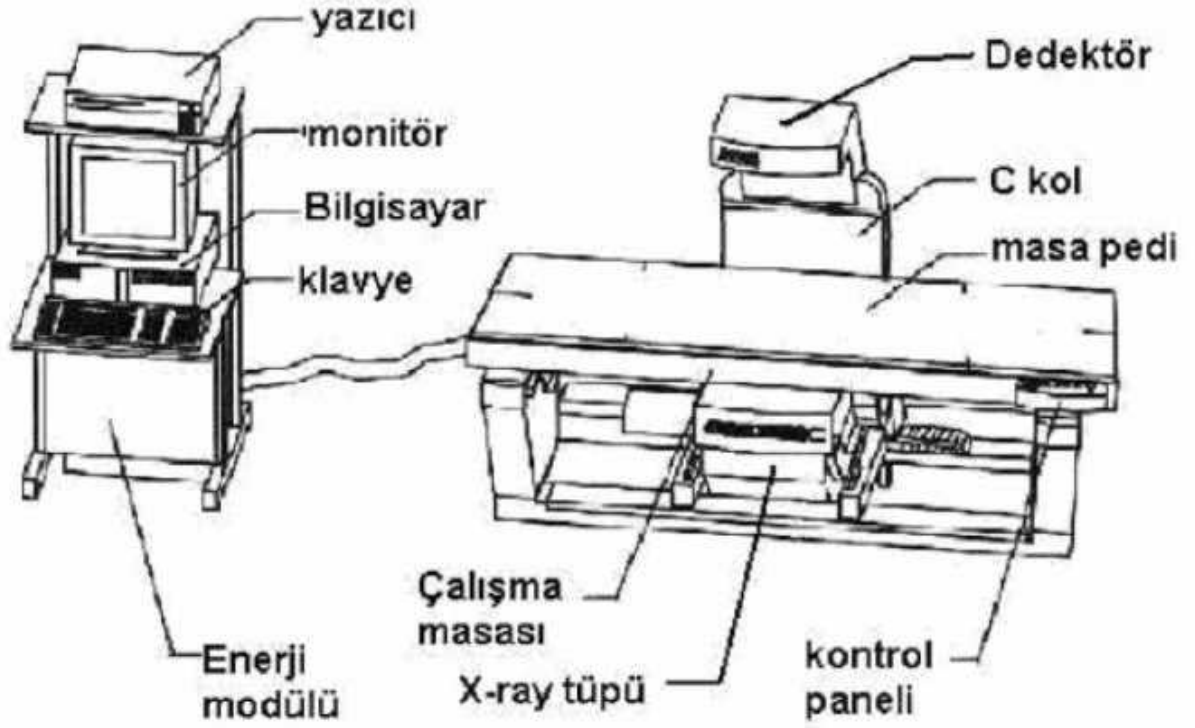
L = Düşük enerjide atenuasyon

H = Yüksek enerjide atenuasyon

L = Doku atenuasyon sabiti

$K = (L_{doku} - L_{hava}) / (H_{doku} - H_{hava})$

DXA CİHAZI GENEL ŞEMASI



Şekil 1.1: Dexa cihazı genel şeması

Z Skoru: Hasta ile aynı yasta, cinsiyette ve etnik yapıda sağlıklı kişiler ile hastanın BMD değerleri arasındaki farklılığı gösterir. (-1,5) SD'dan fazla olan kemik mineral kaybı osteoporozu gösterir.

T Skoru: Hasta ile aynı cinsiyette ve etnik yapıda genç eriksinler ile hastanın BMD değerleri arasındaki farklılığı gösterir. (-2,5) SD'dan fazla olan kemik mineral kaybı osteoporozu gösterir. T skoruna göre (-3) SD'dan fazla kemik kaybı olan hastalarda kemik kırığı riski 8 kat yüksektir(91).

Tablo 1.3: 1996 osteoporoz konsensus konferansında DEXA T skoruna göre osteoporozda tedavi algoritmi aşağıda çıkarılmıştır

T Skoru	Yapılması Önerilen
> +1	DEXA ile takip gereksiz
0-1	5-10 yıl sonra DEXA ile takip
(-1)-0	2-3 yıl sonra DEXA ile takip
(-2.5)-(-1)	Profilaksi
< (-2.5)	Tedavi

2.2.2 (Kalça) BMD Ölçümü

Hastanın pozisyonlandırılması: Hasta sırtüstü pozisyonda masada yatarken ayaklar 30 cm açık ve 25 derece internal rotasyona getirilerek, ayak pozisyonlarında sabitlenir. Amaç femur boynunu masaya paralel hale getirmektir. Çekim alanına kalça eklemi, femur bası ve boynu, intertorakanterik bölge ile intertorakanterik bölgeye komşu femur cismi girmelidir.

2.3 Kemik Metabolizması

2.3.1 Kemik Matriks ve Hücresel Elemanların Anatomi ve Biyolojisi

Kemik kıkırdakla birlikte iskeleti oluşturan özel bir bağ dokusudur. Mekanik (destek işlevi ve kaslar için yapışma yeri oluşturarak vücut hareketlerinin sağlanması), koruma (tüm organlar ve kemik iliği için) ve metabolik (kalsiyum, fosfat ve diğer çeşitli iyonların deposu) olmak üzere üç temel işlevi vardır(92).

Tüm bağ dokularında olduğu gibi kemik dokusunu da, hücreler ve ekstraselüler matriks oluşturur. Kemik matriksi kollagen lifer ve kollagen dışı çeşitli proteinleri içerir. Kemik matriksinin en önemli özelliği kalsifikasyon yeteneğidir.

Anatomik olarak iskelette yassı (kafa kemikleri, skapula, mandibula ve ileum) ve uzun kemikler (tibia, femur, humerus) bulunur. Bu kemikler temelde sırasıyla intramembranoz ve endokondral yolla gelişir. Ancak uzun kemiklerin gelişiminde, her iki tip kemikleşme de rol oynar(93).

İskelet, aksiyal iskelet (vertebra, pelvis, kafa ve sternum gibi diğer yassı kemikler) ve apendiküler iskelet (tüm uzun kemikler) olarak iki kısımdır. Uzun kemiklerin genişçe olan her iki uç bölgelerine epifiz, silindire benzer orta kısmına shaft veya diyafiz, ikisinin arasındaki geçiş bölgesine de metafiz denir. Büyüme dönemindeki bir uzun kemikte ise, epifiz ve metafiz bölgelerinin arasında epifiz kıkırdağı (büyüme plağı) denen bir kıkırdak katmanı vardır. Büyüme plağındaki hücrelerin bölünmesi, kıkırdak matriksin giderek artması, kemiklerin boyuna

büyümesini sağlar. Büyüme döneminin sonunda, bu bölgedeki kemik tümüyle kalsifiye olmuş ve yeniden yapılanmasını tamamlamıştır.

Makroskobik olarak kemiklerin dış kısmına kortikal veya kompakt kemik, iç kısmına da trabeküler veya spongios kemik adı verilir. Dışta kortikal kılıf, içte üç boyutlu trabeküler ağın oluşturduğu bu yapı, en az ağırlıkla en fazla mekanik işlevin yapılmasını sağlar. Kortikal ve trabeküler kemik, aynı tip hücre ve matriks elemanların içerir. Ancak, ikisi arasında yapısal ve işlevsel farklılıklar vardır. Yapısal farklılık temelde niceldir: Kortikal kemiğin %80-90'i kalsifiye olurken, trabeküler kemikte bu oran %15-25'dir (Kalan kısım kemik iliği, kan damarları ve bağ dokusu tarafından doldurulur). Yumuşak dokularla yüzey ilişkisi %70-85 oranında endosteal kemik yüzeyi aracılığı ile olur. Bu yapısal farklılık, işlevde de farklılıklara yol açar. Kortikal kemik mekanik ve koruyucu işlev görürken, trabeküler kemik ağırlıklı olarak metabolik işlev üstlenir. Tüm iskelette kortikal kemik kütlesi, trabeküler kemiğin yaklaşık dört katıdır (iskeletin %75-80'i kortikal kemik, %20-25'i trabeküler kemiktir). Ancak trabeküler kemiğin, metabolik döngü hızı kortikal kemiğe oranla çok yüksektir (kemik döngüsü kemik yüzeyinde gerçekleşen bir işlem olduğu ve trabeküler kemik yüzeyinin kortikal kemik yüzeyine oranla daha fazla olması nedeniyle). Trabeküler kemik, esas olarak uzun kemiklerin uçlarında ve vertebralarda bulunur(94,95).

Trabeküler kemiğin plaklar halinde, birbiri ile bağlantılı, üç boyutlu dantele benzer bir yapı oluşturması, yüksek yüzey /alan oranı oluşturarak yüksek metabolik aktivite işlevi yanında, kemiğe yansıyan çeşitli yüklere (özellikle kompresif) karşı da kemiğin dayanma gücünü artırır. Kortikal kemik ise, kompresif yüklerin yanında eğilme ve torsiyonel güçlere karşı da kemiği koruma görevini üstlenmiştir.

Korteks (kortikal kemik), diyafizde kalındır ve kemik iliğinin bulunduğu boşluğu (medüller kavite) çevreler. Metafiz ve epifize doğru ise giderek incelik ve burada kemiğin içini ince, kalsifiye trabekülaların oluşturduğu trabeküler kemik doldurur. İnce trabekülaların oluşturduğu bu bölgede de kemik iliği vardır ve diyafizdeki kemik iliği ile ilişkidir.

Kemikte dış (periostal yüzey) ve iç (endosteal yüzey) olmak üzere iki yüzey vardı. Bu yüzeylerde, organize kemik hücreleri periostium ve endostium

katmanlarını oluşturur. Kemiğin dış yüzeyini oluşturan periost da iki katmanlıdır. Dıştaki fibröz katman kas ve diğer yumuşak dokularla doğrudan ilişkidir ve farklılaşmamış fibroblast benzeri hücreler içerir. İç katman kambium olarak isimlendirilir ve çoğu kondrosit ve osteoblast progenitor hücresi olan fibroblast benzeri hücrelerden oluşmuştur. Bu katman, kemik gelişimi döneminde apozisyonel kemik yapımında görev alarak kemiklerin büyümesinde, yaşlılıkta da kemik çapının artısında rol oynar.

Mikroskopik olarak kemikte, woven ve lameller tip yapıya rastlanır. Woven kemik, kollagen liflerinin birbirinden ayrık, düzensiz bir şekilde dizilimiyle oluşan, embriyonik yaşam ve büyüme dönemine özgü bir kemik yapısıdır. Yamasal tarzda kalsifiye olur. Zaman içinde yerini yeniden yapılanma süreci sonunda, erişkin döneme özgü lameller kemiğe bırakır. Woven kemik, sağlıklı bir erişkin organizmada bulunmaz. Ancak hızlı kemik yapımı ile seyirli paget hastalığı, florozis ve kırık iyileşme dönemi gibi patolojik koşullarda saptanır. Lameller kemik yapısı, erişkin döneme özgüdür ve hem kortikal hem de trabeküler kemiği içerir. Polarize ışık veya elektron mikroskobu ile saptanabilen, birbirine paralel dizilimli kollagen liflerinin katmanlar oluşturduğu düzenli bir yapıdır. Kollagen liflerinin bu şekildeki dizilimi sonucunda, birim doku hacmindeki kollagen yoğunluğu yüksek bir değere ulaşır. Katmanlar (lamellalar), trabeküler kemik ve periostta olduğu gibi yassı bir yüzeyde oluşuyorsa, birbirlerine paralel, ortada kan damarı içeren bir kanal (Haversian sistemi) yüzeyinde birikiyor ise, konsantrik dizilim gösterir(94).

Kortikal kemikte doku, osteon veya Haversian sistemleri şeklinde yapılıdır. Kortikal kemiğin temel yapısal birimi olan osteon 2 mm uzunluğunda, 200 mikron çapında tüp-silindir şeklinde bir oluşumdur. Aralarında, osteositlerin bulunduğu konsantrik kollagen katmanlarını içerir. Ortadaki kanalda ise, besin maddelerinin ulaşımını sağlayan kan damarları bulunur. Bu kan damarları, diğer osteonlardaki damarlarla anastomoz yaparak osteonlar arası iletişimi sağlar. Osteonlar birbirlerinden "cement" çizgileri ile ayrılır .

Trabeküler kemikte alt birim, kortikal kemikteki osteonlarda olduğu gibi birbirinden "cement" çizgileri ile ayrılan trabeküla paketleridir. Yapısal birim kemik yüzeyinde ve henüz tamamlanmamış ise, kemik multihücreli birimi (Bone

multicellular units = BMUs) ismini alır. Ancak BMU ve trabekula paketleri, korteksin iç yüzeyinde de bulunabilir. İç kortikal yüzey, bu açıdan trabeküler kemiğe çok benzer. Yine trabeküler kemik ve kortikal kemiğin iç yüzeyi, osteoporozdan en fazla etkilenen kemik bölgeleridir(42). Trabekulalar genelde damar içermez, yüzeyden diffüzyonla beslenir. Diffüzyon olanağı ortadan kalkacağı için kalınlıkları 200-300 mikronu aşmaz. Kemik; mineral, organik matriks, hücreler ve sudan oluşur.

2.3.2 Kemik Minerali

Kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık 2/3'nü kemik minerali oluşturur. Kollagen liflerin içinde ve aralarında iğne, plak, çubuk şeklinde küçük kristallerdir. Kimyasal olarak temeli, kalsiyum hidroksi apatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ kristalidir. Kristallerin boyu 20-80nm, eni 2-5nm'dir. Hidroksiapatit içinde bazen fosfat grubu yerine, ufak miktarda karbonat veya hidroksil grupları yerine, klor ve flor bulunabilir. Bu eklentiler, kristalin çözünübilirlik gibi bazı fiziksel özelliklerini değiştirebilir. Özelliklerin değişimi normal işlevlerin değişimine yol açarak önemli biyolojik etkiler oluşturur. Tetrasiklin, polifosfatlar ve bifosfonatlar gibi maddelerin, kemiğe özel ilgileri vardır. Bunlar, özellikle yeni kemik yapımının olduğu bölgedeki mineral içinde çöker. Tetrasiklinin bu özelliği, "kemik yapımını" belirlemek için yeni yapılan kemiği işaretlemeye kullanımına yol açmıştır. Bilinen bir zaman diliminde iki kez işaretli tetrasiklin verilip, kemik biyopsilerinde iki florasan hattının belirlenip aradaki mesafenin ölçümü, o zaman diliminde yapılan yeni kemik miktarını yansıtır. ^{99m}Tc işaretlenen polifosfatlar ve bifosfonatlar, sintigrafide kemik yapımının arttığı yerlerde sıcak bölgeler olarak görüntü verirler. Ayrıca, bifosfonatların kemik mineraline olan bu ilgileri farmakolojik tedavi olarak kullanımlarına da yol açmıştır(97).

2.3.3 Kemik Matriksi

Matriks, kemiğin kuru ağırlığının yaklaşık %35'ini oluşturur. %90'ı kollajendir. Kalanı ise, kollagen dışı çeşitli proteinlerdir. Kollagenin bir halata benzeyen üç boyutlu kompleks yapısı, kemiğin gerilmeye (tensile strength) karşı dayanma gücünü oluşturur.

Diğer bağ dokularından farklı olarak kemik matriksi, fizyolojik olarak hidroksiapatit denen karbonat içeren bazik fosfat kristalleri ile mineralize olur. Bir diğer önemli özelliği ise, kemik döngüsü nedeniyle yaşam boyunca sürekli yenilenmesidir(97).

Kollagen matriksin çok büyük bir kısmı, tip I kollajendir. Kollagen osteoblastlarca sentezlenir. İki alfa 1 ve bir alfa 2 polipeptid zincirinden oluşan trimerik bir proteindir. Her iki ucunda büyük ekstansiyon peptidleri içeren prekürsör bir protein (prokollagen) olarak sentezlenir. Kollagenin fibriler bir yapı oluşturması için, prokollagenin ekstraselüler ortamda değişime uğraması gereklidir. Hücre içinde prokollagen sentezlenirken ilk önce, prolin ve lizin aminoasitlerinin hidrosilasyonu sonucunda hidrosiprolin ve hidrosilizin oluşur. Bazı hidrosilizin rezidülerinin glikozile olması ile de galaktozil-hidrosilizin ve glukozügalaktozil-hidrosilizin ortaya çıkar. Propeptid zincirlerinin bir araya gelerek fibril oluşturmasından sonra yapı, disülfid bağlarının yardımıyla daha da kararlı duruma gelir. Disülfid bağları, N-terminalinde zincirler arasında, C-terminalinde ise, hem zincirler arasında, hem de zincirin kendi içinde oluşur, C-terminalinde zincirler arasında oluşan bağlar, üçlü heliks yapısının oluşumunu kolaylaştıran bir işlemdir. Prokollagen molekülü hücre dışına salgılandıktan sonra, N- ve C- terminal polipeptidleri peptidazlar aracılığı ile molekülden ayrışır. Ayrışan C-propeptid, sentezlenen kollagene eş miktardadır ve kemik matriksine dahil olmaz. N-terminal propeptidin bir kısmı ise, kemik matriksince tutulur. Kalan kısmı kararlı bir yapıda olmadığı için değişik zincirlere ayrılır(98).

Kollagen molekülleri, intra ve intermoleküler çapraz bağlarla (crosslinks) kararlı bir yapıya kavuşurlar ve çizgilenme paterni oluşturacak şekilde (stagger array) kayarak dizilirler. Çapraz bağlar, telopeplid bölgelerindeki lizil ve hidrosilizil rezidüleri ile diğer polipeptid zincirlerinin lizil, hidrosilizil veya

glikozile hidrok-silizil rezidüleri arasında oluşur. Ara yapılar daha sonra olgun piridinium çapraz bağlarına (piridinolin ve deoksi piridinolin) çevrilir.

Kemik yıkımı sırasında kollagenaz ve diğer enzimlerin kollagene etkisiyle hidroksiprolin, hidroksilizin glikozidler, piridinium çapraz bağları ve piridinium ve deoksi-piridinium içeren peptidler dolaşıma geçer. Bunların idrarda ölçümleri, kemik yıkımını gösteren değerli birer biyokimyasal belirleyicidir.

Matriksin %10-15'ini ise, çeşitli kollagen dışı proteinler oluşturur. Bunların 1/4 ü trombosit büyüme faktörü (platelet derived growth factor=PDGF), albumin, a²-HS-glikoprotein gibi kemik matriksince tutulan serum proteinleridir. Kalan büyük çoğunluk ise osteoblastlarca sentezlenir. Bu proteinlerin moleküler yapıları tanımlanmasına karşın işlevleri henüz kısmen anlaşılmıştır. İçlerinde en iyi araştırılmış ve çok miktarda olanı (%10-20) osteokalsin veya kemik karboksilglutamik asid (kemik gla protein) içeren proteindir. Osteokalsin, üç glutamik asid rezidüsü potasyum (K) vitaminine bağımlı karboksilasyona uğrayarak yapımdan sonra değişim gösteren küçük bir proteindir. Karboksilasyon, osteokalsinin kalsiyum ve mineral bağlama özelliğinden sorumludur. İşlevi çok açık olmasa da, osteoklastların kemik yıkım bölgelerine toplanmasının arttırılması, mineralizasyon hızının ayarlanması ve mineral kristallerinin son şekillerinin oluşturulmasında etkili olduğu düşünülmektedir(99).

Kemikte bulunan diğer kollagen dışı proteinler de, kalsiyum ve minerallerin matrikse bağlanmasında önemlidir. Osteopontin kemik sialoprotein, kemik asidik glikoprotein, trombospondin ve fibronektin gibi pek çoğu arjinin-glisin-aspartik asid (RGD) aminoasid dizilimine sahiptir. Bu dizilim, hücre bağlayıcı proteinlerin bir özelliği olup, integrinler olarak adlandırılan bir grup hücre membran proteini tarafından tanınır. İntegrinler, ekstraselüler matriks ile hücre membranı arasında iletişim kurulmasına yarar. Osteoblast, osteoklast ve fibroblastardaki integrinler, bu hücrelerin kemik matksine yapışmasında aracı olur.

Kemik matriksinde transforming growth faktör (TGF)-beta, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), osteoprotegerin (OPG), tümör nekrozis faktör (TNF), interlökinler ve kemik morfogenetik proteinleri (BMP 2-10) gibi çeşitli büyüme faktörleri ve çok az miktarda sitokinler bulunur. Bu proteinlerin kemik hücrelerinin

faklılaşması, aktivasyonu, büyümesi ve dönüşümü üzerinde önemli etkileri vardır. Ayrıca olasılıkla kemik yapımı ve yıkımı arasındaki eşleşmede de rol alır.

2.3.4 Mineralizasyon

Kalsifiye kıkırdak ile primitif woven kemik ve lameller kemikte, birbirinden farklı iki tip mineralizasyon mekanizması vardır. Kalsifiye kıkırdak ve woven kemikte, mineralizasyon matriks vezikülleri aracılığı ile gerçekleşir. Egzostoz yoluyla oluşan ve ekstraselüler matrikse ulaşan veziküllerin iç membranı, hidroksiapatit kristal oluşumu için ilk odak noktasını oluşturur. Kristalizasyon giderek artar, sonunda vezikül membranı yırtılır ve vezikül dışındaki matrikste mineral birikimi gerçekleşir. Mineralizasyon hızı, pirofosfat ve kollagen dışı asidik matriks proteinleri gibi inhibitor maddelerin varlığı ile ayarlanır.

Matriks veziküllerine, lameller kemikte nadiren rastlanır. Burada mineralizasyon, heteropolimerik (kollagen-kollagen dışı matriks protein kompleksi) matriks fibrillerinde başlar. Kollagen liflerinin özel organizasyonu sonucu ortaya çıkan boşluklarda (gap region=hole zone), mineral birikimi vardır. Mineralizasyonu başlatan uyarının kaynağının kollagen mi, yoksa kollagen dışı proteinler mi olduğu kesin bilinmemektedir(100).

2.3.5 Kemik Hücreleri

Kemik metabolizması, çeşitli çevresel uyarılara (kimyasal, mekanik, elektriksel, magnetik...) çok duyarlı olan kemik hücrelerince ayarlanır. Uyarılara karşı özgül yanıt, membranda veya hücre içindeki reseptörler aracılığı ile oluşur. Başlıca kemik hücreleri; osteoblast, osteoklast ve osteoblastlardan gelişen osteosit ve kemik yüzey hücreleridir.

2.3.6 Osteoblastlar

20-30 mikrometre çapında, kübik, büyük oval çekirdekli ve çok sayıda çekirdekçik içeren hücrelerdir. Osteoblastlar, basta kollagen olmak üzere kemik matriksinin hemen tüm elemanlarını üreten hücrelerdir. Elektron mikroskopta, aktif protein sentezi olan her hücrede olduğu gibi çok sayıda endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği gözlenir. Ayrıca, kalsiyum ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) gibi uyarı ileti moleküllerinin geçişini sağlayarak komşu osteoblastların birbiriyle ve osteositlerle iletişimini olası kılan küçük hücresele açıklıkları (gap junctions) vardır. Bu açıklıklar, mekanik uyan ve prostaglandin veya parathormon (PTH)'a bağımlı cAMP veya kalsiyum artışının algılanmasına yol açarak osteoblastik aktivitenin etkilenmesini ve yeniden yapılanma (remodeling) döneminde hücrelerin etkileşimini ve uyum içinde çalışmalarını sağlar. Farklı moleküler, geçirgenlikleri olan connexin 43 ve 45 yeni tanımlanmış iki hücresele açıklık proteindir. Osteoblast, üretim döneminin sonuna doğru yassı bir şekil alır ve ürettiği, yüzeyini kapladığı henüz mineralize olmamış matriks (osteoid) miktarı giderek azalır. Osteoblastlardan dönüştüğüne inanılan bu yassı hücrelere, yüzey hücreleri (lining cells) denir. Yüzey hücreleri ince, iğ şeklinde çekirdeği olan ve az sayıda organel içeren hücrelerdir. Endosteal membranla birlikte kemik yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluşturur. İşlevleri çok iyi bilinmese de, yeniden yapılanma sırasında aktivasyon dönemini başlattığı kabul edilmektedir. Yeni bilgilere göre, yüzey hücreleri mekanik bir uyarıdan sonra hücre proliferasyonu olmaksızın 48 saat içinde olgun osteoblasta benzer yapısal değişiklikler geliştirir (hücre şekli kübikleşir, nükleus yuvarlaklaşır ve çok sayıda endoplazmik retikulum belirir). Bu değişiklikler, mekanik uyarıdan sonra hızla gelişen osteojenik yanıtı açıklamada bir mekanizma olabilir. Ayrıca, PTH tedavisinden sonra hücre proliferasyonu olmaksızın osteoblastik aktivitenin arttığı gözlemi ile de uyumludur(101,102).

Osteoblastlardan geliştiğine inanılan bir diğer hücre, osteositlerdir. Osteositler, mineralize matriks içine gömülü hücrelerdir. Bu hücreler, mekanik yüklenme sonucu gelişen deformasyon olarak tanımlanan kemik yüklenmesini (strain) algılamaya en uygun konumda olan hücrelerdir. Kanaliküller içindeki hücresele uzantıları aracılığı ile osteositlerin, osteoblastlar ve yüzey hücreleri ile yoğun ilişkileri vardır. Henüz tam kesinlik kazanmamış olsa da, osteositik osteolizis,

kemik yapımı, mekanik uyarıyı algılama ve yanıt gibi işlevleri olduğu düşünülmektedir. Osteoblastlar, kemik matriksinin hemen tüm elemanlarını sentezler . Bu ürünlerin kan veya idrarda intakt molekül formlarının veya yıkım ürünlerinin ölçümü, kemik yapım, yıkım veya kemik döngüsü hakkında fikir verdiği için klinik açıdan büyük önem taşır.

Osteoblastlar, kemik iliğindeki pluripotent ana hücreden (kök hücre= stem cell) gelişir. Embriyolojik olarak bu ana hücre kemik, kıkırdak, kas ve yağ hücreleri, tendon ve fibroz doku gelişimine yol açar. Bu ana hücreler, sayılan azalsa da olasılıkla erişkin yaşamda da kemik iliğinde bulunur. Büyüme, yeniden yapılanma ve kırık iyileşme döneminde periostta ve kemik iliği ile ilişkili endosteal yüzeyde, osteogenik prekürsör hücrelerin varlığını gösteren çeşitli kanıtlar vardır. Periost hücrelerinin osteogenik potansiyeline örnek; yaşlanma ile uzun kemiklerin çap artısına yol açan periosteal kemik yapımı, osteofit gelişimi ve kırık iyileşmesidir. Endosteal hücrelerin osteojenik potansiyeli ise, kemiğin yeniden yapılanmasında ortaya çıkar. Ayrıca olasılıkla subperiosteal hücreler kondrojenik, endosteal hücreler de adipojenik potansiyellerini korumaktadır. Osteoblast gelişim mekanizmaları tam anlaşılmamış olmakla birlikte, Cbfa1'in (core binding transcription factor 2= Osf²) osteoblast farklılaşmasındaki temel faktör olduğu bilinmektedir. Gerekli diğer faktörler; fibroblastik büyüme faktörleri (FGFs), TGF-beta, kemik morfogolik proteinleri (BMPs),glukokortikoidler ve 1,25 (OH)₂ vit D'dir.

Osteoblastların temel işlevi, kemik matriksinin sentezi ve onun mineralizasyonudur. Matriks, yüksek düzeyde organize bir yapıdır ve kollagenin, kollagen dışı proteinlerle etkileşimini gerektiren bu organizasyonda (kollagen liflerinin oluşumu, liflerin gerilme gücü yüksek bir halata benzer şekilde kendi aralarında sarmal bir yapı oluşturmaları, kortikal ve trabeküler kemiklerde mekanik yükü en az madde ile en büyük güçle karşılayacak dizilimi oluşturmaları gibi) yine osteoblastların rolü vardır (101,102).

Matriksin sentez, salgı ve organizasyondan sonra mineralize olabilmesi için, matriks olgunlaşma dönemi veya mineralizasyon gecikme dönemi (mineralizasyon lag time) olarak tanımlanan bir zaman (yaklaşık 5-10 gün) geçer. Bu gecikmenin

nedeni çok iyi bilinmese de, osteoid içindeki kollagenin çapraz bağlar oluşturması için harcanan zaman ve/veya mineralizasyon inhibitörlerinin etkisinin ortadan kaldırılması için gerekli olan süredir.

Kemik yapımı sırasında matriks tarafından algılanan mekanik yükün (deformasyon), biyokimyasal uyarıya çevrilerek hücrelere aktarılmasında, hücrelerin matrikse tutunmalarını sağlayan "integrinlerin" yanında, pek çok sistemik ve lokal faktör de etkilidir. Bu faktörlerin başlıcaları, seks steroidleri, glukokortikoidler, anabolik steroidler, olasılıkla 1,25 (OH)₂ vit D₃, PTH, parathormon related protein (PTH-rP), insülin, büyüme hormonu, interlökin (IL) I, 3, 4, 6, 8 ve 11, prostoglandin E (PGE), tiroid hormonları, IGF-I ve II 'dir. Osteoblastlarda tüm bu faktörlere ait reseptörlerin varlığı, in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir. Ancak osteoblastik serinin her evresindeki hücre, sayılan bu reseptörlerin hepsini içermez. Özel bir hormon veya faktöre duyarlı olan hücre, uyarıyı algılar ve diğer osteoblastik seri hücrelerine iletir. Sonuçta, osteoblastik seri hücrelerinin en önemli işlevlerinden birisi, "uyarı iletim" işlevidir. Osteoblastların, PGE, PGF 2 alfa; FGF, TGF beta, IGF-I, II, PTH-rP, IL-1, CSF-1 (koloni stimüle edici faktör) ve GM-CSF (granülosit-makrofaj stimüle edici faktör) sentezleme yetenekleri sonucu ortaya çıkan otokrin ve parakrin işlevleri de, kemik metabolizmasında önemli yer tutar. Olgun osteoblastların bir kısmı (%35), yüzey hücresi veya osteosite dönüşürken, kalanlar da (%65) programlanmış hücre ölümüne (apoptozis) uğrar. Artmış osteoblast apoptozisi, seks hormon eksikliği ve glukokortikoid fazlalığında oluşan osteoporoz patofizyolojisini kısmen açıklar. Bu nedenle, osteoblast apoptozisini önleyerek osteoblast yaşam süresini uzatmak, yeni kemik yapımını artırmanın önemli bir yöntemidir. Seks hormonları, bifosfonatlar ve PTH'nın osteoblast apoptozisini önleyen hücre içi yolakları aktive ettiği gösterilmiştir.

Özet olarak, osteoblastik hücreler, kemiğin yeniden yapılanmasını kontrol eden lokal ve sistemik faktörler için reseptörlere sahiptir. Ayrıca bu faktörlerin bir kısmını kendileri üretirler. Osteoblastlar, osteoklastların kemik iliğinde oluşumu ve PTH'nın osteoklastları uyarma aşamasında varlıkları şart olan hücrelerdir. Sonuçta, yüzey hücreleri ve osteositlerin de dahil oldukları osteoblastik seri hücreleri

mekanik yüklenme, hormonlar ve diğer faktörlerin uyarısını algılayarak kemik döngüsünü kontrol eden hücrelerdir.

2.3.7 Osteoklastlar

Kemik mineralini çözüdürüp matriksi yıkarak kemik yıkımını gerçekleştiren osteoklast hematopoetik mononükleer/fagositik seri hücrelerinden (CFU-GM-granulocyte/macrophage-forming colony units) gelişir. Prekürsör hücreler, kemik yüzeyinde füzyona uğrayarak çok çekirdekli (2-5 çekirdek/hücre veya daha fazla) dev bir hücre (20-100 mikrometre) olan osteoklastı oluşturur. Füzyon, genellikle erken promonosit evresinde olur. Ancak kendi serisinde gelişmeye başlamış monosit ve makrofajlar da uygun koşullarda osteoklasta dönüşebilir. Osteoklast öncü hücreleri (progenitor hücre), kemik iliği, dalak ve az sayıda dolaşımda bulunur. Öncü hücreler osteoklast gelişim evresinde olasılıkla ekstramedüler hematopoetik bölgelerden göç ederek kemiğe ulaşır. Osteoklast gelişimi için, osteoblastik seri hücreleri ile hücre/ hücre ve RANKL (osteoklast diferansiyon faktörü)/RANK (NF-kappa B'in aktive edici reseptörü) aracılığı ile etkileşim gerekliliği vardır. Osteoklast gelişimi için mutlak gerekli olan M-CSF-'in (makrofaj koloni stimüle edici faktör) kaynağı da osteoblastlardır. Bunun yanında, osteoblastların osteoklast gelişimi üzerinde inhibitör görev üstlenmelerinde aracı olan çeşitli faktörler arasında, osteoblast kaynaklı osteoprotegerin (OPG=osteoklast inhibe edici faktör, osteoblast/osteoklast etkileşimini önler) ve IL-18 önemlidir. Ayrıca, osteoklastlar ve olasılıkla osteoblastların ürettiği bir protein olan Sca, osteoklast gelişmesini ve kemik yıkımını (osteoklast işlevlerinin otokrin veya parakrin kontrolü) önler. Osteoblasta etki ederek osteoklast gelişimini uyan hormon ve faktörler; kalsitriol, PTH, TNF-alfa, PGE2, IL-1,11 ve 6'dır. Baskılayanlar ise; IL-4,13 ve interferon-gamadır.

Osteoklast, çok önemli işlevsel bir alan olan fırçamsı kenar (ruffled border) ve organelsiz bir sitoplazmik bölge (clear zone) gibi özel yapısal nitelikler taşır. Fırçamsı kenar, membranın pek çok sitoplazmik uzantı içeren kıvrımlı bir bölümdür. Kemik yüzeyindeki kemik yıkım bölgesi ile osteoklastların etkileşimini

sağlayan bir yapıdır. Fırçamsı kenarı, kontraktil proteinlerden zengin organelsiz bir sitoplazmik alan (clear zone) çevreler(103,104).

Kemik yıkımı, fırçamsı kenar ile kemik yüzeyi arasında gerçekleşir. Bu bölgenin pH sı yaklaşık 3.5-4'dür. Kemik yıkım bölgesindeki asid pH'yı oluşturan, osteoklastın ısı kenarındaki hidrojen pompasıdır hidrojen adenozin trifosfataz ($H^+ - ATPaz$). Ayrıca, H^+ atılımına etkisi klor (Cl^-) / (HCO_3^-) bikarbonat exchanger'ın da katkısı vardır. Karbonik anhidraz sitoplazmada ve fırçamsı kenarın iç yüzeyinde yoğun olarak bulunur. Fırçamsı kenar, aktif asidifikasyon yeri olduğu için karbonik anhidraz enziminin bu özel konumu önemlidir. Metabolik ürün olan CO_2 'i kullanarak karbonik asit (H_2CO_3) ve sonuçta H^+ üretir. Hidrojen iyonu kemik yıkım bölgesine vakuolar tip $H^+ ATPaz$ ile ulaştırılır. Tartarata rezistan asid fosfataz (TRAP), özellikle fırçamsı kenara yakın sitoplazmik bölgede bulunur. Osteoklastın kemik yüzeyine bağlanmasını sağlayan osteopontin ve kemik sialoproteinini defosforile ederek osteoklastın, kemik yüzeyi ile ilişkisini hazırlar. Yani, kemik yıkım işlevini sürdüren osteoklastın, kendisinin ürettiği bu madde aracılığı ile kemik yüzeyine yapışması ve hareketi kontrol altında tutulur. Osteoklastın fırçamsı kenar ve organelsiz alan dışındaki bir diğer yapısal özelliği mitokondri ve vakuolden çok zengin olmasıdır. Başka bir fenotipik özellik ise, çok sayıdaki kalsitonin reseptörüdür. Kalsitonin preosteoklast ve osteoklastlara doğrudan etki ile kemik yıkımını ve kalsiyumun açığa çıkmasını azaltır.

Osteoklastın temel görevi kemik yıkımıdır. Kemiğin hem mineral, hem de organik matriksini yıkar. İşlevsel açıdan inaktif veya aktif evrede bulunabilir. Aktif olduğunda, fırçamsı kenar gelişir. Hidrojen iyonuna ek olarak kollagenaz ve lizozomal sistein proteinazlar (katepsin K) gibi hidrolitik enzimleri salgılayarak kemik yıkımını gerçekleştirir. Son yıllarda, metalloproteinaz 9 (MMP-9) veya 92-kDa tip IV kollagenazın da osteoklastik kemik yıkımında rolü olduğu gösterilmiştir.

Kemik yıkımında ilk basamak, osteoklastın kemik yüzeyine yapışması ve fırçamsı kenar ve organelsiz bölgenin oluşmasıdır. Osteoklastın kemik yüzeyine yapışması, integrinler olarak isimlendirilen transmembran adhezyon reseptörleri aracılığı ile olur. İntegrinler kemik matriksi içinde veya yüzeyinde bulunan özgül aminoasid dizilim bölgelerine (sıklıkla RGD dizilimi) yapışır. Osteoklastta en

yoğun saptanan integrinler; avb3 (vitronektin reseptörü), a2b1 (kollagen reseptörü) ve avb5'dir. Organelsiz sitoplazmik bölge (clear zone), yoğun olarak mikroflamanlar içerir. Mikroflamanların özel şekilde organize olması sonucunda ise, podozom denen yapılar ortaya çıkar. Çok hareketli bir hücre olan osteoklastın hareket özelliği, aktin içeren mikroflamanların bulunduğu podozomlar aracılığı ile gerçekleşir. Osteoklastik kemik yıkımının gerçekleşeceği bölgenin nasıl seçildiği ise, bilinmemektedir. Osteoblastlardan gelişen kemik yüzey hücrelerinin (Lining cell), kontrakte olarak üzerini kapladıkları kemik mineral yüzeyini açtıkları ve random olarak osteoklastların, açığındaki kemik yüzeyine yapıştıkları ve kemik yıkımını başlattıkları kabul edilmektedir. Son yıllarda, osteoklastın matrikse yapışma aşamasında membran proteinlerindeki (PP 60c-sr c=reseptör dışı tirozin kinaz) fosforilasyon işleminin önemli olduğu ve osteoklastı aktive ettiğine ait önemli kanıtlar elde edilmiştir. Membran yapısal proteinlerinin fosforilasyonundaki bozuklukların, fırçamsı kenar oluşumunu ve böylece osteoklast aktivasyonunu önlediği kabul edilmektedir(103,104).

Ekstraselüler ortamda kalsiyum yoğunluğu arttığında, osteoklastın kemik yıkım yeteneğinin ve podozom oluşumunun azaldığı bilinmektedir. Ekstraselüler ortamın asid tarafa kayması ile intraselüler pH ve kalsiyumda azalma olmakta ve sonuçta, podozom oluşumu ve kemik yıkımı artmaktadır.

Osteoklastların kemik yıkım yeteneği, ileride bahsedileceği gibi kalsitonin, PTH, 1-25 (OH)₂ vitD₃ basta olmak üzere çeşitli sistemik hormonlar ve lokal faktörlerin yoğun denetimi altındadır.

Osteoklasta en sık olarak ya trabeküler kemik yüzeyinde gruplar halinde Howship lakünaları oluşturunken yada kortikal kemik içinde tünel şeklinde Haversian kanalları açarken rastlanır. Osteoklastın yaşam süresi 3-4 haftadır. Bir yıkım siklusunun sonunda apoptozise uğrar (fırçamsı kenar kaybı, kemik yüzeyinden uzaklaşma, kromatinin yoğunlaşması). Estrojen ve TGF-beta osteoklast apoptozisini uyararak kemik yıkımını azaltan etkenlerdir.

2.3.8 Kemik Hücrelerine Etkili Olan Sistemik ve Lokal Faktörler

Osteoblast ve osteoklast işlevlerine ve sonuçta kemik metabolizmasına etki eden pek çok sistemik ve lokal faktör vardır. Sistemik faktörlerden kalsiyum metabolizmasının temel hormonları; paratiroid hormon ve kalsitriol çok önemlidir. Kalsitonin daha az önem taşır. Diğer sistemik hormonlar; büyüme hormonu, glukokortikoidler, tiroid hormonu ve seks hormonlarıdır. İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF'ler) hem sistemik, hem de lokal etkileri vardır. Prostaglandinler (PG), TGF-beta, kemik morfogenetik proteinleri (BMP) ve sitokinler ise, öncelikle lokal etki gösterir.

2.3.9 Paratiroid Hormon (PTH)

Kalsiyum dengesini sağlayan temel hormon PTH'dır. Kemik yıkımını, böbrekten kalsiyumun geri emilimini ve böbrekte kalsitriol [(1,25 OH₂) vit D=aktif vit D] yapımını artırarak serum kalsiyum düzeyini korur. Aralıklı verildiğinde kemik yapımını uyarır, ancak yüksek konsantrasyonda kollagen yapımını baskılar. Egzojen devamlı uygulamada veya endojen salgı varlığında (hiperparatiroidi) ise, osteoklastlar aracılığı ile kemik yıkımını artırır. PTH, osteoklasttaki çeşitli genlerin ekspresyonunu artırarak IL-6, IGF-I ve prostaglandinler gibi lokal faktörlerin yapımını uyarır(105).

2.3.10 Kalsitriol [1,25 (OH)₂ vit D]

Barsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini artırarak kemik mineralizasyonunu olumlu etkiler. Yüksek konsantrasyonda ve kalsiyum- fosfor eksikliğinde ise, kemik yıkımını artırır. Böylece diğer dokulara gerekli olan kalsiyum ve fosforun sağlanmasını kolaylaştırır. Kalsitriol hücre kültüründe, osteoklastogenezisi (M-CSF ve RANKL sentezini artırarak) uyarır. Ancak D vitamininden yoksun, gelişim dönemindeki deney hayvanlarının kemik büyümesi ve yeniden yapılanma süreçleri büyük oranda normaldir.

2.3.11 Kalsitonin

Farmakolojik dozlarda, osteoklast aktivitesini ve sonuçta kemik yıkımını baskılar. Endojen kalsitonin salgısının, osteoklast aktivitesini doğrudan etkilediğine dair önemli bir kanıt yoktur. Etkisi, olasılıkla reseptör down regülasyonu nedeniyle geçicidir. Sonuçta aşırı kemik yıkımına ikincil hiperkalsemi tedavisinde belirli bir süre için etkilidir(105).

2.3.12 Glukokortikoidler

İn vivo glukokortikoid fazlalığı (Cushing hastalığı veya glukokortikoid tedavisi), özellikle kemik yapımını baskılayarak kemik kütleini azaltır. Osteoblastik hücrelerin, gelişim evresine göre in vitro koşullarda osteoblast bölünmesini artırır veya azaltır. Ayrıca PTH reseptör sayısını ve G protein miktarını artırarak PTH'a olan duyarlılığı artırır. Sonuçta, barsaktan kalsiyum emiliminin de azaldığı bu koşulda kemik yıkımında belirgin artış olur. Fizyolojik koşullarda ise, osteoblastik hücrelerin farklılaşma aşamasında glukokortikoidlere mutlak gereksinim vardır.

2.3.13 Büyüme Hormonu (GH) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)

GH/IGF-I sistemi ve IGF-II iskelet gelişmesinde özellikle büyüme plağı düzeyinde ve endokral kemik gelişiminde çok önemlidir. IGF'lerin etkileri, kısmen çeşitli IGF bağlayıcı proteinlerle (IGF-BP) düzenlenir. IGF-BP-3 serum, IGF düzeyinin temel belirleyicisidir. IGF lokal etkilerini, IGF-BP-5 arttırırken, IGF-BP-4 azaltır(106).

2.3.14 Seks Hormonları

Kemik üzerindeki etkileri çok önemlidir. Estrojen, her iki cinste de kemik gelişimini etkiler. Geç pubertede, kemik yıkımını inhibe ederek kemik döngüsünü yavaşlatır. Epifizlerin kapanması için estrojen mutlak gereklidir. Genetik olarak

işlevsel estrogen reseptörü ve androjeni estrogene çeviren aromataz enzim aktivitesi olmayan erkeklerde, kemik yaşında gerilik, osteoporoz, epifiz kapanmasında yetersizlik ve uzun boy gözlenir. Prostaglandin ve sitokinler gibi pek çok lokal faktör de, estrojenden etkilenir. Androjenler ise, ya doğrudan ya da kas kütleini etkileyerek dolaylı olarak kemik yapımını uyarır(107).

2.3.15 Tiroid Hormonları

Tiroid hormonları, hem kemik yıkımı, hem de yapımı uyarır. Hipertiroidide kemik döngüsü artar ve kemik kaybı gelişir.

2.3.16 Sitokinler

Kemik hücreleri, komşu hematopoetik hücreler ve damar hücreleri tarafından yapılan sitokinlerin iskelet gelişimi üzerinde çeşitli etkileri vardır. Pek çoğu deney hayvanlarında, overiektomi sonrasındaki kemik kaybında rol oynar. Kemik hücreleri üzerine etkileri, bu faktörlere yönelik hem değişik düzeylerde agonist sentezleyerek, hem de reseptör veya bağlayıcı proteinlerde (reseptör antagonisti) değişiklik oluşturarak gerçekleşir(108,109).

2.3.17 Fibroblast Büyüme Faktörleri

İskelet gelişiminde rolü olan bir diğer protein ailesidir. Reseptörlerindeki çeşitli mutasyonlar, farklı iskelet fenotiplerine yol açar (örneğin akondroplazi). Bir diğer büyüme faktörü olan vasküler endotelial büyüme faktörünün ise, olasılıkla yeniden yapılanma siklusunda önemli işlevi vardır.

2.3.18 Diğer Faktörler

Prostaglandinler, lökotrienler ve nitrik oksid, mekanik uyarı ve inflamasyona karşı kemik hücrelerinin hızlı yanıt geliştirmesinde rol oynar. Prostaglandinlerin,

kemik yıkım ve yapımında bifazik etkileri vardır, ancak in vivo dominant etki, uyarıcı yöndedir. Kemiğe yük yansması ve inflamatuvar sitokinlerin artışı, prostaglandin yapımını artırır. Nitrik oksid, osteoklast işlevlerini baskılar, lökotrienler ise, kemik yıkımını artırır. TGF-beta ve kemik morfogenetik protein (BMP) ailesi, en az on üye içeren bir protein ailesidir. Farklı hücrelerce sentezlenir, büyüme ve gelişme üzerinde çeşitli etkileri vardır.

TGF-beta estrogen tarafından kontrol edilir, kemik yıkımını baskılar ve yapımı uyarır. BMP-2 ve bu ailenin diğer üyeleri, subkutan veya intramüsküler verildiğinde osteoblast farklılaşmasını ve kemik yapımını artırır(109).

2.3.19 Yeniden Yapılanma

Kemik, yapılanma (modeling) ve yeniden yapılanma (remodeling) adı verilen iki işlem sonucu sürekli bir döngü (turnover) durumundadır. Yapılanma, çocukluk döneminin bir özelliğidir ve yıkımın olduğu yerin dışındaki farklı bir anatomik bölgede gelişir. Sonuçta, iskelet büyür ve şekillenir. Büyüme döneminde, kemiğin yıkımı ve yapımı hızlıdır. Hayatın birinci yılında kemik döngü hızı (bone turnover rate) yaklaşık % 100/yıl'dır. Daha sonraki yaşlarda, %10/yıl'a iner. Erişkinde bu hız, trabeküler kemikte %25/yıl, kortikal kemikte ise, %31 yıl'dır. Yani her yıl trabeküler kemiğin %25'i, kortikal kemiğin ise %3'ü yenilenir. İskelet büyümesinin tamamlanmasından sonra ise döngü, esas olarak yeniden yapılanma sonucu oluşur (98).

Yeniden yapılanma, mekanik açıdan yetersizleşmiş kemiğin ortadan kaldırılıp yerine güçlü yeni kemiğin oluşturulmasıdır. Erişkin iskelette yeni kemik yapımı, kemik yıkımının olduğu bölgede gerçekleşir. Yeniden yapılanma; kemikte şekil değişikliğine, büyümeye yol açmaz, mekanik açıdan kemiğin güçlenmesi için oluşturulan yenilenme işlemidir.

Yapılanma ve yeniden yapılanma, basitçe bir hücre tipinin (osteoklast veya osteoblast) aktivitesi veya tek hücrenin bir işlevi (yıkım veya yapım) değildir. Aksine, iskelette yaygın olarak uzun zaman diliminde pek çok faktörün etkileşimi

sonucu oluşturulan, kontrol mekanizmalarının denetiminde gerçekleştirilen kemik yıkım ve yeniden yapımıdır.

Yeniden yapılanma hızı, %2-10/yıl'dır. PTH, tiroid hormonu, büyüme hormonu, 1,25(OH)₂ vit D hızı artırır. Kalsitonin, estrogen, glukokortikoidler azaltır. Ayrıca, mikro kırıklar da uyarır. Trabeküler kemik iskeletin %20'sini oluşturmasına rağmen, kemik döngüsünün %80'inden sorumludur. İskeletin %80'ini oluşturan kortikal kemiğin kemik döngüsüne olan katkısı ise, %20'dir. Bu oranlar, kemik döngüsünün anormalliği sonucu gelişen osteoporozun, ilk önce ve yoğun olarak trabeküler kemikte gelişmesini açıklamaktadır.

Kemik döngüsünün morfolojik dinamik birimi; "kemik multi hücreli ünite" (bone multicellular unit=BMU) veya "yeniden yapılanma ünitesi" (bone remodeling unit=BRU) dir. Yeniden yapılanma ünitesindeki hücreli olayların tamamlanması, "kemik yapısal ünitenin" (bone structural unit=BSU) oluşmasına yol açar. Kortikal kemikte kemik yapısal ünite; sekonder osteon veya silindirik şekilli Haversian sistemidir. Trabeküler kemikte ise, yassı şekildedir (40-60 mikrometre kalınlık, 0.5-1 mm yüzey alanı). Kemiğin yeniden yapılanma siklusundaki temel olaylar:

- 1- Aktivasyon
- 2- Yıkım
- 3- Dönüş
- 4- Yapım
- 5- Sessiz dönem (dinlenme) dir.

Yeniden yapılanma işlemi, kemik hücrelerinin kemik yüzeyinde, özellikle de endosteal yüzeyde (tüm trabeküla yüzeyini içerir) gerçekleştirdikleri bir seri hücreli aktivitedir. Geleneksel olarak yeniden yapılanma; kortikal kemikte Haversian tipi yeniden yapılanma ve trabeküler kemik yüzeyi boyunca endosteal tip yeniden yapılanma olmak üzere iki tiptir. Bu ayrım fizyolojik olmaktan çok morfolojiktir. Çünkü, haversian yüzeyler, endosteal yüzeyin bir uzantısıdır ve her iki yeniden yapılanma siklusundaki hücreli olaylar tümüyle aynıdır. En önemli fark, trabeküla kalınlığı (150-200 mikrometre) ile korteks kalınlığı (1-10 mm) arasındadır. Trabekülada kan damarı olmamasına karşın, morfolojik özellikler (kanlanmanın yoğun olduğu kemik iliği ile yakın ilişki ve kemik yüzeyinden

diffüzyon) ve osteosit ağı, besin maddeleri ve her türlü uyarının taşınmasını olası kılar. Sonuçta, yeniden yapılanma, trabeküler kemikte trabeküla yüzeyinde gerçekleşir. Kortikal kemikte kan damarlarına gereksinim vardır. Gelişim döneminde kortikal kemikte, ilk önce kan damarları oluşur ve çevresini saran kemikle birlikte primer osteonları oluşturur. Sonraki yaşam dönemlerinde kortikal kemiğin yeniden yapılanması, ya bu damar içeren osteon yüzeylerinde ya da korteksin endosteal yüzeyinde benzer aktivasyon, yıkım, dönüş, yapım sırası ile gerçekleşir. Mekanik gerekçelerle tüm haversian sistemleri, kemiğin uzun eksenine boyunca yerleşim gösterir(98).

2.3.20 Aktivasyon

Yeniden yapılanma siklusu, osteoblastik seri hücrelerinin aracılığı ile gerçekleşen aktivasyon işlemi ile başlar. Aktivasyon; osteositler, yüzey hücreleri (kemik yüzeyinde dinlenme halinde olan osteoblastlar) ve kemik iliğindeki preosteoblastları içerir. Yüzey hücreleri, şekil değiştirerek kemik yüzeyindeki protein tabakasını yıkan kollagenaz ve diğer enzimleri salgılar. Preosteoblastlardan ise, osteoklast diferansiyon faktörü (ODF/TRANCE/RANKL) salgılanır. Bu faktör, osteoklast prekürsörlerindeki RANK reseptörü (receptor activator of NF-kappa B) ile etkileşime girer. RANKL/RANK etkileşimi, hematopoetik kaynaklı osteoklastik seri hücrelerinin aktivasyon, migrasyon, farklılaşma ve füzyonuna yol açar. Böylece gelişen olgun osteoklastlar da yıkım sürecini başlatır. Yeniden yapılanmanın başladığı odakların belirlenmesinde etkili olan faktörler çok iyi bilinmese de, olasılıkla mekanik uyarılar, incelmış trabeküla alanlarının varlığı önemlidir.

2.3.21 Yıkım

Bir grup osteoklastın kemik mineralini eritip organik matriksi hidrolize etmesidir. Bunun sonucu, trabeküler kemikle 40 mikrometre derinliğinde çukurlar (Howship lakünaları), kortikal kemikte ise, 2.5 mm boyunda, 150 mikrometre çapında silindirik boşluklar (cutting cone) oluşur. Yıkım sürecini hangi uyarının

durdurduğu bilinmemekle birlikte, ortamda yüksek konsantrasyondaki kalsiyum veya matriksten açığa çıkan çeşitli faktörler etkili olabilir.

2.3.22 Dönüş

Osteoklastik yıkım tamamlandıktan sonra başlayan bu dönemde, yıkım kavitelerinde olasılıkla monosit/makrofaj serisinden mononükleer hücreler gözlenir. Bu hücreler, osteoblastların yeni kemik yapımları için yüzeyi hazırlayan hücrelerdir. Yıkım kavitelerinin yüzeyine glikoproteinden zengin bir protein salgılayarak ince bir tabaka oluşturur (cement çizgisi). Daha sonra ortama gelen osteoblastlar, osteopontin başta olmak üzere çeşitli adhezyon molekülleri aracılığı ile bu protein tabakasına tutunur. Mononükleer hücreler ayrıca, olasılıkla osteoblast farklılaşması ve migrasyonu için de çeşitli uyarılar üretir.

2.3.23 Yapım

Yıkılan kemiğin dönüş fazındaki hazırlıklardan sonra yeniden yapıldığı dönemdir. Aktivasyon, proliferasyon ve farklılaşma işlemlerinden sonra, preosteoblastlar osteoblasta dönüşerek kemik yüzeyine ulaşır. Öncelikle matriks sentezi (osteoid - mineralize olmamış kemik matriksi) ve bir bekleme döneminden sonra (mineralizasyon lag time= osteoidin olgunlaşması için geçen süre), matriks mineralizasyonu başlar. Yapım dönemi, yıkılan kemiğe eş miktarda kemik yapılan ve yeni bir kemik yapısal ünite oluşana kadar devam eder. Yapım tamamlandığında, kemik yüzeyi yüzey hücrelerince kaplanır ve ikinci bir yeniden yapılanma siklusu başlayana kadar çok az hücresel aktivitenin gerçekleştiği dinlenme dönemi başlar. Yeniden yapılanma siklusunun süresi, yaklaşık üç aydır (yıkım 3 gün, dönüş 14 gün, yapım yaklaşık 70 gün).

2.3.24 Yeniden Yapılanmada Eşleşme ve Normal Dışı Yeniden Yapılanma

Sağlıklı erişkinlerde, kemik yapısal ünite (BSU) yıkım ile yapım eşit miktarda gerçekleşir (yıkım-yapım arası eşleşme = coup-ling). Kortikal kemikte, kemik yapısal ünitelerinin (BSU = osteon) çap ve şekilleri birbirine oldukça benzer. Trabeküler kemikte ise, BSU'ların çapları ve özellikle şekilleri daha değişkendir. Ancak, trabeküla çapına oranla oldukça sığ oldukları için, kemikte yeniden yapılanma işlemi sırasında belirgin bir güç kaybı olmaz.

Normal dışı yeniden yapılanma ise, farklı şekillerde kemik kaybına yol açar. Birinci mekanizma, trabekülada kopmaya yol açabilecek şekilde yıkım kavite derinliğinin artışıdır. Trabekülada kopma ve trabekülalar arası bağlantı kaybı, kemik gücünü çok önemli boyutta azaltır. Olasılıkla mekanik uyarı yansımadağı için, kopan trabekülaların serbest uçlarında yeni kemik yapımı olmaz. Kopma olmaksızın trabekülada incelme ise, yıkım kavite derinliği veya sayısı (aktivasyon frekansı) arttığında olur. Sağlıklı kişilerde olduğu gibi yıkım kavitesi tümüyle yeni kemikle doldurulamaz ise, BSU tamamlanamaz ve trabeküler duvar kalınlığı azalır (98).

2.3.25 Yeniden Yapılanma Aktivitesinin Yaşa İlişkin Değişimi

Yeniden yapılanma, intrauterin hayatta başlayıp yaşam boyu devam eder. Büyüme dönemi ve genç erişkin yaşlarda, trabeküler ve kortikal kemikte her yeniden yapılanma siklusunda yapılan kemik, yıkılandan fazla olduğu için kemik dengesi pozitifdir. Buna ek olarak, "yeniden yapılanma frekansı" da yüksektir. Sonuçta, yaşamın bu döneminde "kemik kütlelerinde" hızlı artış olur. Doruk kemik kütlelerine ulaşıldıktan bir süre sonra, her iki cinstede miktar ve mekanizma farklı olsa da kemik kaybı başlar(96).

2.3.26 Trabeküler Kemikte Yaşa İlişkin Yavaş Kayıp

Premenopozal kadın ve erkekte trabeküler kemik kaybı yavaştır, yaş artışı ile lineer ilişki gösterir. Kemik kaybı, genelde trabeküla incelmeye yol açar. 35 yaştan sonra, trabekülalarda 1 mikrometre (yaklaşık %0.6/yıl) incelme olur. Nedeni

yaş artışı ile osteoblastların sentezledikleri matriks miktarının azalmasıdır. Bunun yanında, osteoblast sayısında da azalma vardır. Nedenleri arasında; kemik iliğinde yağ artışına paralel olarak osteoblast prekürsörlerinin azalması veya eşleşme uyarısının gücündeki azalma sonucu dönüş döneminde osteoblast prekürsör sayısı ve farklılaşmasının yetersizleşmesi sayılabilir.

2.3.27 Trabeküler Kemikte Menopoza İlişkin Hızlı Kayıp

Trabeküler kemikte menopoza ilişkin hızlı kemik kaybı, artmış kemik döngüsü ile birliktedir. Yaşa ilişkin yavaş kemik kaybındaki trabeküla incelmesinin aksine, bu dönemde hızlı kemik kaybı, öncelikle trabeküla kopmasına yol açar. Böylece, trabekülaların birbirleri ile ilişkisi, devamlılığı bozulur .

Trabeküla kaybının değişik nedenleri vardır:

- 1- Yıkım kavitesinin derinliğinin artışı (Bir aylık estrogen yetersizliğinden sonra yıkım kavitesinin derinliği yaklaşık %23 artar).
- 2- Yeniden yapılanma ünite aktivasyon frekansında artış.

Yıkım kavitesinin derinliğinin ve yeniden yapılanma ünite sayısının (frekans) artışı sonunda, trabekülanın bir yüzeyinde veya sıklıkla iki yüzeyinden başlayıp ortada birleşen lakünalar nedeniyle, trabekülalarda kopma oluşur.

2.3.28 Kortikal Kemikte Yaş ve Menopoza İlişkin Kemik Kaybı

Trabeküler kemikte olduğu gibi kortikal kemikte de, her iki cinste yaş artışına paralel yavaş bir kayıp vardır. Kadınlarda kayıp hızı, menopozdan sonra artar.

Kortikal kemik kaybı:

- 1- Kortekste incelme,
- 2- Kortikal porozitede artış sonucunda gelişir.

Porozite artış nedenleri ise:

- 1- Osteon kapanma hızının azalması,
- 2- Osteon duvar kalınlığının azalması,
- 3- Haversian kanal çapının artması,

4- Dönüş fazındaki duraksama nedeniyle boş yıkım kavitelerine yol açan yeniden yapılanma ünite sayısının artmasıdır.

Tüm bu olaylar, yaşlanma sonucu osteoblastlarda sayısal farklılaşma ve matriks sentez yeteneğinde gelişen yetersizliğe bağlıdır.

Korteks incelmesindeki birincil rol, osteoklasta aittir. Endosteal yüzeyde yıkım kavitesinin derinliğinin artması, negatif kemik dengesine yol açarak iç kortekste giderek kayıp incelmeye oluşturur. Periost yüzeyindeki çok hafif pozitif kemik dengesi, bu kaybı kompanse edemez ve net sonuç yaş arttıkça endosteal çapın (kemik iligi boşluğunun büyümesi), periosteal çaptan daha hızlı artması ve korteksin incelmesidir. Korteks incelmeye menopoza döneminde daha da belirginleşir (korteks kalınlığı %20 azalırken, trabeküler kemik volümünü %7 azalır). Korteks incelmeye, postmenopozal osteoporozu olan vertebral deformiteli olgularda, endosteal yüzeydeki aşırı osteoklastik yıkım sonucu daha fazladır(110).

Postmenopozal dönemde bu yolla oluşan korteks incelmeye, osteoporotik kırık yönünden çok önemli olduğunu gösteren iki kanıt:

- 1- Vertebranın kompresyona dayanma gücünün, birincil belirleyicisinin korteks kalınlığı olması,
- 2- Postmenopozal olgularda, lomber vertebra ve proksimal femur kemik mineral yoğunluğunu en iyi öngören parametrenin iliak krista biyopsilerindeki korteks kalınlığı olmasıdır.

2.4 Osteoporotik Kemikğin Özellikleri

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunda gelişen mikro yapısal bozukluklara bağlı olarak kemik dayanıklılığında azalma ve sonuçta kırık riskinde artma ile seyreden sistemik bir iskelet hastalığı olarak tanımlanır. Bu tanım, kemikğin nicelik (kütle) ve nitelik (mikroyapısal açıdan bozukluk) yönünden yetersizliğini vurgularken, matriks içeriği veya mineralizasyondaki olası bir niteliksel bozukluğu içermemektedir. Ancak kırığı olan ve olmayan olgularda, kemik mineral yoğunluğu her zaman belirgin fark göstermez. Bu nedenle, kemikteki çeşitli niteliksel değişikliklerin, iskelet dayanıklılığında azalmaya

(fajilite artışı) yol açması büyük bir olasılıktır. Osteoporozda kemik kalitesi açısından elde edilen bilgiler oldukça kısıtlı olmakla birlikte, bilinen değişiklikler aşağıda verilmiştir:

- 1- Matriks mineralizasyon değişiklikleri
- 2- Trabekülada incelmeye, perforasyon, bağlantı bozukluğu
- 3- Kortekste porozite artışı
- 4- Cement çizgilerinin birikimi
- 5- Mikroskopik harabiyet (Fatigue damage)(111).

2.4.1 Kemik Bileşimindeki Değişiklikler

Klasik görüş, osteoporotik kemiğin mineralizasyon açısından normal kemikten farklı olmadığı yönündedir. Ancak, biyopsilerin çok dikkatli incelenmesi ile, bazı osteoporoz olgularında mineralizasyonun heterojen olduğu ve kemik içeriğinde çok belirgin olmayan bazı değişikliklerin olduğu görülür. Osteomalazi belirtileri olmaksızın vertebral osteoporozlu kadın olguların %25'inin, iliak krista biyopsilerinde gram doku başına düşen mineralin azaldığı saptanmıştır. Osteoporozu olan bir olguda, bu düzeydeki bir mineralizasyon defektinin mekanik sonucunun ne olabileceği sorusu önemlidir. Mineral içeriğinde %7 oranındaki artışın, kemik gücünde üç kat artışa yol açtığı ve kırılmaya karşı direnci iki kat artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, mineralizasyon defektlerinin kemik kırılabilirliğini artırması kaçınılmazdır.

Osteonlardaki mineralizasyonun "heterojen" olması da kemiğin özelliklerini ve gücünü etkileyebilir. Özellikle, yaş artışı ile birlikte femur korteksinin değişik bölgelerindeki osteonların mineralizasyonunda farklılık olduğu gösterilmiştir. Bu farklılıklar, kırığın nereden başlayacağını belirleyebilir(114).

2.4.2 Trabeküla Bağlantılarında Kayıp

Normal trabeküler kemik, dikey ve yatay trabeküler plakların oluşturduğu bal peteği görünümündedir. Osteoporotik trabeküler kemikte ise, trabeküler plaklar

yerini ince çubuk görünümündeki plaklara bırakır. Trabeküler ağ bozulur ve özellikle yatay trabekülalarda kayıp söz konusudur. Tek bir yatay trabeküla plağı, vertebranın yüke dayanma gücünü dört kat artırmaktadır. Mikrokomputerize tomografi ile biyopsi örneklerindeki trabeküler yapılan üç boyutlu olarak inceleme tekniğı geliştikçe, kemik mineral yoğunluğundan bağımsız olarak trabeküler yapı değışikliğinin, kırık patogenezindeki kesin rolünü ve katkı derecesini anlamak olası hale gelecektir.

2.4.3 "Cement" Çizgilerinin Birikimi

Cement çizgileri, ışık mikroskopu ile çevredeki lameller kemikten kolaylıkla ayrılabilen, yeniden yapılanma siklusundan arta kalan çizgi şeklindeki kollagen lifleridir. Kemik yıkım lakünasının en derin noktasını gösterir ve üzerinde yeni kemik yapılır. Yapısal açıdan direnci az olan bir bölgedir. Mikro harabiyet sonucu, bu bölgedeki kemikte değışiklikler oluşur. Yaşın ilerlemesi ile yeniden yapılanma siklus sayısının artması, hem kortikal, hem de trabeküler kemikte cement çizgi sıklığını artırır. Bu şekildeki kemik, yapısal olarak genç erişkinlerdeki lameller kemiğe oranla daha zayıftır.

2.4.4 Kortikal Porozitede Artış

Porozite, korteksteki açıklıkların (holes) çap ve prevalansının bir ölçüsüdür. Bu açıklıkların nedeni; haversian kanalları, osteosit lakünaları ve yapıma oranla kemik yıkımını artıran sistemik ve lokal faktörlerin etkisi ile yeniden yapılanma siklusunda tüp şeklindeki (cutting cone) yıkım boşluklarının oluştuktan sonra yeterince dolmamasıdır. Büyüme dönemindeki kortikal poroziteden sorumlu faktör, birincil haversian kanallarıdır. Daha sonraki yaşamda ise, yeniden yapılanmanın sürekli devam etmesi sonucunda gelişen ikincil haversian sistemleri giderek birikime uğrar. 40 yaştan sonra kortikal porozitenin giderek artmasının nedeni; "yeniden yapılanma aktivasyon frekansının" artması sonucunda "yeniden yapılanma boşluğunun" artmasıdır. Bir başka deyişle; kortikal porozitenin artışı, iskelet

yaşlanmasının bir doğal sonucudur. PTH'ya bağımlı kemik yıkımında da porozite artışı olur. Yaşlılıkta gelişen sekonder hiperparatiridi sonucunda, yeniden yapılanma frekansının ve yeniden yapılanma boşluğunun artması kortikal porozitede artmaya yol açar(112).

2.4.5 Mikroskobik Harabiyet

Kortikal kemiğin yaşam boyunca sürekli yük altında kalması, öncelikle moleküler düzeyde değişikliklerden başlayarak giderek elastisite özelliklerini bozar ve yapısal yetersizliğe yol açar. Bu yapısal yetersizliğin (biriken mikroskopik harabiyet), osteoporotik kırığa yol açması kompleks bir olaydır. Mikroskopik harabiyet, yeniden yapılanmayı uyararak yukarıda anlatılan kortikal ve trabeküler mikroyapısal değişikliklere yol açar ve kemik kırılmasını artırır. Özet olarak, osteoporozdaki artmış kemik kırılmasından, yaşam boyunca iskelete etki eden mekanik yüklere karşı organizmanın gereken şekilde yanıt verememesi, uyum sağlayamaması sorumludur. Uyum yetersizliğini:

- 1- Kemik kütlelerinin korunamaması,
- 2- Mekanik açıdan yeterli mikroyapısal özelliklerin sürdürülememesi,
- 3- İskeletteki mikroharabiyetin, birikimi önleyecek bir hızda onarılamaması şeklinde sıralamak olasıdır(114).

2.4.6 Osteoporoz Patogenezi

Osteoporoz, çeşitli nedenleri ve klinik formları olan bir sendromdur. Osteoporoz, tablo 10'da görüldüğü gibi kemik kaybı ile seyreden çeşitli hastalıklar, cerrahi girişimler ve ilaç kullanımının olmaması veya olmasına göre; "primer" ve "sekonder" olarak iki ana gruba ayrılır. Primer osteoporoz ise; "idyopatik" ve "involyonel" olarak iki alt grupta toplanır. Çocuk ve genç erişkinlerdeki primer osteoporoz için kullanılan idyopatik terimi, patogenezi hakkında bilinenler çok az olduğu için yerindedir. Ancak, involyonel osteoporozun patogenezi de tüm yönleri ile bilinmemektedir. İki nedeni; menopoza ve yaşlanma olmakla birlikte

postmenopozal dönemde neden tüm kadınlarda değil de, yalnızca bir kısmında geliştiği ve oluş mekanizmaları tam anlaşılammıştır. Bu nedenle, involusyonel osteoporoz da bir anlamda kısmen idyopatikdir(112).

Tablo 1.4:Osteoporozun Sınıflaması

Primer
İdiyopatik juvenil osteoporoz
Genç eriskinlerdeki idyopatik osteoporoz
İnvolusyonel osteoporoz
Tip I (Postmenopozal)
Tip II (Senil)
Sekonder (En sık rastlanan nedenler)
Hiperkortizolizm, hipogonadizm, hipertirodizm, hiperparatiroidizm,
antikonvülsanlar, malabsorbsiyon. R. artrit, bağ dokusu hastalıkları, malignite

Osteoporozun önemli klinik sonucu "kemik kırığı" olduğuna göre, osteoporozda "kırık risk faktörlerini" aşağıdaki şekilde sıralamak olasıdır:

1- Kemige ait nedenler:

Kemik kütlesinde azalma, mikroyapısal değişiklikler, meometrik özellikler.

2- Kemik dışı nedenler:

Düşme sıklığının artması, koruyucu reflekslerin azalması, yetersiz yumuşak doku.

Kırık riskini belirleyen faktörlerin en önemlisi "kemik kütlesi"dir, in vitro koşullarda değerlendirildiğinde, iskelet gücünün %80'inden "kemik kütlesi" nin sorumlu olduğu anlaşılmaktadır. Değişik kesitsel ve uzun süreli çalışmaların sonuçları, kırığı olan olguların kırık bölgesindeki kemik kütlesinin, kontrol olgulara kıyasla daha düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca, kemik kütlesinde bir standart sapma (1 SD) değerindeki azalma; vertebra dışı kırıklarda %50-100, femur boynu kemik kütlesindeki 1 SD azalma ise; kalça kırığı riskinde %160 oranında artışa yol açmaktadır. Kırık riskini belirleyen en önemli faktör kemik kütlesi olduğuna göre, osteoporozu önlemenin en iyi yolu da, ulaşılabilen en yüksek kemik kütlesi değerine sahip olmaktır.

Hayatın herhangi bir dönemindeki kemik kütlesini belirleyen faktörler:

- 1- İskelet gelişim döneminde ulaşılan "doruk kemik kütlesi" (peak bone mass)
- 2- Daha sonraki dönemlerde yaş artışı, menapoz, değişik hastalıklar ve ilaç etkileri ile gelişen "kemik kayıp hızı ve miktarı" dır.

Böylece osteoporotik kemik kırığı olan olgularda, kemik kütlesinin düşük olması ya doruk kemik kütlesinin düşüklüğüne ya da kemik kaybının fazla olmasına bağlıdır. Bu iki faktör, her yaşta kadınlarda, erkeklere oranla osteoporotik kırığın daha fazla olmasını bir ölçüde açıklar. Çünkü kadınlarda doruk kemik kütlesi daha düşük, kemik kaybı daha fazladır. Kırık oluşumunda bu iki faktörden (doruk kemik kütlesi ve kemik kayıp miktarı) hangisinin daha önemli olduğunu söylemek, doruk kemik kütlesine ulaşım ile kırık gelişimi arasında geçen zaman nedeniyle zordur. Bu nokta dolaylı verilerle değerlendirildiğinde, hem postmenopozal kırığı olan kadınların, hem de bunların premenopozal dönemdeki sağlıklı kız çocuklarında vertebra kemik mineral yoğunluğu yaş, menstrasyon durumu, boy ve vücut ağırlığından bağımsız olarak düşük bulunmuştur. Osteoporoz gelişiminde doruk kemik kütlesinin düşüklüğünün önemini destekleyen bir başka bulgu; bu kızların lomber vertebra ve femur boynu kemik mineral yoğunluklarının, normal postmenopozal kadınların kızlarının değerlerinden daha düşük olmasıdır. Erişkinlerde özellikle lomber vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğunun büyük farklılıklar göstermesi, adölesan çağ içinde geçerlidir. Bu farklılıkların puberte dönemindeki hızlı kemik yapımı dönemine ait olması olasıdır. Bunun yanında erişkinlerdeki kemik mineral yoğunluğunun farklı olmasından, menopoz ve yaşlılıktaki kemik kayıp hızlarının farklılığı da sorumlu olabilir(113).

Kemik mineral yoğunluğu büyüme ile artar ve bu artış pubertede hızlanır. Doruk kemik kütlesine (genç erişkinlerin büyüme döneminde ulaştıkları en yüksek kemik kütlesi) kadın ve erkekler 18-35 yaş 18-35 yaş arasında ulaşır. Kemik kütlesi bir süre korunur, daha sonra ise yavaş kemik kaybı başlar. Kadınlarda, erken postmenopozal dönemde kemik kaybı hızlanır.

Doruk kemik kütlesinin gelişiminde, genetik ve çevresel faktörlerin önemli etkileri vardır. Etkili olduğu düşünülen genler arasında; Vitamin D reseptörü, kollogen tip 1 alfa 1, estrogen reseptörü alfa, "TGF-beta, apolipoprotein E, IGF-1 ve

IGF-1 bağlayıcı protein genleri sayılabilir. Doruk kemik kütle gelişiminde, genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimleri de önemlidir. Örnek olarak; Vit D reseptörünün farklı allellerinde kemik kütlede gelişen farklılıklar, olasılıkla kalsiyum tüketim düzeyi ile ilişkilidir. Son yıllarda, bir ailede, LDL reseptörü ile ilişkili protein 5 (CLRP-5) geninde, aktive edici, otozomal dominant geçişli bir mutasyona ikincil kemik kütlede artış saptanmıştır. Etkilenen bir diğer ailenin bireylerinde de, yüksek kemik kütle, mandibulada kalınlaşma ve genişlemiş torus palatinus tanımlanmıştır. Aktive edici mutant LRP-5'i taşıyan transgenik farelerde de, kemik kütle yüksektir. Otozomal resesif geçişli CRLP-5 gen delesyonunda ise, osteoporoz-psödoglioma sendromu vardır. LRP-5, kemik gelişiminde etkisi olan wnt uyarı yolağında önemli rol oynar. Ancak bu genin ekspresyonunda veya aktivitesinde ve ilişkili uyarı iletim moleküllerindeki değişimlerin, osteoporoz patogeneğinde önemli olup olmadığı henüz net değildir. Sayılan tüm bu ilişkilere karşı genetik polimorfizmlerden hiçbiri osteoporotik olgularda yoğun bir şekilde saptanmamıştır. Bu nedenle, osteoporoz olasılıkla çok sayıda genin etkileşime girdiği multigenik bir sorundur.

Son yıllarda doğum ağırlığı, çocuklukta büyüme hızı ve doruk kemik kütle arasında saptanan pozitif ilişki nedeniyle, doruk kemik kütlede ulaşmada intrauterin gelişim özelliklerinin de önemli olduğu anlaşılmıştır.

Çeşitli endokrinolojik ve diğer kronik hastalıklar, genel olarak malnütrisyon, özel olarak kalsiyum ve proteinin yetersiz tüketimi ve yetersiz fizik aktivite gibi olumsuz koşullar, doruk kemik kütlede yeterince artmamasına yol açarak yaşamın daha sonraki yıllarında osteoporoz riskini yükseltir. Sağlıklı gelişim için besin elemanlarının tüketilmesi gereken miktarları çok açık değildir. Öncelikle normal büyümeyi oluşturacak yeterli kalori alımı zorunludur. Kalsiyum desteğinin doruk kemik kütlede gelişimini olumlu etkilediği gösterilmiştir. Genelde önerilen miktar puberte için 1500 mg/gün'dür.

Doruk kemik kütlede ulaşıldıktan sonra premenopozal kadınlar ve sekonder osteoporoz nedeni olmayan erkekler, her yıl kemik kütlede %0.25 ile %1'ini kaybederler. Perimenopozal ve erken postmenopozal dönemdeki kadınların kemik kayıp hızı %2-5 yıldır. Kadınlar menopozdan sonra her on yılda kemik mineral

yoğunluğunun %15'ini, erkeklerse; tüm yaşamları boyunca kemik mineralinin % 20-30'unu yitirirler. Kemik mineral yoğunluğunun her %10 azalışında kırık riski iki kat artar.

Doruk kemik kütlelerinin düşüklüğü, bireyin kırık riskini artırır ve kaçınılmaz olan yaşa bağlı yavaş kemik kaybına karşı kemiğin yedek gücünde azalma yapar. Bu nedenle osteoporozdan korunmada birincil koşul, genetik şifrenin olanak tanıdığı ölçüde doruk kemik kütlelerinin yüksek bir değere çıkarılabilmesidir(115).

Erişkinlerde kemik kaybına yol açan en önemli faktör gonadların işlev kaybıdır. Seks steroidleri, özellikle estrogen kemikte yeniden yapılanma sırasında yeniden yapılanma siklus "sıklığını" (aktivasyon frekansı) ve her sikludaki "yıkım ve yapım arasındaki dengeyi" kontrol eden en önemli faktörlerden birisidir.

Premenopozal overden salgılanan temel estrogen olan estradiol, menapoz döneminde 100-1000 pmol/L'den 20-50 pmol/L'e iner. Menopozla birlikte estrone'daki azalma estradiole oranla daha azdır. Premenopozal dönemde ovulasyonu izleyerek siklik olarak salgılanan progesteron da menopozla birlikte çok düşük değerlere iner. Steroidlerdeki bu azalış menstrasyon kanamalarının durmasından çok önce yavaş yavaş başlar. Ortalama 35 yaştan sonra çoğu bireyde anovulasyon, luteal faz anormallikleri ve FSH'da yavaş artış vardır. Bu hormonal değişikliklerin kemiğin yeniden yapılanmasını etkilemesi ve menopozdan önce dahi bazı olgularda önemli ölçüde kemik kaybının gelişmesi olasıdır.

Premenopozal overden salgılanan bir diğer grup steroid androjenler özellikle testosterondur. Menopozda çoğu olguda testosteron salgısı %25-50 azalır. Bazı olgulardaysa bu azalış daha az belirgindir. Postmenopozal olguda testosteronun birincil kaynağı DHEA'dan (dihidroepiandrostenedion) dönüşümdür. DHEA, ayrıca androstenediona dönerek, estrone'a aromatize olur. Bu şekilde yağ dokusunda oluşan estrone, postmenopozal olgudaki temel estrojendir. Erken postmenopozal dönemdeki en önemli değişiklik estrogen salgısındaki yetersizlik olmakla birlikte, diğer steroidlerin, özellikle androjenlerin yeterli salınımı (veya yetersizliği) ilerdeki dönemlerde kemik açısından önemli olmaktadır.

Menopozda over salgı yetersizliğinin kemikte oluşturduğu değişikliklerin mekanizması karmaşık ve çok açık değildir. Trabeküler ve kortikal kemiğin

endosteal yüzeyinde yeniden yapılanma, siklus sıklığında artma iyi bilinen bir noktadır. Aktivasyon sıklığında artma, yapım-yıkım arasında bir dengesizlik yoksa tek başına süregelen bir kemik kütle kaybı yapmaz. Ancak yıkımın hızlanması veya yapım azalması sonucunda kütle kaybı oluşur. Estrojen yetersizliğinde yıkımın arttığı bilinmektedir. Aktivasyon sıklığının artışı, bir trabekülanın her iki yüzeyinde aynı anda yıkım kavitesinin oluşma olasılığını arttırır ve iki kavitenin farklı yönlerden ilerleyerek birleşmesi ile trabekülalarda kopma ve sonuçta mikroyapısal bozukluk oluşur.

Estrojen eksikliğinin diğer üç olası sonucu ise şöyle sıralanabilir:

- 1-Osteoklastlar daha aktif özellik alır ve daha derin yıkım kaviteleri oluşur.
- 2-Yıkım-yapım arasındaki eşleşme bozulur.
- 3-Osteoblastların yeni kemik yapımı azalır.

Menopozdaki kemik kaybının hücre düzeyindeki mekanizmaları henüz çok net değilse de son yıllarda önemli ilerlemeler olmuştur. Estrojen, hem osteoblast hem de osteoklasttaki estrojen reseptörleri aracılığı ile dolaylı veya dolaysız çeşitli yollarla “kemik döngüsünü” ve sonuçta kemik yıkımını azaltır. Osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunu sağlayan IL-1, IL-6, TNF alfa ve GM-CSF gibi uyarıcı parakrin mediatörlerin osteoblasttaki sentezini azaltır. Ayrıca osteoklasta doğrudan etki ederek osteoklastın proteolitik enzim salgısını azaltır. Osteoklast apoptozunu azaltıcı etkisi de çok önemlidir. “Estrojen yetersizliğinde” ise, tam tersi etkilerin gelişimi söz konusudur.

Menopozda hormonal değişikliklerin yanında, kalsiyum dengesini sağlayan endokrin sistemde de bazı önemli değişiklikler olur(100). Bunlar:

- 1- İdrarla kalsiyum atılımının artışı,
- 2- Barsaktan kalsiyum emiliminin azalışı,
- 3- PTH ve 1,25(OH)₂ Vit D azalışı,
- 4- Kemikte PTH’a duyarlılığın artışı,
- 5- Böbrekte PTH’a duyarlılığın azalışı,
- 6- Barsakta 1,25(OH)₂ Vit D’e duyarlılığın azalışıdır.

Postmenopozal dönemde tüm kadınlarda estrojen yetersizliği olduğu halde, ancak %20 kadında osteoporoz gelişir. Bu nedenle, osteoporozla bireysel yatkınlığı

ortaya çıkaran, estrogen eksikliği ile etkileşime giren başka koşulların varlığı gereklidir. Kemik kaybında estrogen eksikliğinin temel neden olduğu postmenopozal osteoporozun (Tip 1 osteoporoz) aksine, senil osteoporozda (Tip 2 osteoporoz) kemik kütle kaybına neden olan faktörler:

1- Kemik yapım yetersizliği,

2- Sekonder hiperparatiroidizm kemikte oluşturduğu etkilerdir.

Yaklaşık 40 yaşından sonra her bir yeniden yapılanma ünitesinde yapım, yıkılan kemiğe oranla daha azdır. Bu dengesizlik yaş arttıkça giderek artar. Ayrıca yaş arttıkça kalsiyum emilim yetersizliği sonucu sekonder hiperparatiroidi oluşur.

Çalışmalarda yaşlanmayla barsakta 1,25(OH)₂ Vit D'nin etkisine direnç ve Vit D reseptörlerinde sayıca azalma olduğu gösterilmiştir. Serum 25 OH VitD düzeyleri normal sınırlarda olsa da, özellikle 65 yaşından sonra ve kalça kırığı olan olgularda, serum 1,25(OH)₂ Vit D düzeyleri düşük bulunmuştur. Sonuçta, kalsiyum emilim yetersizliğinin gelişmesi sekonder hiperparatiroidiye yol açar. Artan PTH, doku düzeyinde yeniden yapılanma ünite sayısını arttırarak kemik döngüsünü arttırır. Yapım da azalmış olduğu için (osteoblast fonksiyon azalması), artan vernik döngüsü kemik kaybına yol açar.

Belirtilen bu değişikliklerin, pek çok diğer faktörle etkileşimi sonucunda tip 2 osteoporoz olgularında, osteoporozun en çekinilen sonucu olan “kırık” meydana gelir(116).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne mart 2005 ile mart 2007 yılları arasında kadın hastalıkları ve doğum polikliniği ile fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniklerine ayaktan başvuran ve çeşitli endikasyonlar ile kemik mineral dansitometrisi ile serum tiroid fonksiyon testleri istenen hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların bilgilerine dosyalarından ulaşıldı. Çalışmaya bu hastalar arasından hiçbir ek sistemik hastalığı olmayanlarla, DM, HT, HL, bozulmuş oral glukoz toleransı, KAH gibi ek sistemik hastalığı olanlar dâhil edildi. Kemik ve tiroid metabolizması üstüne etkili olabilecek ilaçları (bifosfonatlar, selektif estrogen reseptör modülatörleri, kalsitonin, estrogen, tiroid hormonu, steroid, diüretik ve kalsiyum) kullananlar çalışmaya alınmadı. Aşikar tiroid hastalığı, hipofizer hastalığı, hipogonadizmi, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve kemik üstüne etkisi olabilecek hastalıkları olan hastalar elendi. Sonuçta toplam 434 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar serum TSH ve sT3 ile sT4 seviyelerine göre subklinik hipertiroidi (TSH < 0.27, sT3 ve sT4 değerleri normal sınırlarda [sT4 için 0.85-1.78 ngr/dlt, sT3 için 1.57-4.71 pgr/mL] olan hastalar), subklinik hipotiroidi (TSH > 4.2, normal sT3 ve sT4 değerleri olan hastalar) ve TSH, serum sT3 ile sT4 seviyeleri normal sınırlarda olan hastalar (TSH için referans aralığı 0.27-4.2 µIU/ml) olarak sırasıyla Grup 1, 2 ve 3 olarak kategorize edildi. Gruplardaki hastaların rutin serum biyokimyasal değerleri, hormon değerleri ve kemik mineral dansitometreleri incelendi ve karşılaştırıldı.

Kemik mineral dansitometrisi HALOGIC® (Model:Discovery QDR SERIES USA) kullanılarak doğal enerji x-ray absortmetre yöntemi ile ölçülmüştür. Lumbal spine BMD'si L2-L4'e kadar ve femoral total BMD'si sol femoralden kalça eklemi, femur başı ve boynu, intertorakanterik bölge ile intertorakanterik bölgeye komşu femur cismini alacak şekilde ölçülmüştür. BMD ile birlikte T ve Z skorları da ölçülmüştür. Osteoporoz ve osteopeni WHO'ya göre tanımlanmıştır. T değeri -2.5 tan küçük olanlar osteoporoz, T değeri -1'den küçük olanlar osteopeni olarak tanımlanmıştır.

İncelenen serum biyokimyasal parametreleri AST (referans değer:10-37 u/L), ALT (20-55u/L), ALP (50-136 u/L), Ca (8,4-10,5 mg/dL), P (2,5-4,9 mg/dL), Mg (1,8-2,4 mg/dL), AKŞ (70-110 mg/dL), BAG (bozulmuş açlık glukozu) (AKŞ değeri 110-126 mg/dL arası olanlar), DM (AKŞ değeri>126 mg/dL) (2), hormonlar; östradiol(E2) (foliküler faz 0-160 pgr/mL, siklus ortası 34-400 pgr/dL, luteal faz 27-246 pgr/dL, post menapoz 0-30 pgr/dL,), FSH (foliküler faz 2,8-11,3 mIU/mL, siklus ortası 5,8-21 mIU/mL, luteal faz 1,2-9,0 mIU/mL, post menapoz 21,7-153 mIU/mL), total testosteron (6-82 ngr/dL), DHEA-SO4 (35,0-430 µgr/dL), total kortizol (5-25 mg/dL), PTH (12-72 pgr/mL), GH (0,06-5 ngr/mL), 25 hidroksi vitamin D3 (10-60 ngr/mL) olmuştur.

Boy, kilo değerleriyle bunlardan kg/m² hesabıyla ortaya çıkarılan VKİ'nin subklinik tiroid disfonksiyonu ve femoral kemik dansitometresi ile arasındaki ilişki değerlendirildi. BMI < 18.5 düşük kilolu, BMI 18.5-24.9 normal kilolu, BMI 25-29.9 fazla kilolu, BMI = 30 obezite olarak değerlendirildi(126).

3.1 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 11.05 programı kullanılarak yapılmıştır. Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak verilerin normal dağılıp dağılmadığı test edildi. Normal dağılan veriler ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayan veriler ortanca (interquartile range) olarak verildi. Normal dağılım gösteren verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında One way ANOVA testi kullanıldı. Fark tespit edilen gruplarda farkın hangi gruptan kaynaklandığının tespiti için post-hoc test olarak LSD (least-significance difference) testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, fark çıkan gruplarda ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Anlamlılık seviyesi 0.0167 (0.05/3) olarak kabul edildi. Değişkenler arasındaki ilişki varlığı Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Kemik yoğunluğuyla anlamlı düzeyde ilişki gösteren değişkenlerin tespit edilmesi için doğrusal regresyon analizi uygulandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 434 hastanın ortalama yaş, kilo, boy, VKİ, femoral total ve lumbal omur kemik mineral yoğunluğu ölçümleriyle biyokimyasal ve hormonal parametrelerin ortalama değerleri tablo 2.1’de özetlenmiştir.

Tablo 2.1:Tüm grupların ortalama değerleri:

	Ortalama±SD*
Yaş (yıl)	53.65 ± 10.33
Boy (santimetre)	155.85 ± 5.86
Kilo (kg)	73.69 ± 12.91
BMI (kg/m ²)	30.37 ± 5.24
TSH (µIU/ml)	2.10 ± 1.28
sT3 (pgr/ml)	2.93 ± 0.44
sT4 (ngr/dL)	1.21 ± 0.18
FSH (mIU/ml)	60.51 ± 32.55
E2 (pgr/ml)	36.94 ± 17.82
Serum Ca(mg/dl)	9.60 ± 0.57
ALP (u/lt)	97.58 ± 30.70
ALT (u/lt)	40.35 ± 14.71
AST (u/lt)	22.58 ± 8.33
P (mg/dlt)	3.82 ± 0.76
Mg (mg/dlt)	2.08 ± 0.24
GH (ngr/mlt)	0.69 ± 0.33
Testosteron(ngr/dlt)	23.53 ± 13.03
Kortizol (mg/dlt)	14.06 ± 5.84
DHEAS (µgr/dlt)	122.41 ± 65.60
LTOTBMD (gr/cm ²)	0.90 ± 0.14
LTOTT	-1.33 ± 1.30
LTOTZ	-0.29 ± 1.25
FTOTBMD (gr/cm ²)	0.89 ± 0.15
FTOTT	-0.50 ± 1.15
FTOTZ	0.20 ± 1.08

(*SD:Standart sapma)

Normal dağılım göstermeyen parametreler olan AKŞ, PTH ve VitD3’ün ortanca değerleri tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2: AKŞ+ PTH+ VitD3 ortanca değerleri:

	Ortanca (IQR)
AKŞ(mg/dl)	96.0 (90-106)
PTH (pgr/ml)	50.2 (37.6-70.4)
VitD3(ng/ml)	13.4(6.8-20.5)

434 hastanın yaş, boy, kilo, VKİ değerlerinin, hormonal ve biyokimyasal parametrelerinin ve femoral total ile lumbal spine kemik mineral yoğunluğu ortalama değerlerinin subklinik hipertiroidi'li, subklinik hipotiroidi'li ve normal tiroid fonksiyonu olan grupla yapılan karşılaştırması tablo 2.3'de özetlenmiştir. Karşılaştırma sonucunda serum kalsiyum, serum ALP ve femur total kemik mineral yoğunluğu değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi (Tablo 2.3). Diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Tablo 2.3: Üç grubun karşılaştırılması ve P değerleri

	Subklinik Hipertiroidi	Subklinik hipotiroidi	Normal Tiroid fonksiyonu	P Değeri
Yaş (yıl)	56.15±12.63	53.44±9.23	53.43±10.23	0.34
Boy (cm)	154.65±6.91	156.02±4.9	155.94±5.88	0.46
Kilo (kg)	73.29±9.69	76.92±14.99	73.26±12.83	0.17
BMI (kg/m ²)	30.78±4.62	31.60±6.02	30.15±5.16	0.17
FSH (mIU/ml)	69.62±36.91	60.65±34.58	59.83±32.03	0.61
E2 (pgr/ml)	25.32±12.03	38.10±14.03	37.63±22.03	0.83
Serum Ca (mg/dl)	9.83±0.64	9.49±0.60	9.59±0.55	0.04*
ALP (u/lt)	113.93±30.29	94.42±23.83	96.52±31.25	0.01*
ALT (u/lt)	37.91±9.57	42.06±11.97	40.34±15.46	0.45
AST (u/lt)	20.50±7.93	23.32±7.28	22.68±8.50	0.28
P (mg/dl)	3.73±0.69	3.96±0.74	3.81±0.77	0.36
Mg (mg/dl)	2.03±0.26	2.10±0.19	2.08±0.24	0.41
GH (ng/ml)	0.70±0.53	0.70±0.42	0.69±0.39	1.00
Testosteron (ngr/dl)	32.85±18.7	29.04±13.26	23.67±12.57	0.10
Kortizol (mg/dl)	15.34±6.82	12.20±5.02	14.34±5.90	0.20
DHEAS (µgr/dlt)	152.92±67.80	109.30±67.08	122.87±65.18	0.31
LTOTBMD (gr/cm ²)	0.87±0.08	0.94±0.15	0.90±0.15	0.10
LTOTT	-1.59±0.75	-1.00±0.82	-1.36±1.34	0.095
LTOTZ	-0.39±0.26	0.00±1.26	-0.33±0.26	0.18
FTOTBMD (gr/cm ²)	0.82±0.09	0.93±0.15	0.88±0.16	0.00*
FTOTT	-1.02±0.71	-0.06±1.20	-0.52±1.15	0.00*
FTOTZ	-0.17±0.87	0.60±1.11	0.18±1.08	0.00*

LTOTBMD: Lumbal total kemik mineral yoğunluğu, LTOTT: Lumbal total T skoru, LTOTZ: Lumbal total Z skoru, FTOTBMD: Femoral total kemik mineral yoğunluğu, FTOTT:Femoral total T skoru, FTOTZ:Femoral total Z skoru (*:Gruplar arasında anlamlı fark taşıyan değerleri gösterir.)

Yine normal dağılım göstermeyen parametrelerden AKŞ, PTH ve Vit D3'ün gruplar arası karşılaştırması sonucunda her üç grup arasında fark bulunmamıştır (Tablo 2.4).

Tablo 2.4: AKŞ, PTH, VitD3 değerlerinin üç grupta karşılaştırılması ve P değerleri

	Subklinik hipertiroidi	Subklinik hipotiroidi	Normal tiroid fonksiyonu	P değeri
AKŞ (mg/dl)	96.00(23.50)	95.00(12.50)	96.00(16.00)	0.73
PTH (pgr/ml)	44.25(37.09)	44.87(23.86)	51.28(30.85)	0.11
VitD3 (ngr/ml)	25.22(45.09)	7.62(9.36)	14.62(12.92)	0.18

Gruplar arasında serum kalsiyum, ALP ve femur total kemik mineral yoğunluğu değerleri açısından bulunan farklılığın hangi gruptan kaynaklandığının tespiti amacıyla yapılan değerlendirme tablo 2.5'de gösterilmiştir. Bu tabloya göre gruplar arası serum Ca açısından bulunan farkın grup 1 ile 2 arasındaki anlamlı farktan kaynaklandığı tespit edildi (Grup 1 ile grup 2'nin karşılaştırması p=0.01).

Subklinik hipotiroidili grupla normal tiroid fonksiyonlu grup arasında serum Ca değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Subklinik hipertiroidili grupta serum ALP değerleri subklinik hipotiroidili(p=0.01) ve normal tiroid fonksiyonlu gruba göre belirgin yüksekti(p=0.00). Subklinik hipotiroidili grupla normal tiroid fonksiyonlu grup arasında serum ALP değeri açısından anlamlı bir fark yoktu(p=0.66). Femoral total kemik mineral yoğunluğu ölçümünde FTOTBMD düzeyi subklinik hipertiroidili grupta subklinik hipotiroidili gruba göre belirgin düşük olarak bulunmakla beraber(p=0.00), normal tiroid fonksiyon testi değerleri olan grupla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı(p=0.03). FTOTBMD değeri normal tiroid fonksiyonlu grupta subklinik hipotiroidi olan gruba göre daha düşüktü(p=0.01). FTOTT değeri subklinik hipertiroidili grupta subklinik

hipotiroidili gruba göre belirgin düşüktü($p=0.00$). Subklinik hipertiroidili grupla normal tiroid fonksiyonlu grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı($p=0.02$). FTOTT değeri normal tiroid fonksiyonlu grupta subklinik hipotiroidili gruba göre daha düşüktü($p=0.01$). FTOTZ değeri subklinik hipertiroidili grupta subklinik hipotiroidili gruptan anlamlı düşüktü($p=0.00$), normal tiroid fonksiyonlu grupla arasında anlamlı bir fark yoktu($p=0.08$). FTOTZ değeri normal tiroid fonksiyonlu grupta subklinik hipotiroidili gruba göre anlamlı düşüktü($p=0.01$).

Tablo 2.5:Farklı olan değerlerin birbiriyle karşılaştırılması ve P değerleri

	Grup 1-2	Grup 1-3	Grup 2-3
Serum Ca (mg/dlt)	0.01*	0.03	0.30
ALP(u/lt)	0.01*	$p<0.01^*$	0.66
FTOTBMD (gr/cm ²)	$p<0.01^*$	0.03	0.01*
FTOTT	$p<0.01^*$	0.02	0.01*
FTOTZ	$p<0.01^*$	0.08	0.01*

(*Anlamlı fark olan grupları gösterir).

Femur total kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili faktörler korelasyon analizi ile incelendiğinde femoral kemik mineral yoğunluğunun VKİ ve TSH ile pozitif, sT4 ile negatif bir korelasyon gösterdiği tespit edildi (Tablo 2.6). Yine VKİ ile sT4 arasında negatif bir korelasyonun olduğu görüldü (Tablo 2.6). İncelenen diğer parametreler ile anlamlı bir ilişki gösterilemedi

Tablo 2.6:Korelasyon Analizi

		BMI	TSH	ST3	ST4	E2	FTOTBMD	FTOTT	FTOTZ
BMI	Pearson Correlation	1	,052	-,056	-,115(*)	-,122	,463(*)	,495(*)	,575(*)
(kg/m2)	Sig. (2-tailed)	.	,278	,262	,018	,087	,000	,000	,000
	N	434	434	410	424	199	430	430	430
TSH	Pearson Correlation	,052	1	-,228(*)	-,218(*)	,012	,140(*)	,145(*)	,120(*)
(μ IU/ml)	Sig. (2-tailed)	,278	.	,000	,000	,861	,004	,003	,013
	N	434	434	410	424	199	430	430	430
sT3	Pearson Correlation	-,056	-,228(*)	1	,237(*)	-,064	-,038	-,043	-,090
(pgr/ml)	Sig. (2-tailed)	,262	,000	.	,000	,375	,447	,390	,069
	N	410	410	410	410	195	406	406	406
sT4	Pearson Correlation	-,115(*)	-,218(*)	,237(*)	1	-,049	-,128(*)	-,155(*)	-,126(*)
(ngr/dL)	Sig. (2-tailed)	,018	,000	,000	.	,491	,009	,001	,010
	N	424	424	410	424	197	420	420	420
E2	Pearson Correlation	-,122	,012	-,064	-,049	1	-,041	-,042	-,114
(pgr/ml)	Sig. (2-tailed)	,087	,861	,375	,491	.	,571	,563	,111
	N	199	199	195	197	199	196	196	196
FTOTBMD	Pearson Correlation	,463(*)	,140(*)	-,038	-,128(*)	-,041	1	,909(*)	,829(*)
(gr/cm2)	Sig. (2-tailed)	,000	,004	,447	,009	,571	.	,000	,000
	N	430	430	406	420	196	430	430	430
FTOTT	Pearson Correlation	,495(*)	,145(*)	-,043	-,155(*)	-,042	,909(*)	1	,916(*)
	Sig. (2-tailed)	,000	,003	,390	,001	,563	,000	.	,000
	N	430	430	406	420	196	430	430	430
FTOTZ	Pearson Correlation	,575(*)	,120(*)	-,090	-,126(*)	-,114	,829(*)	,916(*)	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,013	,069	,010	,111	,000	,000	.
	N	430	430	406	420	196	430	430	430

(*: İstatistiksel olarak anlamlı)

Femur total kemik mineral yoğunluğunu etkileyen bağımsız değişkenlerin tespiti amacıyla yapılan regresyon analizinde (tablo2.7) VKİ ile TSH'nin femur total kemik mineral yoğunluğu için bağımsız değişkenler olduğu bulundu (VKİ için $\beta=0.46$, $p<0.001$, TSH için $\beta=0.11$, $p=0.01$).

Tablo 2.7: Regresyon Analizi

	Beta	t değeri	p değeri
BMI(kg/m ²)	0.46	10.43	<0.001
TSH(μ IU/ml)	0.11	2.58	0.01
sT3(pgr/ml)	0.01	0.26	0.80
sT4(ngr/dL)	-0.05	-1.07	0.29

($R^2=0.23$)

5. TARTIŞMA

Osteoporoz iskeletin zayıflamasına, kemiklerin hafif bir zorlanma veya olağan bir hareket sırasında kırılmasına yol açabilen bir hastalık olup, insan yaşamının uzadığı dünyamızda hekimlerin, hastaların ve toplumun ilgisini çeken bir konu haline almıştır. Bu hastalık morbiditesi ve hatta mortalitesi fazla olan, yaşam kalitesi üzerinde pek çok olumsuz etkisi bulunan, ekonomik maliyeti yüksek bir durumdur.

Osteoporoza bağlı omurga kırıkları boyda kısalma, postürde bozulma ve eğilmeye yol açarken, kalça kırıkları hemen daima hastane bakımını ve büyük cerrahi girişimi gerektirip uzun süreli veya kalıcı sakatlığa, mobilite sınırlamasına, bağımsızlığın hatta yaşamın kaybına neden olur.

Osteoporoz belirgin kemik kaybı olmadan tanımlanırsa önlenabilir ve etkin şekilde tedavi edilebilir. Çeşitli yöntemlerle riskler belirlenip tıbbi veya davranışsal risk etkenleri kontrol altına alınır, akut ve kronik sorunların ve sakatlıkların büyük bölümü engellenebilir. Bu nedenle kemik yoğunluğu ile ilişkili risk faktörlerinin tespit edilmesi ve bu risk faktörlerinden önlenabilir olanlara sahip olan hastalara koruyucu tedavi verilmesi önem kazanmaktadır. Bu çalışmada osteoporoz ile ilişkili olabilecek durumlar ve özellikle subklinik tiroid bozukluklarının kemik yoğunluğu üzerine olan etkileri araştırıldı.

Bizim çalışmamızda osteoporozla ilişkisi olabilecek durumların geniş bir araştırması yapıldı.

Bizim verilerimizde subklinik hipertiroidili grubun femoral total BMD, femoral total T ve femoral total Z skorları subklinik hipotiroidili gruptan belirgin düşüktü ancak normal tiroid fonksiyonlu grupla aralarında anlamlı bir fark bulunamadı. Normal tiroid fonksiyonlu grupta da subklinik hipotiroidili gruptan anlamlı düşük çıktı. Bu sonuçlar subklinik hipertiroidili grup için daha önce yapılan aşikar hipertiroidili grup sonuçlarıyla benzerdir(1-3). Bunun yanında aşikar hipotiroidililerle yapılan çalışmalar seyrek(6).

TSH'yi suprese etmek için kullanılan tiroid hormonu ile oluşan subklinik iyatrojenik hipertiroidizm postmenapozal kadınlarda BMD'yi azaltır(118,119).

Endojen subklinik hipertiroidizm relatif olarak seyrekdir. Soliter tiroid nodülünden(2), multinodüler guatrdan(8), veya graves hastalığından(9) dolayı oluşursa postmenapozal kadınlarda BMD değeri azalır.

Nodüler guatrdan dolayı oluşan endojen subklinik hipertiroidizmde plazma TSH konsantrasyonu ile normalize edilen postmenapozal kadınlarda antitiroid ilaçlar(10) veya radyoaktif iyot tedavisinin(11) kemik kaybını önlediği rapor edilmiştir.

Bertoli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endojen subklinik hipotiroidili hastalarda kemik mineral metabolizması yavaştır(6) ve ortalama bacak BMD değeri subklinik hipotiroidizmde artmıştır. Bu sonuç subklinik hipotiroidi için bizim çalışmamızın sonucuyla benzerdir.

Hipotiroidizmle ilgili kemik histofotometri çalışmaları seyrekdir. Mosekilde ve arkadaşları hipotiroid hastalarda kemik morfometrik çalışması yapmıştır(117). Trabeküler ve kortikal porosity değişmez. Kalkaneus kemiğindeki aktif kalsifikasyon yüzeyi ve kortikal kemikteki rezorbsiyon aktivitesi azalmıştır.

Allain ve arkadaşlarının çalışmasında(120) osteoit yüzeylerde ve erode yüzeylerde azalma olmuştur. Bu hipotiroid ratlarda düşük kemik turnoverı gösterir. Bu şunu kanıtlar: Subklinik hipotiroid durumda kemik metabolizması üzerine daha ileri araştırmalar yapılmalıdır. Bizim çalışmamızda subklinik hipertiroidili, subklinik hipotiroidili ve normal tiroid fonksiyonlu gruplar birbiri ile karşılaştırılmıştır.

Abe ve arkadaşları TSH'nın kendisinin BMD üzerine olan etkisini rapor etmiştir(7). Uzun süre tiroid hormonu kullanmanın lumbal BMD'yi etkilemeden femur BMD'sini azalttığı rapor edilmiştir. Aynı zamanda hipertiroid hastalık hikayesi kadınlarda femur kırığı için risk faktörüdür(4,5). Ratlar kullanılarak oluşturulan deneyde femur BMD'sinin lumbal BMD azalmadan azaldığı gösterilmiştir(121).

L-tiroksinle tedavi edilen ratlarda osteoblast ve osteoklast gen ekspresyon markerlarının femoral kemikte arttığı, lumbal kemikte artmadığı gösterilmiştir(122,123).

Subklinik hipertiroidizmi ve Graves'li hastalarda idrar Ca atılımı artmamıştır fakat kemiğe spesifik ALP artmıştır, idrar piridinolin ve deoxipiridinolinin arttığı rapor edilmiştir(9).

Hipertiroidizm artmış kemik turnover ile ilişkilidir. Hipertiroidili hastalarda yüksek ALP, osteocalcin ve üriner deoxipiridinolin/kreatinin oranı bulunmuştur. Subklinik hipertiroidili hastalarda sadece ALP yüksek bulunmuştur(124).

Subklinik hipertiroidizme sekonder Graves hastalarında, subklinik hipotiroidililerde ve normal tiroid fonksiyonlu olan grupta serum kalsiyum ve fosfor seviyesi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fakat subklinik hipertiroidililerde; subklinik hipotiroidililere ve normal tiroid fonksiyonlu gruba göre idrar Ca atılımı yüksek bulunmuştur(125).

Won Young Lee ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada femoral boyun BMD değeri subklinik hipertiroidili ve subklinik hipotiroidili grupta normal tiroid fonksiyonu olan gruba göre daha düşük bulunmuştur. Serum Ca ve ALP değerleri açısından subklinik hipertiroidili ve subklinik hipotiroidili grup ile normal tiroid fonksiyonlu grup arasında fark bulunamamıştır(12).

Bizim çalışmamızda ise serum ALP değerleri subklinik hipertiroidililerde subklinik hipotiroidililere ve normal tiroid fonksiyonlu gruba göre yüksek bulunmuştur. Subklinik hipotiroidili ve normal tiroid fonksiyonlu gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Subklinik hipertiroidili grupta serum Ca düzeyi subklinik hipotiroidili gruptan daha yüksek bulunmuştur. Subklinik hipertiroidili grupla normal tiroid fonksiyonlu grup arasında ve subklinik hipotiroidli grupla normal tiroid fonksiyonlu grup arasında serum Ca değerleri açısından fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada VKİ'nin yanı sıra TSH ve serbest T4 seviyelerinin femur kemik mineral dansitesini etkileyen bağımsız faktörler olduğu, TSH'nın artışının femoral bölgede BMD artışı ile ilişkili iken, serbest T4 artışının aynı bölgede BMD'de azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Subklinik

hipertiroidili hastalarda yine femoral bölgede BMD değerlerinde anlamlı bir azalma olduğu bulunmuş, subklinik hipotiroidili hastalarda BMD’de anlamlı bir değişme gösterilememiştir.

6. SONUÇLAR

Yapılan çalışma sonucunda;

1. Subklinik tiroid disfonksiyonu olan hastaların birbirleri arasında yapılan yaş, boy, kilo, VKİ, FSH, E2, ALT, AST, P, Mg, GH, testosteron, kortizol, DHEAS, AKŞ, Vitamin D3, PTH ve lumbal spine kemik mineral yoğunluğu değerleri açısından subklinik hipertiroidili, subklinik hipotiroidili ve normal tiroid fonksiyonlu grup arasında bir fark bulunamamıştır.
2. Subklinik tiroid disfonksiyonu olan grubun kendi arasında serum Ca, ALP ve femoral total kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinde anlamlı farklar tespit edilmiştir.
3. Subklinik hipertiroidili grupta subklinik hipotiroidili gruba göre serum Ca değeri belirgin yüksek bulundu. Subklinik hipertiroidili grupla normal tiroid fonksiyonlu grup arasında ve subklinik hipotiroidili grupla normal tiroid fonksiyonlu grup arasında serum Ca değeri açısından anlamlı bir farka rastlanmadı. TSH ile serum Ca değerleri arasında negatif bir korelasyon görüldü.
4. Serum ALP değeri subklinik hipertiroidili grupta subklinik hipotiroidili ve normal tiroid fonksiyonlu gruba göre belirgin yüksek bulundu. Subklinik hipotiroidili ve normal tiroid fonksiyonlu grup arasında serum ALP değeri açısından anlamlı fark bulunamadı. TSH ile serum ALP değerleri arasında negatif bir korelasyon görüldü.
5. FTOTBMD değeri subklinik hipertiroidili grupta subklinik hipotiroidili gruba göre belirgin düşük bulundu, subklinik hipertiroidili grupla normal tiroid fonksiyonlu grup arasında anlamlı bir fark yoktu. FTOTBMD değeri normal tiroid fonksiyonlu grupta subklinik hipotiroidili gruba göre anlamlı düşüktü.
6. FTOTT değeri subklinik hipertiroidili grupta subklinik hipotiroidili gruba göre belirgin düşüktü, ancak FTOTT değeri açısından subklinik hipertiroidili grup ile normal tiroid fonksiyonlu grup arasında fark bulunamadı. FTOTT değeri normal tiroid fonksiyonlu grupta subklinik hipotiroidili gruba göre anlamlı düşük bulundu.
7. FTOTZ değeri subklinik hipertiroidili grupta subklinik hipotiroidili gruba göre anlamlı düşük çıktı. Normal tiroid fonksiyonlu grupla arasında anlamlı bir fark

yoktu. FTOTZ değeri normal tiroid fonksiyonlu grupta subklinik hipotiroidili gruba göre anlamlı düşük ıktı.

8. Femoral total kemik mineral yoğunluğunun VKİ ve TSH ile pozitif, sT4 ile negatif bir korelasyon gösterdiği tespit edildi.

9. VKİ ile TSH'nın femur total kemik mineral yoğunluğu için bağımsız değişkenler olduğu bulundu.

7.ÖNERİ

Subklinik hipertiroidisi olan hastaların tedavi ile düzelmeleri, femoral kemik mineral yoğunluğundaki kayıpları azaltabilir. Bu konu üzerinde prospektif geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Tsai KS, Lai SM, Huang KM, Chieng PU, Su CT, Chen FW. Decreased bone mineral density in patients with prolonged thyrotoxicosis before and after treatment. *J Formos Med Assoc* 1991; 90: 250–255.
2. Foldes J, Tarjan G, Szathmari M, Varga F, Krasznai I, Horvath C. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol* 1993; 39: 521–527.
3. Lee MS, Kim SY, Lee MC, Cho BY, Lee HK, Koh CS, et al. Negative correlation between the change in bone mineral density and serum osteocalcin in patients with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 766–770.
4. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 767–773.
5. Wejda B, Hintze G, Katschinski B, Olbricht T, Benker G. Hip fractures and the thyroid: a case-control study. *J Intern Med* 1995; 237: 241–247.
6. Bertoli A, Fusco A, Andreoli A, Magnani A, Tulli A, Lauro D, et al. Effect of subclinical hypothyroidism and obesity on whole-body and regional bone mineral content. *Horm Res* 2002; 57: 79–84.
7. Abe E, Marians RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003; 115: 151–162.
8. Mudde AH, Reijnders FJ, Kruseman AC. Peripheral bone density in women with untreated multinodular goitre. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 35–39.
9. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, Kurioka Y, Ishikawa T, Morii H, et al. Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4157–4161.
10. Mudde AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 421–424.

11. Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedus L, Siersbaek- Nielsen K. Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 285–290.
12. Lee WY, Oh KW, Rhee EJ, Jung CH, Kim SW, Yun Ed, 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(4): 511-6.
13. Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J, Mosekilde L. Fracture risk in patients treated for hyperthyroidism. *Thyroid* 2000; 10: 341–348.
14. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid* 2002; 12: 411–419.
15. İliçin G, Biberoğlu K, Ünal S, Akalın S, Süleymanlar G. Temel iç hastalıkları cilt 2. Güneş Kitabevi. 1996; 1701-719
16. Özata M. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavisi. GATA Basımevi. 2003: 42-78
17. Hatemi H, Kabalak T, Erdoğan G. Klinik tiroid. Kelebek Matbacılık 2001; 177-221
18. Fauci A.S, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo DAN L, James J.L.Harrison's Principles of internal Medicine Volume 2: 15 th ed. North America; Mc Graw-Hill Companies, 2001; 2060-078.
19. De Groot L.J. Jameson J.L.Endokrinology Volume 2:4 th ed. Philadelphia, Pennsylvania; USA, W.B Saunders Company, 2001; 1268-399.
20. Yiğit R. Kontrol sistemleri, Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders kitapları Nobel Tıp Kitapevleri 2001; 10-13.
21. Guyton C.Arthur, Hall John E. Textbook of Medical Physiology; Tenth Edition. Philadelphia, Pennsylvania; USA; W.B. Saunders Company, 2000; 862-63
22. O'Donnell AL. Hyperthyroidizm: Systemic Effects and Differential Diagnos: SE. Thyroid Disease: Second Edition. Lippincott Raven. Philadelphia. 1997; 14: 24.

23. Özata M, Yöntem A. Endokrinoloji Metabolizma Ve Diyabet İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd.Şti. 2006; 124-139.
24. Sencer E, Sandalcı Ö, Moldovyalı S, Azizlerli H, Alagöl M, Orhan Y İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları 2001; 128-149.
25. Uysal AR. Tirotoksikoz ve hipertiroidizm. İşgör A(ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. 2000; Bölüm 6; 299-324.
26. Volpe R. Treatment of thyroiditis. Mod Treat 6, 1969; 474.
27. Gesundheit N, Petrick PA, Nissim M, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: Clinical and biochemical heterogeneity. Ann Intern Med 1989; 111: 827-835.
28. Beck Peccoz P, Brucker Davis F, Persan J. Thyrotropin-secreting pituitary tumours. Endoc Rev 1997; 17; 610.
29. Mulinda JR, Hasinki S, Rose LI. Successful therapy a mixed thyrotropin and prolactin secreting pituitary macroadenoma with cabergoline. Endoc Pract 1999; 5; 76-79.
30. Cotran R.S, Kumar V, T. Robbins Pathologic Basis of Disease: 6 th ed. Philadelphia, Pennsylvania; USA Collins; W.B. Saunders Company, 1999; 1130-131.
31. Vander A, Sherman J, Luciano D. Human Physiology. The Mechanisms of Body function; Eight Edition. New York; USA; Mc Graw-Hill Companies; 2001; 619-23.
32. Gancel A. Vuillermet P, Legrand A, Catus F, Kuhn JM. Effects of a slow-relassea formulation of the new somatostatin analouque lantreotide in TSH– secreting pituitary adenomas. Clin Endocrinol(oxf), 1994; 40; 3, 421-8.
33. Sandalcı Ö. Moldovyalı S, Azizlerli H, Alagöl M, Orhan Y İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları 2001; 129-49.
34. Sawin C, Geller A, Wolf P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med 331: 1249-1252, 1994.

35. Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:37-49, 1998.
36. Wiersinga WM. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. Prevalance and clinical relevance. *J Med* 46:197-204, 1995.
37. Mercurio G, Panzuto MG, Bina A, et al. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxin: Effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 159-164, 2000.
38. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: 10-year cohort study. *Lancet* Sep 15; 358(9285): 861-5 2001.
39. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: a clinician's perspective *Ann Intern Med* 129: 135-138, 1998.
40. Dilmann WH, Hypothyroidism: In *Cecil Textbook of Medicine*/Edited by Lee Goldman, J. Claude, Bennet, 21 th Edition, WB. Saunders Company, 2000; XVII (239): 1241-1244.
41. Disease of The Thyroid: In *Harrison's Principles of Internal Medicine Com. H. Book*, Editors, Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. 14 th Edition, McGraw-Hill Co. International Editions, 1998; 12(162): 928-930.
42. Cooper DS. Clinical practice subclinical hypothyroidism. *N Eng J Med*. 2001 Jul 26; 345(4): 260-5.
43. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000 Feb 28; 160(4): 526-34.
44. Yıldırımkaya M, Ozata M, Yılmaz K, et al. Lipoprotein a concentration in subclinical hypothyroidism before and after levothyroxine therapy. *Encocr J*. 1996 Dec; 43(6): 731-6.
45. Efsthadiou Z, Bitsis S, Milionis HJ, et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: Is L-Thyroxine substitution beneficial? *Eur J Endocrinol*. 2001 Dec; 145(6): 705-10.

46. Meier C, Staub JJ, Roth JB, et al. TSH controlled L-Thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: A double blind, Placebo- controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Oct; 86(10): 4860-60.
47. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical Hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr; 87(4): 1533-8.
48. Ganotakis ES, Mandalaki K, Tampalaki M, et al. Subclinical hypothyroidism and lipid abnormalities in older women attending a vascular disease prevention clinic: Effect of thyroid replacement therapy. *Angiology.* 2003 Sep-Oct; 54(5): 569-76.
49. Caparevic Z, Bojkovic G, Stojanovic D, et al. Dislipidemia and subclinical hypothyroidism. *Med Pregl.* 2003 May-Jun; 56(5-6): 276-80.
50. Ineck BA. Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids. *Ann Pharmacother.* 2003 May; 37(5): 725-30.
51. Serter R, Demirbaş B, Korukluoğlu B, et al. The effect of L thyroxine replacement therapy on lipid based cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism. *Endocrinol Invest.* 2004 Nov; 27(10): 897-903.
52. Cantürk Z, Çetinarslan B, Tarkun I, et al. Lipid profile and lipoprotein (a) as a risk factor cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 2003 Aug; 29(3): 307-16.
53. Tundbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977 Dec; 7(6): 481-93.
54. Geul KW, Van Sluisveld IL, Grobbee DE, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: Association with serum lipids. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993 Sep; 39(3): 275-80.
55. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin. Endocrinol (Oxf).* 1992 Nov; 37(5): 411-4.

56. Tzotzas T, Krassas GE, Kostantinidis T, et al. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid*. 2000 Sep; 10(9): 803-8.
57. Merchante-Alfaro AA, Civera-Andres M, Atienzar-Herraez N, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile in patients with mild subclinical hypothyroidism. *Med. Clin(Barc)*. 2006 Feb 25; 126(7): 246-9.
58. Cantürk Z, Çetinarslan B, Tarkun I, et al. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2003 oct; 13(10): 971-7.
59. Lee WY, Suh Jy, Rhee EJ, et al. Plasma CRP, Apolipoprotein A-1, Apolipoprotein B and Lp a levels according to thyroid function status. *Arch Med Res*. 2004 Nov-Dec; 35(6): 540-5.
60. Aldasauqi S, Nkansa-dwamena D, Bokhari S, et al. Is subclinical hypothyroidism associated with hyperhomocysteinemia? *Endocr Pract*. 2004 Sep-Oct; 10(5); 399-403.
61. Deicher R, Vierhapper H. Homocysteine: a risk factor for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism? *Thyroid*. 2002 Aug. 12(8): 733-6.
62. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, et al. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid*. 2003 Jun; 13(6): 595-600.
63. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: Subclinical hyperthyroidism increases plasma factor 10 activity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Mar; 64(3): 323-9.
64. Guldiken S, Demir M, Turgut B, et al. Global fibrinolytic capacity in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocr J*. 2005 Jun; 52(3): 363-7.
65. Tadde S, Caraccio N, Virdis A, et al. Impaired endothelium dependent vasodilation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Aug; 88(8): 3731-7.
66. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima media thickness in hypothyroidism: a

- double blind, placebo controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May; 89(5): 2099-1063.
67. Brenta G, Mutti LA, Shinitman M, et al. Assessment of left ventricular diastolic by radionuclventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L Thyroxine therapy. *Am J Cardiol.* 2003 Jun 1; 91(11): 1327-30.
68. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, et al. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid.* 2002 Jun; 12(6): 505-10.
69. Chu JW, Crapo LM. Clinical Perspective: The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Oct; 86(10): 4591-9.
70. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999 Aug 19; 341(8): 549-55.
71. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: How should it be managed? *Treat Endocrinol.* 2002; 1(4): 211-6.
72. Lerch M, Meier C, Staub JJ. Is there a need for treatment in subclinical hypo and hyperthyroidism. *Ther Umsch.* 1999 Jul; 56(7): 369-73.
73. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease; Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004 Jan 14; 291(2): 228-38.
74. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al. Subclinical thyroid dysfunction: A joint statement on management from the American Association of clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and the Endocrine society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 90(1): 581-585.
75. Vanderpump MP, Tunbridge WM, Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002 Oct; 12(10): 839-47.
76. Koloğlu Endokrinoloji (MN Medikal ve Nobel 2005 2. baskı). Subklinik hipotiroidi. Sayfa: 217.

77. Geul KW, Van Sluisveld ILL, Grobbee DE, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 Sep; 39(3): 275-80.
78. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Prevalence and follow-up abnormal TSH concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991 Jan; 34(1): 77-83.
79. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, et al. Thyroid failure in the elderly: Microsomal antibodies as discriminant for therapy. *JAMA* 1987 Jul 10; 258(2): 209-13.
80. Kabadi UM. "Subclinical hypothyroidism" - natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch Intern Med* 1993 Apr 26; 153(8): 957-61.
81. Bastenie PA, Vanhaelst L, Neve P. Coronary artery disease in hypothyroidism: observation in preclinical myxoedema. *Lancet* 1967 Dec 9; 2(7528): 1221-2.
82. Bastenie PA, Vanhaelst L, Bonnyns M, et al. Preclinical hypothyroidism: a risk factor for coronary heart disease. *Lancet* 1971 Jan 30; 1(7692): 203-4.
83. Fowler PBS, Swale J, Andrews H. Hypercholesterolemia in borderline hypothyroidism: Stage of premyxoedema. *Lancet* 1970 Sep 5; 2(7671): 488-91.
84. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam study. *Ann Intern Med*. 2000; 132: 270-8.
85. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20 year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996; 6: 155-60.
86. Imauzimi M, Akahoshi M, Ishimaru S, et al. Risk for ischemic heart disease and all cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 3365-70.
87. Gussekloo J, Van Exel E, De Craen AJ, et al. Thyroid status, disability and cognitive function and survival in old age. *JAMA* 2004; 292: 2591-9.
88. Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G, et al. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: a reason to treat. *Treat Endocrinol*. 2004; 3(4): 233-44.

89. Şengül E, Çetinarslan B, Tarkun I, et al. Homocysteine concentrations in subclinical hypothyroidism. *Endocr Res.* 2004 Aug; 30(3): 351-9.
90. Tuzcu A, Bahçeci M, Gökalp D, et al. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J.* 2005 Feb; 52(1): 89-94.
91. www. Radiologyinfo. org.
92. Biberoglu S. Osteoporoz patogenezi S: 37-60, Osteoporoz Kutsal Y.G. 2. Baskı, Akara, Güneş Kitabevi, 2005.
93. Baron R: Anatomy and ultrastructure of bone. Favus Mj(ed): Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.
94. Baron R: Anatomy and ultrastructure of bone- Histogenesis, growth and remodeling. Diseases of bone and calcium metabolism, Endotex. Com 2002 ([http://www. Endotex.com](http://www.Endotex.com)).
95. Buck Walter JA, Glimcher MJ, Cooper RR at all, Bone Biology. *J Bone Joint Surg* 1995, 77-a: 1256-1289,
96. Blumshon A, Eastell R: Age related factors, Riggs BL, Melton III LJ(Eds): Osteoporosis. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1995, pp 161-182.
97. Calvos MS, Eyre DR, Gundberg CM: Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocrine Rev* 1996, 17: 333-368.
98. Dempster DW: Bone remodeling, Riggs BL, Mellon III Lj(Eds): Osteoporosis. Lippincott-Raven. Philadelphia, 1995, pp 67-92.
99. Lee AC, Einhorn TA: The Bone Organ System. In: Marcus R. Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis. 2. ed, San Diego: Academic Pres; 2001, 3-20.
100. Canalis E: Regulation of bone remodeling. Favus J MJ(Ed.): Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Lippincott-Raven Philadelphia, 1993, pp 33-37.
101. Rodan AG, Rodan SB: The cells of bone. Riggs RL, Melton III LJ(Eds.): Osteoporosis. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1995, pp 1-40.
102. Lian JB, Stein GS: Osteoblast biology. In: Marcus R. Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis. 2nd ed, San Diego: Academic Press; 2001. 21-71.

103. Roodman GD: Advances in bone biology: The osteoclast, *Endocrine Rev* 1996, 17: 308-332.
104. Ross FP, Teitelbaum SL: Osteoclast biology. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis*. 2nd ed, San Diego: Academic Pres; 2001, 73-105.
105. Raisz LG: Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption. Uptodate 2002 ([http:// www.uptodate.com/](http://www.uptodate.com/)).
106. Parfitt AM: The two faces of growth: Benefits and risks to bone integrity. *Osteoporosis Int* 1994, 4: 382-398.
107. Compston JE: Sex steroids and bone. *Physiological Rev* 2001, 81(1): 419-447.
108. Manolagas SC, Jilka RL: Bone marrow, cytokines and bone remodeling *N Engl J Med* 1995, 332: 305-311.
109. Lindsay R. Estrogen deficiency. Riggs BL, Melton III LJ(Eds.): *Osteoporosis*. Lippincott-raven, Philadelphia, 1995, pp 133-160.
110. Edelson GW. Kleerekoper M: Bone mass, bone loss and fractures. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 1995, 6: 455-464.
111. Marcus R; The nature of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 1-5.
112. Raisz LG: Pathogenesis of osteoporosis. Uptodate 2002 ([http:// www.uptodate.com](http://www.uptodate.com/)).
113. Fassler ALC, Bonjour JP: Osteoporosis as a pediatric problem. *Pediatric Clin North Am* 1995, 42: 811-825
114. Recker RR: Bone turnover and osteoporosis. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 1995, 6: 465-482.
115. Lane JM, Riley EH, Wirganowicz PZ: Osteoporosis: Diagnosis and treatment *J Bone and Joint Surg* 1996, 78-A: 618-632.
116. Manolagas SC: Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrin Rev* 2000, 21: 115-127.
117. Mosekilde L, Melsen F. Morphometric and dynamic studies of bone changes in hypothyroidism. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1978; 86: 56-62. 11. Coindre JM, David JP, Riviere L, Goussot JF, Roger P, de Mascarel A, et al. Bone loss in

hypothyroidism with hormone replacement. A histomorphometric study. *Arch Intern Med* 1986; 146: 48–53.

118. Lehmke J, Bogner U, Felsenberg D, Peters H, Schleusener H. Determination of bone mineral density by quantitative computed tomography and single photon absorptiometry in subclinical hyperthyroidism: a risk of early osteopaenia in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 511–517.

119. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 350–356.

120. Allain TJ, Thomas MR, McGregor AM, Salisbury JR. A histomorphometric study of bone changes in thyroid dysfunction in rats. *Bone* 1995; 16: 505–509.

121. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA* 1998; 259: 3137–3141.

122. Suwanwalaikorn S, Ongphiphadhanakul B, Braverman LE, Baran DT. Differential responses of femoral and vertebral bones to long-term excessive L-thyroxine administration in adult rats. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 655–659.

123. Suwanwalaikorn S, Van Auken M, Kang MI, Alex S, Braverman LE, Baran DT. Site selectivity of osteoblast gene expression response to thyroid hormone localized by in situ hybridization. *Am J Physiol* 1997; 272:E212–E217.

124. Sekeroglu MR, Altun ZB, Algün E, Dülger H, Noyan T, Balaharoglu R, Oztürk M. Serum cytokines and bone metabolism in patients with thyroid dysfunction. *Adv Ther* 2006; 23(3): 475-80.

125. Kisakol G, Kaya A, Gonen S, Tunc R. Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr J* 2003; 50(6): 657-61.

126. Beck AM, Ovesen L. At which body mass index and degree of weight loss should hospitalized elderly patients be considered at nutritional risk? *Clin Nutr* 1998; 17(5): 195-8.

