

**T.C
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

Prof. Dr. Hayal Özkılıç

**İYİ DİFERANSİYE TİROİT KANSERLİ HASTALARIN TSH
SUPRESYONU İLE TAKİBİNİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNA
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aylin Oral

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ülkem Yararbaş

İzmir – 2009

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	10
II. GENEL BİLGİLER	11
A. TİROİT BEZİ	
1. TARİHÇE	11
2. EMBRİYOLOJİ	12
3. ANATOMİ	13
4. HİSTOLOJİ	16
5. FİZYOLOJİ	17
B. İYİ DİFERANSİYE TİROİT KARSİNOMU	
1. EPİDEMİYOLOJİ	20
2. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	22
3. GENETİK FAKTÖRLER	23
4. HİSTOPATOLOJİ VE EVRELEME	26
5. PROGNOTİK FAKTÖRLER	31
6. TANI, TEDAVİ VE TAKİBİ	38
7. TİROİT HORMONLARININ KEMİK MİNERAL METABOLİZMASINA ETKİSİ	41
C. OSTEOPOROZ	
1. TANIM VE TARİHÇE	45
2. EPİDEMİYOLOJİ	47
3. RİSK FAKTÖRLERİ	48
4. SINIFLAMA	50
5. TANI VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	53
6. TEDAVİ	64
III. GEREÇ ve YÖNTEM	72
A. HASTA GRUBU	72
B. YÖNTEMLER	73
1. Dansitometrik Ölçüm	73
C. DEĞERLENDİRME	74
1. Dansitometrik Verilerinin Değerlendirilmesi	74
2. Diğer Verilerin Değerlendirilmesi	75

D. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	77
IV. BULGULAR.....	78
A. OLGULARIN TANIMLAYICI BULGULARI	78
B. OLGULARIN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI.....	85
C. OLGULARIN DENSİTOMETRİK BULGULARI.....	92
D. VERİLERİN KARŞILAŞTIRMALI OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ	100
V. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	115
VI. ÖZET.....	121
VII. KAYNAKLAR.....	123

TABLO DİZİNİ

Tablo 1.	Tiroit tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması.....	27
Tablo 2.	Tiroit hormonlarının normal insandaki kemik metabolizmasına etkileri.....	42
Tablo 3.	Hipotiroidinin normal insandaki kemik metabolizmasına etkileri.....	44
Tablo 4.	Osteoporoz Risk Faktörleri.....	49
Tablo 5.	Değişik açılardan yapılan osteoporoz sınıflaması	50
Tablo 6.	Tip I ve Tip II osteoporozun karşılaştırılması.....	50
Tablo 7.	Osteoporozda etiyolojik sınıflama.....	52
Tablo 8.	Osteoporozda kullanılan görüntüleme yöntemleri.....	53
Tablo 9.	KMY ölçüm sistemlerinin özellikleri.....	54
Tablo 10.	Gennant radyolojik osteoporoz skrolama sistemi.....	56
Tablo 11.	KMY ölçüm endikasyonları.....	57
Tablo 12.	Çeşitli çekim türlerine göre alınan radyasyon dozları.....	60
Tablo 13.	DSÖ'nün osteoporoz değerlendirmeleri.....	63
Tablo 14.	Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından önerilen günlük kalsiyum alımı.....	66
Tablo 15.	Kalsiyum tuzlarının elemental kalsiyum içerikleri.....	66
Tablo 16.	D vitamininin etkileri.....	67
Tablo 17.	DSÖ'nün osteoporoz değerlendirmeleri.....	74
Tablo 18.	Olguların yaş, cinsiyet, pre/post operatif tanıları ve evrelerine ait veriler.....	78
Tablo 19.	Olguların tanı anı ve kontrol dönemine ait ağırlık, VKİ değerleri ve menopozal durumlarına göre dağılımları.....	80
Tablo 20.	Olguların Cinsiyetlere Göre Dağılımı.....	81
Tablo 21.	Olguların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı.....	81
Tablo 22.	Olguların Preoperatif Tanılarına Göre Dağılımı.....	82
Tablo 23.	Olguların Postoperatif Tanılarına Göre Dağılımı	82

Tablo 24.	Olguların Histopatolojik Evrelerine Göre Dağılımı.....	83
Tablo 25.	Olguların biyokimyasal tetkikleri, kalsiyum replasmanı alma durumları, hipotiroidik geçirdikleri süre, RAI tedavisi ve dozuna ait verileri.....	85
Tablo 26.	Olguların tiroit fonksiyon testleri, L-tiroksin dozu, ek hastalık varlığı, sigara alışkanlığı ve fiziksel aktivite durumlarına ait veriler.	86
Tablo 27.	Olguların Eşlik Eden Hastalıklarına Göre Dağılımı.....	89
Tablo 28.	Olguların Fiziksel Aktivite Durumuna Göre Dağılımı	91
Tablo 29.	Olguların tanı anında ve kontrol döneminde femoral ve lomber bölgeye ait dansitometrik tanıları.....	92
Tablo 30.	Olguların tanı anı ve kontrol dönemine ait sırasıyla femur boynu, femur totali ve L1-4 ortalamasına ait kemik mineral yoğunluğu (KMY) (g/cm ²) değerleri.....	93
Tablo 31.	Olguların Tanı anındaki Dansitometrik Değerlerine Göre Dağılımı.....	96
Tablo 32.	Olguların Kontrol Dansitometrik Değerlerine Göre Dağılımı.....	97
Tablo 33.	Olguların tanı anı ve Kontrol Dönemine ait KMY Değerleri Ortalamaları (g/cm ²).....	101
Tablo 34.	Sırasıyla L1–4. ortalaması, Femur boynu ve femur totalinde KMY değerlerinde (g/cm ²) izlenen kötüleşme oranının tanı gruplarına göre dağılımı.....	103
Tablo 35.	L3. vertebradan ölçülen KMY değerlerinde (g/cm ²) izlenen değişimin tanı grupları ile ilişkisi.....	104
Tablo 36.	Sırasıyla L1-4 ortalaması, Femur Boynu ve Femur Totalinde KMY değerlerinde (g/cm ²) izlenen kötüleşme oranlarının tiroit dışı invazyon saptanan ve saptanmayan gruplardaki dağılımı	105
Tablo 37.	Sırasıyla L1–4 ortalaması, Femur Boynu ve Femur Totalinde KMY değerlerinde (g/cm ²) izlenen kötüleşme oranlarının kalsiyum replasmanı alan ve almayan gruplardaki dağılımı	106
Tablo 38.	L2. vertebradan ölçülen KMY değerlerinde (g/cm ²) izlenen değişimin kalsiyum replasmanı alan ve almayan gruplardaki oranı.....	107
Tablo 39.	Sırasıyla L1–4. ortalaması, Femur boynu ve Femur totalinde KMY değerlerinde (g/cm ²) izlenen kötüleşme oranlarının radyoaktif iyot ile tedavi alan ve almayan gruplardaki dağılımı.....	108
Tablo 40.	L3 vertebradan ölçülen KMY değerlerinde (g/cm ²) izlenen değişimin radyoaktif iyot ile tedavi alan ve almayan gruptaki oranı.....	108

Tablo 41.	Sırasıyla L1-4 ortalaması, Femur boynu ve Femur Totalinde KMY değerlerinde (g/cm ²) izlenen kötüleşme oranlarının sigara kullanan ve kullanmayan gruplardaki dağılımları.....	109
Tablo 42.	Sırasıyla L1-4 ortalaması, Femur boynu ve Femur Totalinde KMY değerlerinde (g/cm ²) izlenen kötüleşme oranlarının fiziksel aktivite durumuna göre dağılımı.....	110
Tablo 43.	Osteoporoz tanısında önemli olan bölgelerde KMY değerlerinde izlenen kötüleşme oranlarının menopozal dönem ile ilişkisi.....	111
Tablo 44.	Osteoporoz tanısında önemli olan bölgelerde KMY değerlerinde (g/cm ²) izlenen kötüleşme oranlarının TSH düzeyi ile ilişkisi.....	112
Tablo 45.	Olguların TSH değerlerinin, histopatolojik tanı, radyoaktif iyot ile tedavi alma/almama ve tiroit dışına invazyon varlığı ile ilişkisi.....	113
Tablo 46.	Osteoporoz tanısında önemli olan bölgelerde erkeklerde ve kadınlarda KMY değerlerinde (g/cm ²) izlenen kötüleşme oranları.....	113
Tablo 47.	Erkek olguların tanı anı ve kontrol dönemine ait KMY değerleri (g/cm ²) ortalamaları.....	114
Tablo 48.	Kadın olguların tanı anı ve kontrol dönemine ait KMY değerleri (g/cm ²) ortalamaları.....	114

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1.	Tiroit bezi embriyolojisi.....	13
Şekil 2.	Tiroit bezi anatomisi.....	15
Şekil 3.	Tiroit bezinin follikül yapısı.....	16
Şekil 4.	Tiroit hormon sentezindeki aşamalar	17
Şekil 5.	Tiroit tümörlerinin şematik gösterimi.....	20
Şekil 6.	Normal ve osteoporotik kemiğin görünümü.....	46
Şekil 7.	El kemiklerinde osteoporoz	55
Şekil 8.	Osteoporoza bağlı vertebralarda oluşan değişiklikler.....	55
Şekil 9.	DXA cihazı ve hastanın çekim sırasındaki pozisyonu.....	61
Şekil 10.	DXA ile standart ölçümü yapılan bölgeler.....	61
Şekil 11.	Olguların Preoperatif TanılarınaGöre Dağılımı.....	82
Şekil 12.	Olguların Postoperatif Tanılarına Göre Dağılımı	83
Şekil 13.	Olguların Histopatolojik Evrelerine Göre Dağılımı	83
Şekil 14.	Olguların tanı anı ve kontrol dönemindeki ağırlık (kg) ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri ortalamaları.....	84
Şekil 15.	Olguların Cinsiyet ve Menopozal Durumlarına Göre Dağılımı.....	85
Şekil 16.	Olguların Serum Kalsiyum ve ALP Düzeyi Ortalamaları.....	88
Şekil 17.	Olguların TSH supresyonu veya radyoaktif iyot tedavisini takiben TSH supresyonu ile takibe göre dağılımı.....	89
Şekil 18.	Olguların Eşlik Eden Hastalıklarına Göre Dağılımı	90
Şekil 19.	Olguların Fiziksel Aktivite Durumuna Göre Dağılımı.....	91
Şekil 20.	Olguların tanı anındaki Femoral Ölçümlerinin T Skoruna Göre Dağılımı.....	96
Şekil 21.	Olguların Tanı anındaki Lomber Ölçümlerinin T Skoruna Göre Dağılımı.....	97
Şekil 22.	Olguların Tanı anındaki Lomber Ölçümlerinin Z Skoruna Göre Dağılımı.....	97

Şekil 23.	Olguların Kontrol Femoral Ölçümlerinin T Skoruna Göre Dağılımı.....	98
Şekil 24.	Olguların Kontrol Lomber Ölçümlerinin T Skoruna Göre Dağılımı.....	99
Şekil 25.	Olguların Kontrol Lomber Ölçümlerinin Z Skoruna Göre Dağılımı.....	99
Şekil 26.	Sırasıyla Femur Boynu, İntertrokanterik Bölge, Total Femur ve Ward's Üçgeninden Hesaplanan tanı anı ve Kontrol Dönemlerine Ait T skoru, Z skoru ve KMY (g/cm ²) Ölçüm Ortalamalarının Karşılaştırılması.....	100
Şekil 27.	Her Bir Lomber Vertebra ve L1–4 Ortalamasına Ait Tanı anı ve Kontrol Dönemindeki T skoru, Z skoru ve KMY (g/cm ²) Ölçüm Ortalamalarının Karşılaştırılması.....	100
Şekil 28.	Olguların Femoral Bölgede, Tanı anı ve Kontrol Döneminde KMY Değerlerine (g/cm ²) Göre Değişimleri.....	101
Şekil 29.	Olguların Lomber Bölgede, Tanı anı ve Kontrol Döneminde KMY değerlerine (g/cm ²) göre Değişimleri.....	102
Şekil 30.	L1–4. Ortalamasında KMY Değerlerinde (g/cm ²) İzlenen Değişimin Tanı Grupları ile İlişkisi.....	103
Şekil 31.	L3. Vertebradan Ölçülen KMY Değerlerinde (g/cm ²) İzlenen Değişimin Tanı Grupları ile İlişkisi.....	104
Şekil 32.	Femur Totalinden Ölçülen KMY Değerlerinde (g/cm ²) İzlenen Değişimin Tiroit Dışına İnvazyon Saptanan ve Saptanmayan Gruplardaki Oranları.....	105
Şekil 33.	L1–4. Ortalamasında KMY değerlerinde (g/cm ²) İzlenen Değişimin Kalsiyum Replasmanı Alan ve Almayan Gruplardaki Oranları.....	106
Şekil 34.	L2. Vertebradan Ölçülen KMY Değerlerinde (g/cm ²) İzlenen Değişimin Kalsiyum Replasmanı Alan ve Almayan Gruplardaki Oranları.....	107
Şekil 35.	L1–4 Ortalamasında KMY Değerlerinde (g/cm ²) İzlenen Değişimin Radyoaktif İyot ile Tedavi Alan ve Almayan Gruptaki Oranları.....	108
Şekil 36.	L3 Vertebradan Ölçülen KMY Değerlerinde (g/cm ²) İzlenen Değişimin Radyoaktif İyot ile Tedavi Alan ve Almayan Gruplardaki Oranları.....	109
Şekil 37.	Osteoporoz Tanısında Önemli Olan Bölgelerde KMY Değerlerinde (g/cm ²) İzlenen Kötüleşme Oranlarının Menopozal Dönem ile İlişkisi.....	111
Şekil 38.	Osteoporoz Tanısında Önemli Olan Bölgelerde KMY Değerlerinde (g/cm ²) İzlenen Kötüleşme Oranlarının TSH Düzeyi ile İlişkisi.....	112

KISALTMALAR

İDTK: İyi Diferansiye Tiroit Karsinomu

TPO: Tiroit Peroksidaz

MİT: Mononiyodotirozin

Tg: Tiroglobulin

TR: Tiroit Hormon Reseptörü

TRH: Tirotropin Salgılatıcı (releasing) Hormon

hCG: İnsan Koryonik Gonadotropin Hormonu

PTK: Papiller Tiroit Karsinomu

FTK: Folliküler Tiroit Karsinomu

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biopsisi

MEDOS: The Mediterranean osteoporosis study

SXA: Single X-ray Absorpsiyometri

SPA: Single Foton Absorpsiyometri

QUS: Kantitatif Ultrason

QMR Kantitatif Manyetik Rezonans

SD: Standart Sapma

SUT: Sağlık Uygulama Tebliğ

ALP: Alkalen Fosfataz

NIH: National Institution of Health

(Ulusal Sağlık Enstitüsü)

TSH: Tiroit Stimülan Hormon

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

DİT: Diiyodotirozin

TBG: Tiroksin Bağlayan Globulin

T₃: Triiyodotironin

T₄: Tiroksin

MTK: Medüller Tiroit Karsinomu,

ATK: Anaplastik Tiroit Karsinomu)

RAİ: Radyoaktif İyot

OP: Osteoporoz

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

DXA: Dual X-ray Absorpsiyometri

DPA: Dual Foton Absorpsiyometri

QCT: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

SGK: Sağlık Güvenlik Kurumu

Ca: Kalsiyum

PTH: Parathormon

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

I. GİRİŞ

Tanı konmuş tiroit kanseri, malign neoplazmların %1'ini oluşturan nadir bir tümördür. Ancak endokrin sistemin en sık malignitesi olup diğer tüm endokrin tümörlerden daha fazla ölüme neden olmaktadır (1). İyot eksikliği olan ve sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Günümüzde tanı yöntemlerinin gelişmesi ve hastaların daha erken doktora başvurması nedeniyle tiroit kanseri tanısı almış hastalarla daha sık karşılaşılmaktadır. Bu hastalıkta total veya totale yakın tiroidektomi ve radyoaktif iyot ablasyonu ile yüksek sağkalım oranları sağlamak mümkündür.

İyi diferansiye tiroit kanseri (İDTK) tanısı alan hastalar uygun tedavi yöntemleri ile uzun yıllar takip edilebilmektedir. Bu takip sürecinde hastalar tiroit stimülan hormon (TSH) supresyonu altında izlenmektedir. Yaratılan hafif düzeydeki hipertiroidik durum kemik yapım-yıkımını hızlandırmakta ve normal kemik yeniden oluşum döngüsünü kısaltmaktadır. Bu nedenle genel kanı hastaların TSH supresyonu altında izleminin osteoporoz riskini arttırdığı yönündedir. Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma, kemik dokusunda mikroyapısal bozulma ile karakterize; buna bağlı kemik kırılabilirliğinde artış ve kırık oluşumu eğilimine yol açan sistemik bir kemik hastalığıdır. Günümüzde beklenen yaşam süresinin uzaması nedeni ile önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir.

İyi diferansiye tiroit kanserlerinin iyi seyirli olması nedeniyle uzun dönem takibinin devam etmesi ve hastaların bu takip süresince TSH supresyonunda tutulmaları nedeniyle bu hastalarda osteopeni veya osteoporoz birlikteliği ile sık karşılaşıldığı bildirilmektedir (2). Bu çalışmada amacımız, total veya totale yakın tiroidektomi sonucunda iyi diferansiye tiroit karsinomu tanısı almış olan hastalara EÜTF Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na ilk başvurularında ve ortalama 19 ay sonra yapılan kemik dansitometri sonuçlarını karşılaştırmak ve TSH supresyonunun kemik mineral yoğunluğuna etkisini araştırmaktır.

II. GENEL BİLGİLER

A)Tiroit Bezi

Tarihçe

Guatr, tiroit bezinin tanımlanmasından uzun yıllar önce, MÖ. 2700 yıllarında biliniyordu. Tiroit bezi ilk kez Rönesans devrinde İtalyanlar tarafından tanımlanmıştır. Leonardo da Vinci çizimlerinde tiroidi larinksin her iki yanında iki ayrı bez olarak göstermiştir. Tiroit bezini ilk kez Thomas Wharton 1656'da "Adenographia" isimli kitabında tanımlamıştır (3–6). Bartholomeus Eustachius tiroit bezini daha önceden tanımlamış olmasına rağmen, yaptığı çalışma 18. yüzyıla kadar basılmamıştır. 1619 senesinde Hieronymus Fabricius guatrın tiroit bezinden kaynaklandığını belirtmiştir (3).

Anatomik tanımlamalar 16. ve 17. yüzyılda yapılmış olmasına rağmen, uzun yıllar tiroit fonksiyonları aydınlatılamamış olup kadınların boynunu güzelleştiren bir yapı olduğu bile ileri sürülmüştür (3–5,7). 1776 senesinde Albert von Haller tiroit bezini damarsız bir bez olarak tanımlamıştır. Larinksi kayganlaştırması, beynin şişmesini önlemek için rezervuar kan deposu olması tiroidin öne sürülmüş olan fonksiyonları arasındadır (3–6).

Guatr tedavisinde deniz ürünleri kullanılmıştır. Bunlardan yanmış deniz yosununun en etkili olduğu belirtilmiştir. 1811 senesinde Bernard Courtious yanmış deniz yosununun küllerinden iyot elde etmiştir (3–6).

Tiroit cerrahisi yüksek mortalite ve komplikasyon riskinden dolayı tehlikeli görülmüştür. MS. 952 senesinde Albucasis adındaki Faslı hekim ilk tiroidektomiye gerçekleştirmiştir. İlk cerrahi girişimlerden birisi de 1170 yılında Roger Frugardi tarafından gerçekleştirilmiştir. Tıbbi tedaviye cevap vermeyen guatrların içinden 2 seton geçirilmiş ve bunlar guatr parçalanıp ayrılana kadar günde 2 defa sıkıştırılmış, sonra da yaraya yakıcı toz dökülüp iyileşmeye bırakılmıştır (3–6).

Tiroit cerrahisi 19. yüzyılın ortalarına kadar %40'ın üzerinde mortalite ile yapılmıştır. Bu dönemden sonra genel anestezi, asepsi ve hemostazdaki gelişmeler ile tiroit cerrahisindeki mortalite oranları anlamlı derecede düşüş göstermiştir. Tiroit cerrahisinin baş mimarları Emil Theodor Kocher (1841–1917) ve C.A. Theodor Billroth (1829–1894) binlerce tiroit ameliyatını giderek artan başarı oranları ile gerçekleştirmişlerdir (7–9). Billroth, yaptığı tiroidektomilerde mortalite nedenlerini sıklıkla tetani olarak göstermiştir. Eiselberg, bu komplikasyonun paratiroidlerin çıkarılmasına bağlı olduğunu ve William Halsted, Billroth'un fazla kanlı ortamda ve hızlı çalıştığını, dolayısı ile paratiroidleri koruyamadığını ileri sürmüştür (3,7,9).

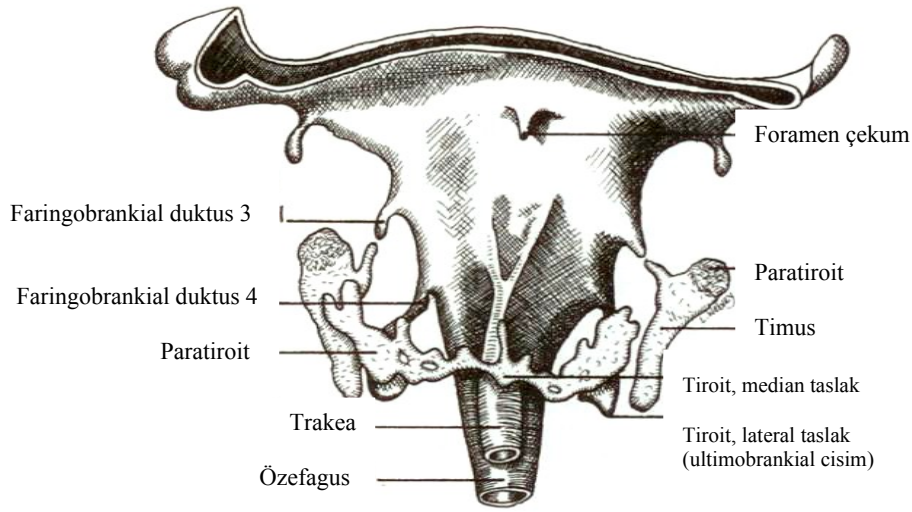
Theodor Kocher 1883 yılında yayınladığı 101 vakasından 18'ine total tiroidektomi yapmıştır. Total tiroidektomiden sonra miksödem geliştiğini göstermiş ve bunu 'cachexia strumipriva' olarak adlandırmıştır. Ancak bunun nedenini ameliyat sırasındaki trakeal travma sonucu ortaya çıkan kronik solunum sıkıntısı olarak tanımlamıştır. Miksödem total tiroidektomi sonrasında tiroit fonksiyonlarının ortadan kalkmasına bağlı olduğunu ilk vurgulayan Felix Semon'dur (7–9). Kocher, tiroidin patofizyolojisine ve cerrahisine olan katkıları nedeni ile 1909 yılında Nobel tıp ödülünü kazanmıştır (3–9).

George Murray'ın 1891 yılında koyun tiroidinden hazırlanan ekstreleri kullanmasından yaklaşık 30 yıl sonra Kendall tiroksini izole etmiştir. Berger'in 1930 yılında tiroksini sentezlemesi ve tiroksinin tedaviye girmesi ile total tiroidektomiye bağlı hipotiroidizm büyük ölçüde sorun olmaktan çıkmıştır (9–12).

Embriyoloji

Tiroit bezinin embriyolojik gelişimi median ve lateral olmak üzere iki taslak şeklinde incelenebilir (13). Median taslak fetal hayatın onyedinci günü civarında, farinks tabanında kalple yakın komşuluk gösteren bir endodermal hücre grubu olarak belirir. Dilin foramen çekumunda, dile bir duktus ile bağlı görünümde iki loblu veziküler bir yapı halindedir. Fetal hayatın beşinci ve yedinci haftaları arasında, komşuluk yaptığı kalp ve büyük damarların kaudal yönde hareketiyle birlikte

tiroidin median taslağı da bu yönde hareket ederek yedinci haftada lateral taslakların düzeyine inmiş olur (14–16). Median taslak follikül hücrelerinin kökenini oluşturur. Kolloid içeren ilk folliküllerin görünür hale geldiği 3. ayın sonunda fonksiyon görmeye başlar (13). Lateral taslak ise ultimobrankial cisim de denilen beşinci brankial yarıktan köken alır. Ultimobrankial cisim önceleri farinksle bağlantılı iken sonraları bu bağıntıyı kaybederek median taslak ile birleşir. Ultimobrankial hücrelerden türeyen parafolliküler veya C hücrelerinden kalsitonin salgılanır (13).



Şekil 1: Tiroit bezi embriyolojisi

Anatomi

Tiroit bezi, boynun ön tarafında C5-T1 omurları arasında yerleşmiş kırmızı kahverengi renkte, damardan zengin bir organdır. Endokrin bezlerden en büyüğü olan tiroit bezinin ağırlığı şahıslar arasında değişmekle birlikte, yaklaşık 25–30 gr. kadardır. Kadınlarda biraz daha büyük ve ağırdır. Menstruasyon ve gebelik sırasında da biraz daha büyür. Tiroit bezi sağ ve sol olmak üzere iki lob ve bunları ortada birbirine bağlayan dar istmustan oluşur. Lobları koni şeklindedir. Tepe kısmı yukarı ve dış tarafa doğru yönelmiş olup tiroit kartilajının orta ve alt 1/3'ünün birleşim yeri hizasında bulunur. Aşağıda olan tabanı 5. veya 6. trakea halkası veya T1. omur hizasında yer alır. Her bir lob yaklaşık 5 cm uzunluğundadır. Eni en geniş yerinde yaklaşık 3 cm ve kalınlığı da 2 cm kadardır. Konveks olan

dış yüzünü deri, boynun yüzeysel ve derin fasyaları, kısmen de boyun kasları örter. Tiroit bezini dıştan, boynun derin fasyasının bir devamı olan pretrakeal fasya sarar. Yan lobların iç yüzleri trakea, tiroit kartilajının arka bölümü, krikoit kartilajın yan kısmı, özefagus (özellikle sol tarafta), süperior ve inferior tiroidal arterler ve süperior laringeal sinir ile komşuluk yapar. İnce olan ön kenarı, yukarıdan aşağıya ve biraz da dıştan içe doğru uzanarak, alt ucunda boynun orta hattına yaklaşır. Buna karşılık arka kenarı kalındır. Burası damar sinir paketi ve paratiroit bezlerle komşuluk yapar (17).

İkinci ve üçüncü trakea halkaları hizasında bulunan istmus, yaklaşık 1.5 cm kalınlığındadır ve lobların alt 1/3'ünü orta hatta birleştirir. İstmusun yeri ve hacmi, bir hayli varyasyon gösterir. Boynun orta hattında sadece deri ve fasya ile örtülüdür. Sadece yan taraflardan bir miktar sternotiroit kas tarafından örtülmüştür ve önünden de anterior juguler ven geçer. Her iki tarafın süperior tiroidal arterini birbirine bağlayan anastomotik bir dal, üst kenarı boyunca uzanır. Alt kenarında da inferior tiroidal ven bulunur. Bazen istmus bulunmaz. Sıklıkla istmusun üst kenarından veya buraya komşu lobların iç kenarından (genellikle sol taraftan) piramidal lob denilen üçüncü bir lob yukarı doğru, hyoid kemiğe kadar uzanır. Bazen piramidal lob esas bezden ayrı bir bölüm olarak veya birkaç bölüme ayrılmış küçük kümeler şeklinde bulunur. Böyle bezlere aksesuar tiroit bezler denir (17).

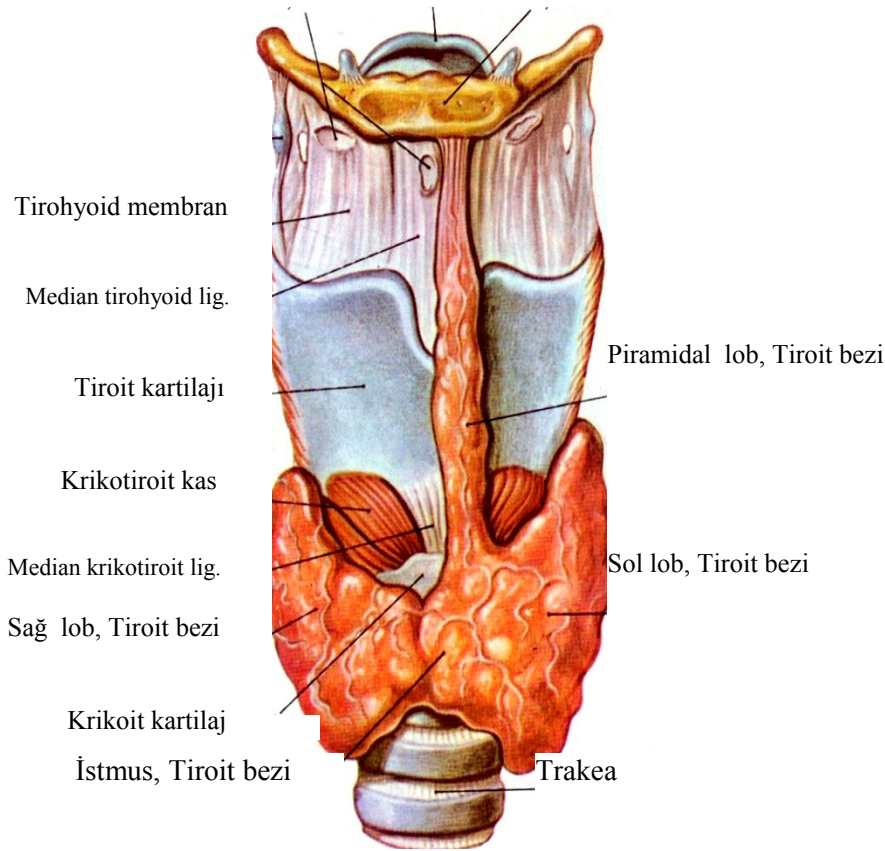
Tiroit bezi yutma ve konuşma sırasında biraz yukarı ve aşağı yönde hareket eder. Bazen fibröz veya musküler bir bant, hyoid kemiğin gövdesini istmusa veya bulunduğu zaman piramidal lobun tepesine bağlar (17).

Tiroit bezinin biri içte biri dışta olmak üzere iki adet kapsülü vardır. İçteki fibröz kapsüldür. İnce bağ dokusu yapısında olan bu kapsül, bez dokusuna sıkıca yapışıktır ve bez dokusunu, içerisine bölmeler göndererek, küçük lobçuklara (lobuli) ayırır. Lobçuklar stroma içine gömülü folliküllerden oluşur. Dıştaki kapsül ise boynun derin fasyasının bir devamıdır. Pretrakeal fasya denen bu kapsül içteki esas kapsüle gevşek olarak bağlanır. Bu nedenle bezden kolayca sıyrılabilir. İki kapsül arasında paratiroit bezleri, inferior tiroidal arter ve rekürren laringeal sinir bulunur.

Tiroit bezi inferior ve süperior tiroidal arterler tarafından beslenir. Bu arterler beze oranla kalın arterlerdir ve kendi aralarında bol miktarda anastomoz yaparlar. %10 oranında bulunan a. thyroidea ima, trakeanın ön yüzünde yukarı çıkarak bezi besler. Bezin venöz drenajı süperior, media ve inferior tiroidal venler tarafından yapılmaktadır (17).

Lenf damarları lobçuklar arasındaki bağ dokusunda ve sıklıkla da arterlerin etrafında uzanırlar. Bunların bez kapsülünde bulunan lenfatik ağ ile bağlantısı vardır. Bu damarlar prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına açılabilirler gibi derin servikal lenf nodlarına da açılabilirler. Bir kısım lenf damarları da doğrudan duktus torasikusa açılırlar.

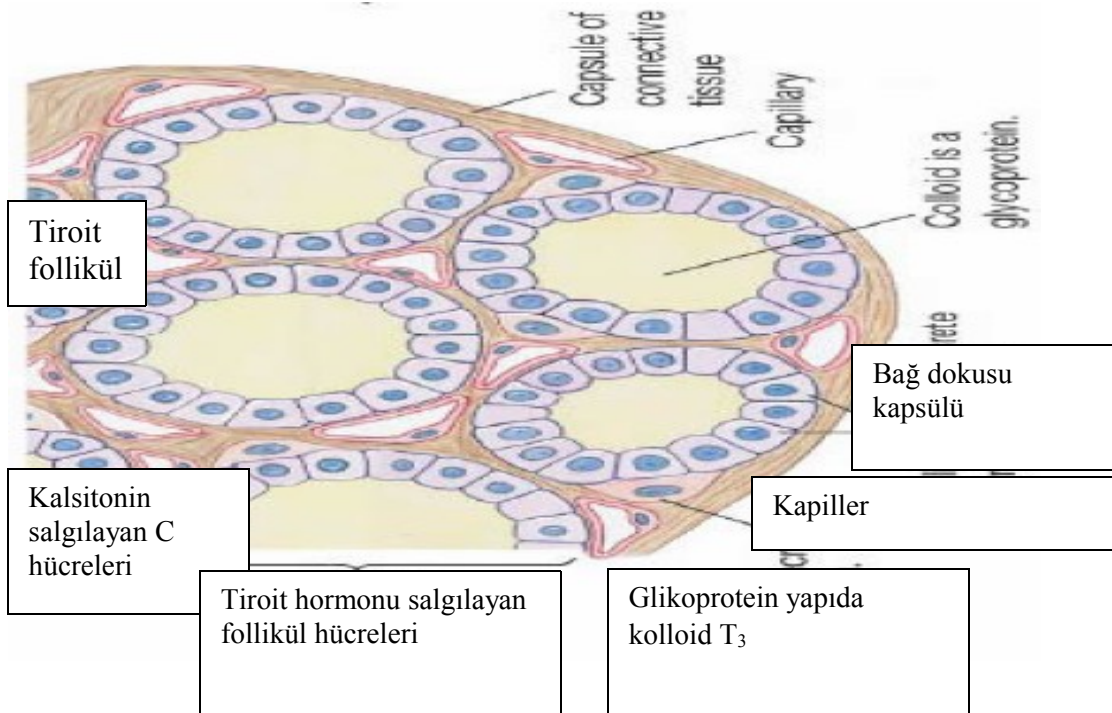
Süperior, medial ve inferior servikal gangliyonlardan sempatik lifler gelir. Bu lifler beze nervus vagusun dalları içinde ulaşır. Sempatik sistem damarları daraltarak, dolaylı bir şekilde beze etki yapar (17).



Şekil 2: Tiroit bezi anatomisi

Histoloji

Tiroidi çevreleyen fibröz bir kapsül vardır. Bu kapsülden bez içine doğru septalar uzanarak bez içinde loblara ayrılmayı sağlar ancak bunlar psödolobülasyon şeklindedir. Bu alanlar folliküllerden oluşur ve her bir lobülde 2–40 follikül, bir arter ve ven vardır. Stromada kan damarlarında ve folliküler hücrelerde sonlanan sempatik ve parasempatik sinir lifleri vardır. Stromada ayrıca zengin lenfatik ağ bulunmaktadır. Tiroidin temel yapısını oluşturan follikül, içi kolloid ile dolu bir lümeni çevreleyen tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur (Şekil 3). Follikül hücresine tiroisit denir. Follikül yapısında bulunan parafolliküler hücrelerin folliküler lümenle ilişkileri yoktur. Follikül hücreleri tiroit stimulan hormonun etkisi altındadırlar ve tiroit hormonlarının yapımından, parafolliküler hücreler ise kalsitonin hormonunun yapım ve salınımından sorumludurlar (18,19).

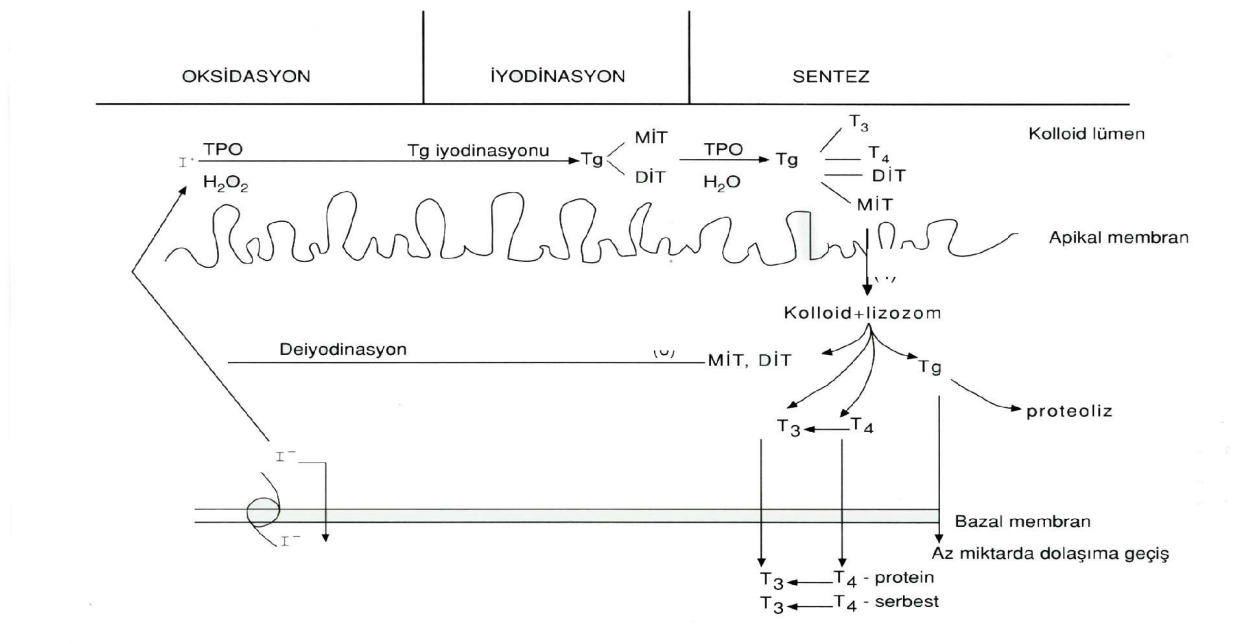


Şekil 3: Tiroit bezinin follikül yapısı

Fizyoloji

Tiroit, T_3 ve T_4 sentezleyen folliküler hücreler ve kalsitonin sentezleyen parafolliküler hücrelerden oluşur. Folliküler hücrelerin polaritesi kolloid lümenine doğru iken, parafolliküler hücreler bazal membran ile temas halindedir ve lümenle ilişkileri yoktur (20).

Tiroit hormonunun yapımı için gerekli madde iyottur. Günlük iyot gereksinimi 100-200 μg arasında değişir. İyot azlığında nodüler guatr, hipotiroidizm ve folliküler tiroit karsinomu ortaya çıkabilir. İyot fazlalığında otoimmün tiroit hastalıkları (Graves ve Hashimoto) ve papiller tiroit karsinomu gelişebilir. İnorganik iyot (iyodür) gastrointestinal sistemden hızlıca absorbe edilerek tiroitten gelen iyodürle beraber, ekstrasellüler iyodür havuzuna girer. Bazal membrandan aktif transportla tiroositlere geçen iyodür, apikal membranda tiroit peroksidaz enzimi (TPO) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) aracılığı ile organik iyot haline geçerek tiroglobulinlere bağlanır. Böylece monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin (DİT) oluşur. İki DİT birleşerek T_4 , bir DİT ve bir MİT birleşerek T_3 ortaya çıkar (20). Bu reaksiyon da TPO ve H_2O_2 tarafından başlatılır. Tiroglobuline bağlı bu hormonlar ve iyodotirozinler follikül lümeninde, kolloid içinde depo edilir (Şekil 4).



Şekil 4: Tiroit hormon sentezindeki aşamalar (MİT: Monoiyodotirozin, DİT: Diiyodotirozin, H_2O_2 : Hidrojen peroksidaz, TPO: Tiroit peroksidaz, Tg: Tiroglobulin)

Periferde hormon gereksinimi olduğunda, tiroglobulin-hormon kompleksi kolloid damlaları ile beraber endositoz yoluyla alınır ve lizozomlara gelir. Lizozomal hidroliz ile Tg, T₃ ve T₄'den ayrılır. Ayrılan T₃ ve T₄ bazal membran yoluyla dolaşıma katılır. Tiroglobulinden ayrılan iyodotirozinler deiyoidine olarak hormon yapımı için tekrar döngüye girerler. Dolaşımdaki tiroit hormonları tiroksin bağlayan globulin (TBG), tiroksin bağlayan prealbumin ve albumine bağlanarak taşınır. TBG dolaşımdaki tiroit hormonlarının yaklaşık %75'ini taşır. Az miktarda T₄ ve T₃ hormonları serbest halde (sT₃ ve sT₄) dolaşır (20). Proteine bağlı hormonlar gerektiğinde serbest hale geçer ve dokuların hormon gereksinimi karşılanır. Metabolik aktiviteden serbest T₃ sorumludur. Periferdeki T₃'ün çoğu T₄'den deiyodinasyon yoluyla oluşur. T₄'ün dış halkasındaki iyodin atomu tip I deiyodinaz (Tip I-D), iç halkasındaki iyodin atomu tip III deiyodinaz (Tip III-D) tarafından çıkarılarak, T₃ ve rT₃'e dönüşüm sağlanır. Tip I-D enzimi en çok plazma ve karaciğerde, Tip II deiyodinaz enzimi (Tip II-D) ise hipofiz, beyin ve kahverengi yağ dokusunda, Tip III-D enzimi beyin, karaciğer, plasenta ve deride yoğundur (21–23). T₄→T₃ dönüşümü tiroit dışı hastalıklarda ve bazı ilaçların etkisi ile inhibe olabilir. T₄'ün yarı ömrü ortalama 7 gün, T₃'ün ise 1–3 gündür (24).

Tiroit hormonları periferde birçok metabolik olayda rol oynayarak büyüme ve gelişmeyi sağlar. Bunu başarabilmek için T₃ önce hedef organ nükleusunda bulunan tiroit hormon reseptörlerine (TR) bağlanır. T₃-TR kompleksi de ilgili genin düzenleyici bölgesindeki tiroit hormon reseptör yanıt elemanlarına bağlanarak geni aktive eder. Tiroit hormonlarının miktarı tiroit hormon reseptörlerinin ekspresyonunu belirler. Örneğin serum tiroit hormon düzeyi azalırken, tiroit hormon reseptörlerinin sayısı artar (23–29).

Tiroit hormonlarının yapım ve salınması hipotalamus-hipofiz-tiroit eksenindeki etkileşimlerle belirlenir. Anterior hipofizden salınan TSH; α ve β polipeptid zincirlerine oligosakkarit moleküllerinin eklenmesiyle oluşan hormon olup, tiroit aktivitesinde primer rol oynar. TSH, tiroit membranındaki G proteinleri ile ilişkide olan TSH reseptörlerine bağlanarak, sinyal aktarım sistemlerini harekete geçirir. G proteini tarafından aktive olan adenilat siklaz, cAMP yapımını artırır. cAMP ise, protein kinaz A sistemini harekete geçirerek ilgili gende transkripsiyonu başlatır. TSH reseptörünün 1, 2 ve 3.

intrasitoplazmik halkaları cAMP yapımından sorumlu kısımlardır. TSH reseptörlerindeki mutasyonlar bazı tiroit hastalıklarının ortaya çıkmasına neden olabilir (23–29).

TSH'nin yapımı ve salınması; hem hipotalamustan salgılanan tiotropin salgılatıcı hormonun (TRH), hem de periferde dolaşan tiroit hormonlarının etkisi altındadır. TRH, tirotroplardaki TRH reseptörlerini aktive ederek TSH yapımını başlatırken, kendi salınımı da tiroit hormonlarının negatif geri bildiriminin kontrolündedir. Tirotroplardaki T_3 (%50'si sirkülasyondan, %50'si lokal $T_4 \rightarrow T_3$ dönüşümden) TSH yapımını direk olarak inhibe ederken, tirotroplardaki TRH reseptör sayısını azaltarak bu inhibisyona katkıda bulunur. Ayrıca T_3 , tiotrop membranında bulunan ve TRH'yı parçalayan piroglutamil-aminopeptidaz aktivitesini de arttırarak TRH'nin TSH üzerindeki uyarıcı etkisini önler (23, 29–31).

Hipotalamus–hipofiz–tiroit eksenini dışındaki değişkenler de tiroit hormonlarının düzenlenmesini etkiler. Gebelikte ve mol hidatiformda olduğu gibi insan koryonik gonadotropin hormonu (hCG) tiroit hormon yapımını uyarabilir. Glikokortikoidler TSH'yı baskılayarak tiroit hormon yapımını azaltabilir. Katekolaminler tiroit hormonlarının salınması üzerine direk uyarıcı etkiye sahiptirler. Ayrıca tiroitte adrenerjik innervasyon olduğundan sempatik aktivite ile hormon yapımı arttırılmaktadır. Yine tiroit hormonları, dokuların katekolaminlere olan yanıtını arttırır (23).

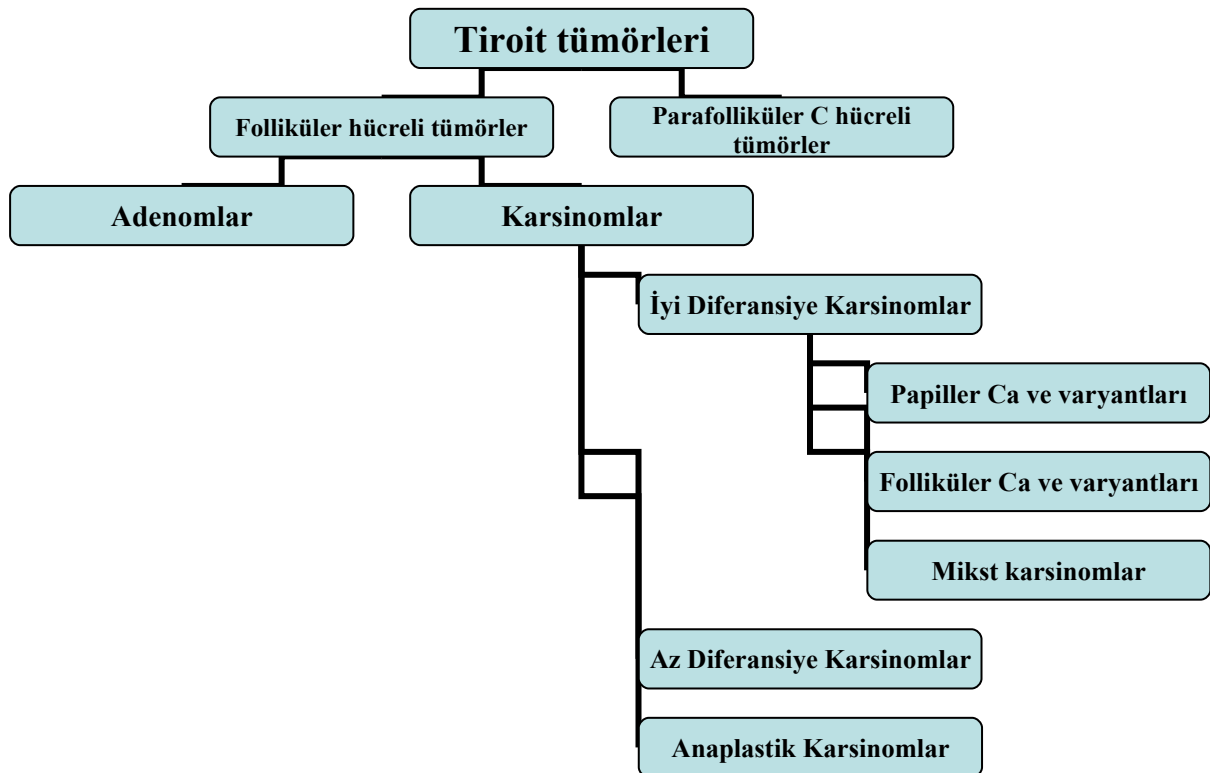
Tiroit hormon düzenlenmesinde rol oynayan diğer faktörler tiroit dışı hastalıklar, açlık, çevre ısı değişimleri, yaş, yükseklik, egzersiz, farmakolojik ajanlardır (perklorat, perteknetat, tiyosiyanat, tiyonamid, anti-aritmik ilaç–amiodoron, antiepileptik ve antitüberküloz ilaç–rifampisin). Tiroit dışı hastalıklardan bazılarında, tiroit hormon yapımı azalmasına rağmen, TSH yükselmesi gözlenmez. Buna ötiroid hasta sendromu denir. Yine birçok patolojik durumda ortaya çıkan sitokinler, tiroit fonksiyonlarında kısmi inhibisyona (düşük T_3 sendromu) neden olabilir (23,32–34). Ayrıca tiroit bezinde bulunan otheregölasyon mekanizması sonucunda, iyot azlığında folliküler hücrelerin iyot tutulumunda artma, fazlalığında ise azalma olur. Belirgin iyot fazlalığı, önce iyot organifikasyonunda düşüşe, daha sonra yüksekliğe neden olur. İlkine Wolff-Chaikoff etki, ikincisine Wolf-Chaikoff

etkiden kaçış ya da tiroidin adaptasyonu denir. Ancak yapılan çalışmalarda otoregülasyondan TSH'nın da sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (23).

B) İyi Diferansiye Tiroit Karsinomları

Epidemiyoloji

Klinik tanı konmuş tiroit kanseri, malign neoplazmların %1'ini oluşturan nadir bir tümördür. Ancak endokrin sistemin en sık malignitesi olup diğer tüm endokrin tümörlerden daha fazla ölüme neden olur (1). Tiroit tümörlerinin alt tipleri Şekil 5'te gösterilmektedir.



Şekil 5: Tiroit tümörlerinin şematik gösterimi

Tiroit kanserlerinin en sık görülenleri folliküler hücre kökenli olanlarıdır. En sık görüleni %80 oranla papiller tiroit kanserlerdir (PTK). Bunu takiben %15 sıklıkta folliküler kanserler görülür.

Anaplastik kanserler veya kötü diferansiye tiroit kanserleri nadirdir ve yaklaşık %2 sıklıkta görülürler. Tiroit parafoliküler C hücrelerden köken alan medüller kanserlerin sıklığı %3 kadardır. Son yıllarda tiroit kanserlerinin moleküler temellerini anlamak açısından önemli aşamalar kaydedilmiştir (35-37).

İnsidansı kadın cinsiyette daha fazladır ve çoğu ülkede erkek:kadın oranı 1:1.5–3’tür (35–45). Tiroit karsinomunun insidansı bir milyon kişilik popülasyonda 25–40 vakadır (38). Çoğu ülkede tiroit kanserinin insidansı erkeklerde 0.9–2.6, kadınlarda ise 2.0–5.9 arasında değişmektedir (35,43). Ancak okült tiroit kanseri kadınlarda daha sık değildir. Otopsi serilerinde erkeklerde %7.5, kadınlarda %5.1’dir (%0.9 ile %13 arasında değişen oranlar verilmektedir) (35,38,39). Amerika Birleşik Devletlerinde senede 11.000’den fazla hasta tiroit karsinomu nedeniyle tedavi görmektedir.

İnsidansda, erkek: kadın oranında ve histolojik alt tiplerde aynı ülkede bile bölgeye, etnik popülasyona ve yaş gruplarına göre farklılıklar saptanmaktadır. Bu farklılıklar genetik, çevresel (diyet alışkanlıkları) ve kısmen de tıptaki farklı standartlara bağlı olabilir. Epidemiyolojik veriler iyot eksikliği bulunmayan (ABD, Japonya) ve bulunan bölgelerde (Almanya, Orta Asya), bir farklılık göstermemektedir (35).

Her ne kadar ülkemizde kanser olguları sağlıklı olarak bildirilmese de, Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı tarafından yayınlanan 1993–94 kanser verilerine göre Türkiye’de tiroit kanserleri insidansı 0.3/100.000 olarak belirtilmektedir (40). 2002’de yayımlanan verilerde ise kadınlarda görülen ilk 10 kanser içinde yer alan tiroit karsinomu insidansı kadınlarda 4,22/100.000 olarak hesaplanmıştır. 2003 yılında ise bu oran 5,64/100.000’e çıkmıştır. Aynı verilerde Samsun ili için bu oranın 6,3/100.000 oranı ile kadınlardaki en sık 5. kanser olması dikkat çekicidir (41).

Bu tümörler çocuklarda nadir olup orta yaşla beraber sıklığı artmaktadır (38). Tiroit kanseri normal yaşam beklentisi ile seyirli bir hastalık olup, başka nedenlerle ölen insanların %13’ünde mikroskopik olarak bulunmuştur (35,42). Tiroit karsinomunun ABD’de mortalitesi bir milyonda altıdır ve bu ülkede yılda 1050 kişi bu hastalıktan hayatını kaybetmektedir (38). Çoğu ülkede tiroit kanserine bağlı mortalite, kadınlarda erkeklerin 1.5–2 katıdır. 1990–1994 yılları arasında 27 ülkede,

tüm histolojik tiroit kanseri tipleri için mortalite hızı erkeklerde 0.4/yıl, kadınlarda ise 0.6/yıl'dır (35,45).

Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Epidemiyolojik çalışmalar tiroit kanseri için temel risk faktörlerini aşağıdaki şekilde göstermiştir.

- Radyasyona maruz kalma
- Aile hikayesi
- Önceki tiroit hastalığı
- Hormonal ve reproduktif faktörler
- Vücut kitlesi
- Diyetteki iyot miktarı
- Diğer diyet ve çevre faktörleri

Tiroit kanseri gelişiminde açıkça gösterilmiş tek etyolojik faktör çocuklukta eksternal radyasyona maruz kalmaktır. Çünkü aktif replikasyon nedeniyle tiroit bezi çocuklukta radyasyona çok hassastır. Radyasyona maruz kalan tiroit bezi radyokarsinogenez için uygun bir modeldir (35). Radyasyon, kromozomal kırılmalara, genetik yeniden düzenlenmelere ve tümör supresör genlerin kaybına neden olmaktadır (46). Bazı deneysel çalışmalarda ışınlanan farede TSH stimülasyonunun tiroit tümörü riskini arttırdığı, hipofizektomi ile riskin azaldığı gösterilmiştir (35,47). Tiroit kanseri riski 1.000.000 kişide bir yılda 1 rad dozunda (0.01 Gy) yaklaşık olarak 1.5-2 vakadır (35,48).

Tiroit nodülü ve özellikle de papiller tip tiroit kanserinde bazı ailesel sendromlarda yüksek prevelansının olduğu gösterilmiştir. Gardner sendromu veya familyal adenomatöz polipozis kolide, papiller tiroit kanseri riskinin genel popülasyona oranla 10 kat arttığı görülmüştür (35,47-49). Bu sendromlara bağlı kanserler 35 yaş altındaki kadınlarda sıktır. Geniş tiroit kanseri hasta serilerinde polipozis kolinin ortaya çıkması nadirdir. Tiroit kanserli hastaların yaklaşık %3'ünde aile hikayesi

mevcuttur. Genellikle ailenin iki üyesi etkilenirken üçüncüsü nadiren etkilenir. Diğer aile bireylerinde de benign tiroit hastalıklarına rastlanır (35,47,50). Bu bulgular genin inkomplet otozomal dominant biçimde aktarıldığını düşündürmektedir (47).

Hormonal veya reproduktif faktörlerin, kadınların tiroit kanseri riskinde rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak bu reproduktif değişkenler yalnızca birkaç epidemiyolojik çalışmada risk faktörü olarak incelenmesi nedeniyle tiroit kanserinin kadınlarda yüksek riskinin nedeni halen şüphelidir (35,51). Bunun nedeni menarşla bir ilişki bulunamaması ve gebelik sayısı ile tiroit kanseri insidansındaki artışın gebelikte artan TSH düzeylerinin hücrel proliferasyonu artırıcı etkisine bağlı olmasıdır. Oral kontraseptifler bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir. Meme kanseri ile tiroit hastalıkları arasında tam olarak ortaya konmuş bir ilişki de bulunmamaktadır. Çeşitli olgu kontrol çalışmalarında vücut ağırlığı ve hızlı kilo almanın tiroit kanseri riskini arttırdığı gösterilmekle birlikte bu ilişkinin mekanizması halen bilinmemektedir (35,52–54).

Tiroit kanserinin iyot eksikliği olan bölgelerde daha çok ortaya çıktığı düşünülmektedir. Fakat bu hipotezin doğrulanması gerekmektedir. İyot eksikliği bulunan coğrafi bölgelerde folliküler ve anaplastik alt tiplere daha sık rastlanmaktadır. İyodun yeterli olduğu bölgelerde papiller kanser daha yüksek oranda izlenmektedir. İyot dışı diyet faktörlerinin tiroit kanserine bilinen bir etkisi bilinmemektedir. Hawai ve İzlanda gibi guatrın endemik olmadığı, iyot alımının yüksek olduğu bölgelerde tiroit kanserinin yüksek prevalansı iyot alımının artmış olmasına veya bu bölgelerdeki volkanların varlığına bağlanmaktadır (35). Siyanojenler veya tütün kullanımının da tiroit kanseri riski ile ilişkisi olmadığı bildirilmektedir (35,55).

Genetik Faktörler

Son yirmi yılda kanserlerin genetik temelleri hakkında sürekli yeni bilgiler keşfedilmektedir. Çoğu tümör tipinin oldukça karakteristik genetik defektlerinin bulunması tanı veya prognozda genetik bilginin kullanılmasını sağlamaktadır (35,37,56). İnsan tiroit karsinomu patogenezinde birçok genetik anormallik ortaya konulmaktadır. Büyüme faktörleri hedef hücre membranında yer alan ve çoğu

tirozin kinaz reseptör ailesi üyesi olan reseptörleri etkilemektedirler. Bu reseptörleri kodlayan genler karsinogenezden sorumlu tutulmaktadır. Bu genlerde meydana gelen herhangi bir anormallik, reseptörün büyüme faktörüne duyarlılığını artırmakta ve hücre içi sinyal iletimini aktive etmektedir (46).

Tirositlerin yaşam döngüsü birçok hücrede de olduğu gibi hücre bölünmesi, farklılaşması ve hücre ölümü (apoptozis) şeklinde 3 aşamadan oluşmaktadır. Bu döngü vücutta bazı proteinler tarafından yönlendirilirler. Bu proteinleri kodlayan genlere protoonkogenler, tümör supresör genler ve mutator genler adı verilir (46). Protoonkogenler hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını denetleyen fizyolojik regülatörlerdir. Protoonkogenler nokta mutasyonu ile onkogen haline gelebilirler (sinyal transdüksiyon sisteminde oluşan mutasyonlar bu protoonkogenleri onkogene dönüştürür). Onkogenler anormal ve kontrol edilemeyen hücre çoğalmasına yol açarlar. Tümör supresör genler ise normalde hücre bölünmesini önleyen ve hücrenin apoptozise gitmesini sağlayan proteinleri kodlarlar. Bu genlerde oluşan nokta mutasyonlar sonucu genin proteinleri düzenleyici fonksiyonları bozulur. Mutasyon oluşan hücreler kontrolsüz bölünebilir ve programlı hücre ölümünden (apoptozis) korunabilirler. Mutator genler ise bölünme sırasında oluşan mutasyonları düzeltirler. Her hücrede bölünme sırasında yaklaşık 6000 spontan mutasyon olmaktadır. Bu mutasyonların %99'dan fazlası DNA onarım sisteminde bulunan bir grup mutator genin eksprese ettiği proteinler tarafından hemen düzeltilir. Bu genlerdeki mutasyon sonucu ise hücrelerdeki mutasyon hızında artış meydana gelmektedir (35,56).

Sinyal Reseptör Proteinleri, tiroit hücresinde, sinyal aktarım sistemlerinin aktive olabilmesi için uyarıların, bazal membranda bulunan reseptörlere bağlanması gerekmektedir. Tiroit gelişimi ve büyümesi öncelikle TSH ile diğer growth faktör ve sitokinlerin etkisiyle olmaktadır. Tiroit onkogenezinde rol oynayan en önemli reseptörler, TSH ve Tirozin kinaz reseptörleridir. Tiroit karsinomu patogenezinde yer alan radyasyon, kromozomal kırılmalara, genetik yeniden düzenlenmelere ve tümör supresör genlerin kaybına neden olmaktadır (46). Son yıllarda tiroit kanserlerinin moleküler temellerini anlamak açısından önemli aşamalar kaydedilmiştir.

Papiller karsinom

Papiller kanserlerde sıklıkla MAPK (mitogen-activated protein kinase) yolağında yer alan proteinleri kodlayan genlerde mutasyonlar görülmektedir. Büyüme faktörleri, sitokinler ve hormonlar tarafından uyarılan bu yolak hücre büyümesi, diferansiyasyonu ve yaşamasını düzenlemektedir. BRAF, RAS veya RET'de ortaya çıkan aktive edici mutasyonlar papiller kanserlerinin yaklaşık %70'inde bulunmaktadır. Mutasyonlar sonucu MAPK yolağı benzer şekilde aktive olsa da her mutasyonun farklı bir fenotip ve biyolojik davranışta papiller kanser geliştirme özelliği vardır (37).

BRAF genindeki mutasyon sık görülür ve PTK olgularının %45'inde tespit edilir. BRAF V600E mutasyonları klasik tip ve "tall cell" tip PTK'lerinde daha siktir, folliküler tip tümörlerde ise nadiren görülür. BRAF mutasyonları tiroit dışı yayılım, tanı sırasında ileri evre, tümör rekürrensi ile lenf nodu ve uzak metastaz yapma gibi tümörün agresif olma özellikleri ile ilişkilidir. Ayrıca bu mutasyonlar tümörün radyoaktif iyotu yakalama kapasitesini azaltmaktadır (37).

RET/PTC yeniden düzenlenmesi PTK'da sık görülen başka bir genetik değişikliktir. En sık görülen iki tipi RET/PTC1 ve RET/PTC3'dür (46,37). Chernobyl sonrası görülen PTK'larda, RET onkogeni yüksek oranda saptanmış (yaklaşık %60) olup RET/PTC4 olarak isimlendirilmektedir (56). RET/PTC erişkin PTK'ların yaklaşık %20'sinde bulunmaktadır. Radyasyona maruz kalan bireylerde (%50-80) ve çocukluk ya da genç erişkin dönemdeki hastalarda (%40-70) görülme sıklığı yüksektir (37). RET/PTC yeniden düzenlenmeleri aspirasyon biyopsisi materyallerinde de gösterilebilmekte ve tanıda yardımcı olabilmektedir. RET/PTC yeniden düzenlenmeleri olan PTK'lar tipik olarak daha genç yaşta görülmekte, daha fazla lenf nodu metastazı oranına sahip olmakta, klasik histolojik özellikler görülmekte ve tanıda daha düşük evrede bulunmaktadır. Çeşitli tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib) ile aktive RET kinazın inhibisyonu tedavi amaçlı denlenmektedir (37).

RAS genleri (HRAS, KRAS ve NRAS) hücre membran reseptörlerinden kalkan sinyallerin hücre içine iletilmesinde önemli rol oynayan ilişkili G-proteinlerini kodlarlar. RAS geninde ortaya çıkan nokta mutasyonlar sonucunda protein sürekli aktive hale gelir ve sürekli uyarı gönderir. RAS

genlerinde nokta mutasyonlar PTK'ların %10-20'sinde bulunmaktadır. RAS mutasyonu bulunan PTK'lar hemen daima folliküler alt tiptedir. Bu mutasyon papiller kanserlerde görülen tipik çekirdek özelliklerinin olmaması ile ilişkilidir, tümörler sıklıkla kapsüllüdür ve daha az lenf nodu metastazı gösterirler. RAS gen mutasyonları diğer malign ve benign tiroit neoplazilerinde ve diğer dokulardan köken alan tümörlerde de görülebilmektedir (37).

Foliküler adenom ve karsinom

Tiroit folliküler karsinomlarda en sık genetik değişiklikler RAS geninde nokta mutasyonlar ve PAX8–PPAR γ yeniden düzenlenmeleridir (37).

RAS mutasyonları klasik folliküler karsinomların %40–50'sinde ve folliküler adenomların %20–40'ında bulunur. RAS nokta mutasyonları folliküler adenomlarda da sıklıkla bulunması bazı folliküler karsinomların, folliküler adenomların malign transformasyonundan geliştiğini göstermektedir. Folliküler karsinomlarda RAS mutasyonlarının varlığı tümör dediferansiyasyonu ve daha kötü prognoz ile koreledir. RAS mutasyonları bulunan folliküler karsinomların özellikle kemik metastazları olmak üzere, metastatik davranış gösterdiği bildirilmektedir (37).

PAX8–PPAR γ yeniden düzenlenmesi bir translokasyonun sonucudur: t(2;3) (q13;p25). Bu translokasyon PAX8 geni ile PPAR γ geninin füzyonuna neden olur. PAX8–PPAR γ klasik folliküler karsinomların %35'inde görülür. PAX8–PPAR γ bulunduran tümörler daha genç yaşta görülür, daha küçük boyuttadır, solid büyüme şekli gösterir ve vasküler invazyon daha sıktır (37).

Histopatoloji ve Evreleme

Tiroit Karsinomları histolojik özelliklerine göre çeşitli alt tiplere ayrılmaktadır. Tiroit Karsinomunun histolojik sınıflaması 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tekrar düzenlenerek günümüzde kullanılan halini almıştır (Tablo 1) (57).

Tablo 1. Tiroit tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması (DSÖ 2004)

1) Tiroit karsinomları

- a. Papiller karsinom
- b. Folliküler karsinom
- c. Az diferansiye (insüler) karsinom
- d. Andiferansiye (anaplastik) karsinom
- e. Skuamöz hücreli karsinom
- f. Mukoepidermoid karsinom
- g. Eozinofiller içeren sklerozan mukoepidermoid karsinom
- h. Müsinöz karsinom
- i. Medüller karsinom
- j. Medüller-folliküler mikst tümör
- k. Fuziform hücreli tümör (timüs tipi diferansiye)
- l. Karsinom (timüs tipi diferansiye)

2) Tiroit Adenomu ve benzer Tümörler

- a. Folliküler adenom
- b. Hiyalinize trabeküler tümör

3) Diğer Tiroit Tümörleri

- a. Teratom
 - b. Primer lenfoma ve plazmasitom
 - c. Ektopik timoma
 - d. Anjiosarkom
 - e. Düz kas tümörleri
 - f. Periferik sinir kılıfı tümörleri
 - g. Paraganglioma
 - h. Soliter fibröz tümör
 - i. Folliküler dendritik hücreli tümör
 - j. Langerhans hücreli histiyositozis
 - k. Sekonder tümörler
-

2004'te yeniden düzenlenen sınıflamadaki en önemli değişiklik Hurtle hücreli karsinomun bu yeni sınıflamada yer almamasıdır. Bunun yerine papiller, folliküler, az diferansiye, anaplastik ve medüller karsinomların onkositik alt tiplerinden söz edilmektedir. Onkositik değişim mitokondriyal DNA mutasyonlarına bağlı olarak sitoplazmik mitokondri sayılarında aşırı artış sonucu meydana gelmektedir (57,58).

Saptanan tümörün boyut, lenf nodu tutulumu ve metastaz yapma özellikleri göz önüne alınarak yapılan ve birçok tümörün de evrelemesinde kullanılan sınıflama çeşidi ise TNM sınıflamasıdır (58).

TNM sınıflaması

- Primer tümör (T)
- T0: Saptanamayan primer tümör
- T1: Tümör ≤ 2 cm. Tiroit ile sınırlı.
- T2: Tümör 2 – 4 cm. Tiroit ile sınırlı.
- T3: Tümör >4 cm. Tiroit ile sınırlı veya peritiroit yumuşak doku invazyonu.
- T4a: Yumuşak doku, larinks, trakea, özofagus veya rekürren laringeal sinir invazyonu.
- T4b: Prevertebral fasya, karotis veya mediastinel damar invazyonu
- Bölgesel lenf nodu (N)
- N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
- N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var.
- N1a: Pretrakeal, paratrakeal ve prelaringeal/Delphian lenf nodları
- N1b: Unilateral veya bilateral servikal veya superior mediastinel lenf nodları
- Uzak metastaz (M)
- M0: Uzak metastaz yok.
- M1: Uzak metastaz var

Evrelendirme (Diferansiye tiroit karsinomları)

- < 45 yaş
- Evre 1: T ve N ne olursa olsun. Uzak metastaz yok.
- Evre 2: T ve N ne olursa olsun. Uzak metastaz var.
- > 45 yaş
- Evre 1: T1, N0, M0
- Evre 2: T2, N0, M0
- Evre 3: T3, N0, M0
- T1, N1a, M0
- T2, N1a, M0

- T3, N1a, M0
- Evre 4a: T4a, N0,M0
- T4a,N1a,M0
- T1, N1b, M0
- T2,N1b, M0
- T3, N1b, M0
- T4a, N1b, M0
- Evre 4b: T4b, M0
- Evre 4c: M1

İyi Diferansiye Tiroit Karsinomlarının Histopatolojik Özellikleri

A- Papiller tiroit karsinomu

Makroskopik olarak 1 cm.'den küçük tiroit kanserleri büyük oranda papiller tiptedir. Papiller tiroit karsinomlarının %10'undan azı tam bir kapsülle çevrili olup yaklaşık %10'unda kistik değişiklikler görülmektedir.

Mikroskopik olarak ise follikül hücreleri bir araya gelerek kümeler ve fibrovasküler stromalı papiller yapılar oluşturur. Papiller tümörlerde %50 oranında fibrozis görülmektedir. Papiller karsinomun güçlü bir göstergesi olan psammom cisimcikleri tipinde mikrokalsifikasyonlar %50 oranında bulunur. İntranükleer psödoinklüzyonlar ve vakualizasyonlar (berrak hücre) mevcuttur (58).

Papiller tiroit karsinomu alt tipleri

- Papiller mikrokarsinom
- Folliküler varyant
- Onkositik varyant
- Diffüz sklerozan varyant
- Berrak hücreli varyant

- Enkapsüle varyant
- Yüksek silindrik hücreli (Tall cell) varyant
- Prizmatik hücreli (Columnar cell) varyant
- Kribriform varyant
- Solid varyant

Papiller mikrokarsinom alt tipi erkeklerde daha sık görülmekte olup eskiden okült papiller karsinom denirdi. Tümör boyutu 1cm.'in altında olup nadiren lenf bezi metastazı yapmaktadır. Otopsi serilerinde erkeklerde %7.5, kadınlarda %5.1 oranında saptanmaktadır (%0.9 ile %13 arasında değişen oranlar verilmektedir) (35,38,39). Son dönemde 19 yaş altında ve metastazlı olgularda bu terminolojinin kullanılması, diğer durumlarda ise papiller mikrotümör tanımının daha doğru olacağı düşünülmektedir (58).

Papiller karsinom folliküler varyant nükleer özellikleri klasik papiller karsinoma benzeyen ancak büyük oranda folliküllerden oluşan tümörlerdir. Vasküler invazyon ve metastaz görülme oranı klasik tipe göre daha fazladır.

Papiller karsinom onkositik (oksifilik) varyant, follikülleri döşeyen onkositik hücrelerin nükleus özelliklerinin papiller karsinomla aynı olduğu durumlarda papiller karsinomun onkositik varyantı tanısına gidilmesi DSÖ 2004'te bildirilmiştir. Tümüyle veya %75 onkositik hücrelerden oluşmuş follikül hücresi kökenli maligniteler ise folliküler karsinomun onkositik varyantı olarak belirlenmiştir. Bu iki durum da daha önce Hurtle hücreli karsinom olarak tanımlanmaktaydı (57,58).

Papiller karsinom diffüz sklerozan varyant, bilateral diffüz yayılım, skleroz, çok sayıda psammom cisimcikleri, skuamöz metaplazi görülen, yaklaşık olguların %100'ünde lenf nodu metastazı izlenen alt tiptir. Genç yaşta daha sık görülür ve akciğer metastazı oranı klasik tipe göre çok daha sıktır.

Papiller karsinom tall cell varyant, nükleus özelliklerinin PTK yapısında olduğu, nekroz ve mitoz oranının daha fazla görüldüğü ve tümör hücrelerinin boylarının enlerinden 3 kat fazla olduğu alt tipidir. Daha çok ileri yaş erkeklerde görülür ve tiroit dışı yayılım daha fazladır (58).

B- Folliküler tiroit karsinomu

Tiroit karsinomlarının yaklaşık %15'ini oluşturur. Mikroskopik olarak follikül hücresi tipinde diferansiye olan, papiller karsinom tipinde nükleus yapısı içermeyen tümörlerdir. Kapsül ve vasküler invazyonlar ile karakterize olup bu şekilde folliküler adenomdan ayrılırlar. Klasik tipi 5. dekatta, onkositik varyantı ise ileri yaşlarda görülür. Son yıllarda görülme oranı azalmaktadır. Bunun en önemli nedeni papiller karsinomun folliküler varyantının daha iyi tanımlanması olabilir. Folliküler karsinomun onkositik (eskiden Hurtle hücreli karsinom olarak bilinen, en az %75 oranında onkositik özellik taşıyan varyant) ve berrak hücreli varyantları bulunmaktadır (58).

Folliküler karsinomun invazyon özelliklerine göre minimal invaziv ve geniş invaziv tipleri vardır. Minimal invaziv tip kapsüllü olup sadece minimal kapsül veya minimal kapsül ile damar invazyonu birlikteliği olan folliküler tümörlerdir. Geniş invaziv tipte ise kapsülsüz olup yaygın damar invazyonları bulunur. Az diferansiye tiroit karsinomları ile karışabilmektedirler (58).

Malignite potansiyeli belirsiz folliküler tümör, yeterli örnekleme yapıldığı halde vasküler invazyonu olmayıp, kapsül invazyonu kuşkulu olan folliküler tümörleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör tanımı ise folliküler ve papiller karsinomun histopatolojik özelliklerini birlikte içeren non-invaziv tümörler için kullanılır (58).

Prognostik Faktörler

Diferansiye tiroit kanserli hastalar tedaviye alınmışlarsa iyileşme şansları yüksek, izlemleri uzun süreli ve hastalığın seyri de son derece iyidir. Ancak bazı hastalar yüksek bir rekürrens riskine sahiptir ve hatta bu nedenle yaşam süresi kısıtlanabilir. İyi saptanmış prognostik faktörleri kullanarak

henüz tanı anında hastalığın nasıl seyredeceği öngörülebilir. Böylece en uygun tedavi başlanabilir ve en uygun izlem sürdürülebilir (59).

Prognostik faktörleri saptamada; epidemiyolojik, biyolojik, klinik ve patolojik bilgileri içeren ve son zamanlarda da DNA çalışmaları ve diferansiye tiroit kanserinin moleküler özellikleri üzerindeki araştırmalara dayanan birçok yayın yapılmıştır. Tek değişkenli analizler prognozla yakından ilgili birkaç prognostik faktörü öne çıkarmıştır, ancak her bir değişkenin birbirinden bağımsız olarak prognostik değerini saptamada çok değişkenli analizler yapmak şarttır. Şimdiye dek mevcut çalışmaların çoğunun birbiri ile çelişen sonuçlara varmış olması genellikle hasta seçim kriterlerinin veya prognostik faktörlerin farklı tanımlanmasından kaynaklanmıştır. Bu amaçla oluşturulan Prognostik Skorlama Sistemleri birbirinden bağımsız prognostik faktörlerin değerlendirilmesini kolaylaştırır ve benzer prognoza sahip hastaları saptamada kullanılır. Hasta doğru bir şekilde uygun bir prognostik gruba yerleştirildikten sonra en uygun tedavi planından yararlanacaktır.

İyi diferansiye tiroit kanserli hastaların sağkalımı ile ilgili prognostik faktörler; hastaya ait özellikler (yaş, cinsiyet, eşlik eden tiroit patolojisinin varlığı), histopatolojik faktörler (tümör tipi, evresi, diferansiyasyon derecesi), moleküler faktörler, tedavi ile ilgili faktörler (iyi bir cerrahi, başarılı ablasyon), tümör belirteçleri (Tiroglobulin düzeyi) olarak sayılabilir (59).

Hastaya Ait Prognostik Faktörler:

Yaş: Tanı anındaki yaş hem papiller hem folliküler tiroit kanserleri için şimdiye dek bilinen en önemli bağımsız prognostik faktördür. Yetişkinlerde tanı anındaki hasta yaşı arttıkça rekürrens ve ölüm riski de lineer olarak artar. Genellikle yaşlılar tanı anında daha lokal agresif tümörlere sahip olmaya eğilimli olup ilk tedavi sonrası rekürrens oranı daha fazla, rekürrenslerin arası daha kısadır ve ölüm daha erken gerçekleşir. Yine yaşlılarda tanı anında uzak metastazların insidensi daha yüksektir. Çocuk ve adolesanlar ise tanı anında sıklıkla metastatik hastalığa sahip olmalarına ve daha sık rekürrens

olasılığına rağmen düşük mortalite ile çok uzun süreli iyi bir prognoza sahiptir. Gençlerin daha iyi, yaşlıların ise daha kötü prognoza sahip oluş nedeni tam olarak bilinmemektedir (59).

Cinsiyet: Bir prognostik faktör olarak cinsiyet olgusu tartışmalı bir konudur. Erkek olmanın bağımsız bir kötü risk faktörü olduğunu bildiren yayınlar olduğu gibi aksi yönde bulgular da vardır. Kadınların tiroit kanserine yatkınlığı tüm dünya ülkeleri için geçerlidir. Bilinen bir başka gerçek de tiroit kanserine bağlı mortalite oranının erkeklerde kadınlardakinden daha yüksek olduğudur. Erkeklerde yaşla mortalite arasındaki ilişki daha lineerdir (59).

Eşlik eden tiroit patolojisi varlığı: Tiroit kanserinin doğal seyri üzerine tiroit otoimmün fenomenlerinin etkisi iyi anlaşılmamış bir durumdur. Graves hastalığı eşlik eden veya etmeyen diferansiye tiroit kanserli hastalarda klinik durum, tedaviye yanıt veya kanserle ilgili mortalite bakımından büyük farklar yoktur. Graves için karakteristik olan tiroidi stimüle eden antikörlerin (immunglobulinlerin) tiroit hücre yüzeyindeki TSH reseptörlerine bağlanarak, tıpkı TSH'nin bağlanmasıyla oluşan bir dizi mekanizmayı çalıştırıp hücre hiperfonksiyonu ve hiperplazisine yol açtığı bilinmektedir. İyi diferansiye tiroit kanseri hücreleri de TSH reseptörü taşıdığından benzer mekanizmayla tiroit neoplazilerini proliferasyona zorlayacağı teorik olarak düşünülmektedir. Ancak bu hipotez doğrulanamamaktadır. Çünkü tiroit stimüle eden immunglobulin pozitif olan Graveslilerle tiroit stimüle eden immunglobulin negatif olan Gravesliler arasına tiroit kanseri insidansı bakımından bir fark izlenmemektedir.

Hashimoto tiroiditindeki tiroit hücre proliferasyonu hücre yıkımına karşı onarıcı bir yanıttır ve muhtemelen artmış TSH'nin bir sonucudur. Uzamış TSH stimülasyonunun kanserden sorumlu olarak düşünülmüş olsa bile Hashimoto tiroiditinin tiroit kanseri riskini arttırmadığı bildirilmektedir (59).

Histopatolojik Faktörler:

Tümör tipi ve varyantı: Papiller tiroit kanseri iyot alımı yeterli ülkelerde en çok rastlanan kanser alt grubudur (%70). İyot yetmezliği olan bölgelerde papiller kanser oranı beklenenden daha düşük, folliküler ve anaplastik tipler daha yüksek orandadır. Genelde papiller tiroit kanseri, folliküler tiroit

kanserinkinden daha iyi prognozludur. Folliküler tiroit kanserinin kötü prognozu tümörün histolojisinden çok hastanın yaşlı olması ve tanı anında tümörün yaygınlığı ile ilgilidir. Ayrıca prognoz tümör tipinin varyantları arasında değişebilmektedir. Papiller tiroit kanserinde tall cell, kolumnar cell ve oksifilik varyantların kötü prognozlu, diffüz sklerozan varyantın ise orta düzeyde bir prognoza sahip olduğu bildirilmektedir (59).

Folliküler tiroit kanserinde ise vasküler invazyon prognozla yakından ilgili olup yaygın vasküler invazyonun bulunduğu geniş invaziv varyantın prognozu kötüdür. Ayrıca onkositik varyant ve kötü diferansiye insüler lezyonlar gibi diğer folliküler tiroit kanseri varyantları sıklıkla kötü prognozla birlikte (59).

Tümör diferansiyasyon derecesi: Papiller ve folliküler kanserin her ikisinde de hücrel diferansiyasyon derecesi oldukça önemli bir prognostik öneme sahiptir. Mayo Kliniği'nde tümör derecelendirilmesi (grade) Broder klasifikasyonuna göre nükleus ve sitoplazma görünümüne ve mitoz sayısına göre yapılmaktadır. Anormal nükleer DNA içeriğinin (anöploidi) insan tümörlerinin büyük bir çoğunluğunda (%75) bulunduğu saptanmış ve anöploidi varlığının kötü prognozu gösterdiği bildirilmektedir. Anöploidi hücrelerde belirgin bir atipi, kötü diferansiyasyon ve agresif biyolojik davranış özelliği ile birliktelik göstermektedir (59).

Tümör Evresi: Evrelendirme; tümör boyutları, primer tiroit tümörünün yaygınlığı ve lokal veya uzak metastazların varlığını dikkate alarak yapılmaktadır. Primer tümör ve metastazlarının tanı anındaki durumu prognozun nasıl etkileneceğini ve tedavinin ne yönde değiştirileceğini gösterir.

Tümör boyutu: Primer tümörün boyutu 1 cm'den küçük bir mikrokarsinomdan çok büyük çaplara kadar değişebilir. Mikrokarsinomlar hem yaşam süreleri hem de relapssız yaşam süreleri bakımından çok iyi prognoza sahiptir. Primer tümör boyutu arttıkça rekürrens ve mortalite riski de artar. Tümör boyutu çok değişkenli analizde önemli bir risk faktörüdür. Bu durum papiller kanserde folliküler kanserden daha önemlidir. Folliküler kanserde tümörün diferansiyasyon derecesi ve invazyonun büyüklüğü tümör boyutunun önüne geçmektedir (59).

Çok odaklılık (Multifokalite): Tümörün birden fazla sayıda oluşu papiller kanserde çok sık, folliküler kanserde daha nadir rastlanan bir durumdur. Odak sayısı oldukça değişkendir ve tiroit dokusunu inceleyen patoloğun aldığı kesit sayısına ve primer tümörün büyüklüğüne göre değişir. Multifokalite intratiroidal metastaz veya multipl primer tümör odakları şeklinde olabilir ve lenf nodu metastazına yatkınlık ile birliktedir. Ayrıca ilk tedaviden sonra rezidüel hastalık, bölgesel ve uzak metastaz gelişimi ve mortalite riski de yüksek olacaktır. Bir lobda multifokalite varlığı tümör büyüklüğünden bağımsız şekilde bilateral tutuluş riskini de arttırmaktadır. Bu bulgu, total tiroidektomili hastalarda rekürrens ve kansere özgü ölümlerin, parsiyel tiroidektomi operasyonu geçirmiş olanlara oranla daha az oluşunu da açıklamaktadır (59).

Tiroit dışına yayılım: Papiller ve folliküler tiroit kanserinde tiroit kapsülünü aşmış bir tümör kötü prognoza işaret eder. Bu durum papiller kanserde %5–10, folliküler kanserde %3–5 oranında saptanır ve hastanın daha yüksek bir lokal rekürrense, uzak metastaza ve tümörle ilgili ölüm oranına sahip olacağı anlamını taşımaktadır (59).

Lenf nodu metastazları: Lenf nodu metastazları farklı serilere göre değişmekle beraber, papiller kanserde %35–65, folliküler kanserde %15–20 arasında karşımıza çıkmaktadır. Çocuklarda daha yaygın olup papiller kanser tipinde %80'e çıkar. Bölgesel lenf nodu metastazlarının prognostik önemi yıllarca tartışılmıştır ve hala tartışmalı bir konudur. Bölgesel lenf nodu metastazlarının tümör rekürrensi ve kansere özgü mortalitenin daha yüksek oranlarına eşlik ettiğini savunan ve lenf nodu metastazlarının toplam yaşam süreleri dikkate alındığında önemli bir fark yaratmadığını öne süren otöler bulunmaktadır (59).

Uzak metastazlar: Tanı anında saptanan uzak metastazların varlığı hem papiller hem folliküler tiroit kanserinde en kötü prognozun işaretleri olarak değerlendirilmektedir. Uzak metastazlı hastalarda tümöre özgü mortalite 5 yılda %36–47, 15 yılda %70 kadardır. Uzak metastaz varlığında bazı özelliklerin bulunması (örneğin; genç olmak, iyi diferansiye tümöre sahip olmak, kemiğe göre akciğer metastazlarına sahip olmak, küçük boyutlu metastazları olmak ve I-131 tutmak gibi) durumunda

prognoz daha iyidir. Radyografide görülmeyip RAİ uptake'i gösteren genç hastalar mikronodüler metastazlı olgularda rölâtif iyi prognoza sahiptirler (59).

Moleküler Faktörler

Gen değışiklikleri veya onkogenlerin (kodlu proteinlerin) tiroit neoplazmlarının prognozları ile ilişkisi incelendiğinde kötü prognoz tiroide özgü diferansiyasyon genlerinin (TSH reseptör geni, Na/I simporter geni, Tg ve tiroperoksidaz geni) ekspresyonunun kaybolması ile ortaya çıktığını gösterilmiştir. Bu genler kötü diferansiye tümörlerde düşük ekspresyon gösterir, anaplastik tümörlerde ise hiç eksprese olmazlar (59).

Kötü prognozlu, kötü diferansiye tümörlerde ve anaplastik tümörlerde p53 tümör süpresör geninin somatik mutasyonlarına ve RAS geninde nokta mutasyonlara rastlanmıştır. Ayrıca BRAF genindeki nokta mutasyon sonucunda tümörün radyoaktif iyodu yakalama kapasitesi azalmaktadır (33,43). Aynı şekilde c-myc ekspresyonu daha agresif tiroit karsinomlarında görülmektedir (59)

Tedavi ile İlgili Faktörler:

Primer operasyonun boyutu: Tiroit kanserinin lokal rekürrensi veya uzak metastazların gelişmesi tanının geç konması veya tümörün biyolojik tavrının agresif oluşu ile açıklanır. Bir diğer sebep de ilk cerrahi rezeksiyonun uygun olmayışdır. Erken tanı ile birlikte radikal primer cerrahinin sonucu etkileyen kesin faktörlerdir. Total veya totale yakın tiroidektomi, cerrahi komplikasyon riskini önemli ölçüde artırmaksızın, daha az radikal cerrahiye oranla, tüm hastalarda rekürrensleri azaltır ve kötü prognoz göstergelerine sahip hastalar dahil tüm hastalarda yaşamı uzatır (59).

Tiroit remnantının I-131 ile ablasyonu: Cerrahi sonrası tiroit remnantlarının terapötik I-131 dozu ile rutin ablasyonu önerilir. Bu işlem daha sonraki I-131 tüm vücut sintigrafisinin sensitivitesini ve serum Tg ölçümlerinin spesifitesini artırır. Ayrıca eğer varsa mikroskobik neoplastik tümör odakları rezidüel tiroit dokusu ile birlikte ortadan kaldırılacak ve böylelikle relaps riski azalacaktır.

Tümör Belirteçleri:

Tedavinin başlamasından birkaç ay sonraki serum tiroglobulin (Tg) ölçümü hastalığın daha sonraki gelişimi üzerine çok değerli bilgiler verir. Radikal bir cerrahi sonrasında görüntüleme çalışmaları negatif ise ve serum Tg değeri ölçülemez düzeydeyse tedavinin başarılı olduğuna inanılır. Bunun aksine yüksek serum Tg konsantrasyonlarının sürmesi Tg yapım yerini bulmak ve uygun tedaviyi saptamak üzere I-131 tüm vücut tarama sintigrafisi dahil bir çok ileri araştırmayı gerekli kılar (59).

Prognostik Skolama Sistemleri

EORTC (The European Organisation for Research on Treatment of Cancer) Skolama Sistemi (yaş, cinsiyet, hakim histolojik tip, tiroit dışı yayılım ve uzak metastazlara dayanarak yapılan sınıflama), IGR (The Institut Gustave-Roussy) Skolama Sistemi (tanı anındaki yaş ve histolojik tipe göre yapılan sınıflama), TNM evreleme sistemi (tümör boyutu, lenf nodu, uzak metastaz), AMES (age, metastasis, tumor extent, size) Skolama Sistemi, DAMES (DNA ploidi, age, metastasis, tumor extent, size) skolama sistemi, Klinik Sınıflama sistemi (intratiroidal, lenf nodu metastazı, tiroit dışı yayılım, uzak metastaz), AGES Skolama Sistemi (Age, Grade, tumor Extent, and the Size of the primary tumor), MACIS (distant Metastases, Ages, Completeness of surgery, Invasion of extrathyroidal tissues, and Size) ve OSU (Ohio State Üniversitesi) Skolama Sistemi (tümör büyüklüğü, boyun lenf nodu metastazının olup olmaması, çok odaklılık, tümörün lokal invazyonu ve uzak metastaz varlığına göre yapılan sınıflama) gibi pek çok prognostik skolama sistemi kullanılmıştır.

Yapılan analizler sonucunda prognozu saptamada önemli 3 ana bağımsız değişken (yaş, histolojik tip ve tümör yaygınlığı) öne çıkmıştır. İstatistiksel olarak önemli bulunmuş olan diğer faktörler bu 3 ana değişkene bağımlıdır (59).

Prognostik skolama sistemleri bu faktörlerin pratik kullanımını kolaylaştırır. Her bir prognostik sistem yaklaşık hastaların %80–90'ını en iyi uzun süreli prognoza sahip hastalar olarak değerlendirir ki bunlarda tiroit kanserine bağlı ölümler %1–2 den fazla değildir. Karşılaştırmalı

Çalışmalarda hiçbir skarlama sisteminin TNM skarlama sisteminin üzerine çıkamadığı görölmüşür. Hangi sistem uygulanırsa uygulansın sonuçta saptanacak olan, ilk tedavi stratejisi ve sonraki izlem işlemleridir ve bunun için genel strateji total veya totale yakın tiroidektomi ile birlikte radyoaktif iyotla ablasyonudur (59).

Tanı, Tedavi ve Takibi

Tiroit kanserinin tanısı histopatolojik olarak konulmaktadır. İyi diferansiye tiroit karsinomu (İDTK) kuşkusu olan ya da İDTK tanısı konan vakalarda ilk başvurulacak tedavi şekli cerrahi girişimdir. Cerrahi girişimden önce ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucu, lenfadenopati varlığı ve ultrasonografik olarak ölçülmüş tümör çapı gözden geçirilmelidir. İDTK'nin cerrahi tedavisinde total veya totale yakın tiroidektomi uygulanır (60,61). Lenf metastazı olan vakalarda metastaz bölgesine modifiye radikal boyun disseksiyonu uygulanır. Bu tedavi şekillerinin amaçları, nüks oranının azaltılması, hastaların radyoaktif iyot (RAİ) ile ablasyonunun kolaylaştırılması ve Tg ile takibin sağlanmasıdır.

Tiroidektomiden sonra fazla miktarda artık dokunun kalması RAİ ablasyonu güçleştirmektedir. Hemitiroidektomi olmuş hastalarda tek dozdan sonra (ortalama 141.1 mCi) ablasyon oranı %28 olarak bulunmuştur (60,62). Bu tedaviler, ayrıca, %30–80 oranında rastlanan multifokal mikroskopik tiroit kanserlerini ve daha sonra dediferansiyasyon sonucu oluşacak anaplastik kanser ihtimalini de ortadan kaldırmaktadır. Unifokal, tiroit içinde olan ve klinik olarak lenf metastazı tespit edilmeyen papiller mikrokarsinom ve minimal invaziv folliküler kanserlerdeki nüks oranı total tiroidektomi uygulanmış olanlardan istatistiki olarak farklı bulunmadığından bu hastalarda ipsilateral lobektomi ve istmusektomi yeterli olmaktadır (60,63). Multifokal ve lenf metastazı olan okült papiller tiroit kanserlerinde total tiroidektomi uygulanır. Nadir olarak özellikle minimal invaziv folliküler kanserlerde uzak metastaz görüldüğünden akciğer tomografisi ve kemik sintigrafisi ile uzak metastazlar araştırılır. Metastaz tespiti durumunda total tiroidektomi uygulanır.

Akciğer, kemik veya başka organlarda tespit edilen uzak metastazlarda tedavi yine cerrahi rezeksiyondur. Bu tedavinin yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Tiroit kanserlerinin cerrahi tedavisinde cerrahi eksizyonun genişliğine paralel olarak morbidite artışı izlenir. En sık görülen komplikasyonlar, hipoparatiroidi ve rekürren laringeal sinir zedelenmesidir. Morbiditeyi azaltmak için bu yönde eğitim görmüş tecrübeli ve yetenekli cerrahlardan yararlanmak gerekir.

Papiller mikrokarsinom ve minimal invazyon gösteren folliküler tiroit kanserleri dışında total veya totale yakın tiroidektomi uygulanmış olan bütün hastalara radyoaktif iyot (RAİ) uygulanır. RAİ tedavisi, İDTK'de lokal, bölgesel ve uzak metastazların tedavisinde önemli rolü olan bir tedavi şeklidir. Yapılan çalışmalar, RAİ ile tedavi edilen hastalardaki nüks oranı ve kansere bağlı ölüm ihtimalininin, yalnız supresyon tedavisi veya supresyon ile radyoterapinin birlikte yapıldığı hastalardakilerden çok daha iyi olduğu ve yarı yarıya azaldığı gösterilmiştir (60,63).

I-131, β ve γ ışını içeren bir radyonükliddir. β ışını follikül hücrelerini ortadan kaldırarak tedavide, γ ışını ise sintigrafik görüntülemeye kullanılır. Böylece, tedavi amacı ile verilen I-131'in vücuttaki tutulum yerleri, yani metastazlar γ ışınından yararlanarak kolaylıkla görüntülenebilmektedir. RAİ ablasyonun birçok amacı vardır. Tiroit kanserleri çok defa multifokal, multisentrik ve mikroskopiktir. Ablasyon ile rezidü tiroit dokusunun ortadan kaldırılması bu ihtimali de ortadan kaldırmaktadır. Rezidü tiroit dokusu I-131'i kanser hücrelerinden daha yoğun tutmaktadır. Ayrıca, rezidü tiroit dokusu TSH'yi suprese ederek metastazların I-131 tutmasını ve dolayısıyla tanısal I-131 sintigrafisinde metastazların görüntülenmesini engellemektedir. Ablasyon mevcut olan metastazların görüntülenmesine de olanak sağlamaktadır. En önemlisi ablasyon, endojen olarak rezidü tiroit dokusu tarafından salgılanan Tg'yi ortadan kaldırarak hastaların Tg ile takibini kolaylaştırmaktadır. RAİ tedavisi için uygulanan I-131'in etkili olabilmesi için öncelikle tiroit kanserlerinde tutulması gerekir. Kanser hücreleri, normal tiroit hücresinden çok daha az I-131'i tutmaktadır. I-131 etkinliğini ayrıca, retansiyon zamanı, efektif yarı ömür, doku geometrisi ve biyolojik radyasyon duyarlılığı tayin etmektedir. Etkili bir tedavi için kanser hücresinde I-131'in en yüksek düzeyde tutulması gerekir (60).

I-131'in kanser hücresinde tutulumunu etkileyen bazı faktörler vardır. TSH uyarısı, düşük iyot alımı, verilen I-131 dozu ve sintigrafi çekimine kadar geçen süre tutulumu etkileyen faktörlerdir. TSH uyarısı için hastalara total tiroidektomiden sonra T₄ replasmanı başlanmaz ve endojen TSH'nin yükselmesi sağlanır. Yükselen TSH rezidü tiroit dokusunda ve tiroit kanser hücrelerinde I-131 tutulumunu sağlar. Maksimal tutulum için TSH düzeyinin >30 μ IU/ml çıkması gerekir (60,64). Günlük düşük iyot alımının I-131 uptake'ini arttırdığı gösterilmiştir (60,65). Bu nedenle hastalar en az iki hafta süre ile düşük iyot diyetine alınmalıdır. Tanısal I-131 sintigrafisinde kullanılan I-131 doz

miktarı tartışmalıdır. Doz miktarı arttıkça fazla miktarda tiroit dokusu vizüalize olmaktadır. Ancak doz miktarı arttıkça tiroit hücrelerine verilen radyasyon artmakta ve tiroit hücre fonksiyonlarını bozarak daha sonra verilen tedavi dozunun tutulumunu önlemektedir. Bu duruma stunning denmektedir (60,66). Bu nedenle tedavi düşünülen hastalarda düşük doz (<5 mCi), tedavi düşünülmeyen vakalarda ise daha yüksek doz (5–10 mCi) I-131 verilmesi önerilmekle birlikte, birçok otör 5mCi ile de stunning olacağını savunmaktadır. Tanısal I-131 sintigrafisi çekimi ağız yolu ile I-131'in verilmesinden 48–72 saat sonra yapılır. Küçük metastazların tespiti için zemin aktivitesinin daha fazla düşmesi gerekmektedir. Bu nedenle metastaz olması muhtemel hastalardan ve elde edilen görüntülerinde kuşkulu bulgusu olan hastalardan 1–2 gün içinde tekrar görüntü alınabilir. Bunun yanında, kullanılan kolimatör ve kristal kalınlığı da metastazların tespitinde önemli rol oynamaktadır. Yüksek enerjili kolimatör ve kalın kristal kullanılmalıdır (60).

Birçok İDTK hücresi, özellikle folliküler tip kanserler fonksiyonel TSH reseptörü içermekte ve TSH uyarısı tiroit kanserlerinin büyümesine neden olmaktadır. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda supresyon tedavisi gören hastalarda nüks ve ölüm oranlarının, görmeyenlere nazaran daha az olduğu gösterilmiştir (58,61). Bu nedenle RAİ verilmeyen papiller mikrokarsinom veya minimal invaziv folliküler karsinomu olan hastalar ile RAİ tedavisi almış hastalara tedaviden sonra rutin olarak supresyon tedavisi uygulanmaktadır. Supresyon tedavisinde, TSH salgılanması normal değerlerin altına inecek şekilde yani hastada subklinik hipertiroidi yapacak şekilde T_4 preparatı (Tefor, Levotiron, Euthyrox) verilir. Hedeflenen TSH değeri; yüksek riskli tiroit kanserlerinde $0.05 \mu\text{IU/mL}$ 'nin altında, düşük riskli kanserlerde ise $0.05\text{--}0.1 \mu\text{IU/mL}$ arasında olmalıdır (60,67).

Supresyon tedavisinin bazı yan etkileri mevcuttur. Tiroit hormonları kalpteki miyosit protein sentezine ve hücre içi kalsiyum tutulmasına dolaysız olarak etki etmektedir (60,68). Ayrıca, periferik hemodinami, oksijen kullanımı ve sempatoadrenal sistem üzerine etki etmektedir. Supresif tedavi gören hastalarda çarpıntı, atrial aritmi (premature atrial kontraksiyon ve atrial fibrilasyon), septal ve posterior miyokart kalınlaşması görülebilmektedir (60,69–71). Supresyon tedavisinin diğer bir yan etkisi de iskelet sistemi üzerine olan etkisidir. Yaratılan subklinik hipertiroidi tablosu kemik yapım-yıkımını arttırmakta ve normal kemik yeniden oluşum döngüsünü kısaltmaktadır (72–74). Özellikle

menopoz sonrası yapılan çalışmalarda yüksek doz alan ve yaklaşık on yıl tedavi görmüş hastaların %9'unda osteoporoz görülebileceği ileri sürülmektedir (75).

Tiroit Hormonlarının Kemik-Mineral Metabolizmasına Etkileri

Normal kişiye tiroit hormonlarının verilmesi idrar ve feçesle kalsiyum atılımı artırır (76,77). Tiroit hormonları doğrudan veya parakrin faktörler veya beta adrenerjik reseptörler üzerinden kemiğin yeniden oluşum periodunda aktivasyon frekansını (turnover) artırır. Bu da kemikte rezorpsiyon ve formasyonu artırır (73,76,78).

Tiroit hormonlarının, hücre kültürlerinde 5 gün içinde kemik rezorpsiyonunu doğrudan stimüle ettikleri ve bu etkinin propranolelle inhibe edildiği gözlenmiştir (76,79,80). Ancak invivo olarak propranolol kemik rezorpsiyonunu inhibe etmez (80).

Hipertiroidi ve artmış kemik döngüsü ilk olarak 1891'de Von Recklinhausen tarafından tanımlandığı günden bu yana iyi bilinen bir durumdur. Hipertiroidi kortikal kemik üzerine trabeküler kemiğe oranla daha fazla etki etmektedir. Ancak subklinik hipertiroidinin etkileri bu kadar net olmayıp, tartışmalıdır. Birçok çalışmada subklinik hipertiroidinin iskelet bütünlüğünü etkilediği ve ispatlanmamakla birlikte osteoporoz için risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Ancak bu konudaki çalışmalar yeterli düzeye ulaşmamıştır (81).

Geçirilmiş hipertiroidi sonradan gelişecek osteoporoz için bir risk faktörü olarak kabul edilir (73,78). Hipertiroidide ve tirostikozda mevcut olan aşırı tiroit hormonu ile kemik rezorpsiyonu formasyondan daha fazla artar. Bunu önce geri dönüşlü, sonra geri dönüşsüz bir kemik kaybı izler. Osteoid yapımında mineralize olmamış kemik matriksinde bir artış vardır (76,82). Osteoblastların T_3 'e karşı reseptörleri vardır (76,83–86) ve T_3 'e yanıt olarak osteokalsin ve ALP üretirler (76,87). Kemik yapım-yıkım dengesi progresif bir şekilde yıkım lehine artar, kemik demineralizasyonu oluşur. Her bir kemik yeniden oluşum döngüsünde 9–10 mikrometre azalma oluşur (73,76,78). Bu nedenle tirostikozda kemik kitlesi azalır (76,88,89). Yapılan çalışmalarda tirostikozlu hastalarda vertebra ve proksimal kemikte trabeküler kemikteki KMY'de azalma olduğunu göstermiştir. Ancak Diamond

ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu etkinin minimal olduğu ve tirotoksikozun tedavisi ile düzeldiği bildirilmektedir (76,90). KMY'yi azaltan etki kadınlarda daha belirgindir (76,88). Tiroit hormonlarının kemik metabolizması üzerine etkileri Tablo 2'de gösterilmiştir. (76).

Tablo 2. Tiroit hormonlarının normal insandaki kemik metabolizmasına etkileri

Kemik yapım-yıkımını hızlandırır
Hafif bir hiperkalsemi oluşturur
Paratiroid hormon baskılanır
Böbrekte aktif D vitamini yapımı azalır
Böbrek ve feçesten kalsiyum atılımı artar
Barsaktan kalsiyum emilimi azalır

Klinik olarak gözlenebilen kemik lezyonları nadirdir ve tirotoksik kemik hastalığı olarak isimlendirilir (73,76,78). En sık postmenopozal kadınlarda gözlenir (76,91,92). Postmenopozal ve senil osteoporozdan ayrılması güçtür (73,76,78). Hipertiroidinin derecesi ile gözlenen bir ilişki yoktur, fakat tirotoksik kemik hastalığının bulguları uzun yıllar tirotoksik kalındıktan sonra ortaya çıkmaktadır (76,93,94). Antitiroit ilaçlarla tedavi edilen hastalarda 1 yıl sonra kemik mineral yoğunluğunda anlamlı bir artış olduğu (76,90,95), fakat sadece propranololle tedavi edilenlerde anlamlı bir artış olmadığı (76,96) bildirilmiştir. Tirotoksikozda kemik rezorpsiyonunun direkt stimülasyonuna ilaveten, lökositlerden salınan lenfokinlerin de kemik kaybına katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (76,92,97).

Hipotiroidide aktivasyon frekansı azalmış ve yeniden oluşum periyodunun evreleri uzamıştır. Hipotiroidide kemik yapım-yıkım döngüsü yavaşladığından; ALP, osteokalsin ve idrar hidroksipirolin düzeyi düşük bulunur. Hipotiroidide serum kalsiyum düzeyi düşük, normal veya yüksek bulunabilir (73,76,78). Bu olay kemik ve böbreğin PTH'ya duyarlılığının gittikçe azalmasına bağlıdır. Hipotiroidide PTH düzeyi yükselmiş (76,98,99), fakat aktivitesi azalmıştır (76,99). PTH artışı, aktif D vitamini yapımını artırır fakat dokuların duyarlılığı azaldığından hiperkalsemi oluşturmaz, hipotiroidide kalsiyum emiliminde hafif bir artış, idrar ve feçesle itrahında ise bir azalma olmaktadır (73,76,78).

Tiroit hormonlarının iskelet büyüme ve gelişmesinde çok önemli etkileri vardır. Fetusta ve çocukluk çağında tiroit hormonlarının eksikliği büyümeyi geciktirir. Kretenlerde büyüme hormonu

(Growth Hormon- GH) ve IGF-1 düzeyi düşük bulunmuştur (74,76,94,100). Bu çocukların GH ile tedavisi gelişme geriliğini düzeltmez ancak tiroit hormonu ile tedavi büyüme ve gelişmeyi düzeltir (73,76,78). Tiroit hormonlarının çocukluk çağında fazla olması iskeletin erken gelişmesini sağlar fakat nihai boy uzunluğunu artırmaz (76,101,102). Tiroit hormonlarının bu etkileri, osteoblastların sayısını ve kemik matriksi sentezini artırarak yaptıkları sanılmaktadır (76,87).

Yetişkin hipotiroidizmde ekzojen tiroit hormonu replasmanı kemik kaybı ve osteoporozu predispoze edebilir (76,103,104). Yetişkin hipotiroit hastalara 0.1–0.4 mg/gün tiroksin verilmesi ile tedavinin birinci ayından itibaren hem trabeküler hem de kortikal kemikte belirgin bir osteoklast artışı ve kemik kitlesinde azalma tesbit edilmiştir (89). Tedaviye başlandıktan bir yıl sonra kemik mineral yoğunluğunda ortalama %8 oranında bir azalma gözlenmiştir (76,105,106).

Postmenopozal kadınların ekzojen tiroit hormonuna karşı duyarlılıkları daha fazladır (76,85). Hipotiroit hastaların bu duyarlılığının kalsitonin eksikliğine bağlı olduğu düşünülmüş ve hipotiroidlerde kalsitonin rezervinin azaldığı gösterilmiştir (76,87). Kalsitonin eksikliğinin kemik dokusunu tiroit hormonunun rezorptif etkilerine karşı daha duyarlı hale getireceği ileri sürülmüş ancak ispatlanamamıştır. Hipotiroidlerde kalsitonin rezervinin düşük olması replasmandan önce kemik mineral yoğunluğunda azalma oluşturmaz (76,105). Replasman yapılan hastalarda dozun fazla verilmiş olması da ekarte edilemez (76,87,105,106).

Tiroit hastalıkları kadınlarda ve bilhassa yaşlı kadınlarda daha sık görülür (76,87). Yaşlı kadın hastalar tiroit replasman tedavisine daha duyarlı olduklarından, bunlarda gereken minimal dozun uygulanması osteoporozun en aza indirilmesini sağlayacaktır (76,93,105–109). Hipotiroidinin kemik metabolizması üzerine etkisi Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hipotiroidinin normal insandaki kemik metabolizmasına etkileri

Kemik yapım-yıkım döngüsü yavaşlar ve kemik belirteçlerinin düzeyleri azalır
Serum kalsiyum düzeyi yüksek, normal veya düşük olabilir

Paratiroid hormonu artmış ancak aktivitesi azalmıştır
Aktif D vitamini artmıştır
Böbrek ve feçesten kalsiyum atılımı azalır
Barsaktan kalsiyum emilimi artar
Kemik ve böbreğin PTH'ya duyarlılığını azaltır
Fetusta ve çocukluk döneminde büyüme, iskelet gelişimi ve diş gelişimi gecikir

Ötiroid birçok hastaya; TSH sekresyonunu baskılayarak iyi differansiye tiroit kanseri nüksünü önlemek, guatr veya nodülü olan hastada guatrın veya nodülün boyutunu küçültmek ve ileride anormal bir dokunun gelişimini önlemek için tiroit hormonu verilir. Bunların bir kısmında T₄ düzeyi yüksek fakat T₃ düzeyi normal sınırlardadır. Bu hastalarda subklinik hipertiroidi nedeniyle advers etkiler gelişip gelişmediği tartışmalıdır. Bu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada 10 yıldan fazla süredir supresyon tedavisi yapılan hastalarda aynı yaştaki kontrol grubuna göre kemik mineral yoğunluğunda yaklaşık %10 azalma olduğu gösterilmiştir (76,110). Yine bu grupta hastalarda, T₃ ve T₄ düzeyleri normal olduğu halde bile TSH ile osteokalsin ve KMY değerleri arasında negatif bir korelasyon olduğu gözlenmiştir (76,81,111). Uzun süreli subklinik hipertiroidinin postmenopozal kadınlarda KMY'de düşüş yaptığı, ancak premenopozal kadınlarda belirgin bir etkisi olmadığını belirten yayınlar bulunmaktadır (81). KMY kaybının bir sonucu olarak kalça kırık riski incelendiğinde subklinik hipertiroidi varlığında riskin arttığı yönünde yayınlar olmakla birlikte riskin benzer olduğu yönünde de yayınlar mevcuttur (81).

C) Osteoporoz

Tanım ve Tarihçe

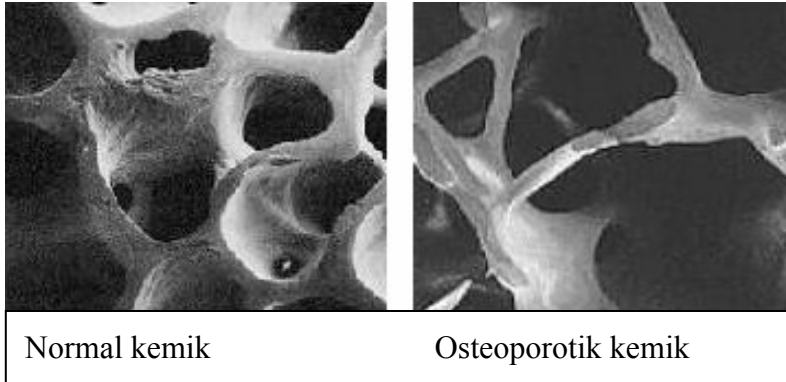
Osteoporoz (OP) en sık görülen kemik hastalığıdır. Günümüzde beklenen yaşam süresinin uzaması nedeni ile önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Kemik kaybına sekonder gelişen vertebra, el bileği ve kalça kırıklarıyla birlikte en sık karşılaşılan kemik hastalığıdır (112). Osteoporozun ABD’de 20 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir ki bunların %90’ını postmenopozal dönemdeki kadınlar oluşturmaktadır. Bundan dolayı osteoporoz yıllık 45 yaş üstü bir milyon kadında görülen kırıkların %70’ini oluşturan temel halk sağlığı problemidir. Avrupa’da ve Amerika’da 2.3 milyon osteoporotik kırığın yıllık tıbbi tedavi maliyeti 27 milyar dolara ulaşmıştır (113).

Osteoporozun tanımı çok değişik şekillerde yapılmaktadır. İlk olarak 1829’da Jean Georgeas Lobstein tarafından “porous bone“ (Gözenekli kemik) olarak tanımlanmıştır (114–119). Osteoporoz kelimesinin söylenmeye başladığı yıllarda, henüz ayrıntılı inceleme teknikleri olmadığından (süngersi, gözenekli kemik) demek olan osteoporoz, radyoloji gözlemlerine değil, patolojik anatomi gözlemlerine dayanarak önerilmiş bir kelimedir. Osteoporoz ilk kez 1885’de Pommer tarafından tanımlanmıştır (114,120). 19. yüzyıl sonlarındaki tıp sözcüklerinde osteoporoz, kemiklere gözenekli görünüm veren bir osteit türü olarak kabul edilmektedir (114,121).

1948’de Fuller Albright tarafından “too little bone in bone“ (Kemik içinde çok az kemik) tanımlaması yapılmıştır (114,116–119). 20. yüzyıl başlarında radyolojinin gelişmesiyle osteoporoz, osteomalasi ve osteoartroz kavramlarının birbirinden ayrılması sağlanmış ve 1948’de Albright’ın yazıları ile osteoporoz kavramının sınırları daha iyi belirlenmiştir. Albright, postmenopozal ve yaşa bağlı olan (senil involusyonel) osteoporoz tiplerini birbirinden ayırmıştır (114,115). Fraktürden korunma 1973’te, cerrahi menopozdan sonra hormon kullanımı 1976 yılında yapılabilmektedir. Son 15 yıldaki bilimsel gelişim ve konuya eğilim, kemik yoğunluğu ölçüm tekniğindeki gelişmeler, laboratuvar

yöntemlerindeki yeni aşamalar ve tedavideki yeni ilaçların ortaya çıkması sonucunda artmıştır (114,122).

Bugün için kabul gören tanımı 1993’de Konsensüs Geliştirme Konferansı tarafından; düşük kemik kütlesi ve kemiğin mikromimarisinde değişikliklerle seyreden ve bunun sonucunda kemik kırılabilirliğinin ve kırık riskinin arttığı sistemik bir iskelet hastalığı olarak kabul edilmiştir (123).



Şekil 6: Normal ve osteoporotik kemiğin elektron mikroskopik görüntüsü

Osteoporozda mineral/matris oranı normaldir. Osteoporoz önlenabilir, tedavisinde başarılar elde edilebilir bir durumdur. Buna rağmen özellikle menopoz sonrası kadınları ilgilendiren önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Osteoporoz nedeni ile oluşmuş kırıklar en önemli sağlık sorunlarından biridir. Bu kırıklar en sık vertebra, distal radius (Colle’s) ve proksimal femurda (kalça) gözlenir. ABD’de kadınlar için hesaplanmış yaşam boyu kırık riski oranı %40 olduğuna göre osteoporoz oldukça yaygın bir sağlık sorunudur. Aynı oran erkeklerde %13 civarındadır (124).

Osteoporoz yaşlanmayla beraber giden fizyolojik bir olaydır. Örneğin, 49 yaşından sonra kemiklerin mineral içeriği, her on yılda, kadınlarda yaklaşık %10 erkeklerde ise %4.3 kaybedilir (125).

Osteopeni sıklıkla osteoporoz ile karıştırılan kemik kitle eksikliğidir (126). Osteopeniyi bir risk faktörü, osteoporozu ise hastalık olarak kabul etmek uygun olmaktadır. Osteopenili vakaları tedavi ederek osteoporoz ve bunun getirdiği kırıkları önlemek başarının ön koşuludur.

Epidemiyoloji

Ortalama yaşam süresinin giderek artmasına bağlı olarak osteoporoza bağlı kırıklar çok önemli bir sağlık sorunu durumuna gelmiştir. Osteoporoza bağlı kırıklar en çok omurgalarda, el bileğinde ve kalçada görülmektedir ancak kemik mineral yoğunluğunun çok azaldığı durumlarda tüm bölgeler risk altındadır (127). Vertebralarda ve el bileğinde oluşan kırıklar morbidite açısından önem taşırken %15–20 oranında ölümle sonuçlanabilen kalça kırığı özellikle yaşlı erkek ve kadınlarda mortalite açısından çok önemlidir (128).

Osteoporoza ilişkin epidemiyolojik bilgiler tanı kriterlerinin olmaması ve kemik yoğunluğu ölçümlerinde tam bir standardizasyon sağlanamaması gibi nedenlere bağlı olarak oldukça kısıtlıdır. Epidemiyolojik çalışmalar çoğunlukla hastalığın en önemli objektif bulgusu olan kırıklar üzerinde yoğunlaşmıştır (129). Kalça kırıkları diğer osteoporotik kırıklara oranla daha fazla ekonomik yük, sakatlık ve ölüme yol açmaları nedeniyle epidemiyolojik çalışmalar ilk olarak kalça kırıkları ile başlatılmıştır. Kalça kırığı kesin hospitalizasyon nedeni olduğundan bu kırıklara yönelik çalışmalarda gerçeğe en yakın verilerin alınması olasıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda ortalama 1.5 milyon kırık olgusu olduğu bildirilmiştir. Bu kırıkların 250.000'i kalça, 250.000'i el bileği ve 500.000'den fazlası vertebra kırıklarıdır. Bu hastaların yaklaşık yarısı ise yaşamlarına sekel ile devam etmek zorunda kalmaktadır. Kalça kırığı insidansının en yüksek olduğu ülkeler İskandinav ülkeleridir (127–130). Yapılan çalışmalarda yaşlanma ve trabeküler kemik yoğunluğunda azalmanın intertrokanterik kırıklar için risk faktörleri olduğu belirtilmiştir; öte yandan femur boynu kırıklarında herediter yatkınlığın rol oynadığı bildirilmiştir (130). 80 yaşında kalça kırığı prevalansı %6'dır. Tüm kalça kırıklarının %98'i 35 yaşın üzerindeki kişilerde görülmektedir. Yaş ve cinse ayarlanmış kalça kırığı hızı siyahlara ve Asya toplumlarına oranla beyazlarda daha yüksektir (127–130).

Kemik mineral yoğunluğu da kırık sıklığı ile ilişkili olmakla birlikte çeşitli toplumlar arasında farklılık gösterebilmektedir. Örneğin Japon kadınlarda kemik yoğunluğu düşük olmasına karşın kalça kırığı sıklığı beyaz kadınlardan %50 daha azdır. Türkiye'nin de katıldığı MEDOS (The Mediterranean osteoporosis study) çalışmasında da buna benzer sonuçlar elde edilmiştir. MEDOS çalışmasında

ayrıca ülkelere göre kalça kırığının kadın ve erkek farklılıkları ortaya konmuştur (131). Kalça kırıkları kış aylarında daha fazla görülmekte ve büyük bir bölümü ev içi dştmeler sonucunda oluşmaktadır. Birçok çalışmada kentlerde yaşayanlarda kalça kırığı kırsal kesimlerde yaşayanlara oranla daha fazla gözlenmektedir. Osteoporoza bağlı vertebra kırıklarına ilişkin epidemiyolojik bilgiler kalça kırıklarında olduğu kadar yeterli ve kesin değildir. Bunun en önemli nedenleri vertebra kırıklarının çoğu kez asemptomatik olması ve bazen tesadüfen saptanmasıdır. Buna ek olarak vertebra kırıkları için farklı tanımların yapılması ve standart bir ölçüm yönteminin olmaması da bu konudaki bilgilerimizi sınırlamaktadır (127,128). Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 yaş üzerindeki beyaz kadınlarda yıllık omurga kırığı insidansı %1.8 olarak bildirilmiştir. Bu oran kalça kırığının yaklaşık üç katıdır. Türkiye'de vertebral deformite prevalansı değişik yöntemlerle %40.5–45.3 arasında bulunmuştur. Omurga deformiteleri kadınlarda erkeklerden daha sık görülmekte ve sıklık yaşla birlikte artmaktadır. Kalsiyumdan fakir diyet, ağırlık bindirici aktivite eksikliği vertebra kırıkları için önemli risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır (127).

Risk Faktörleri:

Maksimum kemik kitlesinin gelişmesinde beslenme, egzersiz, hormonal etkiler yanında genetik faktörlerin önemi ileri sürülmüş ancak net olarak aydınlatılamamıştır. Osteoporozlu hastaların akrabalarında kemik dansitesinin düşük saptanması genetik yatkınlık lehinedir. Geleneksel olarak en fazla risk altında olanlar, küçük yapılı ve aile hikayesi pozitif olan beyaz veya Kafkasyalı kadınlardır. Erken veya cerrahi olarak menopoza girenler ve hormon tedavisi almayan bayanlar özellikle risk altındadır. Menarşın geç başlaması, çok doğum yapm ve laktasyon süresinin uzun olması da risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Anovulatuvar menstruasyonlu kadınlarda kemik kaybının her yıl için %4.2 düzeyinde olduğu tahmin edilmektedir (132).

Diyetle alınan kalsiyum, özellikle çocukluk, gençlik ve ileri yaşlarda kemik kitlesinin önemli düzenleyicisidir. Çocukluk ağında alınan kalsiyum, erişkin dönemde kemik kitlesini etkilemektedir (133,134). Menopoz sonrası devredeki bir kadının nötral kalsiyum dengesi sağlaması için günde 1500 mg kalsiyum alması gereklidir. Diyete kalsiyum eklenmesi kemik kayıp hızını azaltır. Kalsiyum

dışında diyetin protein içeriğinin kalsiyum üzerine etkili olduğu ve yüksek protein girdisinin idrarla kalsiyum atılımını arttırdığı gösterilmiştir. Menopoz sonrası kadında proteinden yüksek diyetin kalsiyum dengesini bozduğu gösterilmekle beraber, yaşlanmayla ortaya çıkan kemik kaybında yüksek protein alınmasının etkisi kanıtlanamamıştır (132).

Sigara, kafein ve alkol alımı osteoporoza neden olabilmektedir. Kafein kalsiyum atılımını artırır. Bu etkinin indometazin ile baskılanması prostaglandin sentezi üzerinden etkili olduğunu düşündürmüştür. Diğer bir risk faktörü olan aşırı alkol alımı kemik yapımının bozulmasına neden olur. Haftada 210 gr ya da daha fazla alkol alımının düşük kemik kitlelerine ve artmış kırık oranlarına neden olduğu bildirilmiş olup alkolün osteoblastlar üzerinde direkt toksik etkisi vardır. (132). Sigara içimiyle de kemik kayıp hızı artmaktadır. Östrojenlerin hepatik metabolizmasını artırdığı ileri sürülmüştür. Aşırı sigara tüketimiyle osteoporoz oluşumu arasındaki gerçek ilişki daha çok araştırma gerektirse de osteoporozda etkisinin olduğu kabul görmüştür (132).

Egzersiz kemik kitlesinin korunmasında en önemli faktörlerden birisidir. Mekanik yüklenme lokal kemik cevabını uyarmaktadır. Egzersizin etkisi ağırlık taşıyıcı kemik bölgesinde daha belirgindir. Hangi yaşta olursa olsun uzun süreli yatak istirahati kemik kaybını hızlandırır. Yatak istirahatinin ilk aylarında trabeküler kemik kaybının ayda %4'den fazla olduğu gösterilmiştir (132–135). Sekonder osteoporoz nedenleri de risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Osteoporoz için risk faktörleri Tablo 4'te toplanmıştır.

Tablo 4. Osteoporoz Risk Faktörleri

1. Genetik

- Beyaz ırk, Asya köken
- Yaş
- Cinsiyet
- Pozitif aile hikayesi

2. Beslenme

- Düşük kalsiyum alımı
- Fazla tuz (sodyum)
- Fazla hayvansal protein
- Zayıflık

3. Yaşam şekli

- Alışkanlıklar: Alkol, sigara, kafein
- Az veya aşırı fiziksel aktivite
- Kırık hikayesi

4. Menopoz yaşı, şekli (doğal, cerrahi)

5. Tablo 7'deki diğer sekonder osteoporoz nedenleri

Osteoporoz Sınıflaması

Osteoporoz için yaş, etiyoloji, lokalizasyon, tutulan kemik yapısı veya histolojik görünüm gibi farklı açılardan yaklaşılarak birçok sınıflama geliştirilmiştir (Tablo 5) (127,135).

Tablo 5. Değişik açılardan yapılan osteoporoz sınıflaması

Yaşa göre	Juvenil Erişkin Senil
Etiyolojiye göre	Primer Sekonder
Lokalizasyona göre	Genel Bölgesel
Tutulan kemik yapıya göre	Trabeküler Kortikal
Histolojik görünümüne göre	Hızlı yapım-yıkım döngülü Yavaş yapım-yıkım döngülü

Albright osteoporozu 3 gruba ayırmıştır.

1. 65 yaşa kadar kadınlarda görülen postmenopozal osteoporoz
2. 65 yaş üzerinde her iki cinstе görülen senil osteoporoz
3. Menopoz, yaşlanma veya herhangi bir başka nedeninin ortaya koyulamadığı idiyopatik osteoporoz.

Daha sonraki yıllarda Riggs ve Melton tarafından postmenopozal osteoporoz için Tip I osteoporoz, senil osteoporoz için ise Tip II osteoporoz terimleri ortaya atılmıştır. Buna göre Tip I osteoporoz 75 yaşın altında oluşur; el bileği ve vertebra kırıkları ön plandadır. Tip II osteoporoz ise 75 yaş üzerinde görülür ve kalça kırığı ile karakterizedir (Tablo 6) (127,135).

Tablo 6. Tip I ve Tip II osteoporozun karşılaştırılması

	Tip I Postmenopozal osteoporoz	Tip II Senil osteoporoz
Yaş	50–75	>75
Patogenezi	Artmış osteoklastik aktivite Artmış kemik rezorpsiyonu	Azalmış osteoklastik aktivite Azalmış kemik formasyonu
Tutulan kemik	Trabeküler	Kortikal + Trabeküler
Kırık lokalizasyonu	Vertebra, el bileği	Proksimal femur, humerus üst uç
Kemik kayıp hızı	Hızlı kısa sürede	Yavaş uzun sürede
Esas neden	Menopoz	Yaşlanma

Osteoporoz etkilenen kemik yapısına göre trabeküler ve kortikal osteoporoz olarak da sınıflandırılabilir. Kortikal kemik kaybı genellikle uzun kemiklerde kırıklara yol açmakta buna karşılık trabeküler kemik kaybı ise vertebralarda kama vertebra, balık vertebra veya tüm yüksekliğin azaldığı ezik vertebra gibi kırıklara neden olmaktadır.

Osteoporoz kemiğin histolojik görünümüne göre de sınıflandırılabilir. İliak kristadan alınan biyopsiye dayanarak hızlı yapım-yıkım döngülü veya yavaş yapım-yıkım döngülü osteoporozdan söz edilebilir (127).

Etiyolojik nedene göre osteoporoz primer ve sekonder osteoporoz olarak ikiye ayrılır (Tablo 7) (127,135–137). Primer osteoporozda hastalığa neden olabilecek bilinen bir hastalık veya faktör yoktur. Primer osteoporoz postmenopozal, senil ve idiyopatik olarak üçe ayrılır. İdiyopatik osteoporozda menopo ve yaşlılık söz konusu değildir. İdiyopatik osteoporozun juvenil tipi çok seyrek görülür. Genellikle puberte öncesi büyüme hızı fazla olan çocuklarda rastlanmaktadır. Erişkin idiyopatik osteoporozu da oldukça seyrek görülür. Daha çok genç erkek ve menopo öncesi dönemdeki kadınlarda görülür (127).

Osteoporoz lokalizasyona göre de genel ve bölgesel osteoporoz olarak sınıflandırılabilir. Bölgesel osteoporoz çoğunlukla immobilizasyon olmak üzere altta yatan bir nedene bağlı olarak ortaya çıkar. Immobilizasyon dışında kırıklar, romatoid artrit, osteomyelit, tümörler, refleks sempatik distrofi gibi nedenlere bağlı olarak bölgesel osteoporoz ortaya çıkabilir.

Tablo 7. Osteoporozda etiyolojik sınıflama

Primer	İdiyopatik	Juvenil
	Postmenopozal	Erişkin
Sekonder	Senil	
	Endokrin nedenler	Hipogonadizm Over agenezisi Hipertiroidi Hiperparatiroidi Cushing hastalığı Diabetes mellitus
	Gastrointestinal nedenler	Subtotal gastrektomi Malabsorbsiyon Kronik obstrüktif sarılık Ağır malnütrisyon Primer bilier siroz
	Bağ dokusu hastalıkları	Romatoid artrit Ehler Danlos sendromu Osteogenesis imperfekta Homosistinüri Marfan sendromu
	Diyetle ilgili nedenler	Diyette kalsiyum azlığı Artmış protein tüketimi
	İmmobilizasyon	
	Malign hastalıklar	Multiple myelom Sistemik mastositozis Lenfoma Yaygın karsinom Heparin
	İlaç kullanımı	Glikokortikoidler Antikonvulzanlar Metotreksat
	Diğer nedenler	Alkolizm Kronik obstrüktif akciğer hastalığı Sigara

Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri

Osteoporozda görüntüleme yöntemleri; tanı, kemik kaybının miktarının ve hızının belirlenmesi, tedaviye başlanması, kırık riskinin tayin edilmesi, tedavinin etkinliğinin izlenmesi gibi amaçlar için kullanılabilir. Osteoporozda kullanılan görüntüleme yöntemleri Tablo 8’de gösterilmiştir (138).

Tablo 8. Osteoporozda kullanılan görüntüleme yöntemleri

Konvansiyonel Radyografiler	
Absorbsiyometri	Tek foton absorbsiyometri (SPA) Çift foton absorbsiyometri (DPA) Tek enerji X Ray absorbsiyometri (SXA) Çift enerji X Ray absorbsiyometri (DXA)
Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT)	Tek enerji Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi Çift enerji Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi Periferik Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
Kantitatif Ultrasonografi (QUS)	
Kantitatif Manyetik Rezonans Görüntüleme (QMR)	
Nötron Aktivasyon Analizi	

Dansitometrik yöntemlerin değerlendirilmesinde kullanılan kesinlik terimi, bulunan kemik mineral yoğunluğu değerinin kemiğin özgül ağırlığına uygunluğunu ifade eder. Dansitometrik yöntemlerin çoğunda KMY ve kemiğin özgül ağırlığı arasında mükemmel bir korelasyonun var olduğu söylenebilir. Ancak tek enerjili kantitatif kompüterize tomografi (QCT) gibi bazı yöntemlerde özellikle yaşlılarda kemik iliğinde artan yağ miktarı nedeniyle, gerçek yoğunluğun %30’u kadar düşük bir değer bulunabilir, bu da sistemin kesinliğini etkiler.

Dansitometrik sistemlerde tutarlılık, kemik mineral yoğunluğunda zamanla oluşabilecek değişiklikleri güvenilir olarak izlemeye olanak vermesi olarak tanımlanabilir (139). KMY ölçümünde kullanılan çeşitli dansitometrik sistemlerin özellikleri Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9: KMY ölçüm sistemlerinin özellikleri

Teknik	Kesinlik (%)	Tutarlılık (%)
Konvansiyonel radyografi		
Fotodansitometri (el)	5	1–2

SPA/SXA	1–2	4–6
DPA		
Lomber bölge	2–11	2–3
Femur (boyun)		2–5
DXA		
Lomber bölge	1–10	1
Lomber bölge (lateral)	8–10	1–6
Femur (boyun)	6	1–2
Radius	5	1
Tüm vücut	3	1
QCT		
SE QCT	5–15	1.5–4
DE QCT	3–6	4–6
QUS		
Kalkaneus SOS		0.3–1.2
Kalkaneus BUA		1.3–3.8

Konvansiyonel Radyografiler:

Konvansiyonel radyografiler, kolay uygulanabilmesi, nispeten ucuz olması, uzun zaman almaması, birçok merkezde bulunabilmesi nedeniyle sık kullanılan laboratuvar yöntemlerdir. Radyografilerde temel prensip mineralize kemik volümünde azalma olduğunda o alanda X ışını absorpsiyonunun da azalması ve buna bağlı radyolüsenzi artışına dayanmaktadır. Osteoporoz tanı ve takibinde vertebraların (özellikle lumbosakral) ön-arka ve yan filmleri ile pelvisin ön-arka filmleri daha çok kullanılmaktadır. Diğer iskelet sistemi bölgelerinden de osteoporoz hakkında fikir edinilebilse de rutinde daha az kullanılır.

Radyografilerde osteoporozun belirlenebilmesi için gereken bulguların ortaya çıkabilmesi, %30–50 oranında kemik kitle kaybının oluşmasına bağlıdır (139). Bu nedenle özellikle menopoz sonrası kadınlarda sadece radyografilere güvenmek, tanıda vakit kaybına neden olabilir. Sırt ağrısı gibi şikayetlere yol açabilen diğer patolojilerin ayırıcı tanısında da radyografiler kullanılmalıdır.

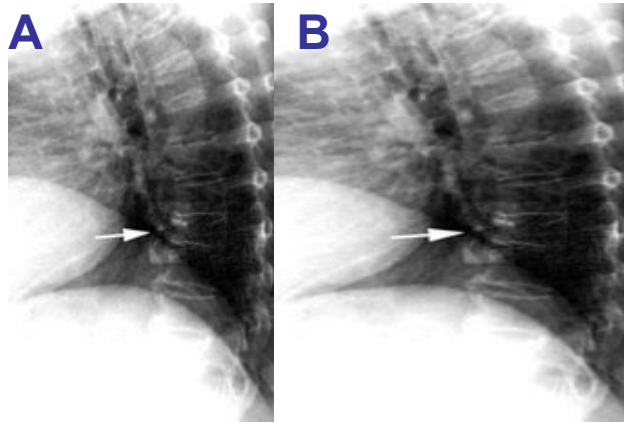
Osteoporozda, direkt filmlerdeki en önemli bulgu vertebralarda ortaya çıkan deformitelerdir ve gözlenebilen başlıca vertebra değişiklikleri şunlardır:

- Vertebra korpuslarının bikonkav şekil alması, intervertebral disklerin balonlaşması (codfish vertebrae)

- Schmorl nodülleri: Nucleus pulposus'un vertebra gövdesi içine herniasyonu
- Kompresyon kırıkları
- Kama şeklinde kırıklar: Kamanın ucu öne doğrudur. Arkaya doğru olursa daha başka olasılıklar akla gelir (Paget, travma, metastaz) (140).



Şekil 7. El kemiklerinde osteoporoz (direk grafi). Özellikle metatarsal kemiklerin kenar çizgilerindeki artış dikkat çekmekte

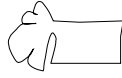


Şekil 8. Osteoporozla bağlı vertebralarda oluşan değişiklikler. A) Torakolomber vertebra yan grafisinde osteoporozla bağlı değişiklikler. Okla işaretle vertebralarda kamalaşma. B) Torakolomber vertebra ön arka grafisinde osteoporozla bağlı değişiklikler. Okla işaretle vertebrada yükseklik kaybı.

Radyografilerde; uygun olmayan X ışını dozunun kullanılması, hasta pozisyonundaki hatalar, film banyo yanlışlıkları gibi nedenlerle yorumlamalarda yanlışlıklar yapılabilmektedir.

Yapılan hataları en aza indirmek ve tanı standardizasyonunu sağlamak amacıyla bazı metotlar geliştirilmiştir. Bu metodlar, Kleerokoper, Gennant, Singh, Nielsen, Mc Closkey, Riggs, Meunier, vertabral korpus indeksi, spinal kırık indeksi vb.'dir. Bu metodlardan Gennant'ın skorlama sistemi Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Gennant radyolojik osteoporoz skorlama sistemi

	Normal (Grade 0)	Kamalaşma	Bikonkavite	Crush- Ezilme
				
Hafif Deformite (Grade 1)				
Orta Derecede Deformite (Grade 2)				
Ciddi Deformite (Grade 3)				

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçüm yöntemleri:

KMY ölçümleri, osteoporoz teşhisi, tedavisi, izlenmesi ve kırık riskinin hesaplanmasında kullanılan yöntemlerdir. Günümüzde doğruluk payı yüksek tekniklerle ölçülebilmektedir. Bu tekniklerin hepsi osteoporoz tanı ve izlenmesinde geleneksel radyografilerden üstündür. Asemptomatik olgularda osteoporozu göstermenin en iyi yolu KMY ölçümüdür. Bugüne kadar olan bilgilerimiz, düşük KMY ile kemik kırıkları arasında, kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermektedir. KMY kemik dokusunun kuvveti ile yüksek korelasyon gösterir ve kuvvetin %75-85'inden sorumludur. KMY ölçüm endikasyonları Tablo 11'de gösterilmiştir (139).

Tablo 11. KMY ölçüm endikasyonları.

-
- Östrojen eksikliği bulunan kadınlar (cerrahi-doğal menopo ve diğer nedenler)
 - Geleneksel radyografilerde dejeneratif değişiklikleri, osteopenisi, patolojik kırığı vb. bulunan hastalar
 - Osteoporoz açısından yüksek risk altında bulunan menopo öncesi kadınlar (amenore, hipermenore, anoreksi nervoza ve bulimia)
 - Hareketsizlik (4 haftanın üzerinde)
 - 10 yıldan beri kalsiyum alımının yetersiz olduğu kuşkusunu uyandıran kişiler (renal taş ile birlikte veya tek başına kalsiüri, gastrointestinal hastalıklar, malabsorbsiyon, parsiyel gastrektomi)
 - En az 5 yıldan beri ankilozan spondilit veya romatoid artrit tanısı ile izlenen hastalar
 - Bazı ilaçların uzun süreli kullanımları {kortikosteroid (>5mg/gün), metotreksat, L-tiroksin, antiasitler, heparin ve 5 yıldan fazla süre kullanılan fenobarbütal veya hidantoin}
 - Hipogonadizm, nefropatiler, osteomalazi, hiperparatiroidizm
 - Osteoporoz tedavisinin izlenmesi
-

Osteoporozun, toplum sağlığındaki önemi, neden olduğu harcamaların yüksekliği anlaşıncı, KMY'nin ölçümü ile ilgili yeni noninvaziv tetkiklerin geliştirilmesine hız verilmiştir. Çoğunlukla vertebra ve kalçadan yapılan KMY ölçümleri, osteoporoz tanısının en önemli kısmını oluşturmaktadır.

KMY'nin ölçümünde son zamanların en önemli gelişmesi DXA yöntemidir (141). İdeal dansitometrik ölçüm; hızlı, tekrarlanabilir ve güvenilir olmalı, alınan radyasyon dozu ve hata payı az olmalı, kırık riski konusunda fikir vermeli, trabeküler ve kortikal kemiği ayrı ayrı değerlendirebilmeli ve tedavinin takibinde güvenle kullanılabilmelidir. Düşük hata payı, düşük radyasyon dozu ve kalibrasyonundaki kolaylıklar nedeniyle, DXA osteoporozun hem tanısında hem de tedavi yönteminin seçilmesinde uygun bir yöntemdir. DXA'nın yaygın popülaritesine rağmen, bu yöntemle vertebra ve kalça kemiklerinden ölçüm yapıldığı için, etraf kemiklerin kullanılabileceği yeni tekniklerin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir. Son yıllarda distal radiusun KMY'yi ölçen SPA

yönteminde radyoaktif kaynak X-ray tüpü ile değiştirilmiş (SXA) ve daha geniş bir kullanım olanağı doğmuştur (142). Geliştirilen diğer bir teknik de, ölçümlerin kalkaneusdan yapıldığı, kantitatif ultrason yöntemidir (QUS) (142–144). Halen DXA en yaygın kullanılan yöntem olsa da, QUS yönteminde hastaların radyasyona maruz kalmayışları, daha ucuz olması ve taşınabilir olması nedeniyle kırık riskinin belirlenmesinde umut vaat etmektedir (145).

KMY azalmış bireylerde her bölgedeki kırık riski, normallere göre artmıştır. KMY'deki her 1 SD azalmaya karşılık fraktür için rölatif risk oranı 1.5–3 kat artmaktadır. Vertebra için bu oran 1.9 kat iken femurda izlenen 1 SD azalma kırık riskini 2.4 kat arttırmaktadır. Vertebra kırıklarında azalmış KMY en önemli nedenken, darbe bu kırıklarda küçük bir role sahiptir. Buna karşın el bileği ve Colles kırıklarında darbe önemli bir etyolojik faktördür. KMY ölçümü kırık teşhisine yönelik bir test değildir, ancak gelecekteki kırık riskini öngörmeye kullanılabilir. Prospektif bir çalışmada, düşük KMY'ye sahip kadınlarda, yüksek olanlara göre, kırık riski 4 kez daha fazla bulunmuştur. Bu kadınlarda vertebral kırık görülme sıklığı ile radius ve lomber vertebra KMY değerleri arasında ters bir korelasyon saptanmıştır (146). KMY ölçümleri ile kırık riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmalar 1970'li yıllarda başlamıştır. 1980'li yıllarda yapılan daha sonraki çalışmalar, gerek radius ve kalkaneustan yapılan SPA ölçümlerinin gerekse vertebradan yapılan DXA ölçümlerinin kırık riskini belirleyebildiğini kanıtlamıştır (147). Osteoporoz sistemik bir hastalık olduğu için, iskelet sisteminin bir yerinden yapılan KMY ölçüm değeri, diğer yerlerdeki kırık riskini de belirler. Bununla beraber, vücudun herhangi bir kısmındaki kırık riskinin belirlenmesinde en iyi yöntem o kısmın KMY'nin ölçülmesidir (148).

Single Photon Absorbtiometry (SPA) ve Single Energy X-Ray Absorbtiometry (SXA):

SPA sıklıkla İyot-125 (¹²⁵I) gibi bir izotop kaynağından düşük enerjili foton hüzmesinin yardımı ile radius ve kalkaneus gibi apendiküler iskelet bölgelerindeki kemik mineralini ölçen yöntemdir. SPA kemik mineralini bir bütün olarak ölçer, kemik-yumuşak dokuyu ve kortikal-trabeküler kemiği ayırt edemez, ayrıca prognoz ile ilgili yeterli bilgi vermez. Tip II osteoporozda, 70

yaş üstü hastalarda veya belirgin spinal deformitesi olup vertebra ölçümlerinin güvenilir sonuç vermeyeceği olgularda kullanılabilir. SPA'nın avantajları az radyasyon (3–5 mrem) etkisi, ucuzluğu ve kısa sürede yapılabilmesidir (10 dakika). Hata payı düşüktür (% 1–2). SPA'nın teknik özellikleri, radyoaktif kaynağın X ışını tüpü ile değiştirilmesi sonucu, geliştirilmiş ve daha geniş bir kullanım olanağı doğmuştur. Böylece ortaya SXA çıkmıştır. Günümüzde el bileği KMY ölçümünde SXA, SPA'nın yerini almıştır. Daha doğru sonuç vermesi ve izotop gereksiniminin ortadan kalkması, SPA'ya olan üstünlükleridir. Femur ve omurga ölçümlerinin yapılamaması dezavantajdır (149).

Dual Photon Absorbtometry (DPA):

İki farklı enerji miktarı ile gönderilen fotonların dedektör sistemi ile toplanması esasına dayanır. Bu iki farklı enerji kemik ve yumuşak dokudan farklı güçte geçerler ve farklı derecede soğurulurlar (atenüasyon). Fotonun soğurulması geçtiği ortamın dansitesi ile orantılıdır. Kemik ve yumuşak dokuyu kesin olarak ayırabildiği için tüm vücut bölgelerinde KMY ölçümleri yapılabilir. Radyasyon kaynağı Gadolinium-153 (¹⁵³Gd)'tür. Alınan radyasyon dozu (10–15 mrem) düşüktür. Ölçüm süresi 20–40 dakikadır. Bunlara karşın kortikal ve trabeküler kemiği ayırt edemez, kullanılan radyasyon kaynağı pahalı ve kısa ömürlüdür, dejeneratif lezyonlarda ve etraf doku kalsifikasyonları gibi bazı durumlarda, KMY'yi olduğundan yüksek gösterir. Geliştirilen lateral DPA çekim tekniği, vertebra korpusundaki trabeküler kemik yoğunluğunu daha doğru olarak yansıtır. Lateral çekimler tekniğin duyarlılığını arttırmış olmakla birlikte halen geçerli olan önemli teknik sorunlar nedeniyle günümüzde DPA yerini DXA ya bırakmıştır (149).

Dual Energy X Ray Absorbtometry (DXA)

Günümüzde en çok kullanılan KMY ölçüm yöntemidir. İki farklı enerji düzeyinde daha yoğun foton akımı oluşturmak üzere DPA'daki Gadolinium-153 yerine X ışını kaynağı konarak DXA geliştirilmiştir. Röntgen tüpünden iki ayrı enerji seviyesinde (70–140 keV) ışın salınır. Farklı enerjili X-ışınları farklı yoğunluktaki (kemik-yumuşak doku) dokulardan geçerken farklı oranlarda soğurulur.

Hassas bir dedektör tarafından ışınlar algılanır. Işınlardan yoğunluğu standard fantom yoğunluğu ile oranlanarak KMD hesaplanır (149).

DXA cihazları, X ışını kaynağı olarak kalem ışın (pencil beam) veya yelpaze ışın (fan beam) X-ray tüplerini kullanmaktadır. Kalem ışın kullanan cihazlarda tek katı hal silikon dedektörü rektilineer tarzda ilgi alanını tarayarak görüntüyü oluşturmaktadır. Yelpaze tarzında X ışını 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 edebilmektedir. Fan beam DXA cihazları çekim süresini ve alınan radyasyon miktarını bariz olarak düşürmektedir (Tablo 12). DXA cihazlarında en yüksek radyasyon alınan çekim lateral lomber vertebra KMY ölçümü olup alınan radyasyon dozu lateral lomber vertebra grafisinde alınanın 1/6'sı kadardır.

Tablo 12. Çeşitli çekim türlerine göre alınan radyasyon dozları

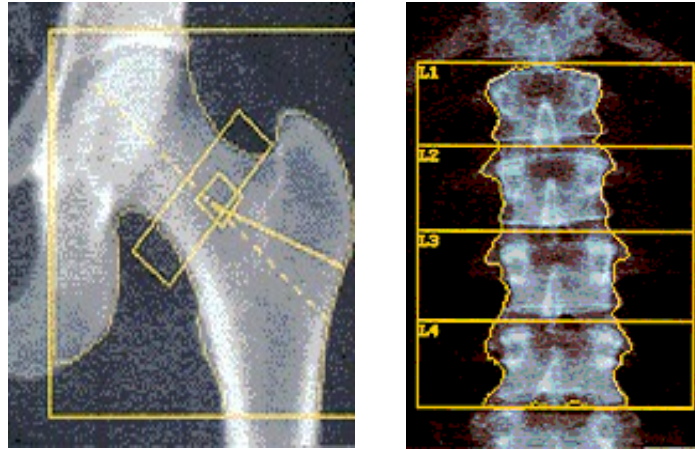
	mGy	mrads
AP lomber vert. KMY ölçümü	0.2	20
Önkol KMY ölçümü	0.05	5
Kalça KMY	0.2	20
Lateral lomber vert. KMY ölçümü	0.7	70

Rezolüsyonu DPA'ya oranla daha yüksektir. Çekim süresi daha kısadır (10–15 dakika). Radyasyon dozu daha azdır (1–3 mrem). Dual enerji ile optimal yumuşak doku-mineralize kemik ayrımı yapar. Tekrarlayan ölçümlerdeki hata payı da düşüktür. Proksimal femurun boyun, trokanterik ve intertrokanterik bölgeleri gibi farklı bölgelerinin ayrı ayrı ölçümünü yapabilmesi ek bir olumlu noktadır. Bütün bunlara rağmen ölçümdeki hata payı lomber vertebra için %6–10, kalça için %5–10, önkol için %2–5 gibi oldukça yüksektir. Kemik sistemdeki dejenerasyonlar KMY'yi olduğundan yüksek gösterebilir. Ayrıca kompresyon fraktürleri, aort kalsifikasyonu ve myelografik ajanlar diğer yanlış pozitiflik nedenleridir. Laminektomi ve litik kemik lezyonları yanlış pozitif sonuç verilmesine neden olmaktadır. Vertebra, kalça ve önkol ölçümü dışında, DXA hızlı ve doğru şekilde (hata payı %1) tüm vücut KMY'yi ölçer (149,150).

Tetkik için hasta supin pozisyonundadır. Lomber vertebraların görüntülenmesinde lomber lordozu elimine etmek ve vertebraları düzleştirmek için popliteal bölge altına diz pozisyoneri yerleştirilir. Proksimal femur ölçümleri için hasta sırtüstü pozisyonda yatarken ayaklar 30 cm açık (abduksiyon) ve 25° internal rotasyona getirilerek ayak pozisyonlerinde sabitlenir. Amaç femur boynunu masaya paralel hale getirmektir. Hasta pozisyonu Şekil 9’da ve ilgi alanları Şekil 10’da gösterilmiştir.



Şekil 9: DXA cihazı ve hastanın çekim sırasındaki pozisyonu



Şekil 10: DXA ile standart ölçümü yapılan bölgeler

Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT)

Kalsiyum içeren dokular tarafından iyonizan radyasyonun tutulmasını kantitatif olarak değerlendiren bir tomografik görüntüleme tekniğidir. QCT volümetrik KMY’yi ölçer. QCT lomber vertebrada trabeküler ve kortikal kemiği ayrı ayrı değerlendirir (151). Son zamanlarda QCT distal radius KMY ölçümünde de kullanılmış, trabeküler ve kortikal kemik yoğunluğunu doğru bir şekilde, daha az radyasyon dozu ile ölçebildiği gözlenmiştir. Standart tomografi cihazlarına, KMY ölçümleri

için, özel programlar eklenerek tek ve çift enerjili kantitatif kompüterize tomografi teknikleri geliştirilmiştir. QCT ile 3 boyutlu volümetrik ölçüm yapılabilmekte ve KMY g/cm³ olarak verilebilmektedir. Böylece dejeneratif değişiklikler ve aort kalsifikasyonu gibi DXA'da yanlış negatifliğe neden olan etkenlerden etkilenmez. En önemli dezavantajları çok pahalı ve çekim süresinin uzun (20–25 dk.) olması ve hastanın fazla radyasyona maruz kalmasıdır (152). Ayrıca yaşlılarda kemik iliğinde artan yağ miktarına bağlı olarak sonuçlar daha düşük çıkabilmektedir.

Kantitatif Ultrasonografi (QUS):

Ultrason tıp biliminin birçok alanında olduğu gibi osteoporoz konusunda da son yıllarda çok önemli gelişmeler sağlamıştır. Kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, kısa sürede sonuç veren, nispeten ucuz, radyasyonsuz, taşınabilir ve hasta tarafından kolayca tolere edilebilir olması nedeniyle tercih edilebilir. Kemğin iç mimari yapısını değerlendirebildiği gibi kırık riski konusunda da fikir verir (153). Patella, kalkaneus, tibia ve falanksta QUS ölçümleri yapılabilir. Ultrason hızı (sesin hızı=speed of sound=SOS), kemğin mimari ve biyokimyasal özelliklerine dayanan kemik yoğunluğunu ve elastisitesini yansıtır (154). Broadband ultasound attenuation (BUA) diğer bir ultrasonografik parametredir ve kemik mineral yoğunluğu ile ilişkilidir. Ses dalgalarının dokular tarafından azaltılmasına dayanır (155). Çeşitli çalışmalar, QUS'un normal bireylerle osteoporotik olguları geleneksel KMY ölçüm yöntemleri gibi ayırabildiğini göstermiştir. Dezavantajı uygulama alanlarının sınırlı (kalkaneus, patella, tibia, falanks) olmasıdır. Kalkaneustan yapılan QUS ölçümleri DXA ile ölçülen değere eş düzeyde kalça kırık riskini belirleyebilmektedir (145,156).

Kantitatif Manyetik Rezonans (QMR):

Trabeküler kemik matriksi ve kemik iliği arasında manyetik hassasiyet açısından belirgin farklar olması manyetik çizgilerde distorsiyona neden olmakta ve homojenlik kaybolarak bu olay sinyal yoğunluğunu, gradient eko görüntülerini ve transvers relaksasyon zamanını etkilemektedir (157). Böylece normal ve osteoporotik bölgeleri ayırt edebilmektedir. İyonize radyasyon

içermemektedir fakat çok pahalı bir yöntem olduğu için henüz kolayca tercih edilememektedir. QMR ile DXA'yı karşılaştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda, kalkaneusdan yapılan QMR ölçümlerinin, kalçadan yapılan DXA ölçümleri ile benzer sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir (158).

Nötron Aktivasyon Analizi:

Yüksek enerjili nötronlarla vücut ışınlanır, sonra incelenen ışınların kalsiyum ile ilgili bölümü, bütün vücut kalsiyumunu verir. Böylece kemik kitlesi hakkında fikir edinilir. Bu yöntem, kişinin yüksek dozda radyasyon alması ve çok pahalıya mal olması nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir (145).

Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümlerinin Yorumlanması:

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) KMY ölçümlerini genç erişkin popülasyona oranlayarak yaptığı osteoporoz yorumlamaları Tablo 13'de verilmiştir (123).

Tablo 13. DSÖ'nün osteoporoz değerlendirmeleri

Normal	T skor > -1
Osteopeni	-1 > T skor > -2.5
Osteoporoz	T skor < -2.5
Ciddi Osteoporoz	T skor < -2.5 ve bir veya daha fazla kırık

Osteoporoz değerlendirmelerinde iki tanım üzerinde durulmaktadır. Bunlar T ve Z skorlarıdır. KMY'yi genç yetişkinlere göre değerlendirmede T skoru kullanılırken, yaş ve cinsiyete göre değerlendirmede Z skoru kullanılmaktadır. T skoru daha sık kullanılan bir parametredir, genç yetişkin popülasyonun KMY ortalaması ve standart sapması (SD) ile tetkik edilen kişinin KMY'sinin karşılaştırılmasını verir (159,160).

$$T \text{ skor} = (\text{ölçülen KMY} - \text{genç yetişkin ortalama KMY}) / \text{genç yetişkin SD}$$

Genç popülasyon olarak genellikle 20–35 yaş arasındaki sağlıklı kişiler alınır. Her cihaz için üretildiği ülkeden seçilen popülasyona göre hesaplanmış olan genç yetişkin ortalamaları ve SD'leri çoğu kez diğer laboratuvarlar tarafından da kullanılmaktadır. Her toplumun KMY'ye etki eden faktörlerinin ve dolayısıyla KMY'nin farklı olabileceği düşünüldüğünde, bu yaklaşım, hiçte uygun değildir. Ülkemizde bazı merkezlerde olduğu gibi kendi popülasyonunun ortalama ve SD'sini kullanmak çok daha gerçekçi olacaktır (161).

T skorlarına göre değerlendirme menopoz devresindeki kadınlar için oldukça uygun olmakla birlikte 65 yaş üzerinde, kırıklar için büyük risk taşıyan kadınlarda T skordan ziyade yaşa bağlı düzeltmelerle hesaplanmış Z skoru kullanılması daha uygun görülmektedir (161).

Z skoru asıl klinik önemi >2.5 olması durumunda sekonder osteoporoz varlığını göstermesidir.

$$Z \text{ skor} = (\text{Ölçülen KMY} - \text{yaşa uygun ortalama KMY}) / \text{yaşa uygun popülasyon SD}$$

Türkiye'de Sosyal Güvenlik Kurumu'nun (SGK) Mayıs 2007'de resmi gazetede yayınladığı ve 15 Haziran 2007'de yürürlüğe giren Sağlık Uygulama Tebliği'nde (SUT) osteoporoz ilaçları ödeme kriterleri belirlenmiştir. Buna göre femoral bölgede femur boynu veya femur totali, lomber bölgede L1–4 ortalaması esas alınmaktadır. (123). Bu bölgelerde -1'in altına inen T skoru olmaması halinde dansitometri sonucu normal olarak yorumlandı. Tanımlanan bölgelerden herhangi birisinde T skoru -1 ile -2.5 arasında olan vakalar osteopenik, T skoru -2.5'dan düşük olanlar ise osteoporotik (DSÖ kriterleri) olarak değerlendirildi.

Tedavi:

Osteoporoz, gelişmiş dünya ülkelerinde en sık görülen, metabolik bir kemik hastalığıdır ve yaşlı nüfusun artması sonucu, gelecek yıllarda, giderek daha önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkacak gibi görünmektedir. Osteoporozun kemik yapımı (formasyonu) ile yıkımı

(rezorpsiyon) arasındaki dengenin, yıkım lehine artması sonucu ortaya çıkması nedeniyle tedavide, kemik yıkımını önleyen veya kemik yapımını artıran maddeler kullanılmaktadır. Günümüzde bu amaçla en çok kalsiyum, D vitamini ve aktif metabolitleri, kalsitonin, bifosfonatlar ile bunların kombine rejimleri kullanılmaktadır (162).

Kalsiyum

Kalsiyum (Ca) yaşam boyunca kemik döngüsünün formasyon fazında gerekli bir elementtir. Ca dengesi iskelet için hayati bir önem taşımaktadır, çünkü vücuttaki Ca'un %99'unun kemiklerde bulunduğu göz önüne alınırsa negatif Ca dengesinin kemik kaybıyla eş anlamlı olduğu ortaya çıkacaktır (162).

Genel popülasyonda kalsiyum ve D vitamini eksikliği yaşla artar ve bu da özellikle ileri yaşlarda kemik kaybında artışa yol açan sekonder hiperparatiroidizme neden olur (163). Yaşlanma ile bağırsaktan kalsiyum emiliminde bir azalma ve böbrekten kalsiyum atılımında bir artış olur. İlerleyen yaşlarda, böbrek, bağırsak ve deri yoluyla vücuttan kaybedilen kalsiyumun bağırsaktan kalsiyum emilimi ile yerine konulamadığı düşünülmektedir. Negatif kalsiyum dengesinin sonuçları artmış paratiroid hormon sekresyonu ve artmış kemik rezorpsiyonudur (164).

Kalsiyum ihtiyacı yaş ve cinse göre değişir. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH - National Institutes of Health) tarafından yaş ve cinse göre optimal günlük kalsiyum alımı önerileri belirlenmiştir (Tablo 14). Diyetlerinde günlük ihtiyacını elde edemeyenlerin önerilen günlük alıma ulaşmaları için destek almaları tavsiye edilmelidir (165).

Çok sayıda diyetel kalsiyum kaynakları mevcuttur. Bunların başında süt ürünleri gelir fakat yaşlıların % 65'inde laktoz intoleransı vardır (163). Yapılan bir çalışmada ileri yaşlarda destek almaksızın günlük diyetle tam kalsiyum alımına ulaşmanın zor olduğu ve stabil bir diyet yerleştirildikten sonra eksiklikleri gidermek için sıklıkla destek gerektiği gösterilmiştir (166).

Tablo 14. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından önerilen günlük kalsiyum alımı

Birey	Optimal Kalsiyum Alımı (mg/gün)
Bebeklik (0–6 ay)	360
Bebeklik (6–12 ay)	540
Çocukluk (1–10 yaş)	800
Puberte (10–16 yaş)	1500
Erkek	
25–65	1000
65 yaş üzeri	1500
Kadın	
Gebelik ve emzirme	
19 yaş altı	2300
19 yaş üstü	1900
25–50 yaş	1000
Postmenopozal	
Östrojen alan	1000
Östrojen almayan	1500
65 yaş üzeri	1500

Kalsiyum destek tedavisi değişik kalsiyum tuzlarından yapılır. Her bir kalsiyum tuzu içerisindeki elemental kalsiyum miktarı değişiktir (Tablo 15). En popüler iki kalsiyum tuzu kalsiyum karbonat ve kalsiyum sitrattır. Kalsiyum karbonat çözünememek için asidite gerektirir. Bazı kişilerde anlamlı gaz oluşumu ve kabızlığa neden olabilir. Kalsiyum sitrat asidite olmasa bile çok kolay emilir ve çözünür (163). Bu kalsiyum tuzu formunun böbrek taşı oluşumuna karşı koruyucu olduğu ve daha az olarak kabızlığa neden olduğu belirlenmiştir (167,168).

Tablo 15. Kalsiyum tuzlarının elemental kalsiyum içerikleri

Kalsiyum tuzu	Elemental kalsiyum içeriği
Kalsiyum karbonat	% 40
Kalsiyum sitrat	% 21
Kalsiyum glukonat	% 9
Kalsiyum laktat	% 13
Kalsiyum fosfat	% 39

Kalsiyum desteği kemik rezorbsiyonunu azaltmaktadır. Özellikle ileri yaş gruplarında yapılan çalışmalarda Ca desteğinin kemik kaybını yılda %2–4 oranında azalttığını ortaya koymaktadır. Yine kalsiyum alınımla kalça kırığı riski azalmaktadır. Yeterli kalsiyum alınımla osteoporozun gidişi büyük ölçüde kontrol edilebilir. Kalsiyum alımının artırılması her iki cins için de osteoporozun önlenmesinde birinci hedef olmalıdır (162).

D Vitamini

Son yıllarda D vitaminine olan ilgi artmaktadır. Huzurevleri gibi kurumlarda ya da kuzey ülkelerinde yaşayanlarda kış aylarında D vitamini eksikliği sıklıkla meydana gelir (163). Yaşlılarda düşük D vitamini düzeyi omurlar ve ön koldan çok özellikle proksimal femur KMY ile ve dolayısıyla femur kırıkları ile ilişkili bulunmuştur (162). Çalışmalar esas olarak eve bağımlı hastalarda tüm kemik kayıplarının ve sekonder hiperparatiroidizmin kış aylarında oluştuğu gösterilmiştir (166).

Önerilen günlük D vitamini dozu 400 IU/gün şeklindedir. Düşkün ve eve bağımlı kişilerde bu doz 800 IU/gün'e kadar artırılabilir (165). D vitamininin her ikisi de kısa ömürlü olan iki aktif metaboliti vardır: 1α OH vitamin D (alfakalsidiol) ve $1,25$ (OH) $_2$ D (kalsitriol). Bu metabolitler D vitamininden daha güçlüdürler (163). Kalsitriol ve alfakalsidiol bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır, renal proksimal tübülden kalsiyum ve fosfat reabsorpsiyonunu artırır, muhtemelen kemik üzerine doğrudan ya da PTH aracılığı ile rezorpsiyonu artırabilirler ve kalsitriol PTH salınımını azaltır (165,169,170). D vitaminin etkileri Tablo 16'da belirtilmiştir.

Tablo 16: D vitamininin etkileri

İntestinal kalsiyum emiliminde artış
PTH salınımında azalma
Kemik formasyonunda artış
Kemik rezorpsiyonunda azalma

D vitamini tedavisi sırasında hiperkalsemiden kaçınmak için kalsiyum düzeyleri dikkatle takip edilmelidir. D vitamini özellikle kalsiyum preparatlarını tolere edemeyenlerde faydalıdır. Daha yüksek D vitamini dozları bilhassa kabızlık ve mide yakınmaları olan hastalarda kalsiyum tedavisine alternatif olarak düşük doz kalsiyumla birlikte kullanılabilir. Ayrıca, D vitamini kalsiyum olmadan, kalsiyum emilimini iyileştirmekten başka etkileri için verilebilir (163). Pek çok çalışmada hidroksivitamin D konsantrasyonu >15 ng/ml olduğunda kemik yoğunluğunun arttığı ve PTH sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir (164).

Kalsiyum ve D vitamini desteği beraber kullanıldığında kalça kırığı riskinin yaklaşık %30 oranında azaldığı saptanmıştır (171). Benzer şekilde kalsiyum ve D vitaminini beraber alanlarda vertebra dışı kırık insidansında azalma olduğu da saptanmıştır (172).

Kalsitonin

Kalsitonin tiroit bezinin C hücrelerince üretilen, 32 aminoasitli bir peptiddir ve kemik rezorpsiyonunda azalmaya yol açar. Osteoklastların kalsitonin reseptörleri vardır ve kalsitonin osteoklastların faaliyetini hızla inhibe eder (169). Somon ya da insan kalsitonini günde 100 IU'ye kadar varan dozlarda subkutan (SC) ya da intramuskuler (IM) enjeksiyonla verilir. Kalsitonin tedavisi ile kemik mineral yoğunluğunda bir artış olur. Kalsitonin postmenopozal kadınlarda kortikal kemik kaybını önlemede süngersi kemik kaybını önlemeden daha az etkindir (162). Kalsitonin tedavisi, özellikle yüksek yapım-yıkım döngülü osteoporotik olgularda aksiyel iskelette belirgin bir kemik kazancı sağladığı, apendiküler kemiklerde ise kaybı yavaşlattığı için önerilmektedir (162).

Bu tedavi şekli pahalıdır, enjeksiyonla verilmek zorundadır ve bulantı, yüz kızarması, ishal gibi yan etkilere neden olabilir. Bazı hastalar uzun süreli kullanımla direnç kazanırlar, bu belki de nötralizan antikorların gelişmesinin bir sonucudur (169). İntranazal somon kalsitoninin geliştirilmesi ile kalsitonin tedavisi çok daha kabul edilebilir hale gelmiştir. Kemik mineral yoğunluğu üzerinde bir etkiye sahip olmak için günde en az 200 IU verilmelidir. İntranazal kalsitonin, erken postmenopozal dönemdeki kadınlarda kemik kaybını önlemede etkin değildir. Spreyin az sayıda yan etkisi (nazal konjesyon, rinit, bulantı ve yüz kızarması) ve SC kalsitoninde olduğu gibi analjezik etkisi vardır. Ağrıdan yakınan hastalarda rahatlatıcı sonuçlar alınır. Kalsitoninin analjezik etkisinin mekanizması anlaşılamamıştır. Kalsitonin suppozituarlarının etkisi zayıftır (169). Yapılan çalışmalar kalsitoninin sadece kalsiyum alımına göre kırıkları önlemede daha etkin olduğunu ve kalsitonin kullananlarda yeni vertebral kırık sayısında azalma olduğunu göstermektedir (173,174).

Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, kemik rezorbsiyonunu belirgin olarak baskılamaları nedeniyle hiperkalsemi, osteoporoz ve Paget hastalığı tedavisinde kullanılan bir ilaç grubudur. Bifosfonatların hepsi doğal pirofosfat yapısına (P-O-P) benzer bir yapıya (P-C-P) sahiptirler (175,176). P-C-P yapısı onun kemik minerale bağlanmasından ve enzimatik hidrolize dayanıklılığından sorumludur (177).

Bifosfonatların gastrointestinal yol ile emilimi, düşük lipofilik özellikleri ve yüksek negatif yükleri nedeniyle genel olarak kötüdür. Oral bir dozun yaklaşık % 1-10'undan daha azı emilebilir (178,179). Emilim, doz bağımlıdır ve yüksek dozlarda verildiğinde biyoyararlanım oranı artar. İlacın emilimi yemekle birlikte, özellikle kalsiyum ve demir varlığında belirgin olarak azalır (177-179). Bu nedenle aç karna alınmalıdırlar. Bifosfonatlar özefajit ve özefagus ülseri gibi gastrointestinal sistem yan etkilerine neden olabilirler (175). Bazen ateş, nadir olarak da cilt döküntüsü, trombositopeni, kemik ağrısında artış ve oküler rahatsızlıklar oluşabilir. Her gün kullanım yerine ilaca uyumu arttırmak amacıyla günümüzde haftalık dozlar üretilmiştir (177).

Bifosfonatların kemik üzerindeki en büyük etkileri iskelete ait veya iskelet dışı kalsifikasyonu inhibe etmek ve osteoklastlar yoluyla oluşan kemik rezorbsiyonunu inhibe etmektedir (anti-rezorptif etki). Bifosfonatlar aortik, renal ve dermal kalsifikasyonları inhibe ederler. Aynı zamanda adjuvan artritle ilişkili artiküler değişiklikler ve periartiküler kalsifikasyonu da önlerler (177). Yeterince yüksek dozda verilirse kemik ve kırıkta mineralizasyonunu inhibe ederler. Bu özelliği etidronatın kalça cerrahisi veya paraplejiden sonra gelişen heterotopik ossifikasyonda kullanılmasını sağlar. Mineralizasyonun inhibisyonunun kristal büyümenin inhibisyonu yoluyla olduğu düşünülmektedir (175,177). Doku kültürlerinde bifosfonatlar normal ve stimüle olmuş kemik rezorbsiyonunu inhibe eder ve PTH, retinoidler, kalsitriol, prostaglandinler ve sitokinler gibi çeşitli faktörlerin yol açtığı osteolizi önler. Bifosfonatların pek çok kemik hastalığında görülen kemik ağrısını azalttığı gösterilmiştir. Ağrıda düzelme hızı kalsitoninle kıyaslandığında belirgin olarak daha yavaştır (177).

Osteoporotik kırıklar kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Bununla birlikte osteoporotik kalça kırıklarının %30'u ve osteoporotik vertebra kırıklarının %20'si erkeklerde meydana gelmektedir (180). Bunun yanında demografik eğilim daha yaşlı bir popülasyona doğru gitmesi nedeniyle osteoporotik kırık oluşan erkek sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Erkeklerde osteoporotik kırık gelişmesi için risk faktörleri düşük VKİ (Vücut Kitle İndeksi), sigara içimi, yüksek alkol tüketimi, kortikosteroid kullanımı, fiziksel inaktivite, kemik kaybına zemin hazırlayan hastalıklar ve düşme riskini artıran durumlar olarak sıralanabilir (180). Postmenopozal osteoporoz ile karşılaştırıldığında erkek osteoporozu ve tedavisi ile ilgili çalışma sayısı oldukça az sayıdadır. Erkek osteoporozu

tedavisinde halen hormon, bifosfonat ve florid tuzları kullanımı yaygın olmakla birlikte erkeklerdeki idiopatik osteoporoz tedavisinde bifosfonatlar seçkin tedavi olarak kabul edilmektedir (180–182). Bifosfonatlar osteoporozda ve menopozdan sonra sadece kemik kaybını durdurmamakta, aynı zamanda kemik mineral dansitesinde artış oluşturmaktadır. Alendronat vertebral ve nonvertebral kırıkları azaltmaktadır. Bu bileşikler osteoporozun tedavisinde ve muhtemelen önlenmesinde uygun terapötik modalitelerdir (177).

Son yıllarda osteoporoz etyolojisinin daha iyi anlaşılması sonucu birçok tedavi kombinasyonu ve alternatif tedavi yöntemleri denenmektedir (177,178).

Kombine rejimler (ADFR):

Activation (A), Depression (D), Free (F) ve Repeat (R) kelimelerinden oluşmuş bir tedavi rejimidir. Formasyon ve rezorbsiyon fazlarının senkronize edilmesiyle remodelingin pozitif kemik balansına dönüştürülmesi esastır. Senkronizasyon kısa bir dönem remodelingin aktive edilmesiyle başlar. Aktivasyonu oluşturmak için PTH, eksojen fosfat, tiroit hormonları, growth hormonlar ve D vitamini metabolitleri kullanılmaktadır. Depresyon fazını oluşturmak için kalsitonin ve bifosfonatlar önerilmektedir. Serbest periyodda kalsiyum tavsiye edilebilir. ADFR rejiminde çeşitli tedavi kombinasyonlar önerilmektedir (177).

En çok kullanılan kombinasyonlar; fosfat/1-3 gr/gün /3-4 gün + etidronat /400 mg/gün/14 gün + kalsiyum/1000 mg/gün/70 gün'dür.

Kalsitoninle yapılan bir diğer ADFR rejiminde, fosfat/1.5 gr/gün/3 gün + kalsitonin/100 IU/gün/77 gün ve tekrar şeklindedir. Kemik hücre biyolojisinin daha iyi anlaşılması sonucu osteoporozda yeni tedavi seçenekleri ortaya çıkacaktır (177,178).

Osteoporoz tedavisinde kullanılacak ideal ilaç henüz elimizde mevcut değildir. Bu ideal ilacın aşağıda sayılan özellikleri taşıması gerekir:

- İlaç kemik kitlesini, kemiğin kalitesini bozmadan, artırabilmeli ve kırıkları önlemelidir.
- İlacın etkisi klinik olarak önemli, kalıcı ve giderek artan derecede olmalıdır.

- İlacın etkisi kemik için selektif olmalıdır.
- İlaç ideal olarak, ağızdan ve günde tek doz olarak alındığında etkili ve yeterli olmalıdır.

Gelecekte osteoporoz tedavisinde kullanılacak ideal ilaç, kemik rezorpsiyonunu inhibe eden bir ajan ile formasyonunu artıran bir maddenin kombine edilmesi ile elde edilecek, oral olarak etkin bir ilaç olacaktır (177).

III. GEREÇ ve YÖNTEM

A. HASTA GRUBU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na Ocak 2006 – Ağustos 2007 tarihleri arasında total veya totale yakın tiroidektomi sonucu iyi diferansiye tiroit karsinomu tanısı almış 189 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan tanı anında ve tanı almalarından ortalama 19 (10-35) ay sonra kontrol dansitometri tetkiki yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bölümümüzde tanı ve tedavi işlemlerine başlamadan önce tüm hastalardan aydınlatılmış onam belgesini okuyup imzalamaları istenmektedir. Olgu grubu, yaşları 19 ile 69 arasında değişen (ortalama 44.5 ± 11.7) 58 kadın (%85.3) ve 10 erkek (%14.7) hastadan oluşmaktaydı. Tüm olguların ayrıntılı anamnezleri alınarak ek hastalık varlığı, sigara kullanımı, fiziksel aktivite durumu, kalsiyum replasmanı alma öyküsü, radyoaktif iyot tedavisi alması, toplam hipertiroidik ve hipotiroidik olarak geçirdikleri süreler sorgulandı ve olguların tiroit fonksiyon testleri, biyokimyasal parametreleri (kalsiyum ve alkalen fosfataz) ile olguların tanı anındaki ve kontrol dansitometrik değerlerine ulaşıldı. Olguların dansitometrik ölçümleri Anabilim Dalı'mızda bulunan Hologic QDR 4500A (seri no: 45469A/CE) adlı DXA cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Olguların kalsiyum (Ca) ve alkalen fosfataz enzim (ALP) değerlerine Roche Diagnostics DPP Modular otoanalizöründe ticari kitler (Roche Diagnostics®) kullanılarak ölçüldü. Olguların TSH değerleri IRMA yöntemi, serbest T₃ (sT₃) ve serbest T₄ (sT₄) düzeyi ise RIA yöntemi ile ve Immunotech® ticari kiti kullanılarak ölçüldü.

B. YÖNTEM

1. Dansitometrik Ölçüm:

Hastaların tanı anında ve ortalama 19 ay sonra kontrol döneminde dansitometrik ölçümleri yapıldı. Her iki çekim de Anabilim Dalı'mızda bulunan Hologic QDR 4500A (seri no: 45469A/CE) adlı DXA cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Cihazın kalibrasyonları günlük olarak teknisyen tarafından ve 3 ayda bir firma tarafından yapılmaktadır.

Kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmek amacıyla supin pozisyonda yatan hastanın femoral ve lomber bölgelerinden ölçüm yapıldı. Lomber vertebraların görüntülemesinde lomber lordozu elimine etmek ve vertebraları düzleştirmek için kalça ve dizler destekleyici bir materyal üzerinde fleksiyona getirilerek, proksimal femur ölçümleri için pozisyon verici materyaller ile alt ekstremita internal rotasyon ve abduksiyona getirilerek çekim yapıldı.

Femoral bölgede boyun, trokanter, intertrokanterik bölge, femur totali ve Ward's üçgeninden; lomber bölgede ise L1, L2, L3, L4. vertebralara ilgi alanı çizilerek ve L1-4 ortalaması hesaplanarak kemik mineral yoğunlukları ölçüldü. Bu ölçümler kendi yaş ve cinsiyet grubunun değerleri ile karşılaştırılarak Z skorları; genç yetişkin populasyonun değerleri ile karşılaştırılarak ise T skorları elde edildi.

C. DEĞERLENDİRME

1. Dansitometrik Verilerinin Değerlendirilmesi:

Osteopeni/osteoporoz tanısı için Sosyal Güvenlik Kurumu'nun (SGK) osteoporoz ilaçları ödeme kriterlerinde belirtilmiş olan femoral bölgede femur boynu veya femur totali, lomber bölgede ise L1-4 ölçümü ortalaması esas alındı. Dansitometrik veriler DSÖ'nün osteoporoz değerlendirme kriterleri göz önüne alınarak T skorlarına göre yorumlandı.

$$T \text{ skor} = (\text{ölçülen KMY} - \text{genç yetişkin ortalama KMY}) / \text{genç yetişkin SD (standart sapma)}$$

Bu bölgelerde -1'in altına inen T skoru olmaması halinde dansitometri sonucu normal olarak yorumlandı. Tanımlanan bölgelerden herhangi birisinde T skoru -1 ile -2.5 arasında olan vakalar osteopenik, T skoru -2.5'dan düşük olanlar ise osteoporotik (DSÖ kriterleri, Tablo 17) olarak değerlendirildi.

Ayrıca sekonder osteoporoz varlığı açısından olguların Z skorlarına bakıldı ve hesaplanan Z skoru -2.5'in altında olanlar sekonder osteoporotik olarak değerlendirildi.

$$Z \text{ skor} = (\text{Ölçülen KMY} - \text{yaşa uygun ortalama KMY}) / \text{popülasyon SD (standart sapma)}$$

Hastaların tanı anında ölçülen ve ortalama 19 ay sonra ölçülen T skorları ve Z skorları karşılaştırıldı.

Tablo 17. DSÖ'nün osteoporoz değerlendirmeleri

Normal	T skor > -1
Osteopeni	-1 > T skor > -2.5
Osteoporoz	T skor < -2.5
Ciddi Osteoporoz	T skor < -2.5 ve bir veya daha fazla kırık

Hastaların KMY değerleri tanısal değer taşıyan 3 ölçüm alanında değerlendirildi ve normal bireylerde erkekler ve premenapozal kadınlarda yıllık %1, postmenapozal kadınlarda ise yıllık %2'lik KMY kaybı varlığı göz önüne alınarak tanı anı ve kontrol ölçümleri kıyaslamasında bu düzeyin üzerinde KMY kaybı kötüleşme olarak yorumlandı.

2. Diğer Verilerin Değerlendirilmesi

Biyokimyasal parametreler: Hastaların tanı anında yapılan kan testleri sonuçlarından kalsiyum (Ca) ve alkalen fosfataz enzim (ALP) değerlerine bakıldı. Kalsiyum ve alkalen fosfataz ölçümleri Roche Diagnostics DPP Modular otoanalizöründe ticari kitler (Roche Diagnostics®) kullanılarak ölçülmüş olup, bu kit için kalsiyumun normal değerleri 8.6 ile 10.2 mg/dL, alkalen fosfataz enzimi için ise 40 ile 129 U/L aralığında değişmekteydi.

Ek hastalık ve sigara kullanımı: Olgular ek hastalığın varlığı, sigara kullanımı ve sigara kullanıyorsa bunu süresi açısından değerlendirildi.

Fiziksel aktivite skoru: Yaptıkları fiziksel aktivite açısından olgular 3 grupta değerlendirildi:

Grup 1: sedanter yaşam tarzı olan olgular

Grup 2: orta düzeyde fiziksel aktivitede bulunan olgular (haftada 2 kez 30 dakikanın altında egzersiz yapanlar)

Grup 3: aktif spor- egzersiz yapanlar olgular

Menopoz durumu: Olgular menopoz durumlarına göre premenopozal ve post-menopozal olarak gruplandırıldı ve postmenopozal olan olguların menopoz süresi ve hormon replasmanı alıp almadıklarına göre değerlendirildi.

Hipotiroidik- hipertiroidik geçirdikleri süre: Olgular opere iyi diferansiye tiroit karsinomu tanısı ile başvurmaları ile radyoaktif iyot ile ablasyon tedavisi veya TSH supresyonuna başlanması arasında ortalama 2 ay, takipte yapılan her bir I-131 taraması için ise ortalama 1 ay hipotiroidik kalmaktadırlar. Olgular takiplerinin kalan sürelerinde ise TSH supresyonu nedeniyle subklinik hipertiroidik olarak izlenmektedirler. Olguların hipotiroidik ve hipertiroidik olarak geçirdikleri süre hesaplandı.

Tiroit Fonksiyon Testleri: Olguların tiroit fonksiyon testleri RAI tedavisi alanlarda 3 ve 9. ay, almayanlarda ise 3. ve 6. ay değerlerinin ortalaması alınarak değerlendirildi. TSH değerleri laboratuvarımızın sınır değeri olan 0.17 μ IU/mL'nin altında ve üstünde olan değerler şeklinde gruplandırıldı. Olguların TSH değerleri IRMA yöntemi, serbest T₃ (sT₃) düzeyi ve serbest T₄ (sT₄) düzeyi RIA yöntemiyle ve Immunotech® ticari kiti kullanılarak ölçüldü. Bu kit için TSH'nin normal değerleri 0.17 ile 4.05, sT₃'ün normal değerleri 2.5 ile 5.8 pmol/L ve sT₄'ün normal değerleri ise 11.5 ile 23 pmol/L'dir.

Osteoporoz tedavisi: Olgular kalsiyum kullanıp kullanmadıklarına göre gruplandırıldı.

Vücut kitle indeksi (VKİ=BMI): Olguların ağırlık/boy² (kg/m²) formülü ile tanı anı ve kontrol dansitometri çekimi dönemindeki boy ve ağırlıkları öğrenilerek vücut kitle indeksleri hesaplandı.

D. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS 16.0 (Windows[®]) programı kullanılarak yapıldı. Olgulara ait özellikler ve semikantitatif ve kantitatif analiz sonuçlarının ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri hesaplandı. Olgulara ait özellikler ve nicel veri sonuçlarının ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri hesaplandı. Olguların grup içi karşılaştırmalarında ki-kare (chi-square) testi, bağımlı gruplardaki ortalamaları karşılaştırmada ise bağımlı örnekli T-testi ile analiz yapıldı. Sonucu $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

B. BULGULAR

A. OLGULARIN TANIMLAYICI BULGULARI

Olguların tanımlayıcı bulgularına ait verileri ayrıntılı olarak Tablo 18 ve 19’da verilmektedir.

Tablo 18: Olguların yaş, cinsiyet, pre/post operatif tanıları ve evrelerine ait veriler.

Hasta No	Ad-Soyad	protokol no	cinsiyet	yaş	pre-op tanı	Post-op tanı	evre	tiroit dışına invazyon varlığı
1	D.B.	2006095716	kadın	23	MNG	papilller	evre1	yok
2	G.Ç.	2006096446	kadın	38	MNG	folliküler	evre1	yok
3	G.Y.	2002089891	kadın	38	MNG	pap. fol. vary.	evre1	yok
4	D.M.	2007002541	kadın	43	MNG	papilller	evre1	yok
5	H.V.	2002023022	kadın	39	MNG	Pap. Mikro.	evre1	yok
6	C.Ş.	2006091689	kadın	27	Soğuk nodül	pap. fol. vary.	evre1	yok
7	F.F.	2001083735	kadın	44	Soğuk nodül	papilller	evre1	yok
8	S.K.	2006092808	kadın	37	MNG	pap. fol. vary.	evre1	yok
9	A.D.	2007004527	kadın	37	MNG	papilller	evre1	yok
10	Ü.G.K.	2007009392	kadın	43	MNG	pap. fol. vary.	evre1	yok
11	Ş.Ş.	2007005149	kadın	42	MNG	pap. fol. vary.	evre1	yok
12	N.V.	2007013444	kadın	45	MNG	pap. fol. vary.	evre1	yok
13	A.S.	2007016297	kadın	19	MNG	folliküler	evre1	yok
14	G.K.	2007008943	kadın	34	MNG	Pap. Mikro.	evre1	yok
15	Z.A.	2007019237	kadın	35	MNG	papilller	evre2	yok
16	M.A.	2007020513	kadın	30	MNG	papilller	evre1	yok
17	K.Ç.	2007021088	kadın	42	Hipertiroidi	folliküler	evre3	yok
18	S.K.	2007022079	kadın	46	MNG	Pap. Mikro.	evre1	yok
19	H.T.	2002067458	kadın	42	MNG	pap. fol. vary.	evre1	yok
20	G.T.	2007023690	kadın	34	MNG	papilller	evre1	yok
21	D.D.	2006043176	kadın	33	Soğuk nodül	papilller	evre1	yok
22	S.K.	2007024825	kadın	30	Soğuk nodül	pap. fol. vary.	evre1	yok
23	H.G.	2007029079	kadın	28	MNG	papilller	evre1	yok
24	N.Ş.	1998033582	kadın	43	MNG	Pap. Mikro.	evre1	yok
25	B.T.	2007036143	kadın	26	MNG	pap. fol. vary.	evre1	yok
26	S.Ö.	2003038113	kadın	51	MNG	pap. fol. vary.	evre1	yok
27	A.B.	2007025203	kadın	43	MNG	pap. fol. vary.	evre1	yok
28	Y.C.	2007035349	kadın	32	MNG	Pap. Mikro.	evre1	yok
29	B.A.	2007044154	kadın	35	MNG	folliküler	evre1	var
30	M.S.	2007049897	kadın	35	MNG	pap. fol. vary.	evre1	yok
31	A.A.	2002013551	kadın	46	MNG	papilller	evre4a	var
32	S.S.	2007041697	kadın	44	MNG	papilller	evre1	yok
33	H.B.	2001031947	kadın	28	MNG	Pap. Mikro.	evre1	yok

34	E.G.	2007066446	kadın	29	Soğuk nodül	papilller	evre1	yok
35	Y.E.	1991111332	kadın	41	Soğuk nodül	papilller	evre1	yok
36	M.D.	2007082246	kadın	43	MNG	pap. fol. vary.	evre1	yok
37	Z.Ö.	2005029822	kadın	54	MNG	Pap. Mikro.	evre1	var
38	G.Ö.	1993051664	kadın	58	MNG	Pap. Mikro.	evre1	yok
39	M.B.	2007003568	kadın	47	MNG	papilller	evre4a	var
40	S.Y.	2007010573	kadın	54	MNG	papilller	evre4a	var
41	H.K.	2007012910	kadın	46	MNG	papilller	evre4a	yok
42	M.P.	2006093322	kadın	58	MNG	Pap. Mikro.	evre1	yok
43	A.H.K.	2007014138	kadın	60	MNG	papilller	evre4c	var
44	E.Ç.	1991167507	kadın	69	MNG	Pap. Mikro.	evre1	yok
45	A.Ç.	2007010897	kadın	48	MNG	papilller	evre4a	var
46	A.B.	2002068452	kadın	53	MNG	Pap. Mikro.	evre1	yok
47	A.Y.	2006091205	kadın	54	MNG	Pap. Mikro.	evre1	yok
48	A.Ç.	2007040430	kadın	54	MNG	Pap. Mikro.	evre1	yok
49	P.Y.	1997134060	kadın	68	MNG	papilller	evre1	yok
50	G.T.	1992103368	kadın	54	MNG	folliküler	evre1	yok
51	G.B.	2007048752	kadın	54	MNG	Pap. Mikro.	evre1	yok
52	A.G.	2007054656	kadın	53	MNG	folliküler	evre2	yok
53	A.D.	2004035822	kadın	60	Hipertiroidi	papilller	evre1	yok
54	B.Ç.	1998101934	kadın	67	MNG	Pap. Mikro.	evre1	yok
55	F.G.	2007059399	kadın	53	MNG	pap. fol. vary.	evre2	yok
56	E.G.	2007062758	kadın	48	MNG	pap. fol. vary.	evre1	yok
57	A.K.	2007068904	kadın	57	MNG	papilller	evre1	yok
58	E.T.	2007019316	kadın	50	MNG	Pap. Mikro.	evre1	yok
59	K.Ü.	2001020780	erkek	43	Hipertiroidi	papilller	evre1	yok
60	C.Ö.Y.	2006043155	erkek	41	MNG	papilller	evre1	yok
61	E.Ç.	2007013619	erkek	51	MNG	papilller	evre3	var
62	Y.D.	2007017355	erkek	33	MNG	papilller	evre3	yok
63	M.D.	2002035866	erkek	58	MNG	papilller	evre3	var
64	S.Y.	1996116164	erkek	56	MNG	Pap. Mikro.	evre1	yok
65	Z.G.	2007040222	erkek	44	MNG	folliküler	evre1	yok
66	M.S.Ş.	2007044172	erkek	59	MNG	Pap. Mikro.	evre1	yok
67	T.K.	1997040362	erkek	59	MNG	pap. fol. vary.	evre3	yok
68	Ö.Ö.	2007063213	erkek	38	MNG	papilller	evre1	yok

MNG: multinodüler guatr, Pap.Foll.Vary.: papiller karsinom folliküler varyant, Papiller: Papiller Karsinom, Pap. Mikro.: Papiller Mikrokarsinom, Folliküler: Folliküler Karsinom. Evre: Histopatolojik evre(TNM sınıflaması)

Tablo 19: Olguların tanı anı ve kontrol dönemine ait ağırlık, VKİ değerleri ve menopozal durumlarına göre dağılımları

Hasta	Tanı anı	Kontrol	Tanı anı	Kontrol	menopoz	Men.	takip
-------	----------	---------	----------	---------	---------	------	-------

No	ağırlık (kg)	dönemi ağırlık (kg)	VKİ (kg/m ²)	VKİ (kg/m ²)	süresi (yıl)	süresi (ay)
1	60.0	68.0	25.96	29.43	premen.	24
2	85.0	93.0	35.4	38.7	premen.	24
3	67.0	67.0	24.6	24.6	premen.	24
4	80.0	85.0	30.5	32.4	premen.	23
5	67.0	67.0	24.0	24.0	premen.	22
6	79.0	77.0	25.5	24.9	premen.	23
7	63.0	65.0	24.0	24.8	premen.	21
8	94.0	95.0	34.5	34.9	premen.	23
9	83.0	80.0	33.2	32.05	premen.	22
10	53.0	60.0	20.7	23.4	premen.	22
11	68.0	70.0	26.6	27.3	premen.	22
12	75.0	74.0	28.6	28.2	premen.	22
13	60.0	55.0	21.8	20.0	premen.	22
14	90.0	93.0	33.1	34.15	premen.	21
15	65.0	65.0	23.9	23.9	premen.	21
16	71.0	76.0	26.1	27.9	premen.	21
17	56.0	56.0	26.6	25.9	premen.	21
18	80.0	75.0	31.2	29.3	premen.	21
19	62.0	60.0	22.8	22.8	premen.	21
20	70.0	70.0	24.2	24.2	premen.	21
21	52.0	53.0	20.3	20.7	premen.	20
22	58.0	63.0	21.89	23.7	premen.	20
23	62.0	65.0	23.0	26.7	premen.	20
24	66.0	65.0	26.1	25.7	premen.	19
25	130.0	100.0	47.8	36.7	premen.	19
26	72.0	73.0	25.5	25.86	premen.	19
27	62.0	62.0	22.8	22.8	premen.	18
28	54.0	62.0	25.33	28.69	premen.	20
29	51.0	55.0	22.97	24.44	premen.	18
30	80.0	80.0	30.1	30.1	premen.	18
31	60.0	53.0	26.6	23.55	premen.	20
32	91.0	91.0	31.86	31.86	premen.	17
33	79.0	83.0	26.7	27.7	premen.	17
34	80.0	77.0	28.0	27.0	premen.	16
35	60.0	62.0	23.4	24.2	premen.	15
36	73.0	73.0	26.8	26.8	premen.	15
37	95.0	90.0	39.5	37.5	postmen.	22
38	69.0	77.0	26.9	30.0	postmen.	6
39	66.0	71.0	27.8	29.9	postmen.	7
40	62.0	60.0	24.21	23.43	postmen.	6
41	90.0	89.0	40.0	39.55	postmen.	3
42	80.0	80.0	31.25	32.0	postmen.	17
43	70.0	70.0	31.11	31.11	postmen.	12
44	80.0	80.0	32.9	32.9	postmen.	23
45	69.0	75.0	27.2	27.54	postmen.	6
46	100.0	95.0	32.3	30.7	postmen.	8
47	80.0	78.0	27.68	26.98	postmen.	7
48	80.0	79.0	32.0	31.6	postmen.	10
49	80.0	80.0	31.25	31.25	postmen.	13
50	86.0	84.0	32.4	31.6	postmen.	7
51	50.0	55.0	20.8	22.89	postmen.	5
52	68.0	65.0	26.6	25.4	postmen.	3
53	50.0	49.0	22.2	21.7	postmen.	6
54	70.0	70.0	29.13	29.13	postmen.	18
55	75.0	73.0	27.9	27.1	postmen.	4
56	55.0	55.0	22.31	22.31	postmen.	1

57	94.0	95.0	39.1	39.1	postmen.	5	16
58	78.0	84.0	28.3	30.11	postmen.	3	16
59	100.0	100.0	32.6	31.9	erkek		24
60	87.0	94.0	31.0	31.0	erkek		23
61	101.0	108.0	31.17	33.33	erkek		21
62	75.0	80.0	32.0	34.17	erkek		21
63	88.0	80.0	30.4	27.7	erkek		19
64	120.0	120.0	41.5	41.5	erkek		19
65	83.0	85.0	26.2	26.8	erkek		19
66	77.0	72.0	27.94	26.12	erkek		18
67	95.0	95.0	31.0	31.0	erkek		18
68	80.0	80.0	26.1	26.1	erkek		17

VKİ: vücut kitle indeksi (kg/m²) , premen.:premenopozal, postmen.:postmenopozal

Olguların cinsiyet dağılımı Tablo 20’de gösterilmektedir.

Tablo 20. Olguların Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Cinsiyet	Sayı	Yüzde (%)
Kadın	58	85.3
Erkek	10	14.7
Toplam	68	100

Olguların yaşları 19 ile 69 arasında değişmektedir. Ortalama yaş 44.5±11.7 olup olguların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 21’de gösterilmektedir.

Tablo 21. Olguların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş Aralığı	Sayı	Yüzde (%)
10–19	1	1.47
20–29	6	8.82
30–39	16	23.52
40–49	21	30.88
50–59	19	27.94
60–69	5	7.35
Toplam	68	100

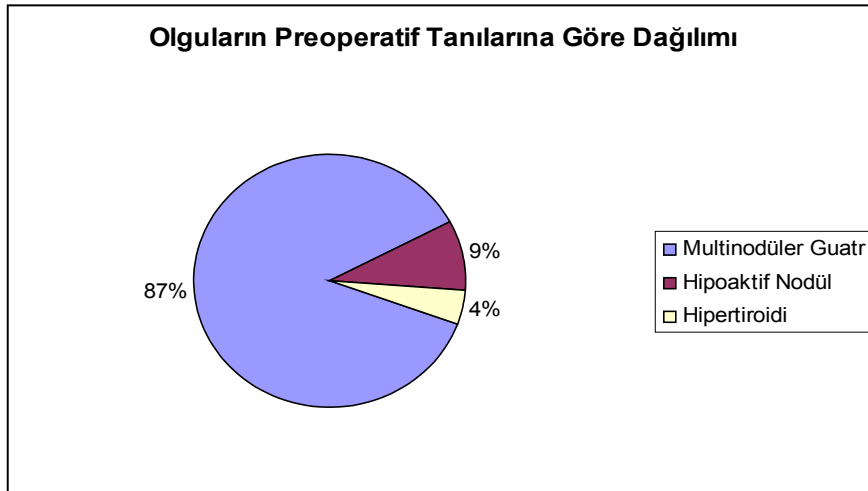
Olguların takip süresi 15 ile 42 ay arasında değişmekte olup ortalama 20.29±3.60 aydır.

Olgulara tiroidektomi en sık multinoduler guatr nedeniyle uygulanmış olup bu tanıyı hipoaktif nodül takip etmektedir. Preoperatif tanılarına göre olguların dağılımı Tablo 22 ve Şekil 11’de gösterilmektedir. Hipertiroidi nedeniyle opere olan 3 hastaya ortalama 10 ay

boyunca hipertiroidi tedavisi uygulanmıştı. 3 multinoduler guatr hastası da operasyon öncesi ortalama 16 ay boyunca ortalama 75µgr. dozda L-tiroksin tedavisi almıştı.

Tablo 22. Olguların Preoperatif Tanılarına Göre Dağılımı

Preoperatif Tanı	Sayı	Yüzde (%)
Multinoduler Guatr	59	86.76
Hipoaktif nodül	6	8.82
Hipertiroidi	3	4.41
Toplam	68	100

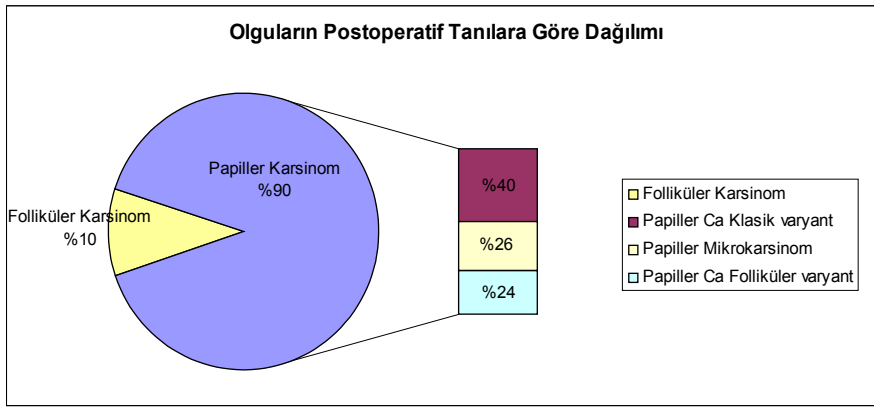


Şekil 11. Olguların Preoperatif TanılarınaGöre Dağılımı

Uygulanan tiroidektomi sonrası elde edilen histopatolojik tanılarına göre olguların dağılımı Tablo 23 ve Şekil 12’de gösterilmektedir.

Tablo 23. Olguların Postoperatif Tanılarına Göre Dağılımı

Postoperatif Tanı	Sayı	Yüzde (%)
Papiller Karsinom	61	89.70
Klasik Papiller Ca	27	39.70
Papiller mikrokarsinom	18	26.47
Foliküler varyant	16	23.53
Foliküler Karsinom	7	10.29
Toplam	68	100

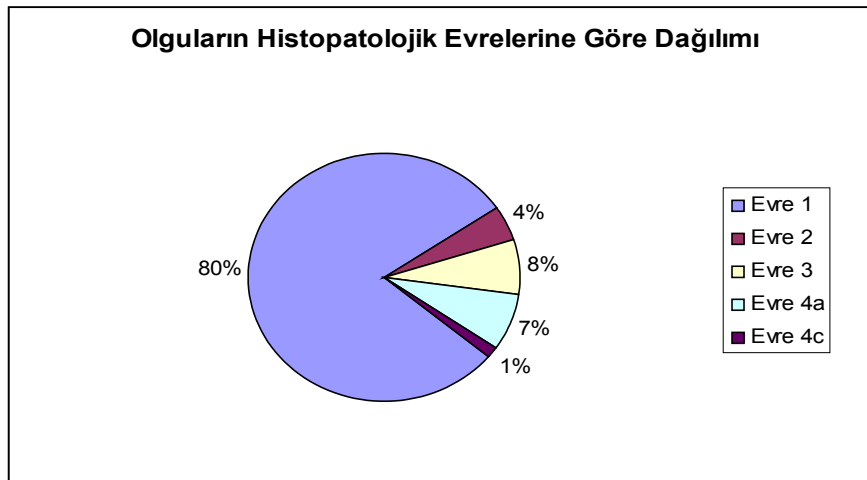


Şekil 12. Olguların Postoperatif Tanılarına Göre Dağılımı

Yeni tanı almış olan olguların histopatolojik evrelerine göre dağılımları Şekil 13 ve Tablo 24’de gösterilmiştir. Olguların 9’unda (%13.2) tiroit bezi dışına invazyon mevcuttu. Olguların 6’sının (%8.8) patoloji raporunda paratiroid bezinin çıkartıldığı belirtilmiştir.

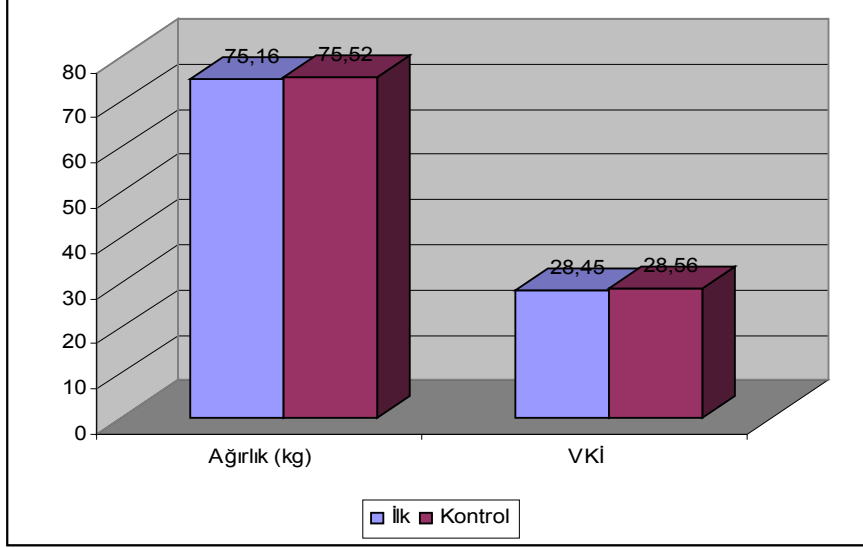
Tablo 24. Olguların Histopatolojik Evrelerine Göre Dağılımı

Evre	Sayı	Yüzde (%)
Evre 1	54	79.4
Evre 2	3	4.4
Evre 3	5	7.4
Evre 4a	5	7.4
Evre 4c	1	1.5
Toplam	68	100



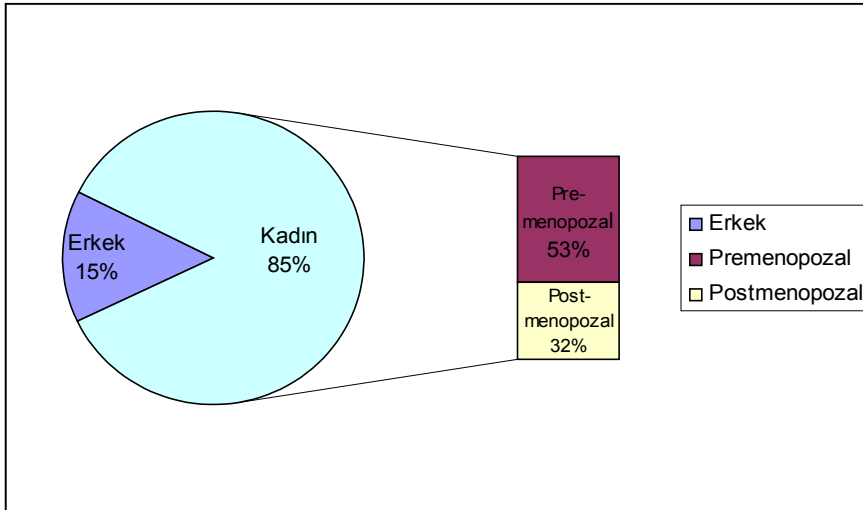
Şekil 13. Olguların Histopatolojik Evrelerine Göre Dağılımı (%)

Olguların tanı anı ve kontrol dönemindeki ağırlık (kg), ve VKİ değerleri ortalamaları Şekil 14’de verilmiştir.



Şekil 14. Olguların tanı anı ve kontrol dönemindeki ağırlık (kg) ve VKİ değerleri ortalamaları (VKİ: Vücut Kitle İndeksi)

58 kadın olgunun 36’sı tanı anında premenopozal, 22’si postmenopozal dönemdeydi. Olguların dağılımı Şekil 15’deki gibidir.



Şekil 15. Olguların Cinsiyet ve Menopozal Durumlarına Göre Dağılımı (%)

Postmenopozal olgular ortalama 8.72 ± 6.21 yıldır menopozal dönemde olup bu süre 1 ile 23 yıl arasında değişmektedir.

B. OLGULARIN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Olguların klinik ve laboratuvar bulgularına ait verileri ayrıntılı olarak Tablo 25 ve 26’da verilmektedir.

Tablo 25: Olguların biyokimyasal tetkikleri, kalsiyum replasmanı alma durumları, hipotiroidik geçirdikleri süre, RAI tedavisi ve dozuna ait verileri.

Hasta No	serum Ca	serum ALP	Ca repl.	Ca repl. Süresi (yıl)	RAI tdv.	RAI sayısı	Toplam RAI dozu	I-131 tarama sayısı	hipotiroidi süresi (ay)
1	9.2	78.0	yok		var	1	100	2	4
2	7.9	73.0	yok		var	1	100	2	4
3	9.4	86.0	yok		var	2	60	1	5
4	9.5	57.0	yok		var	1	100	2	4
5	9.5	68.0	yok		yok				2
6	9.8	66.0	yok		yok				2
7	8.4	51.0	yok		var	2	200	2	6
8	10.0	82.0	yok		var	1	75	2	4
9	9.3	51.0	var	1.0	var	1	75	1	3
10	8.8	47.0	var	1.0	var	1	100	2	4
11	9.1	84.0	yok		var	1	100	2	4
12	9.3	65.0	yok		var	1	100	2	4
13	9.9	67.0	yok		var	1	100	1	3
14	9.6	64.0	yok		var	1	75	2	4
15	9.0	41.0	var	1.0	var	1	100	2	4
16	9.4	86.0	yok		yok				2
17	7.8	77.0	yok		var	1	100	2	4
18	9.6	68.0	yok		yok				2
19	9.3	77.0	var	1.0	var	1	100	1	3
20	8.8	98.0	yok		var	1	175	1	3
21	9.8	41.0	yok		var	1	175	2	4
22	8.5	56.0	yok		var	1	100	2	4
23	9.5	61.0	yok		var	2	350	2	6
24	9.8	86.0	var	1.0	yok				2
25	9.0	41.0	yok		var	1	100	2	4
26	8.8	76.0	yok		yok				2
27	10.0	54.0	var	1.5	var	1	100	1	3
28	9.6	37.0	var	1.0	var	1	175	1	3
29	8.6	72.0	yok		var	1	175	1	3
30	9.3	84.0	yok		var	1	100	1	3
31	9.6	57.0	yok		var	1	175	1	3
32	9.6	44.0	yok		var	2	350	1	5
33	8.6	98.0	yok		yok				2
34	9.6	128.0	yok		var	1	175	1	3
35	9.0	58.0	yok		var	1	100	1	3
36	8.8	69.0	yok		var	1	100	1	3
37	9.6	66.0	var	7.0	yok				2
38	8.6	88.0	var	6.0	yok				2
39	9.3	59.0	var	7.0	var	1	150	2	4
40	9.6	85.0	var	2.0	var	1	175	2	4
41	9.2	68.0	yok		var	1	200	2	4

42	9.2	91.0	yok		var	1	100	1	3
43	9.5	91.0	yok		var	2	400	1	5
44	9.6	84.0	var	1.0	yok				2
45	9.4	71.0	var	1.0	var	1	175	1	3
46	9.1	76.0	var	2.0	yok				2
47	9.2	68.0	yok		yok				2
48	9.6	68.0	var	10.0	yok				2
49	9.1	73.0	var	1.0	var	1	100	1	3
50	10.4	108.0	yok		var	1	100	1	3
51	9.8	83.0	yok		var	1	100	1	3
52	9.1	85.0	var	1.0	var	1	100	1	3
53	7.8	52.0	var	3.0	var	1	100	1	3
54	9.6	102.0	var	2.0	yok				2
55	9.6	129.0	yok		var	1	100	1	3
56	9.1	104.0	yok		var	1	100	1	3
57	9.2	86.0	var	1.0	var	1	100	1	3
58	8.9	62.0	yok		yok				2
59	8.8	92.0	yok		var	1	100	2	4
60	10.1	67.0	yok		var	1	75	1	3
61	9.3	76.0	yok		var	1	100	2	4
62	9.4	65.0	var	1.0	var	2	350	2	6
63	9.2	103.0	yok		var	1	175	1	3
64	9.2	65.0	yok		yok				2
65	9.4	33.0	yok		var	1	100	1	3
66	8.8	72.0	yok		yok				2
67	9.8	122.0	yok		var	1	100	1	3
68	8.7	51.0	yok		var	1	100	1	3

Ca: serum kalsiyum düzeyi, ALP: Alkalen Fosfataz enzim düzeyi, Ca Repl.: Kalsiyum replasmanı ,
RAİ Tdv.: Radyoaktif İyot tedavisi

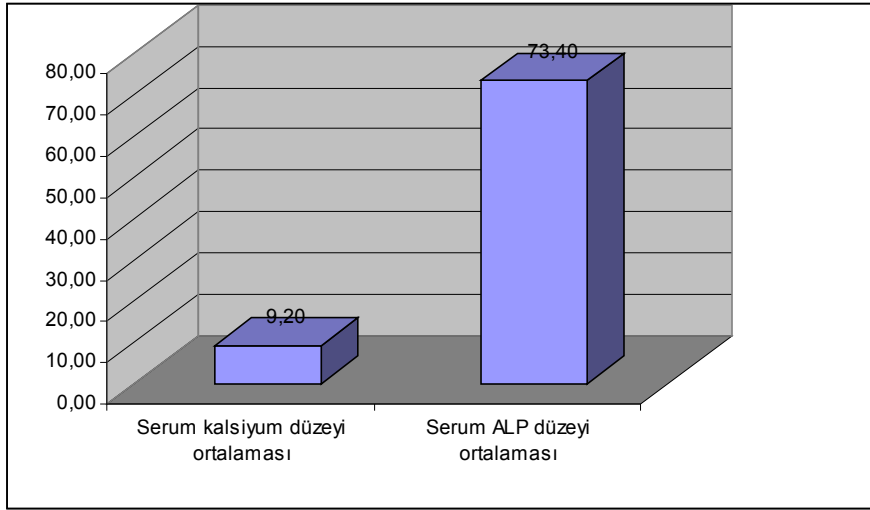
Tablo 26: Olguların tiroit fonksiyon testleri, L-tiroksin dozu, ek hastalık varlığı, sigara alışkanlığı ve fiziksel aktivite durumlarına ait veriler.

Hasta No	TSH	sT3	sT4	L-T4 dozu	ek hst	Sigara paket/yıl	fiziksel aktivite
1	0.06	4.5	24.9	200	yok	yok	sedanter
2	0.03	5.0	21.0	200	yok	yok	orta
3	0.01	6.0	32.7	175	yok	yok	orta
4	0.9	4.5	21.0	200	yok	yok	orta
5	0.02	4.1	22.7	150	yok	yok	sedanter
6	0.02	4.8	22.4	200	yok	yok	aktif
7	0.02	4.7	20.6	200	yok	yok	orta
8	0.2	4.7	22.6	200	yok	yok	sedanter
9	0.02	4.8	22.6	200	yok	yok	sedanter
10	0.01	2.7	19.9	150	yok	20	aktif
11	0.17	5.6	20.4	175	yok	yok	sedanter
12	0.01	5.3	26.0	200	ht	yok	orta
13	0.1	5.9	29.4	200	yok	yok	aktif
14	0.04	5.1	26.6	200	dm	yok	sedanter
15	0.01	4.1	20.8	175	yok	yok	orta
16	0.01	4.3	24.5	200	yok	yok	sedanter
17	0.02	5.2	27.0	250	yok	yok	aktif
18	0.2	3.8	21.0	150	yok	yok	aktif
19	0.01	4.7	24.4	200	yok	yok	orta
20	0.02	4.3	18.0	200	yok	5	aktif

21	0.15	5.2	25.2	175	yok	yok	orta
22	0.02	5.3	22.0	200	yok	yok	orta
23	0.01	4.6	21.2	200	yok	yok	sedanter
24	0.08	5.3	23.3	125	yok	yok	orta
25	0.7	3.5	23.0	200	yok	yok	sedanter
26	0.06	3.7	21.4	200	ht	yok	aktif
27	0.02	4.0	23.8	200	yok	yok	sedanter
28	0.01	6.4	34.0	175	yok	yok	sedanter
29	0.01	5.1	25.3	200	yok	yok	orta
30	1.1	4.0	21.1	200	yok	yok	sedanter
31	0.02	5.4	28.5	200	ht	yok	sedanter
32	0.09	4.3	21.0	200	yok	yok	orta
33	0.01	4.2	24.5	200	yok	yok	orta
34	0.15	5.5	20.5	240	yok	yok	sedanter
35	0.1	6.3	31.1	150	yok	yok	orta
36	0.1	3.7	25.4	150	yok	yok	orta
37	0.03	4.6	17.6	200	astım	yok	sedanter
38	0.03	4.6	24.8	200	ht+dm+astım	yok	orta
39	0.01	7.7	31.6	200	yok	yok	orta
40	0.03	5.8	18.3	125	ht	yok	orta
41	0.08	4.3	21.4	200	yok	yok	sedanter
42	0.09	4.5	25.7	200	dm+ht+hl	2	sedanter
43	0.01	6.8	30.1	200	yok	yok	sedanter
44	0.01	5.1	24.3	200	ht	yok	sedanter
45	0.01	3.7	24.4	150	ht	yok	orta
46	0.2	4.2	25.2	210	dm+ht	30	aktif
47	0.06	4.1	21.2	175	dm+ht	yok	sedanter
48	0.2	5.1	21.7	200	dm+ht	yok	orta
49	0.09	4.6	28.3	150	ht	yok	sedanter
50	0.01	4.7	26.0	175	dm+ht	yok	orta
51	0.01	7.2	35.5	200	yok	yok	orta
52	0.07	6.3	40.6	200	yok	yok	sedanter
53	0.07	6.5	35.4	200	ht+dm+astım	yok	sedanter
54	0.08	4.3	19.8	150	dm+ht	yok	orta
55	0.03	4.2	24.2	200	yok	yok	orta
56	0.01	5.8	28.5	200	yok	yok	orta
57	0.2	4.3	21.2	200	yok	yok	orta
58	0.03	3.6	19.7	150	yok	yok	aktif
59	0.01	5.1	28.8	200	yok	yok	orta
60	2.4	5.3	24.0	200	ht	yok	orta
61	0.05	4.6	28.1	200	yok	yok	aktif
62	0.3	5.5	21.7	200	yok	yok	orta
63	0.03	5.8	22.5	200	yok	yok	orta
64	0.04	4.6	25.0	200	yağlı kc	yok	orta
65	0.01	4.5	26.0	200	yok	yok	sedanter
66	0.02	5.4	25.5	150	ht	yok	orta
67	0.1	5.7	27.1	250	M. melanom	30	aktif
68	0.02	4.6	30.0	235	yok	yok	aktif

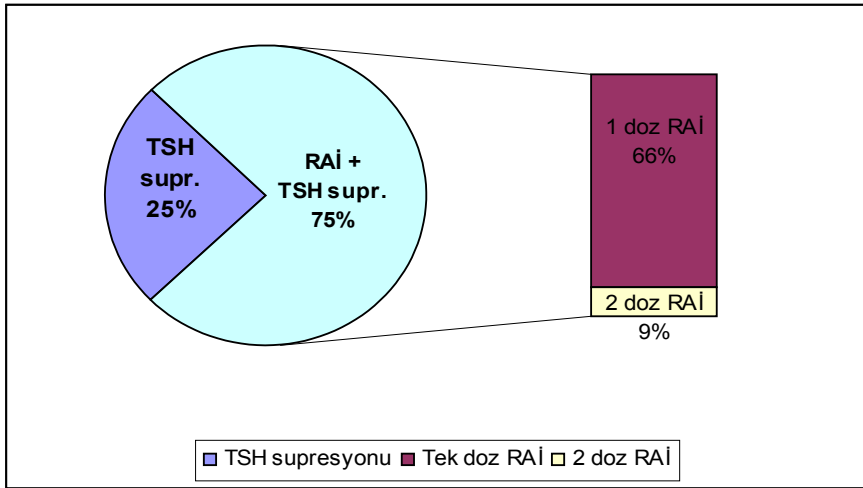
HT: hipertansiyon, DM:diabetes mellitus, HL: hiperlipidemi M. Melanom: malign melanom, sT₃: serbest T₃ düzeyi pmol/L, sT₄: serbest T₄ düzeyi pmol/L, L-T₄ dozu: kullanılan L-tiroksin dozu µgr/gün, TSH: Tiroit Stimulan Hormon Düzeyi: mIU/ml

Olguların serum kalsiyum düzeyi 7.8 ile 10.4 arasında değişmekte olup ortalama 9.24 ± 0.51 'dir. Olgulardan sadece 5'inde (%7.3) kalsiyum düzeyi düşük seviyede olup bu hastalara kalsiyum replasmanı başlanmıştır (normal serum kalsiyum düzeyi: 8.6–10.2). Olguların serum alkalen fosfataz seviyesi ortalama 73.42 ± 20.57 olup hastaların hiçbirinde yüksek düzeylerde saptanmamıştır (Normal serum alkalen fosfataz düzeyi: 40–129) (Şekil 16). Olguların 21'in (%30.9) 1 ile 10 yıl (ortalama 2.5 ± 2.62 yıl) arasında değişen sürelerde kalsiyum desteği almakta olduğu görülmüştür.



Şekil 16. Olguların Serum Kalsiyum ve ALP Düzeyi Ortalamaları (ALP: Alkalen Fosfataz)

Olguların 51'i (%75) radyoaktif iyot ile tedavi sonrasında, 17 (%25) hasta yalnızca TSH supresyonu ile takip edilmektedir. 51 hastanın 45'inde tek doz radyoaktif iyot ile ablasyon başarısı sağlanırken olgulardan 6'sında 2. doza ihtiyaç duyulmuştur (Şekil 17). Hastalara 60 ile 400 mCi (ortalama $135,98 \pm 75,98$ mCi) dozlarında radyoaktif iyot verilmiştir.

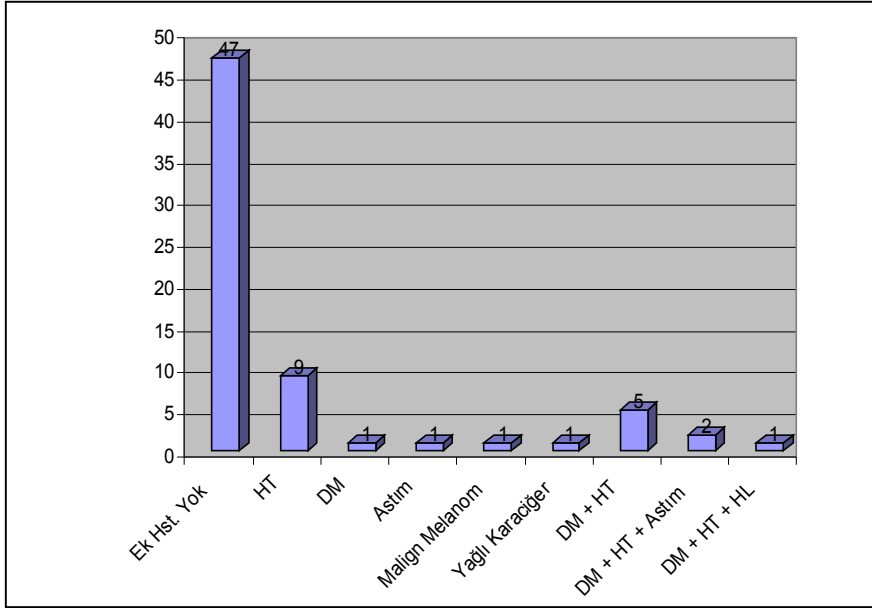


Şekil 17: Olguların TSH supresyonu veya radyoaktif iyot tedavisini takiben TSH supresyonu ile takibe göre dağılımı (TSH Supr.: sadece TSH supresyonu ile takip edilen olgular, RAI + TSH Supr.: Radyoaktif iyot ile tedaviyi takiben TSH supresyonu ile izlenen olgular)

Olguların %69.1'inde (47 olgu) ek bir hastalık saptanmazken, 9 hastada (%13.2) hipertansiyon, 5 hastada (%2.9) hipertansiyon ve diabetes mellitus saptanmıştır. Olguların ek hastalıklarına göre dağılımı Tablo 27 ve Şekil 18'de gösterilmiştir.

Tablo 27. Olguların Eşlik Eden Hastalıklarına Göre Dağılımı

Ek hastalık	Sayı	Yüzde(%)
Hipertansiyon	9	13.2
Diabetes Mellitus + Hipertansiyon	5	7.4
Diabetes Mellitus + Hipertansiyon + Astım	2	2.9
Diabetes Mellitus	1	1.5
Diabetes Mellitus + Hipertansiyon + Hiperlipidemi	1	1.5
Astım	1	1.5
Yağlı Karaciğer	1	1.5
Malign Melanom	1	1.5
Ek Hastalıksız	47	69.1
Toplam	68	100



Şekil 18. Olguların Eşlik Eden Hastalıklarına Göre Dağılımı (HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, HL: Hiperlipidemi)

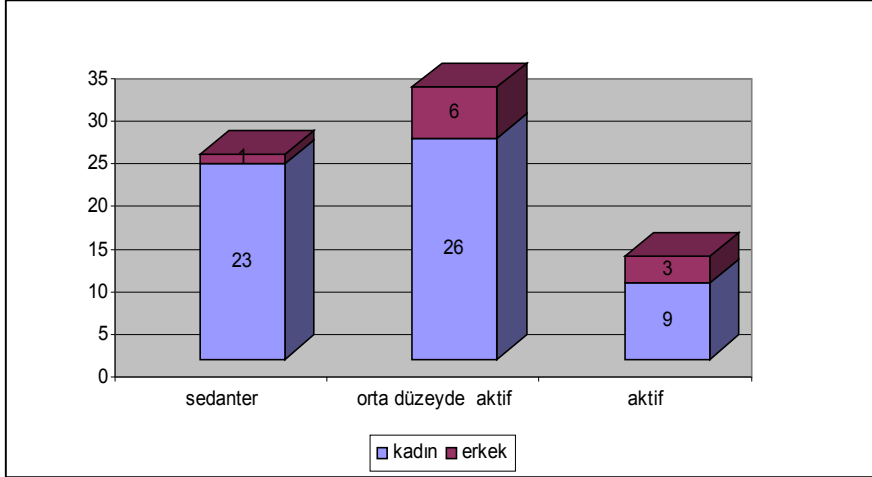
Olgular uygulanan radyoaktif iyot tedavisi ve taramalar döneminde hipotiroidik olup bu süre toplamda 2 ile 6 ay arasında değişmektedir (ortalama 3.23 ± 1.02 ay). Bu dönemin dışında hastalar TSH supresyonunda takip edilmiştir. Bu subklinik hipertiroidik dönem ortalama 17.05 ± 3.64 aydır.

Olguların ortalama TSH seviyeleri 0,01 ile 2.4 mIU/ml düzeyleri arasında değişmekte olup ortalama 0.13 ± 0.33 μ IU/ml düzeyindedir. TSH değeri 10 olguda normal aralığın alt sınırı olan 0.17 μ IU/ml'nin üstünde saptanmıştır. Olguların ortalama serbest T_3 (sT_3) düzeyi 4.90 ± 0.91 pmol/L (N=2.5-5.8 pmol/L), serbest T_4 (sT_4) düzeyi 24.76 ± 4.49 pmol/L (N=11.5-23 pmol/L) ve kullandıkları L-tiroksin dozu 190.58 ± 25.19 μ gr.'dır.

Olguların günlük kg başına kullandıkları L-tiroksin dozu ortalama 2.6 ± 0.58 μ gr/kg/gün (minimum 1.67, maksimum 4.46), vücut kitle indekslerine göre ortalama L-tiroksin dozları ise 6.82 ± 1.33 μ gr/kg/cm²/gün (minimum 4.8, maksimum 10.00) olarak hesaplanmıştır.

Olguların 5'i (%7.4) ortalama 17.4 ± 13.37 paket-yılı süreyle sigara kullanmışlardır.

Olgular fiziksel aktivite durumlarına göre gruplandırıldığında olguların %47.1'i (32 kişi) orta düzeyde fiziksel aktivite yapmaktayken %17.6'sı (12 kişi) aktif spor yapmakta ve %35.3'ü (24 kişi) sedanter yaşamaktadır (Tablo 28 ve Şekil 19).



Şekil 19. Olguların Fiziksel Aktivite Durumuna Göre Dağılımı

Tablo 28. Olguların Fiziksel Aktivite Durumuna Göre Dağılımı

Fiziksel Aktivite Durumu	Kadın (%)	Erkek (%)	Toplam (%)
Sedanter	23 (%33.8)	1 (%1.5)	24 (%35.3)
Orta Düzeyde Aktif	26 (%38.2)	6 (%8.8)	32 (%47)
Aktif	9 (%13.2)	3 (%4.4)	12 (%17.6)
Toplam	58 (%85.2)	10 (14.7)	68 (%100)

C. OLGULARIN DANSİTOMETRİK BULGULARI

Olguların dansitometrik bulgularına ait verileri ayrıntılı olarak Tablo 29 ve 30’da verilmektedir.

Tablo 29: Olguların tanı anında ve kontrol döneminde femoral ve lomber bölgeye ait dansitometrik tanıları

Hasta No	Dansito. arası süre (ay)	Tanı anı fem. bölge	Tanı anı lomber bölge	kontrol fem. bölge	kontrol lomber bölge
1	23	Normal	Normal	Normal	Normal
2	23	Normal	Normal	Normal	osteopeni
3	21	osteopeni	Normal	osteopeni	Normal
4	35	osteopeni	Normal	Normal	osteopeni
5	21	Normal	Normal	Normal	Normal
6	20	Normal	Normal	Normal	Normal
7	20	Normal	Normal	Normal	Normal
8	21	Normal	Normal	Normal	Normal
9	18	Normal	Normal	Normal	Normal
10	21	osteopeni	osteopeni	Normal	osteopeni
11	20	Normal	osteopeni	Normal	osteopeni
12	22	Normal	Normal	Normal	Normal
13	18	Normal	osteopeni	osteopeni	Normal
14	20	Normal	Normal	Normal	Normal
15	19	Normal	Normal	osteopeni	Normal
16	20	Normal	Normal	Normal	Normal
17	20	osteopeni	osteoporoz	osteopeni	osteoporoz
18	12	Normal	Normal	Normal	Normal
19	18	osteopeni	osteopeni	osteopeni	osteopeni
20	21	osteopeni	Normal	osteopeni	Normal
21	19	osteopeni	Normal	osteopeni	Normal
22	19	Normal	Normal	Normal	Normal
23	19	osteopeni	osteopeni	osteopeni	osteopeni
24	13	osteopeni	Normal	osteopeni	Normal
25	18	Normal	Normal	Normal	osteopeni
26	21	Normal	Normal	Normal	Normal
27	16	Normal	Normal	Normal	Normal
28	19	osteopeni	Normal	Normal	Normal
29	17	Normal	Normal	Normal	Normal
30	17	Normal	Normal	Normal	Normal
31	20	Normal	Normal	Normal	Normal
32	16	Normal	Normal	Normal	Normal
33	16	Normal	Normal	Normal	Normal
34	16	Normal	Normal	Normal	Normal
35	17	Normal	Normal	Normal	Normal
36	12	Normal	Normal	Normal	osteopeni
37	30	Normal	osteopeni	osteopeni	osteopeni
38	22	osteopeni	osteoporoz	osteopeni	osteoporoz
39	26	osteopeni	osteopeni	osteopeni	osteoporoz

40	13	Normal	osteoporoz	Normal	osteopeni
41	22	Normal	Normal	Normal	Normal
42	10	Normal	osteopeni	Normal	osteopeni
43	19	osteopeni	osteopeni	osteopeni	osteopeni
44	20	osteopeni	osteoporoz	osteopeni	osteoporoz
45	22	osteopeni	osteopeni	osteopeni	osteoporoz
46	20	Normal	osteoporoz	osteopeni	Normal
47	18	osteopeni	Normal	osteopeni	Normal
48	22	osteopeni	osteoporoz	osteopeni	osteopeni
49	17	osteopeni	osteoporoz	osteopeni	osteoporoz
50	16	Normal	Normal	Normal	Normal
51	17	osteoporoz	osteoporoz	osteoporoz	osteoporoz
52	13	Normal	osteoporoz	osteopeni	osteoporoz
53	29	Normal	osteopeni	osteopeni	osteoporoz
54	15	osteopeni	osteoporoz	Normal	osteoporoz
55	31	Normal	Normal	Normal	Normal
56	15	osteopeni	osteopeni	osteopeni	osteopeni
57	13	osteopeni	osteopeni	osteopeni	osteoporoz
58	21	Normal	osteopeni	Normal	osteopeni
59	23	Normal	osteopeni	Normal	osteopeni
60	19	Normal	Normal	Normal	Normal
61	19	osteopeni	Normal	osteopeni	Normal
62	20	Normal	osteopeni	Normal	osteopeni
63	18	osteopeni	osteopeni	osteopeni	osteopeni
64	17	Normal	osteopeni	Normal	osteopeni
65	18	Normal	osteopeni	Normal	Normal
66	14	Normal	osteopeni	osteopeni	osteopeni
67	17	Normal	Normal	Normal	Normal
68	15	Normal	Normal	Normal	Normal

Tablo 30. Olguların tanı anı ve kontrol dönemine ait sırasıyla femur boynu, femur totali ve L1-4 ortalamasına ait kemik mineral yoğunluğu (KMY) (g/cm²) değerleri

Hasta No	Tanı anı fem. byn KMY	kont. fem. byn. KMY	Tanı anı fem. Ttl. KMY	kont. Fem. Ttl KMY	Tanı anı L1-4 KMY	kont. L1-4 KMY
1	0.950	0.936	0.880	0.863	0.920	1.082
2	0.800	0.780	0.920	0.892	1.030	1.012
3	0.720	0.690	0.880	0.849	1.010	0.974
4	0.780	0.810	0.990	1.020	0.900	0.863
5	0.980	0.940	1.100	1.120	1.080	1.080
6	0.960	0.990	0.980	1.050	1.190	1.040
7	0.830	0.850	1.040	1.060	1.080	1.170
8	1.110	0.980	1.210	1.256	1.170	0.950
9	0.980	0.990	1.120	1.170	1.020	1.270
10	0.730	0.740	0.830	0.870	0.820	0.790
11	0.820	0.780	1.010	0.993	0.920	0.890
12	1.020	1.060	1.130	1.140	1.100	1.080
13	0.750	0.740	0.860	0.534	0.910	0.980
14	0.830	0.850	1.050	1.032	1.010	1.020
15	0.870	0.800	1.120	1.156	1.210	1.285
16	0.890	0.920	0.680	0.920	1.160	1.080
17	0.690	0.714	0.690	0.738	0.710	0.754
18	1.060	1.262	1.130	1.240	1.110	1.358
19	0.640	0.620	0.720	0.750	0.890	0.900
20	0.710	0.701	0.870	0.830	1.030	1.010
21	0.680	0.710	0.740	0.750	0.970	0.952

22	0.720	0.750	0.920	0.955	1.120	1.100
23	0.720	0.720	0.820	0.795	0.870	0.921
24	0.660	0.680	0.760	0.810	0.950	0.980
25	1.000	1.020	0.990	1.190	1.180	0.880
26	0.970	0.989	0.790	0.982	1.190	1.046
27	0.800	0.780	0.940	0.970	1.030	1.090
28	0.780	0.792	0.870	0.888	1.020	1.070
29	0.950	0.815	1.060	0.991	1.120	0.965
30	0.930	0.950	1.010	0.980	1.140	1.254
31	0.830	0.804	1.000	0.978	1.170	1.147
32	0.900	0.760	1.070	1.055	1.100	1.140
33	1.010	1.080	1.050	1.064	1.110	0.930
34	0.940	0.780	0.990	0.679	1.050	0.956
35	0.980	1.020	0.950	0.957	0.960	0.912
36	0.800	0.690	0.940	0.924	0.940	0.865
37	0.690	0.573	0.650	0.618	0.890	0.930
38	0.690	0.695	0.920	0.876	0.750	0.790
39	0.790	0.673	0.850	0.832	0.930	0.900
40	0.800	0.820	0.940	0.964	0.770	0.843
41	0.770	0.627	0.790	1.197	0.990	0.943
42	0.980	0.960	1.020	0.967	0.870	0.940
43	0.790	0.670	0.680	0.584	0.900	0.875
44	0.690	0.580	0.920	0.899	0.720	0.793
45	0.880	0.910	0.880	0.787	0.960	0.710
46	0.910	0.750	0.980	0.843	0.550	0.750
47	0.870	0.890	1.040	1.074	0.970	0.932
48	0.670	0.700	0.620	0.840	0.800	0.885
49	0.700	0.709	0.890	0.919	0.720	0.697
50	0.980	1.000	1.010	0.984	1.020	0.960
51	0.550	0.555	0.610	0.615	0.640	0.608
52	0.740	0.635	0.860	0.880	0.720	0.694
53	0.800	0.693	0.980	0.830	0.780	0.752
54	0.730	0.750	0.800	0.835	0.750	0.792
55	0.910	0.770	1.000	0.950	1.120	0.950
56	0.610	0.628	0.750	0.779	0.840	0.779
57	0.650	0.580	0.990	0.880	0.630	0.602
58	0.800	0.820	0.960	0.930	0.910	0.880
59	0.800	0.857	0.880	0.976	0.860	0.820
60	0.960	1.046	1.100	1.105	1.040	1.050
61	0.740	0.722	0.840	0.863	0.990	0.998
62	1.060	1.015	1.070	1.060	0.950	0.900
63	0.680	0.687	0.930	0.880	0.970	0.910
64	0.990	0.997	1.250	1.286	0.840	0.860
65	1.160	1.170	1.270	1.240	0.970	0.990
66	0.820	0.783	1.040	0.990	0.940	0.975
67	0.880	0.870	0.950	0.960	1.030	1.010
68	0.980	0.930	1.030	1.037	1.140	1.114

Olguların tanı anında yapılan kemik dansitometri sonuçları değerlendirildiğinde 68 kişilik hasta grubunda 30 hasta normal olarak saptanırken; 28 hasta en az bir bölgede

osteopeni, 10 hasta ise en az bir bölgede osteoporoz tanısı almıştır. Bölgelere göre yapılan değerlendirmede; femoral bölge ölçümlerine göre olguların 44'ü (%64.7) normal, 23'ü (%33.8) osteopenik ve 1'i osteoporotik olarak değerlendirilirken lomber bölgeden alınan ölçümlerine göre 38 olgu (%55.9) normal, 20 olgu (%29.4) osteopenik ve 10 olgu (%14.7) osteoporotik olarak değerlendirilmiştir.

Tanı anında yapılan dansitometri tetkikinde femoral ve lomber bölgeler arasında bulgulara uyumluluk araştırıldığında osteoporoz tanılı 10 hastanın 1'inde, osteopeni tanılı 28 hastanın ise 9'unda hem femoral hem de lomber bölge ölçümlerinde patolojik bulgu saptanmıştır.

Tanı anı ve kontrol dönemine ait dansitometrik bulguların ölçüm bölgelerine göre dağılımı Tablo 31 ve 32'de verilmektedir.

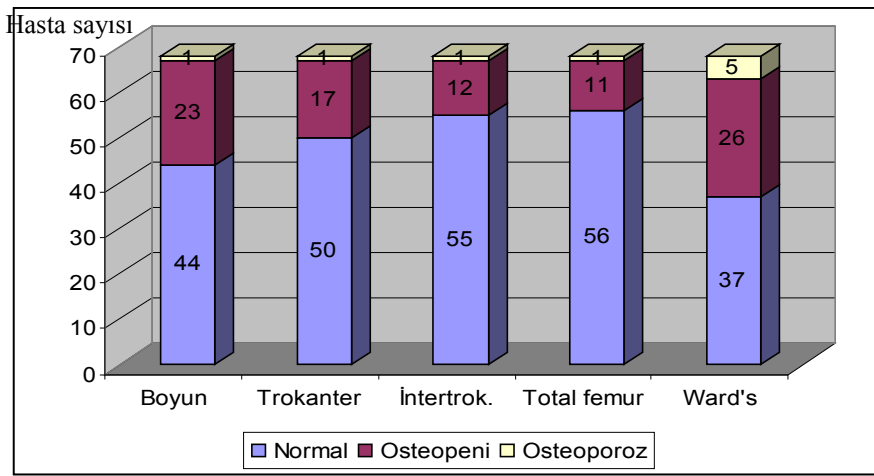
Tablo 31. Olguların tanı anı Dansitometrik Değerlerine Göre Dağılımı

		Lomber bölge			Toplam
		Normal	Osteopeni	Osteoporoz	
Femoral bölge	Normal	30	11	3	44
	Osteopeni	8	9	6	23
	Osteoporoz	0	0	1	1
Toplam		38	20	10	68

Tablo 32. Olguların Kontrol Dansitometrik Değerlerine Göre Dağılımı

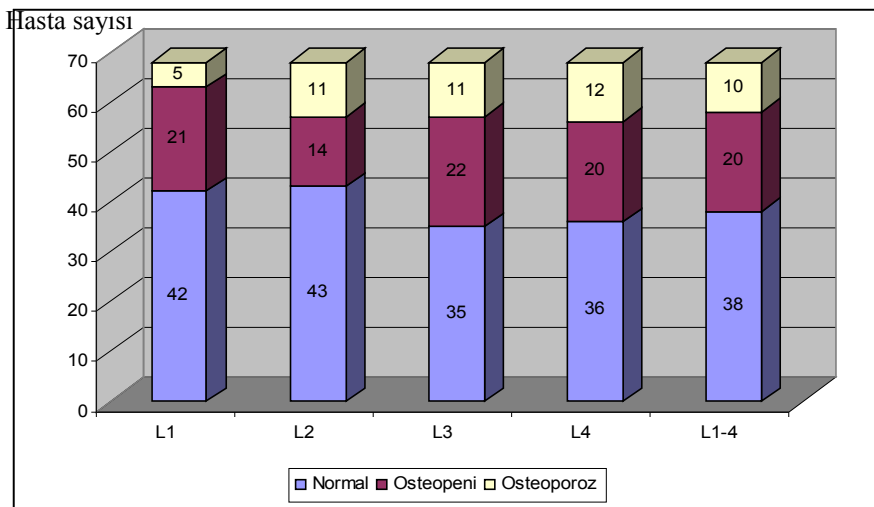
		Lomber bölge			Toplam
		Normal	Osteopeni	Osteoporoz	
Femoral bölge	Normal	28	12	1	41
	Osteopeni	9	8	9	26
	Osteoporoz	0	0	1	1
Toplam		37	20	11	68

Tanı anında yapılan dansitometri tetkikinde femoral ölçümlerde tanısal değer taşıyan boyun bölgesi ve total femur alanları arasındaki uyumluluk incelendiğinde; osteopeni saptanan 23 olgunun 12'sinde sadece femur boyun bölgesinde, 11'inin ise hem boyun hem de total femoral bölgeden alınan ölçüm değerlerinde T skoru <-1 olarak saptanmıştır. Osteoporoz tanısı alan 1 olgunun hem femur boynunda hem de femur totalinde T skoru <-2.5 olarak saptanmıştır (Şekil 20).



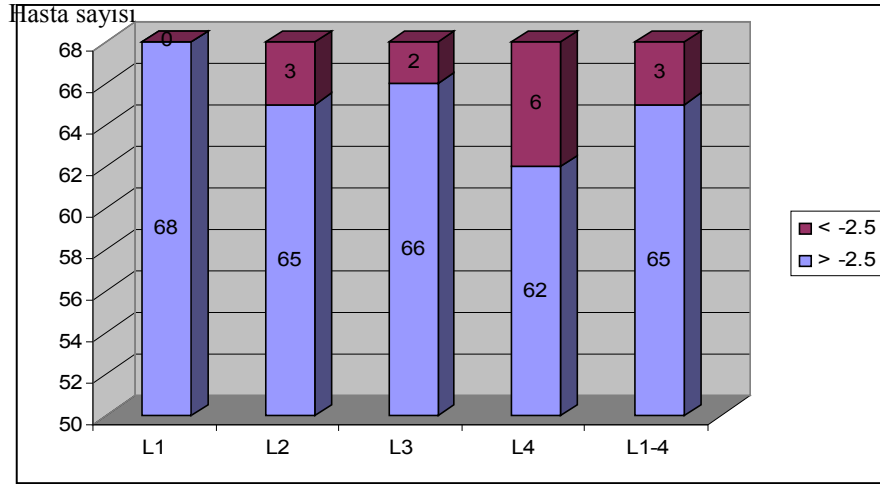
Şekil 20. Olguların Tanı Anındaki Femoral Ölçümlerinin T Skoruna Göre Dağılımı

Lomber bölge ölçümlerinde her bir lomber vertebra ve L1-4 ortalamasına ait ölçümlerin T skorlarına göre dağılımı Şekil 21'de gösterilmiştir.



Şekil 21. Olguların Tanı Anındaki Lomber Ölçümlerinin T Skoruna Göre Dağılımı

Olguların Z skorları dikkate alındığında femoral bölgede -2.5'in altında değer saptanmamıştır. Lomber bölge L1–4 ortalamasına göre toplam 3 hastanın Z skorları -2.5'in altında bulunmuştur (Şekil 22).



Şekil 22. Olguların Tanı Anındaki Lomber Ölçümlerinin Z Skoruna Göre Dağılımı

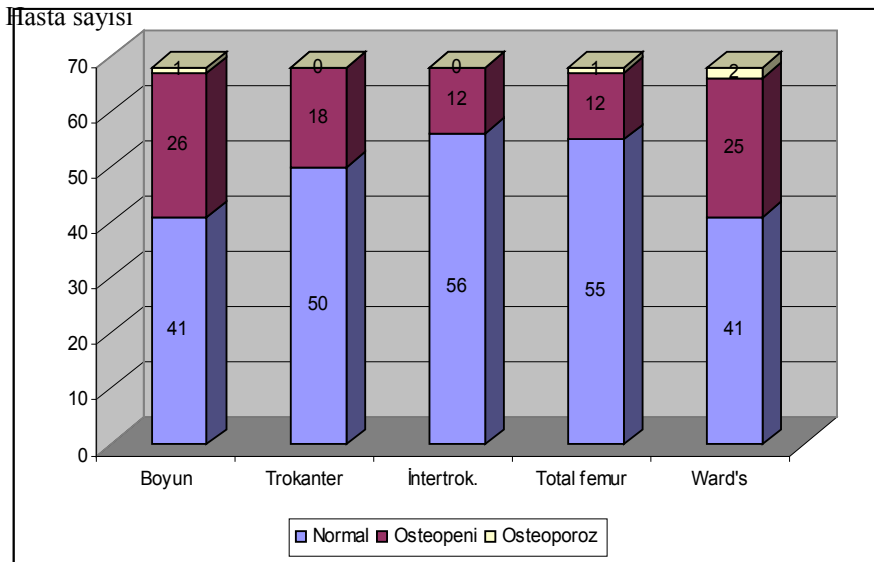
Hasta grubunun tanı anındaki değerlendirme sırasındaki KMY ortalama ve standart sapma değerleri L1-4 ortalamasında 0.958 ± 0.170 g/cm², femur boynu ölçümünde 0.836 ± 0.132 g/cm² ve femur totalinde 0.935 ± 0.145 g/cm² olarak hesaplanmıştır.

Olguların hepsine 10 ile 35 ay arasında değişen sürelerde (ortalama 19.1 ± 4.36 ay) kontrol dansitometri tetkiki yapılmıştır.

Kontrol döneminde yapılan dansitometri tetkikinde 68 kişilik hasta grubunda 29 hasta osteopenik, 11 hasta ise osteoporotik olarak değerlendirildi. Bölgelere göre yapılan değerlendirmede; femoral bölgede olguların 41'i (%60.3) normal, 26'sı (%38.23) osteopenik ve 1 olgu (%1.47) osteoporotik olarak saptanmıştır. Lomber bölge değerleri incelendiğinde ise 37 olgunun (%54.4) sonuçları normal, 20'sinin (%29.4) osteopenik ve 11'inin (%16.2) osteoporotik olduğu görülmüştür.

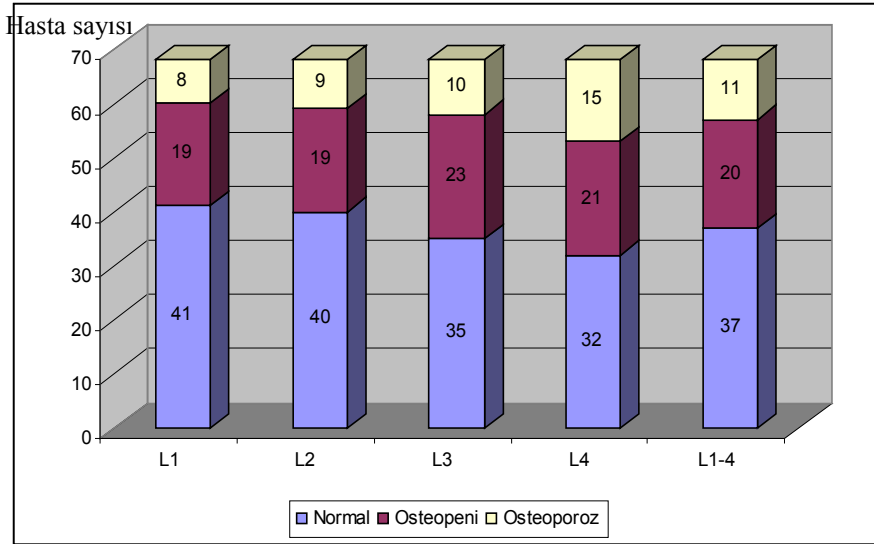
Kontrol döneminde femoral ve lomber bölgeler arasında bulgularda uyumluluk araştırıldığında osteoporoz tanılı 11 hastanın 1'inde, osteopeni tanılı 29 hastanın 8'inde hem femoral hem de lomber bölge ölçümlerinde patolojik bulgu saptanmıştır. Ölçüm bölgelerine göre dansitometrik bulguların dağılımı Tablo 32'de verilmiştir.

Femoral ölçümlerde tanısal değer taşıyan boyun bölgesi ve total femur ölçümleri arasındaki uyumluluk incelendiğinde femoral bölge ölçümlerinde osteopeni tanısı alan 26 hastanın hepsinin femur boynunda T skoru -1'in altında saptanmıştır. Total femur ölçümlerine göre ise 12 olguda T skoru -1'in altında bulunmuştur. Osteoporoz saptanan 1 olgunun ise hem femur boynunda hem de femur totalinde T skoru -2.5'in altında saptanmıştır (Şekil 23).



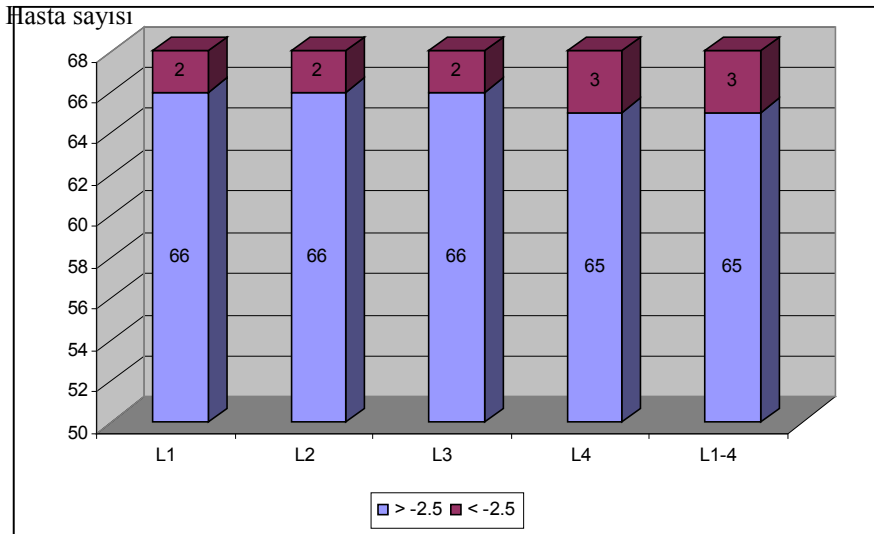
Şekil 23. Olguların Kontrol Femoral Ölçümlerinin T Skoruna Göre Dağılımı

Olguların kontrol döneminde her bir lomber vertebraya ait T skorlarına göre dağılımı Şekil 24'de gösterilmiştir.



Şekil 24. Olguların Kontrol Lomber Ölçümlerinin T Skoruna Göre Dağılımı

Olguların kontrol dansitometrik ölçümlerinin Z skorları dikkate alındığında femoral bölgede -2.5'in altında değer saptanmamıştır. Lomber bölge ise 3 hastanın Z skorları -2.5'in altında saptanmıştır (Şekil 25).

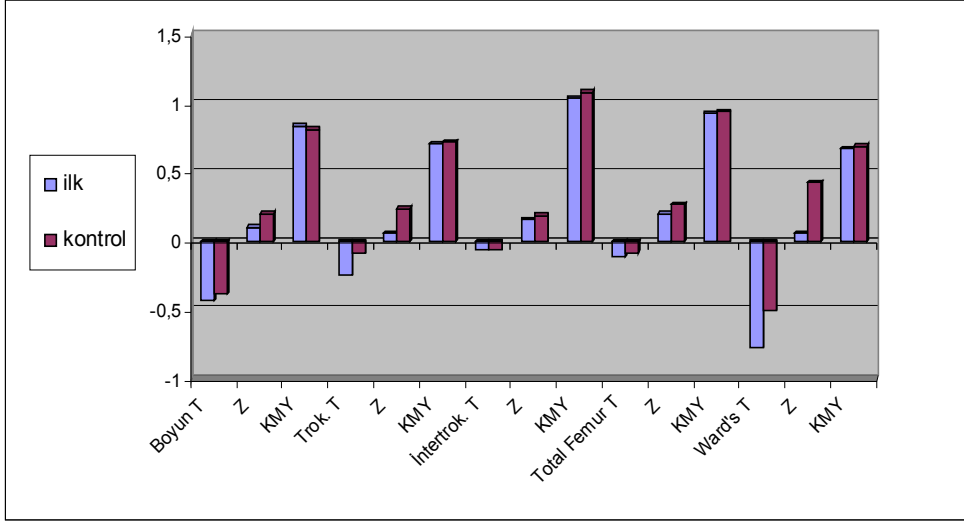


Şekil 25. Olguların Kontrol Lomber Ölçümlerinin Z Skoruna Göre Dağılımı

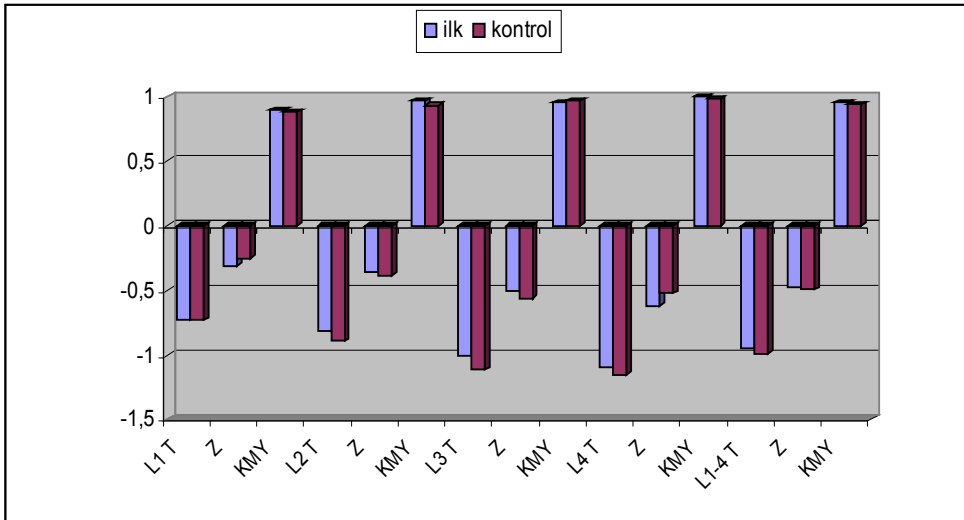
Hasta grubunun ikinci değerlendirme sırasındaki KMY ortalama ve standart sapma değerleri L1-4 ortalamasında $0.947 \pm 0.141 \text{ g/cm}^2$, femur boynu ölçümünde $0.817 \pm 0.168 \text{ g/cm}^2$ ve femur totalinde $0.940 \pm 0.151 \text{ g/cm}^2$ olarak hesaplanmıştır.

D. VERİLERİN KARŞILAŞTIRMALI OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Olguların tanı anında yapılan ve kontrol döneminde yapılan dansitometriye ait T skoru, Z skoru ve KMY değerlerinin ortalamaları Şekil 26 ve Şekil 27’de gösterilmiştir.



Şekil 26: Sırasıyla Femur Boynu, İntertrokanterik Bölge, Total Femur ve Ward's Üçgeninden Hesaplanan Tanı Anı ve Kontrol Dönemlerine Ait T skoru, Z skoru ve KMY (g/cm²) Ölçüm Ortalamalarının Karşılaştırılması (T: T skoru, Z: Z skoru, KMY: Kemik mineral yoğunluğu)



Şekil 27: Her Bir Lomber Vertebra ve L1–4 Ortalamasına Ait Tanı Anı ve Kontrol Dönemindeki T skoru, Z skoru ve KMY (g/cm²) Ölçüm Ortalamalarının Karşılaştırılması (T: T skoru, Z: Z skoru, KMY: Kemik mineral yoğunluğu)

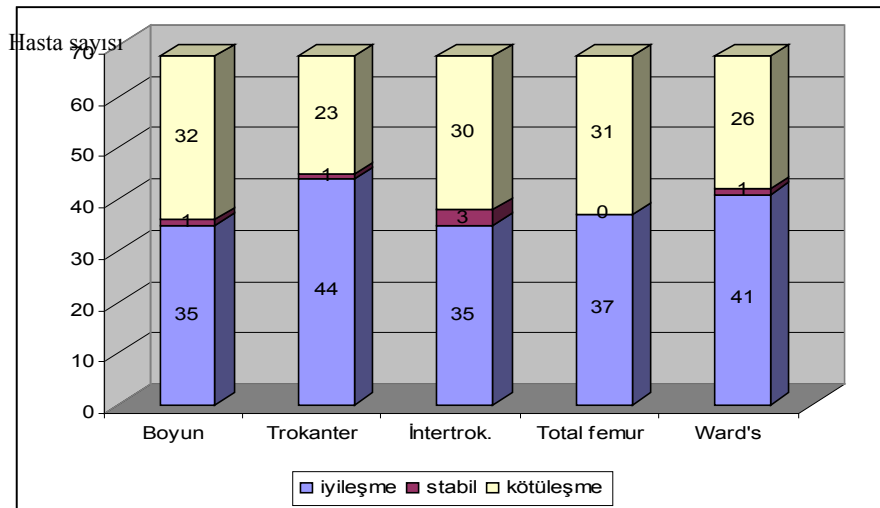
Genel bir değerlendirme yapıldığında hastaların tanı anı ve kontrol değerlendirmelerinde tanısal değer taşıyan 3 ölçüm bölgesinde de KMY değerleri

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlenmemektedir. Hasta grubuna ait tanı anı ve kontrol değerlendirmelerdeki KMY ortalamaları, standart sapmaları ve karşılaştırmanın p değerleri Tablo 33’de verilmektedir.

Tablo 33. Olguların tanı anı ve kontrol dönemine ait KMY değerleri (g/cm²) ortalamaları

	L1-4 p=0.40	Femur boyun p=0.22	Femur total p=0.76
İlk KMY ortalaması±SD	0.958±0.170	0.836±0.132	0.935±0.145
Kontrol KMY ortalaması±SD	0.947±0.141	0.817±0.168	0.940±0.151

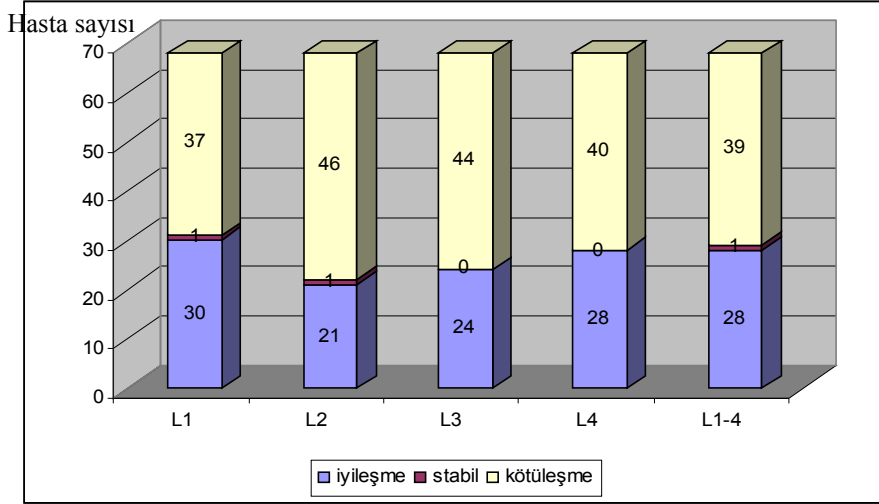
İlk değerlendirmede osteopeni ve osteoporoz tanısı alan hasta sayısı sırasıyla 28 ve 10 iken ikinci değerlendirmede bu sayılar 29 ve 11’dir. Değerlendirme bölgelere göre yapıldığında; femoral bölgede tanısal değer taşıyan boyun ve total femur ölçümlerinde KMY değeri değişimleri incelendiğinde; boyun bölgesinde 35 hastanın KMY değerlerinde iyileşme, 32 hastada kötüleşme izlenirken 1 hastada değişiklik izlenmemiştir. Femur totalinde ise 37 hastanın KMY değerlerinde iyileşme izlenirken 31 hastada kötüleşme izlenmiştir. Ölçüm yapılan tüm femur alanlarındaki KMY değerlerine göre değişimleri Şekil 28’de gösterilmiştir.



Şekil 28. Olguların femoral bölgede, tanı anı ve kontrol döneminde KMY değerlerine (g/cm²) göre değişimleri

Olguların lomber bölgede tanısal değer taşıyan L1–4 ortalamasına ait KMY değerleri dikkate alınıp tanı anı ve kontrol değerlendirmeleri arasındaki değişimlerine bakıldığında 28

hastanın KMY değerinde iyileşme, 39 hastada kötüleşme izlenirken 1 hastanın KMY değerinde değişiklik izlenmemiştir. Her bir lomber vertebra için KMY değerlerine ait değişiklikler Şekil 29’da verilmiştir.



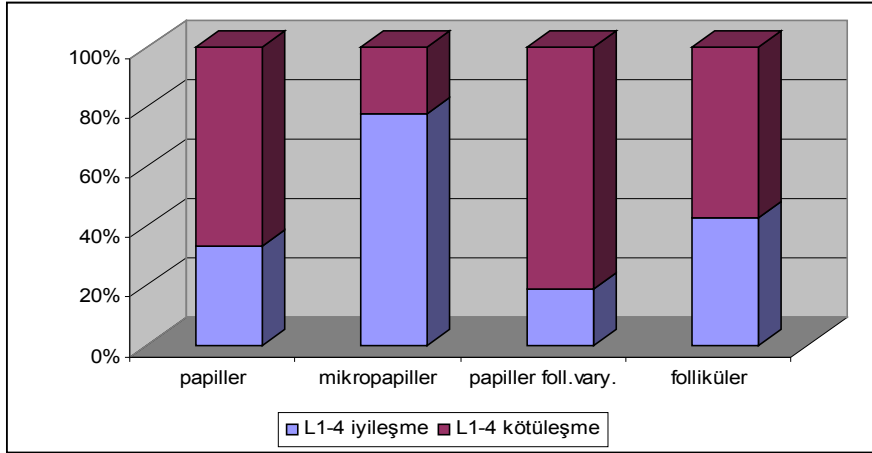
Şekil 29. Olguların lomber bölgede, tanı anı ve kontrol döneminde KMY (g/cm²) değerlerine göre değişimleri

Olguların tanısal değer taşıyan olan bölgelerde kontrol dönemindeki dansitometrik ölçümleri ile tanı anındaki KMY değerleri kıyaslamasına göre kötüleşme oluşup oluşmadığına göre gruplandırılıp bu durumun çeşitli parametrelerle ilişkisi araştırılmıştır.

A. Histopatolojik tanı ile ilişkisi:

Tanısal değer taşıyan ölçüm alanlarında histopatolojik tanıya göre KMY değerlerinde izlenen kötüleşme oranları Tablo 34’de verilmektedir. Tüm ölçüm alanları dikkate alınarak yapılan değerlendirmede papiller mikrokarsinom tanısı ile izlenen grupta femur boynunda, trokanterik bölgede, L1, L2, L3, L4. vertebralarda ve L1–4. ortalamasında KMY değerlerinde izlenen kötüleşme oranı diğer tanı gruplarına göre daha düşük oranda saptanmıştır. Bu durum L3 ve tanı kriteri olarak değerlendirmede kullanılan L1–4 ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmaktadır (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.003$) (Tablo 34–35 ve Şekil 30–31).

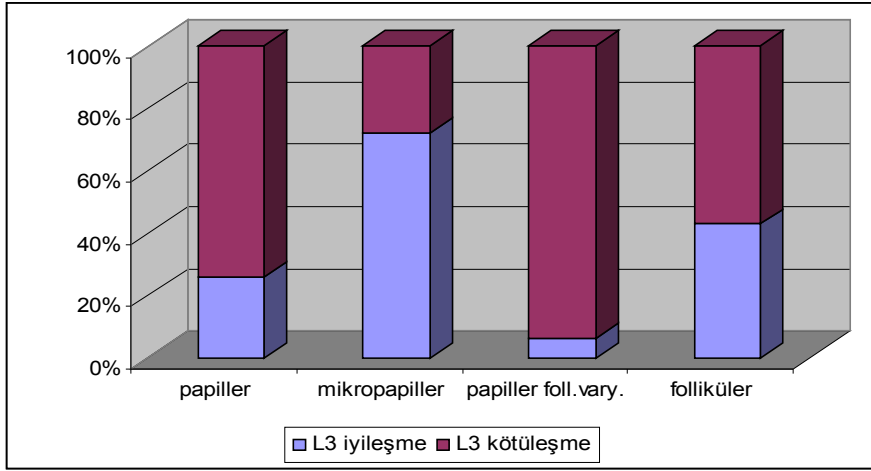
Dansitometrik tanıda izlenen kötüleşme (normal gruptan osteopeniye veya osteopeniden osteoporoza geçiş) oranlarına bakıldığında; papiller karsinom tanılı 27 olgunun 6'sının (%22), papiller mikrokarsinom tanılı 18 olgunun 3'ünün (%16), papiller karsinom folliküler varyant tanılı 16 olgunun 2'sinin (%12) ve folliküler karsinom tanılı 7 olgunun 3'ünün (%42) dansitometrik tanısında kötüleşme izlenmiştir.



Şekil 30. L1-4. ortalamasından ölçülen KMY değerlerinde (g/cm²) izlenen değişimin tanı grupları ile ilişkisi (p=0.003)

Tablo 34. Sırasıyla L1-4. ortalaması, Femur boynu ve femur totalinde KMY değerlerinde (g/cm²) izlenen kötüleşme oranının tanı gruplarına göre dağılımı

	L1-4 ortalaması (%)	Femur boyun (%)	Femur Total (%)
Papiller	4/18	6/18	8/18
Mikrokarsinom	%22,2	%33.3	%44.4
Papiller Ca	18/27	14/27	13/27
	%66,7	%51.9	%48.1
Papiller Ca (foll.varyant)	13/16	8/16	5/16
	%81,2	%50	%31.2
Folliküler Ca	4/7	4/7	5/7
	%57,1	%57.1	%71.4



Şekil 31. L3. vertebradan ölçülen KMY değerlerinde (g/cm²) izlenen değişimin tanı grupları ile ilişkisi (p<0.001)

Tablo 35. L3. vertebradan ölçülen KMY değerlerinde (g/cm²) izlenen değişimin tanı grupları ile ilişkisi (p<0.001)

	L3 (%)	Kötüleşme L3 kötüleşme yok- iyileşme (%)	Total (%)
Papiller Ca	20	7	27
	%74,1	%25,9	%100
Papiller	5	13	18
	%27,8	%72,2	%100
Mikrokarsinom			
Papiller Ca	15	1	16
	%93,8	%6,2	%100
(foll.varyant)			
Folliküler Ca	4	3	7
	%57,1	%42,9	%100
Total	44	24	68
	%64,7	%35,3	%100

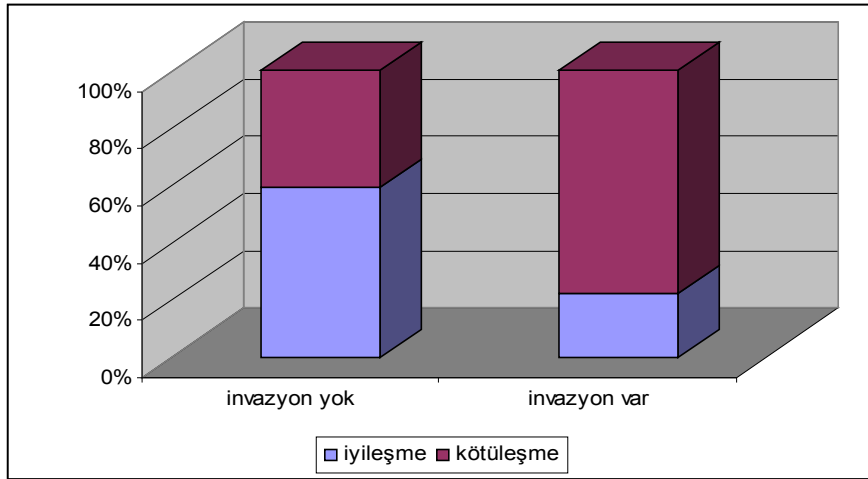
B. Tiroit dışına invazyon ile ilişkisi:

Tanısal değer taşıyan ölçüm alanlarında tiroit bezi dışına invazyonu olan ve olmayan olgularda KMY değerlerinde izlenen kötüleşme oranları Tablo 36’da verilmiştir. Ölçüm alanlarında kötüleşme oranlarının tiroit dışı invazyon olan vakalarda daha yüksek olduğu görülmekle birlikte bu fark sadece femur totalinde istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.03) (Tablo 36 ve Şekil 32).

Dansitometrik tanıda kötüleşme anlamında vakalar incelendiğinde invazyon saptanan 9 hastanın 3'ünün (%33.3), invazyon saptanmayan 59 hastanın ise 11'inin (%18.6) tanısında kötüleşme saptanmıştır.

Tablo 36. Sırasıyla L1-4 ortalaması, Femur Boynu ve Femur Totalinde KMY değerlerinde (g/cm²) izlenen kötüleşme oranlarının tiroit dışı invazyon saptanan ve saptanmayan gruplardaki dağılımı

	L1-4 Ortalaması	Femur Boynu	Femur Total
	(%)	(%)	(%)
İnvazyon yok	33/59 %55.9	26/59 %44.1	24/59 %40.7
İnvazyon var	6/9 %66.7	6/9 %66.7	7/9 %77.8



Şekil 32. Femur totalinden ölçülen KMY değerlerinde (g/cm²) izlenen değişimin tiroit dışı invazyon saptanan ve saptanmayan gruplardaki oranları (p=0.03)

C. Kalsiyum replasmanı ile ilişkisi:

Kalsiyum replasmanı alan 21 ve almayan 47 olgu kıyaslandığında, kalsiyum alan grupta KMY değerlerinde izlenen kötüleşme oranı almayanlara oranla belirgin olarak düşük oranda saptandı. Tanısal değer taşıyan ölçüm alanlarına göre her iki grupta kötüleşme oranları Tablo 37'de verilmektedir. İki grup arasındaki fark olan L1-4. ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşmaktaydı (p=0.03). Ayrıca tüm ölçüm alanlarında yapılan

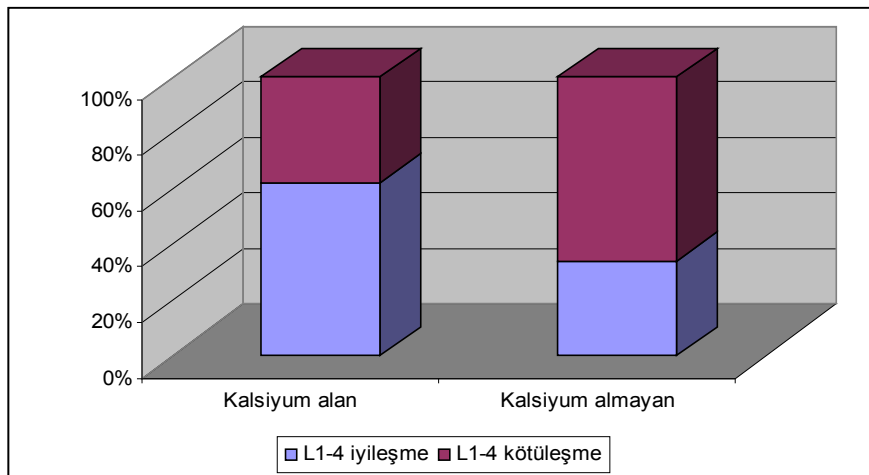
karşılaştırmalarda tek başına tanısıl değer taşımayan L2 ölçümleri karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmekteydi ($p=0.003$) (Tablo 37–38 ve Şekil 33–34).

Dansitometrik tanıda kötüleşme oranları incelendiğinde; replasman alan 21 hastanın 8'inin (%38), replasman almayan 47 hastanın ise 6'sının (%12.6) T skorundaki değişiklik olguların dansitometrik tanısını kötüleştirecek düzeydeydi.

Kalsiyum replasmanının KMY üzerine olası olumlu etkisini değerlendirmek amacıyla bu karşılaştırma grubunda KMY değerlerinde iyileşme varlığı ayrıca değerlendirildiğinde; replasman alan 21 hastanın 6'sının (%28), replasman almayan 47 hastanın ise 3'ünün (%6) KMY değerlerinde izlenen artış dansitometrik tanıda iyileşme yaratacak düzeydeydi.

Tablo 37. Sırasıyla L1–4. ortalaması, Femur Boynu ve Femur totalinde KMY değerlerinde (g/cm^2) izlenen kötüleşme oranlarının kalsiyum replasmanı alan ve almayan gruplardaki dağılımı

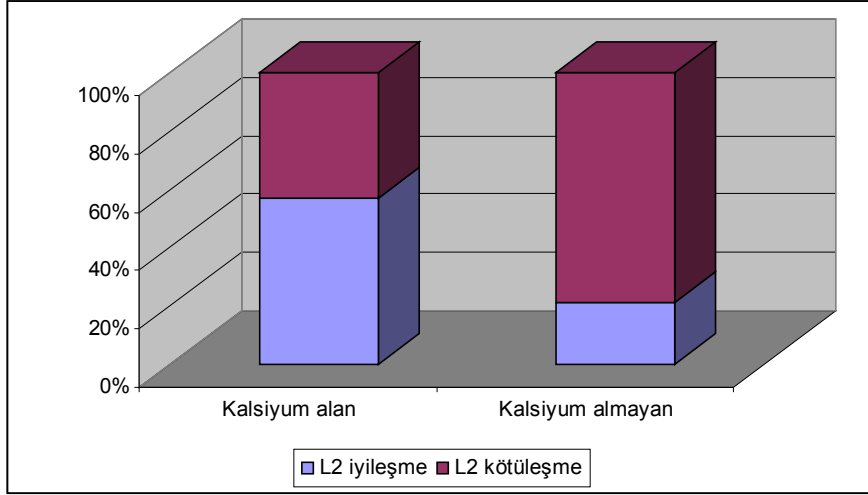
	L1–4 ortalaması	Femur Boynu	Femur Total
	(%)	(%)	(%)
Kalsiyum alan	8/21 %38.1	11/21 %52.4	9/21 %42.9
Kalsiyum almayan	31/47 %66	21/47 %44.7	22/47 %46.8



Şekil 33. L1–4. ortalamasında KMY değerlerinde (g/cm^2) izlenen değişimin kalsiyum replasmanı alan ve almayan gruplardaki oranları ($p=0.03$)

Tablo 38. L2. vertebradan ölçülen KMY değerlerinde (g/cm^2) izlenen değişimin kalsiyum replasmanı alan ve almayan gruplardaki oranları ($p=0.003$)

	L2 Kötüleşme (%)	L2 kötüleşme yok- iyileşme (%)	Total (%)
Kalsiyum alan	9 %42,9	12 %57,1	21 %100
Kalsiyum almayan	37 %78,7	10 %21,3	47 %100
Total	46 %67,6	22 %32,4	68 %100



Şekil 34. L2. vertebradan ölçülen KMY değerlerinde (g/cm^3) izlenen değişimin kalsiyum replasmanı alan ve almayan gruplardaki oranı ($p=0.003$)

D. Radyoaktif iyot tedavisi (RAİ) ile ilişkisi:

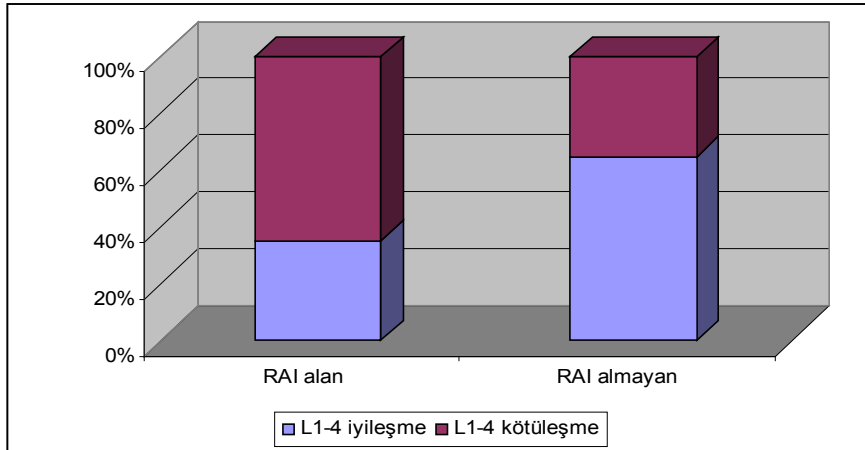
Hastaların 51'ine (%75) radyoaktif iyot tedavisi verilirken, Evre I ve riski düşük olan 17 hasta (%25) TSH supresyonu ile takip edilmiştir. RAİ tedavisi alan ve almayan gruplarda tanısal değer taşıyan ölçüm alanlarındaki KMY değerlerinde izlenen kötüleşme oranları Tablo 39'da verilmiştir. İki grup arasındaki fark L1-4 ölçümleri ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.03$). Ayrıca tüm ölçümleri kapsayan karşılaştırmalarda tek başına tanısal değer taşımayan L3 ölçümünde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.003$) (Tablo 39–40 ve Şekil 35–36).

Olguların dansitometrik tanısındaki değişiklik incelendiğindeyse RAİ almayan 17 hastanın 3'ünün (%17.6), RAİ alan 51 hastanın ise 11'inin (%21.5) dansitometrik tanısında kötüleşme mevcuttur.

Tablo 39. Sırasıyla L1–4 ortalaması, Femur boynu ve Femur totalinde KMY değerlerinde (g/cm²) izlenen kötüleşme oranlarının radyoaktif iyot ile tedavi alan ve almayan gruptaki dağılımları

	L1–4 ortalaması	Femur Boyun	Femur Total
	(%)	(%)	(%)
RAİ alan	33/51 %64,7	27/51 %52.9	25/51 %49
RAİ almayan	6/17 %35,3	5/17 %29.4	6/17 %35.3

RAİ: Radyoaktif İyot

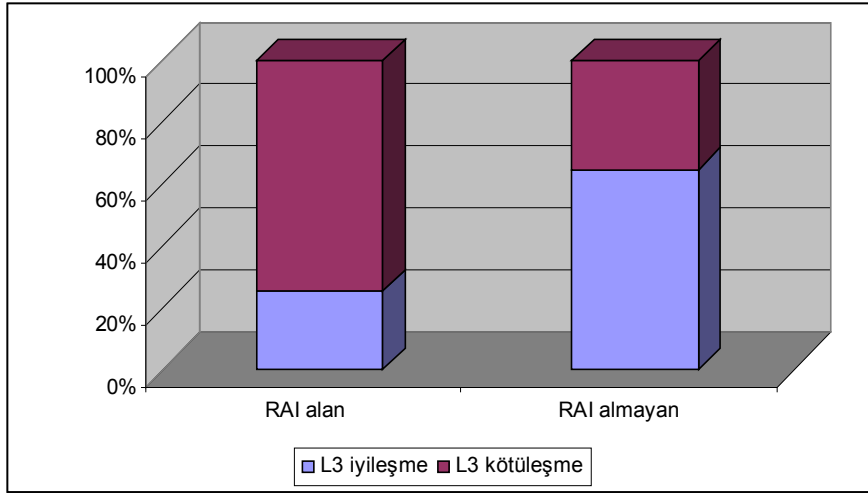


Şekil 35. L1–4 ortalamasında KMY değerlerinde (g/cm²) izlenen değişimin radyoaktif iyot ile tedavi alan ve almayan gruptaki oranları (p=0.03) (RAİ: Radyoaktif İyot)

Tablo 40. L3 vertebradan ölçülen KMY değerlerinde (g/cm²) izlenen değişimin radyoaktif iyot ile tedavi alan ve almayan gruptaki oranları (p=0.003)

	L3 Kötüleşme	L3 kötüleşme yok- iyileşme	Total
RAİ alan	38 %74,5	13 %25,5	51 %100
RAİ almayan	6 %35,3	11 %64,7	17 %100
Total	44 %64,7	24 %35,3	68 %100

RAİ: Radyoaktif İyot



Şekil 36. L3 vertebradan ölçülen KMY değerlerinde (g/cm^2) izlenen değişimin radyoaktif iyot ile tedavi alan ve almayan gruptaki oranları ($p=0.003$) (RAİ: Radyoaktif İyot)

E. Sigara kullanımı ile ilişkisi:

Olgulardan 5'i sigara kullanmaktaydı. Sigara kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında tanısal değer taşıyan ölçüm alanlarındaki kötüleşme oranları Tablo 41'de verilmektedir. Ölçüm bölgelerinde sigara içenlerde KMY değerlerinde izlenen düşüş oranı içmeyenlere oranla daha yüksek düzeyde olmakla birlikte muhtemelen sigara içen kişi sayısının az olması nedeniyle bu durum istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamaktadır.

Olguların dansitometrik tanısındaki değişiklik incelendiğindeyse sigara içen 5 hastanın 2'sinin (%40), sigara içmeyen 63 hastanın ise 12'sinin (%19) dansitometrik tanısında kötüleşme mevcuttur.

Tablo 41. Sırasıyla L1-4 ortalaması, Femur boyun ve Femur totalinde KMY değerlerinde (g/cm^2) izlenen kötüleşme oranlarının sigara kullanan ve kullanmayan gruplardaki dağılımı

	L1-4 ortalaması (%)	Femur Boyun (%)	Femur Total (%)
Sigara kullanmayan	36/63 %57.1	28/63 %44.4	28/63 %44.4
Sigara kullanan	3/5 %60	4/5 %80	3/5 %60

F. Fiziksel aktivite ile ilişkisi:

Fiziksel aktivite durumuna göre KMY değerlerinde izlenen değişim incelendiğinde femur totalinde aktivite oranı artıkça KMY değerlerinde izlenen kötüleşme oranı da azalmaktadır. Bu ölçüm bölgesinde sedanter yaşayanlarda KMY değerlerinde izlenen kötüleşme oranı %54.2, orta düzeyde aktivite yapanlarda %43.8 ve aktif spor yapanlarda %33.3 olarak saptanmıştır. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. Femur boynunda sedanter yaşayanlarda KMY değerlerinde izlenen kötüleşme oranı %58.3, orta düzeyde aktivite yapanlarda %37.5 ve aktif spor yapanlarda %50 olarak saptanmıştır. L1-4 ortalamasında ise oranlar sırasıyla %50, %62.5 ve %58.3 olarak saptanmıştır (Tablo 42).

Olguların dansitometrik tanısındaki değişiklik incelendiğinde ise sedanter yaşayan 24 hastanın 4'ünde (%16.6), orta düzeyde aktivite yapan 32 hastanın 8'inde (%25) ve aktif spor yapan 12 hastanın 2'ünde (%16.6) dansitometrik tanıda kötüleşme izlenmiştir.

Kalsiyum replasmanında olduğu gibi fiziksel aktivitenin KMY değerleri üzerine olası olumlu etkisi göz önüne alınarak bu grupta da iyileşme oranları da verilmiştir. Olguların dansitometrik tanısındaki değişiklik incelendiğinde sedanter yaşayan 24 hastanın 2'sinde (%8), orta düzeyde aktivite yapan 32 hastanın 4'ünde (%12.5) ve aktif spor yapan 12 hastanın 3'ünde (%25) dansitometrik tanıda iyileşme izlenmiştir.

Tablo 42. Sırasıyla L1-4 ortalaması, Femur boynu ve Femur totalinde KMY değerlerinde (g/cm³) izlenen kötüleşme oranlarının fiziksel aktivite durumuna göre dağılımı

	L1-4 ortalaması	Femur Boyun	Femur Total
	12/24	14/24	13/24
Sedanter yaşayanlar	%50	%58.3	%54.2
	20/32	12/32	14/32
Orta düzeyde aktif	%62.5	%37.5	%43.8
	7/12	6/12	4/12
Aktif spor yapanlar	%58.3	%50	%33.3

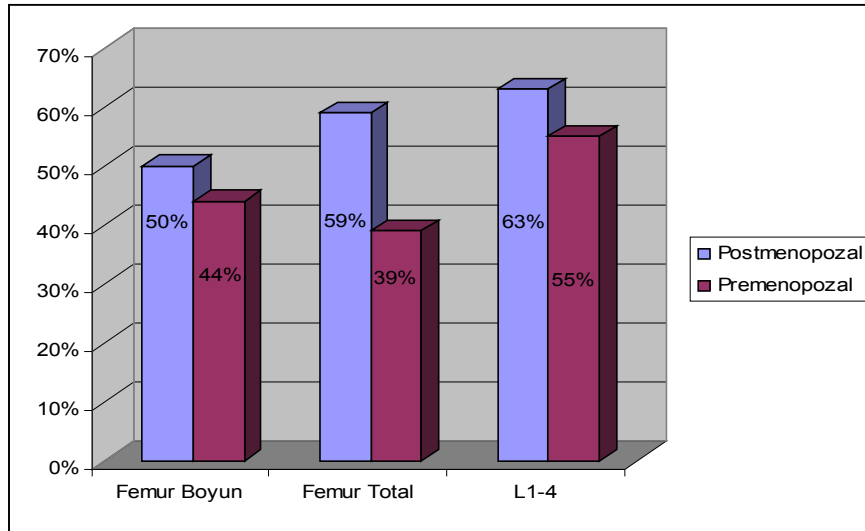
G. Menopozal durum ile ilişkisi:

Premenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda KMY değerlerinde izlenen kötüleşme oranları tanısal değer taşıyan bölgelere göre Tablo 43’de verilmiştir. Tüm alanlarda postmenopozal dönemde bulunan vakalarda kötüleşme oranları daha yüksek düzeyde saptanmıştır. Bununla birlikte gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 37).

Olguların dansitometrik tanısındaki değişiklik incelendiğindeyse premenopozal 36 hastanın 6’sının (%16.6), postmenopozal 22 hastanın ise 7’sinin (%31) dansitometrik tanısında kötüleşme mevcuttur.

Tablo 43. Osteoporoz tanısında önemli olan bölgelerde KMY değerlerinde (g/cm²) izlenen kötüleşme oranlarının menopozal dönem ile ilişkisi

	L1-4 ortalaması	Femur Boyun	Femur Total
Premenapozal	20/36 %55	16/36 %44.4	14/36 %38.9
Postmenapozal	14/22 %63	11/22 %50	13/22 %59.1



Şekil 37. Osteoporoz tanısında önemli olan bölgelerde izlenen KMY değerlerinde (g/cm²) izlenen kötüleşme oranlarının menopozal dönem ile ilişkisi

H. TSH değeri ile ilişkisi:

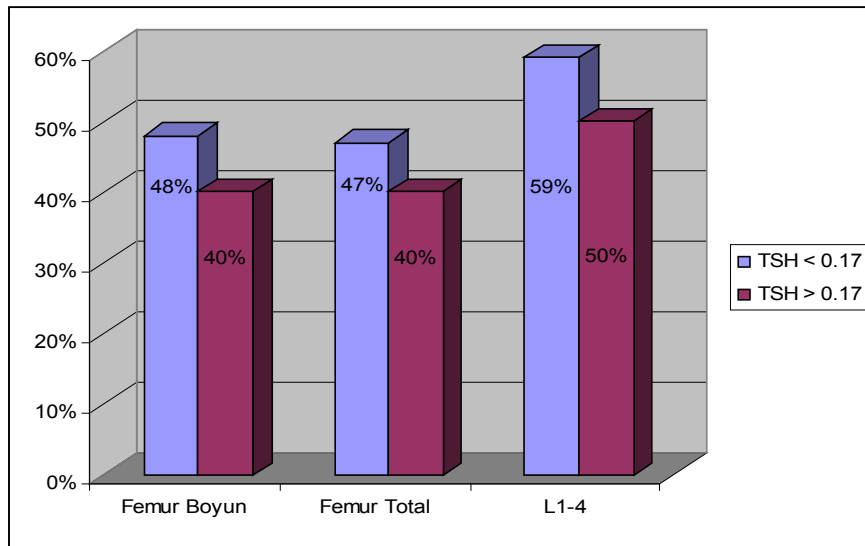
Normalin alt sınırı olan 0.17 $\mu\text{IU/ml}$ değeri eşik değer olarak alınarak hastalar TSH değeri 0.17 $\mu\text{IU/ml}$ 'nin altında ve üstünde olarak kıyaslandığında KMY değerlerinde izlenen kötüleşme oranı TSH değeri 0.17 $\mu\text{IU/ml}$ 'den düşük olanlarda tüm ölçüm alanlarında daha yüksetir (Tablo 44, Şekil 38). Ancak gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir.

Olguların dansitometrik tanısındaki değişiklik incelendiğindeyse TSH < 0.17 $\mu\text{IU/ml}$ olan 58 hastanın 10'unun (%17), TSH > 0.17 $\mu\text{IU/ml}$ olan 10 hastanın ise 4'ünün (%40) dansitometrik tanısında kötüleşme mevcuttur.

Tablo 44. Osteoporoz tanısında önemli olan bölgelerde KMY değerlerinde (g/cm^2) izlenen kötüleşme oranlarının TSH düzeyi ile ilişkisi

	L1-4 ortalaması	Femur Boyun	Femur Total
TSH < 0.17 $\mu\text{IU/ml}$	34/58 %58.6	28/58 %48.3	27/58 %46.6
TSH > 0.17 $\mu\text{IU/ml}$	5/10 %50	4/10 %40	4/10 %40

TSH: Tiroit Stimulan Hormon



Şekil 38. Osteoporoz tanısında önemli olan bölgelerde KMY değerlerinde (g/cm^2) izlenen kötüleşme oranlarının TSH düzeyi ile ilişkisi (TSH: Tiroit Stimulan Hormon)

Tablo 45. Olguların TSH değerlerinin, histopatolojik tanı, radyoaktif iyot ile tedavi alma/almama ve tiroit dışına invazyon varlığı ile ilişkisi

	TSH < 0.17 µIU/ml (58 olgu)	TSH> 0.17 µIU/ml (10 olgu)
RAİ alanlar (51 olgu)	44/51 %86	7/51 %14
RAİ almayanlar (17 olgu)	14/17 %82	3/17 %18
Papiller Mikrokarsinom (18 olgu)	15/18 %84	3/18 %16
Papiller Ca. (27 olgu)	23/27 %86	4/27 %14
Papiller Ca. folliküler varyant (16 olgu)	13/16 % 82	3/16 %18
Foliküler Ca. (7 olgu)	7/7 % 100	0/7 %0
İnvazyon saptanan (9 olgu)	9/9 %100	0/9 % 0
İnvazyon saptanmayan (59 olgu)	49/59 %83	10/59 % 17

I. Cinsiyet ile ilişkisi

Kadınlarda ve erkeklerde KMY değerlerinde izlenen kötüleşme oranları tanısal değer taşıyan bölgelere göre Tablo 46’da verilmiştir. Kadın ve erkekler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşmamaktadır.

Tablo 46. Osteoporoz tanısında önemli olan bölgelerde erkeklerde ve kadınlarda KMY değerlerinde (g/cm²) izlenen kötüleşme oranları

	L1-4 ortalaması	Femur Boyun	Femur Total
Erkek (10 olgu)	5/10 %50	5/10 %50	4/10 %40
Kadın (58 olgu)	34/58 %58.6	27/58 %46.6	27/58 %46.6

Erkek hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamakla birlikte olguların KMY değerleri ortalamaları incelendiğinde erkeklerde KMY

ortalamasının tüm ölçüm bölgelerinde kadınlara oranla daha yüksek olduğu görülmektedir. Tanısal değer taşıyan bölgelerde kadın ve erkeklerde ölçülen KMY değerleri ortalamaları Tablo 47-48’de gösterilmektedir.

Olguların dansitometrik tanısındaki değişiklik incelendiğindeyse 58 kadın hastanın 13’ünde (%22) ve 10 erkek hastanın 1’inde (%10) dansitometrik tanıda kötüleşme mevcuttur.

Tablo 47. Erkek olguların tanı anı ve kontrol dönemine ait KMY değerleri (g/cm²) ortalamaları

	L1-4	Femur boyun	Femur total
İlk KMY ortalaması±SD	0.973±0.086	0.907±0.149	1.036±0.144
Kontrol KMY ortalaması±SD	0.963±0.081	0.908±0.153	1.040±0.140

Tablo 48. Kadın olguların tanı anı ve kontrol dönemine ait KMY değerleri (g/cm²) ortalamaları

	L1-4	Femur boyun	Femur total
İlk KMY ortalaması±SD	0.955±0.181	0.824±0.127	0.918±0.140
Kontrol KMY ortalaması±SD	0.945±0.150	0.801±0.167	0.922±0.148

IV. TARTIŞMA ve SONUÇ

Tiroit hastalıklarının tedavisinde kullanılan L-tiroksin hormonu ile oluşan TSH supresyonu osteoporoz gelişimi için risk faktörü olarak görülmektedir. Bununla birlikte birçok çalışma bu zararlı etkinin oluştuğunu göstermekte başarısız olmuştur. Literatüre bakıldığında Greenspan ve ark.'ın 1999'da yayınlanan derlemesinde 1966 ve 1997 yılları arasında yayınlanmış olan tiroit hormonu, hipertiroidi, kemik yoğunluğu ve osteoporozis başlıklarını içeren yayınlar taranmıştır. Bu derleme sonucunda endojen hipertiroidik hastaların KMY değerleri kontrol grubuna oranla daha düşük düzeyde saptanmıştır (72). Benzer şekilde Cummings ve ark.'ın yaptığı prospektif çalışmada ise endojen hipertiroidi hikayesi olan hastalarda kalça fraktürü riskinin olmayanlara oranla arttığı bulunmuştur (186). Ancak bu çalışmalarda dışarıdan L-tiroksin alımına bağlı TSH supresyonu için benzer bulgular gösterilememiştir.

Yapılan çalışmalar genellikle L-tiroksin tedavisi alan kişiler ile normal kişiler arasındaki karşılaştırmalı çalışmalardan oluşmaktadır. Böylece karşılaştırma sırasında normal sağlıklı kişilerde izlenen yıllık kemik mineral kaybı oranı devre dışı bırakılabilmektedir. Ancak sağlıklı kişilerle karşılaştırmak, kişiden kişiye değişebilen ve kemik metabolizması üzerine etkisi olabilecek birçok faktörün çalışmayı etkilemesi ile sonuçlanmaktadır.

Biz bu çalışmada kişisel faktörleri devre dışı bırakmak amacıyla aynı kişinin L-tiroksin tedavisi almaya başlamadan önceki ve L-tiroksin tedavisi aldıktan sonraki kemik mineral yoğunluğu, T skoru ve Z skoru değerlerindeki değişikliklerini karşılaştırmaktayız.

Hasta grubunda, takip süresince gerek KMY değerlerinde gerekse T skorlarında iyileşme, kötüleşme gösteren ya da stabil kalan vakalar gözlenmektedir. Dansitometrik tanı T skoruna göre konulmakta ve bazı hastalarda küçük bir skor değişikliği tanıyı değiştirebilirken bazı vakalarda izlenen daha yüksek orandaki bir skor değişikliği tanıyı değiştirecek eşik değere denk gelmeyebilmektedir. Bu durum göz önüne alındığında hastaların dansitometrik tanılarındaki değişikliğe göre değil KMY değerlerindeki değişikliğe göre değerlendirilmeleri gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Çalışma grubumuzda tanı anı ve kontrol KMY ortalamalarının kıyaslanması sonucunda ortalama 19 aylık TSH supresyonu ile takip sürecinde istatistiksel olarak anlamlı bir KMY kaybı oluşmadığı görülmektedir. Z skoru değerlerine bakıldığında, kontrol döneminde Z skoru -2.5'in altında izlenen hasta sayısında artışın mevcut olmaması da kısa dönemde hastalarda belirgin bir sekonder osteoporoz yaratılmadığını destekler niteliktedir.

Bununla birlikte KMY değerlerinde yıllık beklenen kaybın üzerinde düşüş gösteren olgular çalışmamızda etkilenen bölgeler açısından ve bu kötüleşmeyi kolaylaştıracak faktörler açısından incelenmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde yüksek tiroit hormon düzeylerinin kortikal kemikte daha belirgin olumsuz etki yarattığı sonucuna varılan çalışmalar olduğu gibi (184, 185) trabeküler kemikte daha bariz bir yoğunluk kaybı olduğunu bildiren makalelerin de varlığı dikkat çekmektedir (2). Çalışmamızda lomber bölgede (trabeküler kemik) izlenen kemik mineral yoğunluğu kaybı femoral bölge (kortikal kemik) ölçümlerine göre daha fazla olarak saptanmıştır. Lomber bölgede tanı anı ve kontrol dönemleri arasındaki değişimlerine bakıldığında L1-4 ortalamasında 39 hastada kötüleşme, 28 hastada iyileşme izlenirken 1 hastanın stabil kaldığı görülmüştür. Buna karşılık femur ölçümlerinde kötüleşme sıklığı iyileşme gösteren hastaların gerisinde kalmaktadır. Femur boyun bölgesinde 35 hastada

iyileşme, 32 hastada kötüleşme ve 1 hastada stabil durum izlenirken, femur totalinde ise 37 hastada iyileşme ve 31 hastada kötüleşme mevcuttur.

Kötüleşme oranlarının çeşitli parametrelerle ilişkilendirilmesi sonucunda hastanın histopatolojik olarak daha kötü prognoza sahip bir tümöre sahip olmasının, tiroit bezi dışına tümör invazyon varlığının, radyoaktif iyot tedavisi almış olmasının ve kalsiyum replasmanı almıyor olmasının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek kötüleşme oranları yarattığı görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlılık invazyon varlığında femur totali ölçümlerinde bunun dışındaki parametrelerde ise L1-4 ortalamasında saptanmıştır. Yukarıda sayılan parametrelerden kötü prognoz düşündüren histopatolojik tanı, çevre dokuya invazyon varlığı, radyoaktif iyot almış olmanın daha belirgin kötüleşme oranları ile ilişkili olması bu hastaların daha sıkı bir TSH baskısı altına alınıyor olması ile açıklanabilir. Bu düşüncüyü foliküler karsinom tanılı ve çevre dokuya invazyonu olan tüm vakaların TSH değerlerinin $0.17 \mu\text{IU/ml}$ 'nin altında olması desteklemektedir (Tablo 45). Ayrıca TSH düzeyi ile kötüleşme oranlarının kıyaslanmasında da istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamakla birlikte her 3 ölçüm bölgesinde TSH'nin $0.17 \mu\text{IU/ml}$ 'nin altında olduğu durumlarda kötüleşme oranları $0.17 \mu\text{IU/ml}$ 'nin üzerinde olan gruba göre daha yüksektir. TSH düzeylerinden yola çıkarak saptanan bulgularda açık kalabilecek bir nokta hastaların tüm takip boyunca aynı TSH düzeyine sahip olmayabileceği gerçeğidir. Çalışmamızda 2 farklı zamandaki ölçümün ortalaması alınarak bu faktörden doğabilecek yanıltıcı sonuçlar minimize edilmeye çalışılmıştır.

Sigara kullanımı bilindiği gibi östrojenlerin hepatik metabolizmasını artırarak östrojen miktarını azaltması nedeniyle osteoporoz için bir risk faktörü olmaktadır (132). Sigara kullanan ve kullanmayan hasta grupları karşılaştırıldığında, tanısal değer taşıyan her 3 ölçüm alanında da sigara içenlerde kötüleşme oranları daha yüksek olmakla birlikte anlamlı

istatistiksel sonuç elde edilmemiştir. Ancak geçmişte tanı amaçlı kullanılan Ward's üçgeni bölgesinden ölçülen T skorlarındaki kötüleşme oranı, sigara kullananlarda kullanmayanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Sigara kullanan hasta sayısının çok az oluşu istatistiksel çalışmanın güvenilirliğini azaltmaktadır.

Egzersiz kemik kitlesinin korunmasında önemli faktörlerden birisidir. Mekanik yüklenme lokal kemik cevabını uyarmakta olup bu etki ağırlık taşıyıcı kemik bölgesinde daha belirgindir (132). Bizim çalışmamızda hastalar fiziksel aktivite durumlarına göre gruplandırılarak tanı anındaki ve kontrol dönemindeki KMY ve T skoru değerleri karşılaştırıldığında ağırlık taşıyan femura ait ölçümlerin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kötüleşme oranlarının spor yapanlarda daha az oranda gerçekleştiği görülmüştür. Çalışmamızda egzersizin lomber bölge skorlarına olumlu katkısı gözlenmemiştir.

Hastaların KMY değerlerindeki azalmayı önlemede en önemli faktörlerden biri kalsiyum kullanımıdır. Özellikle bu durum yaş ilerledikçe daha önemli hale gelmektedir. Çünkü yaşla birlikte barsaklardan kalsiyum emiliminde azalma ve böbreklerden kalsiyum atılımında artma söz konusudur. Oluşan negatif kalsiyum dengesi, parathormon düzeyinde ve kemik rezorpsiyonunda artışa neden olmaktadır (163,164). Bununla paralel olarak, çalışmamızda lomber bölge skorlarında kalsiyum alan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az oranda kötüleşme izlenmektedir (Tablo 37,38).

Kadınlarda postmenopozal dönemde kemik mineral yoğunluğundaki kaybın belirginleşmesi ve kemik kaybı hızının artması nedeniyle menopozal durum osteoporoz gelişimini belirleyen faktörlerden birisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda TSH supresyonunun kemik metabolizması üzerindeki etkisini incelemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar incelendiğinde premenopozal

kadınlarda uzun dönem TSH supresyonunun osteoporoza predispozan olmadığı görüşü hakimken, postmenopozal dönem için bu durum tartışmalıdır. Faber ve ark.'ın yaptığı meta-analizde postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara oranla daha fazla kemik kütle kaybı bildirirken, Reventer ve ark.'ın yaptığı çalışmada 44 premenopozal ve 44 postmenopozal vaka karşılaştırılmış ve her iki grubun KMY değerlerinin benzer olduğu görülmüştür (2, 183). Marcocci ve ark. da 47 premenopozal kadında 10 yıllık L-tiroksin kullanımının etkilerini araştırdıkları çalışmanın sonucunda; TSH supresyonunu sağlayacak minimal dozda uzun süreli L-tiroksin kullanımının premenopozal kadınlarda kemik kaybına yol açmadığı kanaatine varmışlardır (188). Çalışmamızda fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte tüm tanısal değer taşıyan ölçüm alanlarında postmenopozal dönemde olan vakalarda daha yüksek kötüleşme oranları gözlenmiştir.

Literatürde erkek hasta grubunu kapsayan çalışmalara nadir olarak rastlanmaktadır. Çalışmamızda erkek hasta sayısı kısıtlı olmakla birlikte; erkek ve kadın popülasyonu kıyaslandığında femur boyun bölgesinde erkeklerde femur totali ve L1-4 bölgesinde ise kadınlarda daha yüksek kötüleşme oranı gözlenmiş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamız ortalama 19 aylık TSH supresyonu altındaki izlem sonuçlarını yansıtmakta ve bu dönemde anlamlı bir KMY kaybı oluşmadığını göstermektedir. Aynı hasta grubunun daha uzun süreli takibi istatistiksel olarak anlamlı KMY kayıplarını ortaya koyabilir. Sonuçlarımız incelendiğinde iyi diferansiye tiroit kanseri sebebiyle supresif dozda T₄ hormonu kullanan kişiler arasında KMY değerlerinde kötüleşmeye eğilimli gruplar genel olarak daha sıkı bir TSH supresyonu hedeflenen vakaları kapsamaktadır. Bu bulgu özellikle osteoporotik kişilerde yapılacak replasmanın supresyonu sağlayacak minimal dozda tutulmasının faydalı olacağını düşündürmektedir. Kalsiyum replasmanı bu tür vakalarda

KMY kayıplarının önlenmesinde dikkate alınması gereken önlem olarak karşımıza çıkmaktadır. İstatistiksel kanıt elde edilememiş olmakla birlikte postmenopozal dönemdeki vakalarda izlenen daha yüksek kötüleşme yüzdeleri bu grup vakalarda da yapılacak TSH supresyonu ve alınacak önlemler açısından daha özenli olunması gerekliliğini düşündürmektedir.

V. ÖZET

Tiroit kanseri, malign neoplazmların %1'ini oluşturan nadir bir tümör olmasına rağmen endokrin sistemin en sık malignitesidir. Günümüzde tanı yöntemlerinin gelişmesi ve hastaların daha erken doktora başvurması nedeniyle iyi diferansiye tiroit kanseri tanısı almış hastalarla daha sık karşılaşılmaktadır. İDTK'da uygulanan total veya totale yakın tiroidektomi ve radyoaktif iyot ablasyonu ile yüksek sağ kalım oranları sağlamak mümkündür. Uzun yıllar takip edilebilen İDTK hastaları TSH supresyonu altında izlenmektedir. TSH supresyonu sonucunda oluşan hafif düzeydeki hipertiroidik durum kemik yapım-yıkımını hızlandırmakta ve normal kemik yeniden oluşum döngüsünü kısaltmaktadır. Bu nedenle genel kanı hastaların TSH supresyonu altında izleminin osteoporoz riskini arttırdığı yönündedir.

Bu çalışmada amacımız, total veya totale yakın tiroidektomi sonucunda İDTK tanısı almış olan hastalara EÜTF Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na ilk başvurularında ve ortalama 19 ay sonra yapılan kemik dansitometri sonuçlarını karşılaştırmak ve TSH supresyonunun kemik mineral yoğunluğuna etkisini araştırmaktır.

Bu hastalardan tanı anında ve tanı almalarından ortalama 19 ay sonra kontrol dansitometri tetkiki yapılmış olan 68 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Olgu grubu, yaşları 19 ile 69 arasında değişen (ortalama 44.5 ± 11.7) 58 kadın (%85.3) ve 10 erkek (%14.7) hastadan oluşmaktaydı. Tüm olgular ek hastalık varlığı, sigara kullanımı, fiziksel aktivite durumu, kalsiyum replasmanı alma öyküsü, radyoaktif iyot tedavisi alması, toplam hipertiroidik ve hipotiroidik olarak geçirdikleri süreler sorgulandı ve olguların tiroit fonksiyon testleri, bazı biyokimyasal parametreler açısından incelenmiştir. Dansitometri sonuçları tanısal değer

taşıyan L1-4. vertebra ortalaması, femur boynu ve femur totali değerleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Yapılan analizler sonucunda genel olarak hasta grubunda tanı anı ve kontrol değerlendirmelerinde KMY değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmamıştır. Bununla birlikte KMY değerinde kötüleşme izlenen vakalarda bu durumun özellikle lomber bölgede belirgin olduğu ve bu durumun çeşitli parametrelerle ilişkili olabileceği görülmüştür. Papiller mikrokarsinom tanılı olgularda diğer tanı gruplarına oranla, tiroit bezi dışına invazyon saptanmayan grupta, radyoaktif iyot tedavisi almayan grupta ve kalsiyum replasmanı alanlarda tanısal değer taşıyan ölçüm bölgelerinden en az birisinde istatistiksel olarak anlamlı düzeye daha düşük oranda kötüleşme gözlenmiştir. Bu durum bu gruptaki hastalara klinik durumları nedeniyle daha agresif TSH supresyonuna ihtiyaç duyulması nedeniyle olabileceğini düşündürmektedir. Bununla paralel olarak TSH değeri $TSH < 0.17 \mu IU/ml$ olan hastaların KMY değerlerindeki kötüleşme oranları TSH değeri $> 0.17 \mu IU/ml$ olanlardan daha yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, premenopozal hastalarda postmenopozal hasta grubuna oranla ve fiziksel olarak daha aktif grupta sedanter yaşayanlara göre daha düşük oranda KMY kaybı mevcuttur.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda hastalarda kısa dönem (ortalama 19 aylık) levotiroksin kullanımı ile kemik mineral yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlenmemektedir. Ancak mevcut osteopeni/osteoporozu olan hastalarda buna yönelik tedavinin verilerek negatif kalsiyum dengesinin önlenmesi, hastanın klinik durumu (nüks/metastaz olasılığı düşük olgularda) göz önüne alınarak TSH'yi suprese edecek minimal dozda L-tiroksin kullanılarak agresif TSH supresyonundan kaçınılmasını önermekteyiz.

VI. KAYNAKLAR

- 1) Weetman AP. Thyroid cancer. In: Warrell DA, Cox TM, Firth JD. Oxford Textbook of Medicine Fourth edition. 2005; 225-229.
- 2) Reventer JL, Holdago S, Alonso N, Salinas I, Granada ML, Sanmarti A. Lack of deleterious effect on bone mineral density of long-term thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer. 2005; 12: 973-981.
- 3) Harrison BJ, Welbourn RB. History of Thyroid Surgery. In: Wheeler MH, Lazarus JH. Diseases of Thyroid: Pathophysiology and Management. London, Chapman and Hill, 1994; 11-18.
- 4) Pearse AG, Polak JM. Cytochemical evidence for the neural crest origin of mammalian ultimobranchial C cells. Histochemie 1971; 27: 96-102.
- 5) Welbourn RB. The History of Endocrine Surgery. In: Schwartz Shires Spencer Principles of surgery 7th ed. Mc Graw Hill Publications 1999; 1661-1662.
- 6) Werner SC. Historical resume. In: Braverman LE, Utiger RD: The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 6th ed. Philadelphia, JB Lippincott; 1991; 3-6.
- 7) Süslü N. Benign Tiroid Hastalıklarında Uygulanan Cerrahi Yöntemin Postoperatif Morbiditeye Etkisi. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2005.
- 8) Bender Ö, Yüney E, Çapar H, Höbek A, Ağca B, Akat O, et al. Total tiroidektomi deneyimlerimiz. Endokrinolojide Diyalog 2004; 1: 15-18.
- 9) Sadler GP, Clark OH, Van Heerden JA, Farley DR. Thyroid and Parathyroid. In: Principles of Surgery. 7th ed. Schwartz SI, New York, Mc Graw Hill. 1999; 1661-1713.
- 10) Hanks JB. Thyroid. In: Textbook of Surgery. 16th ed. Sabiston DC, Philadelphia, WB Saunders Comp. 2001; 603-628.
- 11) Delbridge L. Total thyroidectomy: the evolution of surgical technique. ANZ J Surg. 2003; 73: 761-8.
- 12) Swain CT. The Heritage of the Thyroid. In: the Thyroid. 9th ed. Braverman LE, Utiger RD, New York Lippincott-Raven. 1996; 2-5.
- 13) Sadler TW. Langman's Medikal Embriyoloji. 7.th ed. 1996; 312-314.
- 14) Emer MÖ. İyi Differansiye Tiroit Karsinoma'lı Olgularda 2-[18F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Pozitron Emisyon Tomografi Görüntülemenin Değeri, Uzmanlık tezi, Ankara, 2005.
- 15) Mazzaferri EL, Kloos RT. Carcinoma of Follicular epithelium: Radioiodine and Other Treatments and Outcomes. In: Braverman LE, Utiger RD. The Thyroid: a fundamental and clinical textbook. 9th ed. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia. 2004; 934-88.

- 16) Üzüm FN. Medüller tiroid karsinomu vakalarının değerlendirilmesinde radyonüklid yöntemlerin yeri. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. Uzmanlık tezi. 1991
- 17) Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Ankara: Güneş Kitabevi 1997; 442-4.
- 18) İşgör A, Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000.
- 19) Gökçek B. Radyoterapi eklenmiş tiroid cerrahisinde postoperatif yapışıklığın önlenmesinde hyalürik asit karboksimetilselülozun etkisi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.
- 20) Yörükcan S, Balkoncu D, Finci S. Tiroid Hormonlarının Oluşumu ve Salgılanması. In: Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology. 1996; 945-948.
- 21) Courtin F, Pelletier G, Walker P. Subcellular localization of thyroxine 5'-deiodinase activity in bovine anterior pituitary. Endocrinology 1985; 117: 2527-33.
- 22) Auf Dem Brinke D, Köhrle J, Ködding R, Hesch RD. Subcellular localization of thyroxine-5-deiodinase in rat liver. J Endocrinol Invest 1980; 3: 73-6.
- 23) Şentürk OO. Çernobil Nükleer Kazası, Hastaneye Başvuran Tiroit Kanseri Hasta Sayısını Etkiledi mi?. Uzmanlık Tezi. İstanbul; 2005.
- 24) Gavaret JM, Cahnmann HJ, Nunez J. Thyroid hormone synthesis in thyroglobulin: The mechanism of the coupling reaction. J Biol Chem 1981; 256: 9167-73.
- 25) Lewinski A, Bartke A, Smith NK. Compensatory thyroid hyperplasia in hemithyroidectomized Snell dwarf mice. Endocrinology 1993; 113: 2317-9.
- 26) Roger P, Taton M, Van Sande J, Dumont JE. Mitogenic effects of thyrotropin and adenosine 3',5'-monophosphate in differentiated normal human thyroid cells in vitro. J Clin Endocrinol Metab. 1988; 66: 1158-65.
- 27) Gerard CM, Roger PP, Dumont JE. Thyroglobulin gene expression as a differentiation marker in primary cultures of calf thyroid cells. Mol Cell Endocrinol 1989; 61: 23-35.
- 28) Heldin NE, Westermarck B. Epidermal growth factor, but not for thyrotropin, stimulates the expression of c-fos and c-myc messenger ribonucleic acid in porcine thyroid follicle cells in primary culture. Endocrinology 1988; 122: 1042-6.
- 29) Magner JA. Thyroid stimulating hormone: biosynthesis, cell biology and bioactivity. Endocr Rev. 1990; 11: 354-85.
- 30) Hinkle PM, Perrone MH, Schonbrunn A. Mechanism of thyroid hormone inhibition of thyrotropin-releasing hormone action. Endocrinology. 1981; 108: 199-205.
- 31) Peters JR, Foord SM, Dieguez C, Scanlon MF. TSH neuroregulation and alterations in disease states. Clin Endocrinol Metab. 1983; 12: 669-94.
- 32) Bermudez F, Surks MI, Oppenheimer JH. High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease. J Clin Endocrinol Metab. 1975; 41: 27-40.
- 33) Docter R, Krenning EP, de Jong M, Hennemann G. The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. Clin Endocrinol (Oxf). 1993; 39: 499-518.
- 34) LoPresti JS, Gray D, Nicoloff JT. Influence of fasting and refeeding on 3,3',5'-triiodothyronine metabolism in man. J Clin Endocrinol Metab. 1991; 72: 130-6.

- 35) Demirer AA. Differansiye Tiroid Kanserlerinde Tiroglobulin Anti-tiroglobulin ile I-131 Tüm Vücut ve Tc-99m Sestamibi Sintigrafilerinin Karşılaştırılması, Sestamibinin değeri. Uzmanlık tezi. Ankara, 2002.
- 36) Kent WD, Hall SF, Isotalo PA, Houlden RL, George RL, Groome PA. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. CMAJ. 2007; 177:1357-61.
- 37) Güllü S. Tiroid Kanserlerinin Moleküler Genetiği, Endokrinolojide Diyalog 2008; 4(Özel Sayı): 220-221.
- 38) Thakker RV, Dynford–Thomas D, Fierro–Renoy JF, De Groot LJ. Etiology of thyroid cancer. In: Wheeler MH, Lazarus JH (Eds), Diseases of the thyroid. Pathophysiology and Management, London, Chapman and Hall Medical 1994; 281.
- 39) Görges R. The Changing Epidemiology of Thyroid Cancer. In: Biersack HJ. Grünwald F. Thyroid cancer. 2nd ed. Springer-Verlag. 2001; 3-28.
- 40) Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı (TC). Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. Ankara. 1997.
- 41) Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı Epidemiyoloji ve Koruma Şube Müdürlüğü, Kanser kayıtlarında öncelik verilecek 8 il raporu, 2006.
- 42) Robbins and Kumar. Basic pathology. 4th ed. Chapter 20. W.B Saunders Company, Philadelphi 1987; 684-7.
- 43) Parkin DM, Muir CS, Whelan SIL. Cancer incidence in five continents. Volume 6. IARC Scientific Publication 120, International Agency for Research on Cancer, Lyon. 1992.
- 44) Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US. 1985-1995. Cancer 1998; 83: 2638-48.
- 45) Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe, 1990-1994, and an overview of trends from 1955- 1994. Eur J Cancer. 1999; 35: 1477- 516.
- 46) Mengi Ö. Papiller tiroit karsinomu Onkogenezi. Seminer. Kasım 2006.
- 47) Schlumberger M, Pacini F. Oncogenes and tumor suppressor genes. In: Thyroid Tumors. Editions Nucleon, Paris, 2003; 63-83.
- 48) Kasagi K, Miyomato S, Endo K, Sasayama S, Takeuchi R, Hidaka A, et al. Increased uptake of iodine-131 in metastases of differentiated thyroid carcinoma associated with less severe hypothyroidism following total thyroidectomy. Cancer 1993; 72: 1983-90.
- 49) Bell B, Mazzaferri EL. Familial adenomatous polyposis (Gardner's syndrome) and thyroid carcinoma. A case report and review of the literature. Dig Dis Sci. 1993; 38: 185-90.
- 50) Galanti MR, Ekblom A, Grimelius L, Yuen J. Parental cancer and risk of papillary and follicular thyroid carcinoma. Br J Cancer 1997; 75: 451-6.
- 51) Mack WJ, Preston S. Epidemiology of thyroid cancer. In: Fagin JA (ed). Thyroid Cancer, vol 2. Kluwer Academic Publishers, Boston 1998; 1-25.
- 52) Goodman MT, Kolonel LN, Wilkens LR, The association of body size, reproductive factors and thyroid cancer, Br J Cancer. 1992; 66: 1180-4.
- 53) McTiernan A, Weiss NS, Daling JR. Incidence of thyroid cancer in woman in relation to known or suspected risk factors for breast cancer. Cancer Res. 1987; 47: 292-5.

- 54) Ron E, Kleinerman RA, Boice JD Jr, LiVolsi VA, Flannery JT, Fraumeni JF Jr. A Population-based case-control study of thyroid cancer. J Nat Cancer Inst. 1987; 79: 1-12.
- 55) Breslow NE, Enstrom JE. Geographic correlations between cancer mortality rates and alcohol-tobacco consumption in the United States. J Natl Cancer Inst. 1974; 53: 631-9.
- 56) Puxeddu E, Fagin JA. Genetic Markers in thyroid neoplasia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001; 30: 493-513.
- 57) World Health Organization (France). Tumors of endocrin organs. Lyon: The institute; 2004; 49-133.
- 58) Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Pathologic Basis of Disease. 7th Edition Chapter 24 The Endocrin System. 2004; 328-53.
- 59) Özkılıç H. İyi Diferansiye Tiroit Kanserlerinde Prognostik Faktörler, Seminer; 2006.
- 60) Önsel Ç. Tiroid Kanserlerinin Tanı ve Tedavisi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Tiroid Hastalıkları Sempozyumu, İstanbul Ekim 1999.
- 61) Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Eng J Med 1993; 328: 553-5.
- 62) Arad E, O'Mara RE, Wilson GA. Ablation of remaining functional thyroid lobe with radioiodine after hemithyroidectomy for carcinoma. Clin Nucl Med 1993; 18: 662-3.
- 63) Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994; 97: 418-28.
- 64) Edmonds CJ, Hayes S, Kermode, et al. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. Br J Radiol 1977; 50: 799-807.
- 65) Jeevanrum RK, Shah DH, Sharma M, et al. Influence of initial large dose on subsequent uptake of therapeutic radioiodine in the thyroid patient. Nucl Med Biol 1986; 13: 277-9.
- 66) Park HM. Stunned thyroid after high dose I-131 imaging. Clin Nucl Med 1992; 17: 501-2.
- 67) Dulgeroff AJ, Hershman JM. Medical Therapy for differentiated thyroid carcinoma. Endocr Rev 1994; 15: 500-15.
- 68) Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action on the heart. Am J Med 1993; 88: 626-30.
- 69) Klein J, Hong C. Effect of thyroid hormone on cardiac size and myosin content of the heterotopically transplanted rat heart. J Clin Invest 1986; 77: 1694-7.
- 70) Klein I. Thyroid hormone and cardiovascular system. Am J Med 1990; 88: 631-7.
- 71) Polikar R, Burger AG, Scherrer U, et al. The thyroid and the heart. Circulation 1993; 87: 1435-41.
- 72) Greenspan SL, Greenspan FS. The Effect of Thyroid Hormone on Skeletal Integrity. Ann Intern Med. 1999; 130: 750-758.
- 73) Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am. 1990; 19: 35-63.

- 74) Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocr Rev.* 1986; 7: 379-408.
- 75) Faber J, Galløe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 350-6.
- 76) Kır GZ. Tiroid Bezinin Kalsiyum ve Kemik-Mineral Metabolizmasına Etkileri. *T Klin Tıp Bilimleri* 1995; 15: 148-155.
- 77) Thomas FB, Caldwell JH, Greenberger NJ: Steatorrhea in thyrotoxicosis. Relation to hypermotility and excessive dietary fat. *Ann Intern Med.* 1973; 78: 669-75.
- 78) Lakatos P. Thyroid hormones: beneficial or deleterious for bone?. *Calcif Tissue Int.* 2003; 73: 205-9.
- 79) Mundy GR, Shapiro JL, Bandelin JG, Canalis EM, Raisz LG. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest.* 1976; 58: 529-34.
- 80) Rude RK, Oldham SB, Singer FR, Nicoloff JT. Treatment of thyrotoxic hypercalcemia with propranolol. *N Eng J Med.* 1976; 294: 431-3.
- 81) Reverter JL, Holdago S, Alonso N, Salinas I, Granada ML, Sanmarti A. Lack of deleterious effect on bone mineral density of long-term thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2005; 12: 973-81.
- 82) Pantazi H, Papapetrou PD. Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 1099-106.
- 83) Kasono K, Sato K, Han DC, Fujii Y, Tsushima T, Shizume K. Stimulation of alkaline phosphatase activity by thyroid hormone in mouse osteoblast-like cells (MC3T3-E1): a possible mechanism of hyperalkaline phosphatasia in hyperthyroidism. *Bone Miner.* 1988; 4: 355-63.
- 84) LeBron BA, Pekary AE, Mirell C, Hahn TJ, Hershman JM. Thyroid hormone 5'-deiodinase activity, nuclear binding, and effects on mitogenesis in UMR-106 osteoblastic osteosarcoma cells. *Bone Miner Res.* 1989; 4: 173-8.
- 85) Rizzoli R, Poser J, Bürgi U. Nuclear thyroid hormone receptors in cultured bone cells. *Metabolism.* 1986; 35: 71-4.
- 86) Sato K, Han DC, Fujii Y, Tsushima T, Shizume K. Thyroid hormone stimulates alkaline phosphatase activity in cultured rat osteoblastic cells (ROS 17/2.8) through 3-5-3'-triiodo-L-thyronine nuclear receptors. *Endocrinology.* 1987; 120: 1873-81.
- 87) Sheppard MC, Gittoes NJL. The Skeletal System in Thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD. Werner and Ingbar's The Thyroid: a fundamental and clinical textbook. Lipincott Company 9th ed. 2004: 629-36.
- 88) 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: 766-70.
- 89) Seeman E, Wahner HW, Offord KP, Kumar R, Johnson WJ, Riggs BL. Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and the appendicular skeleton. *J Clin Invest.* 1982; 69: 1302-9.
- 90) Diamond T, Vine J, Smart R, Butler P. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 8-11.

- 91) Ejima E, Fujiyama K, Kiriya T, Echuchi K. Bone changes in thyrotoxicosis. *Nippon Rinsho*. 1998; 56: 1587-90.
- 92) Mine M, Tramontano D, Chin WW, Ingbar SH. Interleukin-1 stimulates thyroid cell growth and increases the concentration of the c-myc proto-oncogene m-RNA in thyroid follicular cells in culture. *Endocrinology* 1987; 120: 1212-4.
- 93) Nielsen H. The bone system in hyperthyroidism; a clinical and experimental study. *Acta Med Scand Suppl*. 1952; 266: 783-96.
- 94) Mitchell ML, Hermos RJ, Feingold M, Moses AC. The relationship of insulin-like growth factor-1 to total thyroxine in normal and low birth weight infants. *Pediatr Res* 1989; 25: 336-8.
- 95) Krølner B, Jørgensen JV, Nielsen SP. Spinal bone mineral content in myxoedema and thyrotoxicosis. Effects of thyroid hormone(s) and antithyroid treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983; 18: 439-46.
- 96) Mosekilde L, Jastrup B, Melsen F, Lund B, Lund B, Sørensen OH et al. Effect of propranolol treatment on bone mass, bone mineral content, bone remodelling, parathyroid function and vitamin D metabolism in hyperthyroidism. *Eur J Clin Invest*. 1984; 14: 96-102.
- 97) Lamki L, Row VV, Volpe R. Cell-mediated immunity in Graves' disease and in Hashimoto's thyroiditis as shown by demonstration of migration inhibition factor (MIF). *J Clin Endocrinol Metab*. 1973; 36: 358-64.
- 98) Bouillon R, De Moor P. Parathyroid function in patients with hyper- or hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974; 38: 999-1004.
- 99) Castro JH, Genuth SM, Klein L. Comparative response to parathyroid hormone in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Metabolism*. 1975; 24: 839-48.
- 100) Casado de Frías E, Ruibal JL, Reverte F, Bueno G. Evolution of height and bone age in primary congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr (Phila)*. 1993; 32: 426-32.
- 101) Andress D, Felsenfeld AJ, Voigts A, Llach F. Parathyroid hormone response to hypocalcemia in hemodialysis patients with osteomalacia. *Kidney Int*. 1983; 24: 364-70.
- 102) Floege J, Granolleras C, Koch KM, Shaldon S. Which membrane? Should beta-2-microglobulin decide on the choice of today's hemodialysis membrane? *Nephron*. 1988; 50: 177-81.
- 103) Franklyn JA, Sheppard MC. Thyroxin replacement and osteoporosis. *BMJ* 1990; 300: 693-4.
- 104) Perry HM 3rd. Thyroid replacement and osteoporosis. *Arch Intern Med*. 1986; 146: 41-2.
- 105) McDermott MT, Kidd GS. The role of calcitonin in the development and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev*. 1987; 8: 377-90.
- 106) Lakatos P, Tarjan G, Foldes J et al: The effect of thyroid hormone treatment on bone mineral content in patients with hypothyroidism and euthyroid benign adenoma. In: Christiansen C, Johansen JS, Riis BJ ed. *Osteoporosis*. Denmark, 1987.

- 107) Coindre JM, David JP, Rivière L, Goussot JF, Roger P, de Mascarel A et al. Bone loss in hypothyroidism with thyroid hormone replacement. A histomorphometric study. *Arch Intern Med.* 1986; 146: 48-53.
- 108) Demeester-Mirkin N, Bergmann P, Body JJ, Corvilain J. Calcitonin and bone mass status in congenital hypothyroidism. *Calcif Tissue Int.* 1990; 46: 222-6.
- 109) Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Louvet JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990; 33: 143-53.
- 110) Ross DS, Near RM, Ridgway EC, Daniels GH. Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine. *Am J Med.* 1987; 82: 1167-70.
- 111) Faber J, Perrild H, Johansen JS. Bone Gla protein and sex hormone-binding globuline in nontoxic goiter: parameters for metabolic status at the tissue level. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70: 49-55.
- 112) Arnoud CD, Kolb F.O. The calciotropic hormones and metabolic bone diseases. In: *Basic and clinical endocrinology.* Los Altos California; Lange medical publications 1986; 202-271.
- 113) Sandyk R, Anastasiadis PG, Anninos PA, Tsagas N. Is postmenopausal osteoporosis related to pineal gland functions? *Int J Neurosci.* 1992; 62: 215-25.
- 114) Karademir N. Primer Osteoporozda Risk Faktörleri ve Yaşam Kalitesinin Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar, 2006.
- 115) Eskiurt N, Akyüz G. Osteoporoz: Genel bir değerlendirme. Y Karaaslan, G Akyüz, (Ed) Osteoporoz Top 40. MD Yayıncılık, Ankara, 2002; 1-22.
- 116) Hahn BH. Osteopenic bone diseases. In: McCarty D, Koopman WJ, ed. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology.* Philadelphia-London: Lea Fibiger, 1993:1927-55.
- 117) Kanis JA. Osteoporosis. Blackwell Science Ltd. Cambridge 1994; 1-22.
- 118) Nordin BE, The definition and diagnosis of osteoporosis. 1987. *Salud Publica Mex.* 2009; 51: 132-3.
- 119) Dilşen G. Osteoporoz konsensus konferansı, tanı, korunma şekli ve tedavi. *Romatoloji bülteni* 1993; 1: 73-7.
- 120) Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res.* 1997; 12: 1761-8.
- 121) Göksoy T. Osteoporoz tanımı ve giriş. In: Göksoy T. *Osteoporozda Tanı Ve Tedavi, Özlem Grafik Matbaacılık, İstanbul, 2000; 3-6.*
- 122) Yazgan F. Osteoporozlu olgularda yaşam kalitesi ve etkileyen etmenlerin incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Entitüsü, Hemşirelik programı, İzmir, 2003.
- 123) Consensus Development Conference on Osteoporosis. Hong Kong, April 1-2, 1993. *Am. J. Med.* 1993; 95: 1-78.
- 124) Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006; 17: 1726-33.

- 125) Seeman E. Osteoporosis in men: epidemiology, pathophysiology, and treatment possibilities. *Am J Med.* 1993; 95: 22-28.
- 126) Lindsay R. Hormone replacement therapy for prevention and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993; 95: 37-39.
- 127) Tüzün F. Osteoporozun Tanımı, Sınıflaması ve Epidemiyolojisi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu. İstanbul, 1999; 9-15.
- 128) Dilşen G. Osteoporozda oluşan kırıkların epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1996; 1: 312-324.
- 129) Eryavuz M. Osteoporoz epidemiyolojisi. *Prospect* 1998; 2: 104-109.
- 130) Eryavuz M. Osteoporoz tanımı ve sınıflaması. *Prospect* 1998; 2: 101-103.
- 131) Allender E, Lindahl BI. The Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS): Theoretical and practical issues of a major international project on hip fracture epidemiology. *Bone* 1993; 14: 37-43.
- 132) Kutlu M., Çalışkaner Z.: Osteoporoz, Tarama, Korunma, Tedavi. *Endokrinolojide Yönelişler.* 1995; 4: 42-52.
- 133) Matkovic V, Ilich J. Calcium requirements for growth: are current recommendations adequate? *Nutr Rev.* 1993; 51: 171-80.
- 134) Nieves JW, Golden AL, Siris E, Kelsey JL, Lindsay R. Teenage and current calcium intake are related to bone mineral density of the hip and forearm in women aged 30-39 years. *Am. J. Epidemiol.* 1995; 141: 342-351.
- 135) Eryavuz M. Osteoporozun tanımı, sınıflandırması ve epidemiyolojik çalışmalar. In: Gökçe YK(editör). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon* 2002; 1-10.
- 136) Arya SN. Osteoporosis. *Journal of Indian Academy of Clinical Medicine.* 2000; 5: 169-178.
- 137) Taxel P, Kenny A. Differential diagnosis and secondary causes of osteoporosis. *Clin Cornerstone.* 2000; 2(6): 11-19.
- 138) Sindel D., Osteoporozda görüntüleme yöntemleri. *Prospect.* 1998; 2(3): 133-139.
- 139) Harrison's Principles of Internal Medicine, Mc Graw-Hill, 1998; 2249-85.
- 140) Melton LJ 3rd, Lane AW, Cooper C, Eastell R, O'Fallon WM, Riggs BL. Prevalence and incidence of vertebral deformities. *Osteoporos Int* 1993; 3: 113-9.
- 141) Jergas M. Bone Mass Measurements and Fracture Risk. In: Blake GM, Wahner HW, Fogelman I. *The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice.* London, Martin Dunits, 1994; 11-44.
- 142) Glüer CC, Jergas M, Hans D. Peripheral measurement techniques for the assessment of osteoporosis. *Semin Nucl Med* 1997; 27: 229-247.
- 143) Gregg EW, Kriska AM, Salamone LM, Roberts MM, Anderson SJ, Ferrell RE et al. The epidemiology of quantitative ultrasound: a review of the relationships with bone mass, osteoporosis and fracture risk. *Osteoporos Int.* 1997; 7: 88-99.
- 144) Njeh CF, Boivin CM, Langton CM: The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: a review. *Osteoporos Int* 1997; 7: 7-22.

- 145) Baykal Y, Tarçın O, Koç B, Bulucu F, Cömert B, Ünal T, Kocabalkan: Yaşlı popülasyonda osteoporozun değerlendirilmesinde DXA ve ultrasonografinin karşılaştırılması. Sözlü Bildiri. 21. Ulusal Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi. İstanbul, 1998.
- 146) C.Conrad J., L.Joseph M. III: Bone density measurement and management of osteoporosis; Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism; Second edition, Lippincott Raven Publishers, 1993; 137-145.
- 147) Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. J Bone Miner Res. 1992; 7: 633-638.
- 148) Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996; 312: 1254-9.
- 149) Svendsen OL, Hassager C, Skødt V, Christiansen C. Impact of soft tissue on in vivo accuracy of bone mineral measurements in the spine, hip and forearm: a human cadaver study. J Bone Miner Res. 1995; 10: 868-73.
- 150) Tothill P, Pye DW: Errors due to non-uniform distribution of fat in DXA of the lumbar spine. Br J Radiol. 1992; 65: 807-13.
- 151) Hans D, Fuerst T, Lang T, Majumdar S, Lu Y, Genant HK, et al. How can we measure bone quality? Baillieres Clin Rheumatol. 1997; 11(3): 495-515.
- 152) Lang T, Augat P, Majumdar S, Ouyang X, Genant HK. Noninvasive assessment of bone density and structure using computed tomography and magnetic resonance. Bone 1998; 22: 1498-1538.
- 153) Prins SH, Jørgensen HL, Jørgensen LV, Hassager C. The role of quantitative ultrasound in the assessment of bone: a review. Clin Physiol 1998; 18: 3-17.
- 154) Bouxsein ML, Radloff SE. Quantitative ultrasound of the calcaneus reflects the mechanical properties of calcaneal trabecular bone. J Bone Miner Res. 1997; 12: 839-46.
- 155) Wu CY, Glüer CC, Jergas M, Bendavid E, Genant HK. The impact of bone size on broadband ultrasound attenuation. Bone 1995; 16: 137-141.
- 156) Bauer DC, Glüer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med. 1997; 157: 629-34.
- 157) Genant HK, Majumdar S. High-resolution magnetic resonance imaging of trabecular bone structure. Osteoporos Int 1997; 7: 135-9.
- 158) Link TM, Majumdar S, Augat P, Lin JC, Newitt D, Lu Y, et al. In vivo high resolution MRI of the calcaneus: differences in trabecular structure in osteoporosis patients. J Bone Miner Res. 1998; 13: 1175-82.
- 159) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994; 843: 1-29.
- 160) Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltayev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1994; 9: 1137-41.

- 161) Black D, Bauer DC, Lu Y, Tabor H, Genant H. Should BMD be measured at multiple sites to predict fracture risk in elderly woman? J Bone Miner Res 1995; 10(suppl 1): 140-5.
- 162) Tüzün F, Osteoporoz tedavisinde kalsitonin, kalsiyum ve aktif D vitamini metabolitleri, İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu İstanbul, 1999; 83-89.
- 163) Lane JM. Osteoporosis. Medical prevention and treatment. Spine (Phila Pa 1976). 1997; 22: 32-7.
- 164) Prince RL. Diet and the prevention of osteoporotic fractures. N Engl J Med 1997; 337: 701-2.
- 165) Taxel P. Osteoporosis: detection, prevention, and treatment in primary care. Geriatrics. 1998; 53: 22-40.
- 166) Rosen CJ, Morrison A, Zhou H, Storm D, Hunter SJ, Musgrave K, et al. Elderly women in northern New England exhibit seasonal changes in bone mineral density and calciotropic hormones. Bone Miner. 1994; 25: 83-92.
- 167) Levine BS, Rodman JS, Weinerman S, Bockman RS, Lane JM, Chapman DS. Effect of calcium citrate supplementation on urinary calcium oxalate saturation in female stone formers: implications for prevention of osteoporosis. Am J Clin Nutr. 1994; 60: 592-6.
- 168) Bulucu F, Osteoporoz tedavisinde kalsiyum, D vitamini ve kalsitonin. 2001.
- 169) Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1998; 338: 736-46.
- 170) Cogan MG. Normal kalsiyum homeostazı. Sıvı ve Elektrolitler. In: Fizyoloji ve Patofizyoloji. (Türkçe basım Çeviri editörü: Başaklar AC.) Barış Kitabevi, Ankara 1994; 292-302.
- 171) Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. BMJ. 1994; 308: 1081-2.
- 172) Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med 1997; 337: 670-6.
- 173) Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. BMJ 1992; 305: 556-61.
- 174) Rico H, Revilla M, Hernandez ER, Villa LF, Alvarez de Buergo M. Total and regional bone mineral content and fracture rate in postmenopausal osteoporosis treated with salmon calcitonin: a prospective study. Calcif Tissue Int 1995; 56: 181-5.
- 175) Cömert B, Osteoporoz tedavisinde bifosfonatlar.
- 176) Attie M.F. Bisphosphonate therapy for osteoporosis. Hosp Pract (Off Ed). 1991; 26: 87-90.
- 177) Akarırmak Ü, Osteoporoz tedavisinde bifosfonatlar ve deneysel tedaviler, İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu İstanbul, 1999; 91-99.

- 178) Lin JH. Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone*. 1996; 18: 75-85.
- 179) Francis RM. Oral bisphosphonates in the treatment of osteoporosis: a review. *Curr Ther Res*. 1995; 56: 831-51.
- 180) Eastell R, Boyle IT, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. Management of male osteoporosis: report of the UK Consensus Group. *QJM* 1998; 91(2): 71-92.
- 181) Anderson FH, Francis RM, Bishop JC, Rawlings DJ. Effect of intermittent cyclical disodium etidronate therapy on bone mineral density in men with vertebral fractures. *Age Ageing* 1997; 26(5): 359-65.
- 182) Anderson FH. Osteoporosis in men. *Int J Clin Pract*. 1998; 52(3): 176-80.
- 183) [Faber J](#), [Galløe AM](#). Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 1994; 130: 350-6.
- 184) Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81(12): 4778-89.
- 185) Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy and bone. *Thyroid*. 1994; 4: 319-26.
- 186) Cummings SR, Nevitt MC, Browner SW, 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: 767-73.
- 187) Jódar E, Begoña López M, García L, Rigopoulou D, Martínez G, Hawkins F. Bone changes in pre- and postmenopausal women with thyroid cancer on levothyroxine therapy: evolution of axial and appendicular bone mass. *Osteoporos Int*. 1998; 8: 311-6.
- 188) Marcocci C, Golia F, Bruno-Bossio G, Vignali E, Pinchera A. Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78(4): 816-7.