

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**TİROİD STİMULAN HORMON (TSH)
SUPRESİF TEDAVİ ALAN HASTALARDA
OSTEOPOROZ YAN ETKİ
FARKINDALIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Enes YÜKSEL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. İlyas ÇAPOĞLU

ERZURUM-2022

ONAY

“Tiroid stimulan hormon (TSH) supresif tedavi alan hastalarda osteoporoz yan etki farkındalığının araştırılması” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı’nın 23.10.2018 tarih 11 no’lu oturumunun 04 no’lu kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı’nın 17.02.2022 tarihli ve 3 no’lu oturumunun 12 no’lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 24.02.2022 tarihli ve 2 no’lu oturumunun 46 no’lu kararı ile Prof. Dr. İlyas ÇAPOĞLU denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Enes YÜKSEL tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLoların DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLERİN DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İskelet Sistemi	3
2.1.1. Kemik Fizyolojisi	3
2.1.2. Özelleşmiş Hücre Grupları	3
2.1.3. Kemik Oluşumu.....	5
2.2. Tiroid Bezi.....	6
2.2.1. Tiroid Bezinin Anatomisi	6
2.2.2. Tiroid Bezinin Fizyolojisi.....	6
2.3. Tiroid Hormonlarının Etkileri	8
2.3.1. Kardiyovasküler Sistem Etkileri.....	8
2.3.2. Metabolizmaya Etkileri	9
2.3.3. İskelet Sistemine Etkileri.....	9
2.4. Tiroid Bezinin Hastalıkları	11
2.4.1. Tirotoksikoz	11
2.4.2. Hipotiroidizm.....	13
2.4.3. Subklinik Tiroid Disfonksiyonu	14
2.5. Osteoporoz.....	15
2.5.1. Osteoporoz Tarihçesi ve Epidemiyolojisi.....	15
2.5.2. Osteoporoz Patofizyolojisi.....	16
2.5.3. Osteoporoz Risk Faktörleri.....	16
2.5.4. Osteoporoz Sınıflaması.....	18

2.5.5. Kırık Riski Değerlendirme Araçları	19
2.5.6. Klinik Bulgular	21
2.5.7. Osteoporoz Tanısı	22
2.5.8. Osteoporoz Tedavisi ve Korunma Yolları	27
2.5.9. Farkındalık	31
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	34
3.1. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ.....	56
7. KAYNAKLAR	58
8. EKLER.....	65

TABLoların DİZİNİ

Tablo 2.1. Osteoporozun medikal etkenleri	17
Tablo 2.2. Osteoporoz sınıflama yöntemleri	18
Tablo 2.3. Sekonder osteoporoz nedenleri	19
Tablo 2.4. Postmenopozal kadınlarda kırık indeksi anketi.....	20
Tablo 2.5. FRAX risk faktörleri	21
Tablo 2.6. Kemik mineral dansitesinin DSÖ sınıflaması	22
Tablo 2.7. Kemik mineral dansitesi ölçmekte kullanılan cihazlar.....	23
Tablo 2.8. Gennant yarı-nicelikli görsel derecelendirme sistemi.....	25
Tablo 2.9. Kemik yapım-yıkım döngüsündeki biyolojik belirteçler	26
Tablo 2.10. Osteoporoz tedavisinde kullanılan tedaviler	27
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.....	36
Tablo 4.2. Levotiroksin kullanım süresi ve osteoporoz farkındalığı.....	38
Tablo 4.3. Hastaların osteoporoz açısından ileri tetkik ve araştırılması.....	38
Tablo 4.4. Hastaların T-skör değerlerine göre sınıflaması	39
Tablo 4.5. Hastaların Z-skör değerlerine göre sınıflaması	40
Tablo 4.6. Hastaların anamnez, laboratuvar ve DEXA ölçüm bilgileri	41
Tablo 4.7. Hastaların sekonder osteoporoz farkındalığı açısından karşılaştırılması	42
Tablo 4.8. L-tiroksin kullanım süresi ile sekonder osteoporoz farkındalık arasındaki ilişki.....	43
Tablo 4.9. Tüm hasta gruplarında osteoporoz farkındalığı karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.10. Muayene sonrası DEXA istenen ve istenmeyen grupların karşılaştırılması	46
Tablo 4.11 Sekonder osteoporoz açısından hastaların T-skora göre dağılımları	48
Tablo 4.12. Sekonder osteoporoz açısından hastaların Z-skora göre dağılımları	49
Tablo 6.1. Önerdiğimiz bilgilendirilmiş onam formu	56

ŞEKİLLERİN DİZİNİ

Şekil 2.1. Teraparatid ile abaloparatid ilaçlarının karşılaştırması.....	29
Şekil 2.2. Sklerostinin analogları ve Wnt sinyal yolağı.....	30
Şekil 4.1. Sigara kullanım öyküsü	36
Şekil 4.2. Kadın hastaların normal ve menopoz dönemindeki hasta dağılımları.....	37
Şekil 4.3. Hastaların özgeçmiş ve soygeçmişinde fraktür öyküsü.....	37
Şekil 4.4. Hastaları T-skorlarına göre değerlendirilmesi	40
Şekil 4.5. Hastaları Z-skorlarına göre değerlendirilmesi	41
Şekil 4.6. Sekonder osteoporoz farkındalığı için T-skoruna göre sayısal veriler	47
Şekil 4.7. Sekonder osteoporoz farkındalığı için Z-skoruna göre sayısal veriler	48

KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	: Alkelen fosfataz
ANP	: Atrial natiüretik peptit
BR	: Burkulma oranları
cAMP	: Siklik AMP
CSA	: Enine kesit alanı
CSMI	: Kesitsel atelet momenti
CTX	: Tip-1 kollajenin C-telopeptid
DAG	: 1,2-diasilgliserol
DEXA	: Dual-energy X-ray absorpsiyometre
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DPD	: Deoksiipridinolin
DSÖ	: Dünya sağık örgütü
DIT	: Diiyodotirozin
DTC	: Diferansiye tiroid kanseri
FEA	: Sonlu element analizi
FRAX	: Kırık riski değeriendirme aracı
GSQ	: Gennant Semi-kantitatif derecelendirme
HAL	: Kalça eksen uzunluğu
HAS	: Kalça yapısal analizi
HR-pQCT	: Yüksek rezonans periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi
I⁻	: İyodid
I₂	: İyodin
IOF	: Uluslararası osteoporoz derneğı
IP	: İnositol 1,4,5-trifosfat
KMD	: Kemik mineral dansisite
M-CSF	: Makrofaj koloni stimülan faktör
MCT	: Monokarboksilat taşıyıcılar
MIT	: Monoiyodotirozin
MHC	: Miyozin hafif zincir
mTOR	: Rapamisin memeli hedef proteini

NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NSA	: Femur boyun-şaft açısı
NTX	: Tip-1 kollajenin N-telopeptid
OATP1c1	: Organik anyon taşıyıcı protein-1c1
Osx	: Osteriks
P1CP	: Tip-1 kollajenin COOH ⁻ propeptidi
P1NP	: Tip-1 kollajenin NH ₂ ⁻ propeptidi
PEUS	: Pulse-eko ultrasonografi
PI3-K	: Fosfoinositol-3 kinaz
PIP	: Fosfatidilinositol 4,5-difosfat
PK-A	: protein kinaz A
PLC	: Fosfolipaz-C
PTU	: Propiltiurasil
PVN	: Periventrikülre çekirdek
PYD	: Pridinolin
RAI	: Radyoaktif iyot
RANKL	: Nükleer faktör kappa-b ligand reseptör aktivatörü
REMS	: Radyofrekans ekografik multispektrometre
RXR	: Retinoid X reseptörleri
SOF	: Osteoprotik Kırıklar Çalışması
SREBP-2	: Sterol yanıt elemanı bağlayıcı protein-2
QCT	: Kantitatif bilgisayarlı tomografi
QMR	: Kantitatif manyetik rezonans
QUS	: Kantitatif ultrason
TGB	: Tiroksin bağlayıcı protein
TPO	: Tiroid peroksidaz
TRACP	: Tartarat dirençli asit fosfataz
TRH	: Tirotropin relasing hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca çalışmalarımın titizlikle ilerlemesini sağlayan saygıdeğer tez danışmanım Sayın Prof. Dr. İlyas ÇAPOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma ve tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana her zaman güvenen, destekleriyle her zaman yanımda olan eşime, anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkürler.

Dr. Enes YÜKSEL

ÖZET

Tiroid Stimulan Hormon (TSH) Supresif Tedavi Alan Hastalarda Osteoporoz Yan Etki Farkındalığının Araştırılması

Amaç: Tiroid stimulan hormon (TSH) süpresyon tedavisi, osteoporoz gelişimi için etiyolojik nedenlerden birtanesidir. Bu tedaviyi kullanan hastaların ve ilacı reçete eden hekimlerin osteoporoz yan etki farkındalığını tespit etmek istenmektedir. Çalışmanın amacı TSH baskılayıcı tedavi uygulayan kliniklerin ve kullanan hastaların farkındalığının artırılmasını sağlamaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza 101 hasta dahil edildi. Ekzojen tiroid hormonu kullanan ve TSH baskılanmış ($TSH < 0.5$ mIU/L) hastalar dahil edildi. Çalışmamızdan 18 yaş altı ve hamile olan ya da şüphesi bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların osteoporoz ile ilgili geçmiş muayeneleri hastane otomasyon sistemi üzerinden öğrenildi. Beş yıldan uzun süre TSH baskılanmış hastalarda DEXA çekildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastaların detaylı anamnezleri alınarak, fizik muayeneleri yapıldı. Tüm hastalara aynı anket soruları soruldu ve cevapları dökümanite edildi.

Bulgular: Hastaların % 82.2'si kadın, % 17.8'i ise erkek idi. Yaşları 50 ± 12 idi ve en küçük hasta yaşı 19; en büyük hasta yaşı 76 idi. Hastaların %51.5'i elli yaşından büyüktü. Levotiron kullanım süresi elli hastanın 60 aydan kısa; geriye kalanların ise 60 ay veya daha uzun olduğu bulundu. Levotiroksin kullanım süresi ≥ 60 ay olan ve sekonder osteoporoz riski açısından farkındalığı bulunan hastaların % 55.6'sının, önceden osteoporoz hastalığı ile ilgili bilgilendirildiği, fakat sekonder osteoporoz riski açısından farkındalığı bulunmayan hastaların büyük çoğunluğunun (% 83.3) daha önceden hastalık hakkında yeterli bilgi birikimine sahip olmadığı bulundu ($p=0.024$). Levotiron kullanım süresinin uzunluğu ile sekonder osteoporoz farkındalığı arasında korelasyon olduğu bulundu ($p = 0.02$). Osteoporoz farkındalığı bulunmayan hastalardan 14'ü önceden osteoporoz hastalığı hakkında bilgilendirilmesine rağmen yine de farkındalık oranlarının düşük olduğu bulundu ($p=0.031$). Elli yaşından büyük, levotiron kullanım süresi 60 ayı aşan, muayene sonrası DEXA ölçümleri yapılan 23 hastanın 3'ü osteoporoz ve 11'i osteopenik olduğu görüldü. Bu gruptaki osteoporotik hastaların % 13.6'sında, osteopenik hastaların % 45.5'inde ve normal olan hastaların % 40.9'unda sekonder osteoporoz açısından farkındalıklarının bulunmadığı tespit edildi.

Sonuç: Uzun süreli TSH suprese edilmiş ve ekzojen tiroid hormon tedavisi alan, ileri yaş hastaların osteoporoza ve osteoporotik kırıklara yatkınlığının fazla olduğunu ve tedavi ile takibini üstlenen hekimlerin farkındalığının az olduğu görüldü. Bu konuda sağlık çalışanları dahil tüm toplumun farkındalığının artırılması için etkili ve süreklilik arz eden yöntemlerin kullanılmasının gerekliliğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, farkındalık, levotiroksin.



ABSTRACT

Investigation of Osteoporosis Side Effect Awareness in Patients Receiving Thyroid Stimulating Hormone (TSH) Suppressive Treatment

Objective: Thyroid stimulating hormone (TSH) suppression therapy is one of the etiological reasons for the development of osteoporosis. It is desired to determine the awareness of osteoporosis side effects of patients using this treatment and physicians prescribing the drug. The aim of the study is to increase the awareness of clinics and patients using TSH suppressive therapy.

Materials and Methods: Our study included 101 patients. Patients using exogenous thyroid hormone and TSH suppressed ($\text{TSH} < 0.5 \text{ mIU/L}$) were included. Patients under the age of 18 and pregnant or suspected were excluded from our study. Past examinations related to osteoporosis of the patients were learned through the hospital automation system. In patients with TSH suppressed for more than five years, DEXA was requested. Detailed anamnesis was taken from all patients who agreed to participate in the study, and physical examinations were performed. All patients were asked the same questionnaire questions and their answers were documented.

Results: Of the patients, 82.2% were female and 17.8% were male. Their age was 50 ± 12 , and the youngest patient was 19; the oldest patient age was 76. 51.5% of the patients were older than 50 years. The duration of use of levothyron was less than 60 months in 50 patients; the rest were found to be 60 months or longer. 55.6 of patients with levothyroxine duration ≥ 60 months and awareness of the risk of secondary osteoporosis were informed about osteoporosis beforehand, but the majority of patients (83.3%) who were not aware of the risk of secondary osteoporosis did not found sufficient knowledge about the disease beforehand. ($p=0.024$). A correlation was found between the length of levothyron use and awareness of secondary osteoporosis ($p = 0.02$). Although 14 of the patients who were not aware of osteoporosis were informed about osteoporosis before, the awareness rate was still low ($p=0.031$). Of 23 patients older than 50 years of age, levothyron usage duration exceeding 60 months, and DEXA measurements were made after examination, 3 were osteoporosis and 11 were osteopenic. It was determined that 13.6% of osteoporotic patients, 45.5% of osteopenic patients and 40.9% of normal patients in this group were not aware of secondary osteoporosis.

Conclusion: It was observed that elderly patients with long-term TSH suppressed and exogenous thyroid hormone therapy were more prone to osteoporosis and osteoporotic fractures, and the awareness of the physicians who undertook the treatment and follow-up was low. We think that effective and continuous methods should be used in order to increase the awareness of the whole society, including healthcare professionals.

Keywords: Osteoporosis, awareness, levothyroxine.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması ile karakterize, kemik fragilitesinde ve kırık riskinde artışa neden olan sistemik bir iskelet hastalığıdır. Çoğunlukla 50 yaş üzerindeki postmenopozal dönemdeki kadınlarda görülmektedir. Pek çok kişide semptom vermeden ilerler ve nihayetinde kırıklarla ortaya çıkar (1).

İnsan ömrünün uzaması ile birlikte görülme sıklığı artan osteoporoz, günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Özellikle kalça kırıkları artmış morbidite ve mortalite ile sonuçlanmaktadır. Osteoporoz yüksek maliyetli bir hastalıktır. Hastanede kalınan günler anlamında osteoporoz, sağlık sistemleri üzerinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, inme, myokard enfarktüsü ve meme kanseri gibi pek çok majör hastalığa göre daha fazla maliyet yükü oluşturur (2).

Tiroid hormonları, iskelet gelişiminde ve yetişkin kemik yapısının ve gücünün korunmasında kritik bir role sahiptir. Tiroid hormonları hem osteoklastik, hem de osteoblastik aktiviteyi artırarak kemik döngüsünü hızlandırır. Osteoklastik aktivite osteoblastik aktiviteden daha baskın olduğu için kemik kaybı gelişir. TSH kemik döngüsünün doğrudan negatif düzenleyicisidir. TSH supresif tedavi genellikle hastalık sonucunu iyileştirmek için diferansiye tiroid kanserli (DTC) hastalarda uygulanır. Eldeki verilerle TSH supresif tedavi uygulanan hastalarda kemik minarel dansitesinde (KMD) azalma görülür (3).

Osteoporoz tüm dünyada toplum sağlığı ve artan tedavi maliyetleri sebebiyle tedavisinden çok, önlenmesi yönündeki çalışmalar ağırlık kazanmıştır. Kemik kaybı oluşmadan osteoporozu neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi, riskli gruptaki kişilerin osteoporozun komplikasyonlarından korunmak için eğitilmesi ve gerekli medikal tedavilerin verilmesi yaşlı popülasyonda osteoporotik kırığa bağlı morbidite ve mortalite oranını azaltacaktır. Son yayınlar, osteoporoz ile ilişkili kırıkları takiben yapılan araştırmalar sonucunda tanı, önleme ve tedavide yetersizlikleri belgelemektedir. Diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi, osteoporozla ilgili bilgi ve bilinci geliştirmek, osteoporozun daha iyi bakımını sağlayarak yaşam kalitesini iyileştirmek ve hastalık yükünü azaltmak için son derece önemlidir (4).

Çalışmamızın amacı osteoporoz ile sonuçlanabilen TSH baskılayıcı tedavi

uygulanan hastaların ve ilacı reçete eden hekimlerin osteoporoz yan etki farkındalığını tespit etmek ve çalışmadan elde edilen verilerle TSH baskılayıcı tedavi uygulayan kliniklerin ve TSH baskılayıcı tedavi kullanan hastaların farkındalığının artırılmasını sağlamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İskelet Sistemi

2.1.1. Kemik Fizyolojisi

İskelet sistemi kendisini yenileyebilen dinamik, canlı bağ dokusu elemanıdır. İskelet sisteminin içerisinde özelleşmiş kemik doku hücreleri, mineralize olan veya olmayan bağ doku matriksi, kemik iliği ve vasküler yapılardan oluşmaktadır. İskelet sistemi; mobilizasyonda, önemli organların korunmasında, hematopoetik ve immün sistemde önemli yapısal görevleriyle birlikte metabolik açıdan kalsiyum, fosfor ve hidrojen iyon dengesinin yapılmasında da sorumludur (5).

İskelet sistemini oluşturan kemikler kafatası, vertebra, sternum ve kotları oluşturan aksiyel grup ile uzun kemikleri oluşturan apendiküler parçalardan oluşmaktadır. Yetişkin iskelet sisteminde kortikal kemik ve trabeküler kemik olmak üzere kimyasal yapıları aynı, makroskopik ve mikroskopik görünimleri farklı iki kemik türü bulunmaktadır. Kortikal kemik, iskelet sisteminin %80'ini oluşturan, mekanik güç, koruma ve destek görevi olan, iskelet sistemindeki kemiklerin dış kısmında bulunan yoğun kemik türüdür. Trabeküler kemik ise uzun kemiklerin iç kısmında bulunan, özellikle mekanik destek görevi bulunan, mineral deposu ve kaynağı olarak kortikal kemikten daha fazla ön planda olan kemik türüdür (6).

Kemik matriksi, kemik dokusunun %90'ında bulunan Tip-1 kollajenden ve kollajen olmayan protein moleküllerinden oluşmaktadır. Kemik matriksinde bulunan lameller birbirine paralel (trabeküler kemik) ya da bir kan damarı ile çevrili (kortikal kemik) şeklinde bulunmaktadır. Kemik matriksinde bulunan kollajen olmayan protein yapıdaki osteokalsinin; kalsiyum bağlanması, hidroksiapatit dengesinde ve kemik oluşumunda önemli görevleri vardır (6).

2.1.2. Özelleşmiş Hücre Grupları

Kemik hücresindeki yapım ve yıkım aşamasında görevli olan özelleşmiş kemik hücre grupları bulunmaktadır. Bunlar osteoblast, osteoprogenitor hücreler, osteosit, osteoklastlardır.

Osteoprogenitör Hücreler: Bu hücre grubunun mezenkimal kök hücrelerinin osteoblast, kondroblast ya da fibroblasta farklılaşması yönünde önemli roller bulunmaktadır (5).

Osteoblast: Kas, kıkırdak, yağ ve osteoblast hücrelerinin kaynağı olan mezenkimal kök hücreleri farklılaşarak osteoblast öncüllerini oluşturmaktadır. Osteoblast oluşumu için gerekli olan progenitörler; kemik iliği stromal hücreleri ve damar endotel tabakasında bulunan mezenkimal hücrelerden kaynaklanmaktadır. Mezenkimal kök hücrelerden osteoblast farklılaşması için görev alan transkripsiyon faktörü Runx2'dir (5). Çinko parmaksı çıkıntısı olan, hem trabeküler hem de kortikal kemik gelişiminde görevli başka bir transkripsiyonel faktör de Osteriks (Osx)'dir (7). Wnt sinyal yolu ise Runx2 uyarılmasıyla aktifleşerek LDL reseptör bağımlı protein 5 (LRP-5) ve LRP-6 ile kompleks oluşturmaktadır. Bu kompleks ile glikojen sentaz kinaz inaktif edilerek, önce sitoplazmada daha sonra da nükleusta β -katenin birikimine neden olmaktadır. Bu sayede osteoblast farklılaşması tamamlanmış olmaktadır (5).

Osteoblast hücre yüzeylerinde PTH, tiroid hormonu, büyüme hormonu, insulin, prgesteron ve prolaktin hormonlarının reseptörleri bulunmaktadır (6).

Osteosit: İskelet yapısında en fazla bulunan bu hücreler, olgunlaşmış osteoblastlardan farklılaşmaktadırlar. Hücrenin mineral dengesinde (kalsiyum-fosfor) önemli görevleri bulunmaktadır. Kemiğin mekanik destek hücreleridir (5).

Osteoklast: Kemik rezorpsiyonunda görevli hücre gruplarıdır. Kalsifiye kemik matriksinin sindirilerek parçalanmasında görevlidir. Hemotopoietik progenitor hücre ailesinden farklılaşarak olgunlaşmaktadır. Yapılarının içerisinde golgi cisimciği, lizozom ve mitekondri bolca bulunmaktadır. Fonksiyonel aktiviteleri yapabilmeleri için reseptör aktivatörü nükleer faktör kappa-b ligand (RANKL) ve makrofaj koloni stimulan faktörlere (M-CSF) ihtiyaç duymaktadır. RANKL etkileşimi sonrası TRAF-6, Rac-1 ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz yolunu kullanarak mitekondriden salınan reaktif oksijen türlerini artırmaktadır. Kemik matriksine F-aktin ile sıkıca tutunan osteoklast hücreleri kendi içerisinde lizozomal enzimleri (Özellikle katepsin K) üretmeye başlamaktadır. Hidrojen-potasyum ATPaz pompası ile ortama H^+ iyonları salgılayarak lizozomal enzim aktivitesi için uygun ortam olmasını sağlamaktadır (5).

Osteoklast hücre yüzeylerinde kalsitonin, androjenler, tiroid hormone, insulin, PTH, IGF-1, IL-1, CSF-1 ve PDGF-1 reseptörleri bulunmaktadır (6).

2.1.3. Kemik Oluşumu

Kemik oluşumu, yeniden modelleme olarak tarif edilmektedir ve aktivasyon, rezorpsiyon, reverse, oluşum, dinlenme aşamalarıyla gerçekleşmektedir (6).

Aktivasyon fazı: Kemik iliğinden mononükleer proosteoklast hücrelerinin farklılaşması için hormonal ya da fiziksel değişiklikler başlamaktadır. Proosteoklast hücreleri yeniden modelleme yapılacak bölgeye doğru göç etmektedir. Hücre yüzeyinde proosteoklast prekürsörleri değişime uğrayarak osteoklast hücrelerine dönüşür (6).

Rezorpsiyon fazı: Osteoklast hücrelerinin aktivitesi neticesinde kemik matrikste veya mineral bileşeninde “*hawship lakun*” olarak adlandırılan 40-60 µm derinliğinde çukur oluşturarak 25 µm/gün hızla ilerlemektedir. Tünel içerisine osteoklast hücrelerinin peşine osteoblast hücreleri girmektedir. Kortikal kemikte 2000 µm uzunluğunda, 150-200 µm genişliğinde kanal oluşturarak ilerlemektedir. Trabeküler kemiklerde yüzey/hacim oranları daha fazla olduğu için süreç daha uzun olmaktadır (6).

Reverse (geri dönüşüm) fazı: Osteoklastik rezorpsiyon aşaması tamamlandıktan sonra hücre yüzeyinde mononükleer hücreler görülmesiyle geri dönüşüm (reverse) olayı başlamaktadır. Bu fazda proosteoblastik prekürsör hücreleri için sinyal üretimine ve prekürsör osteoblastların göç etmesine neden olur (6).

Oluşum fazı: Eski kemik ile yeni kemik yer değiştirene kadar oluşum süreci, osteoblastik aktivite doğrultusunda devam etmektedir. Osteoid oluşumunda osteoblastlar ve Tip-1 kollajen görev almaktadır. Yaklaşık 150 gün süre içerisinde kavite doldurulmuş olmaktadır. Osteoidlerin mineralizasyonu başlamaktadır. Matrikste başlayan minerilizasyon 1 yıl süre içinde tamamlanmaktadır (6).

Dinlenme fazı: Tekrar remodelleme başlayana kadar kemik yüzeyi *lining hücreleri* tarafından kaplanmaktadır (6).

2.2. Tiroid Bezi

2.2.1. Tiroid Bezinin Anatomisi

Tiroid bezi vücudumuzda bulunan en büyük endokrin bezdir. Vaskülerite bakımından zengin bir endokrin bez olan tiroid bezi, boynun her iki tarafında C₅ ile T₁ vertebra seviyelerinin arasında bulunmaktadır (8). Normal yaşam koşullarına sahip iyot eksikliği olmayan sağlıklı hastalarda tiroid bezinin hacmi 7-10 ml, ağırlığı ise 10-20 gramdır (9, 10).

Anatomik konumu ise tiroid bezinin medial yüzeyi larinks ve trakea yapılarına; ventral yüzeyi ise sternotiroid kası, homohyoid kası, sternohyoid kaslarının içinde bulunduğu subhyoid kas grubuyla temas halindedir. Lateral yüzeyinde sternokleidomastoid kas, yüzeyel servikal fasya ve platisma bulunmaktadır. Bununla birlikte tiroid bezinin her bir lobunun lateral yüzeyinde common karotid arter, internal jugüler ven ve vagal sinirin birlikte seyrettiği karotis kılıfı yer almaktadır. Tiroid glandının sağ ve sol lobları ise isthmus ile birbirine bağlanmaktadır ve burası ikinci ile üçüncü trakeal halkalara denk gelmektedir (8).

2.2.2. Tiroid Bezinin Fizyolojisi

Tiroid hormon sentezinin asıl başladığı yer hipotalamustur. Hipotalamusun *periventriküler çekirdekten (PVN)* sentezlenen *tirotropin relasing hormon (TRH)*, hipotalamik-hipofiz portal sisteme bırakılarak ön hipofiz bölgesini ulaşır. Ön hipofizde TRH reseptörlerine tutunarak G-ligand bağımlı sinyal yolağını aktifler. Gq reseptör aktivasyonu sonrasında *fosfolipaz-C (PLC)* aktivasyonu sağlanır. Bu sayede *fosfatidilinositol 4,5-difosfat (PIP)* molekülü *inositol 1,4,5-trifosfat (IP)* ve *1,2-diasilgliserol (DAG)* dönüşümü gerçekleşir. İkinci habercilerin bu şekilde dönüşümü ile protein kinaz C aktifleşir. Uyarılan ön hipofiz bölgesi ikincil haberleşme üzerinden TSH üreterek dolaşıma salgılanır (11).

TSH, tiroid bezinde tiroid folüküllerinin bazolateral yüzeyinde bulunan TSH resptörlerine bağlanır. TRH gibi TSH da G-ligand bağımlı bir dizi reaksiyon gerçekleştirir. İkincil haberci sisteminde adenilil siklaz uyararak, intraselüler *siklik AMP (cAMP)* miktarını artırır. cAMP, *protein kinaz A (PK-A)*'yı aktifleyerek tiroid hormon sentezini başlatmış olur (11).

Tiroid hormon sentezinde izlenen adımlar ise;

- **Tiroglobulin sentezi:** Tiroglobulin, tiroid folikülünde bulunan tiroositlerin ürettiği, yapısında iyot içermeyen ve folikül lümeninde depolanan protein yapıda bir moleküldür.

- **İyodür taşınması:** G-ligand bağımlı ikincil haberleşme sisteminin etkileşimiyle aktiflenen PK-A, Na-K-ATPaz pompasını aktifleştirerek hücre içi Na^+ iyonlarının artmasına, daha sonra da Na^+-I^- kanalı sayesinde hücre içi artan Na^+ iyonlarıyla hücre dışı iyodid (I^-) iyonlarının değişimi sağlanmış olur.

- **Tiroglobulinin iyonidasyonu:** Aktif PKA iyodür taşınmasındaki görevinin yanında, iyonidasyon için gerekli olan *tiroid peroksidaz (TPO)* enzimini de aktifler. Bu enzim aktivasyonu ile NADPH-oksidaz enzimi aktiflenir ve hidrojen peroksit kullanılarak iyodidi (I^-) iyodine (I_2) çevrilir. Tiroglobulin molekülünde iki adet tirozin kalıntısı bulunmaktadır. Bunlar tirozin molekülüne bağlı tek iyotlu bileşik *monoiyodotirozin (MIT)* ve tirozin molekülüne bağlı çift iyotlu bileşik *diyyodotirozin (DIT)*'dir. Bu moleküler bileşiklerin iyotla organizasyonunda, tiroglobulin görev almaktadır. Daha sonra tirozin kalıntıları birleştirilir. Bir adet MIT ve 1 adet DIT birleşiminde T_3 , 2 adet DIT ile T_4 meydana getirir. Aktif hormonlar *tiroksin (T_4)* ve *3,5,3'-triyyodotironin (T_3)* iken; inaktif hormon ise *3,5,3'-triyyodotironin* yani ters T_3 (rT_3)'tür.

- **Tiroid hormonlarının depolanması:** Üretilen T_3 ve T_4 hormonları foliküler lümende tiroglobuline bağlı şekilde depo edilir.

- **Tiroid hormonlarının salınımı:** Foliküler lümende depo halde bulunan bu hormonlar, endositoz yoluyla tirositlere girdikten sonra lizozomla birleşerek endolizozom kompleksi meydana gelir ve bileşikleri T_3 , T_4 , MIT ve DIT şeklinde parçalar. Kapiller sistemden T_3 (% 20) ve T_4 (% 80) salınımı gerçekleşirken, MIT ve DIT deiyonidaz enzimi sayesinde deiyonizasyona uğrarlar ve tekrar kullanılmak üzere folikül içine geri bırakılır.

Tiroid hormonlarının sentezi gerçekleştikten sonra dolaşıma verilir. Dolaşımda tiroid hormonları tiroksin bağlayıcı protein (TBG), transtiretin ve albüminin de içinde bulunduğu taşıyıcı proteinlerle taşınmaktadır. Periferik dokularda ise hücre içine alımında monokarboksilat taşıyıcılar (MCT-8, MCT-10) görev almaktadırlar. Organik anyon

taşıyıcı protein-1c1 (OATP1c1) molekülü de tiroid hormonlarının taşınmasında roller vardır (12).

Tiroid hormonları üretildikten sonra T_3 'ün % 80 kadarı tiroid bezinden başka diğer dokularda 4-5-*deiyonidaz* enzimi sayesinde T_4 'den dönüştürülmektedir. Bu enzimin iki tipi mevcuttur. *Tip 1 Deiyonidaz (D_1)* enzimi karaciğer, böbrek ve tiroid bezinde; *Tip 2 Deiyonidaz (D_2)* enzimi ise kas, hipofiz, beyin, plasenta ve deride bol miktarda bulunur (13). *Tip 3 Deiyonidaz (D_3)* ise hem T_4 'den hem de T_3 'den geri dönüşümsüz olarak *ters* T_3 oluşumunu sağlayarak tiroid hormonlarını inaktif yapmaktadır (12).

2.3. Tiroid Hormonlarının Etkileri

Tiroid hormonlarının etkileri karmaşık olsa da esas olarak kalp, kemik ve metabolik aktivite üzerindeki etkileri çoğunlukla araştırılmıştır.

2.3.1. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Kardiyovasküler sistemde etkili hormon T_3 ve eşit yoğunluklarda $TR-\alpha$ ve $TR-\beta$ reseptörleri bulunsun bile baskın reseptör türü $TR-\alpha$ 'dır. T_3 ; kalbin sistolik ve diyastolik basınçlarını etkilemektedir. Koroner arterlerin vasküler direncini azaltmakta ve anjiogenezi artırmaktadır. Kardiyomiyositlerde $TR-\alpha$ reseptör yoğunluğunun olması nedeniyle miyositlerin olgunlaşmasında görev almaktadır. Bunun yanında cAMP'yi, fosfoinositol-3 kinazı (PI3-K), rapamisin memeli hedef proteinlerini (mTOR) artırmakta; PK-C'yi ve hücre dışı sinyallerle düzenlenen kinazların fosforilasyonu azaltmaktadır. Sarkoplazmik retikulumu Ca^{+} transferini sağlayan pompanın, ryanodin reseptör aktivitesinin, Na-K-ATPaz reseptör aktivitesinin, voltaj duyarlı K^{+} kanallarının aktivitesini artırarak; sarkoplazmik retikulumu Ca^{+} transferini sağlayan pompayı inhibe eden fosfolamban aktivitesini azaltmaktadırlar. Kardiyomiyositlerin kalın filamentlerinin proteinlerini kodlamakta görevli miyozin hafif zincir- α (MHC- α)'yı artırıp, MHC- β azaltmaktadır. Atrial natriüretik peptid (ANP)'yi artırmaktadır. Bunların yanında sarkomer proteinleri olan titan izofromlarını artırmaktadır. Tüm bu mekanizmalar sayesinde tiroid hormonlarının kalpte fizyolojik veya patolojik hipertrofiye neden olmakta, intropik ve kronotropik etkilerinin olduğunu göstermektedir (14).

2.3.2. Metabolizmaya Etkileri

Tiroid hormonları normal sağlıklı bireyin gelişimi ve büyümesi için ihtiyacı olan tüm metabolik aktiviteleri düzenler. Tiroid hormonları bazal metabolizma hızında önemli görevleri üstlenmektedir. Metabolik süreçte ihtiyaç duyulan ATP miktarını artırmaktadır. Hücrenin Na-K-ATPaz ve sarkoplazmik retikulumdaki Ca^{+} kanallarını uyararak iyon dengesi kurmaktadır. Bu iki reseptör uyarılması sonucu ısı üretilmektedir. Bunun yanında mitokondrideki indirgeyici ve yükseltici basamakları etkileyerek bazal metabolizma hızını dengede tutmaya çalışmaktadır (15).

Tiroid hormonları sağlıklı kişilerde vücut ağırlığını korumakla görevlidir. Karaciğerde yoğun halde bulunan TR- β nükleer reseptörleri sayesinde tiroid hormonlarının lipid metabolizmasında etkili olduğu bilinmektedir. Kolesterol üzerine etkisi ise LDL-R gen transkripsiyonunu ve bu genin üretiminde düzenleyici rolü olan sterol yanıt elemanı bağlayıcı protein-2 (SREBP-2) ekspresyonunu indükleyerek yapmaktadır. Tiroid hormonları, yağ depoları üzerinde lipolizle birlikte lipojenezi de uyarmaktadır. Böylelikle yağ depolarının yenilenmesi sağlanmaktadır (15).

Tiroid hormonlarının, karbonhidrat molekülleri üzerindeki etkileri sayesinde plazma glukoz miktarını ve insulin duyarlılığını düzenlemektedir. Özellikle hipertiroit hastada glukoneogenezi stimüle ettiği, hipotiroit hastada ise inhibe ettiği görülmüştür (15).

TR- α ve TR- β reseptörlerinin bir arada bulunduğu pankreas adacık hücrelerinde, tiroid hormonları TR- α proliferasyonunu artırarak insulin salınım mekanizmasını bozmaktadır. Yapılan çalışmalar neticesinde tiroid hormonlarının metabolik hız, vücut ağırlığı ve kolesterol metabolizmasının yanında ayrıca glukoz metabolizmasında da etkili olduğu gösterilmiştir (15).

2.3.3. İskelet Sistemine Etkileri

Tiroid bezi ve iskelet sistemi arasındaki ilişki, ilk olarak 1981 yıllarında ortaya çıkarılmıştır. Tiroid hormonlarının iskelet sistemindeki mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da tiroid hastalıklarının erken tanısı ve etkili tedavisi ile kemik patolojilerinin önüne geçilmiştir (16).

Kemik mineral dengesi, osteoblast ile osteoklast hücrelerinin birbirleriyle koordineli ve dengeli bir şekilde görev alması sonucu oluşmaktadır. Aktif osteoklastlar kemik mineral yüzeyine tutunarak, öncelikle H^+ iyonlarının matriks yüzeyinde artmasına ve bu sayede asidik ortamda işlevselliği artan, osteoklast hücrelerinin lizozomal enzimlerini salgılamaktadır. Mineral yüzeyinde görevlerini tamamlayan osteoklast hücreleri apoptoza uğrarken, yerlerine osteoblast hücreleri gelip kemik oluşum aşamasını başlatırlar. Bu denge yaklaşık 200 gün sürerken; artan osteoklastik aktivite ve azalan osteoblastik aktivite sayesinde net kemik kaybına uğrayan, dış tabakası kemik matriksle örtülmüş kısmen dolu yeni kırılğan kemikler oluşmaktadır (16). Tiroid hormonları da osteoblast-osteoklast dengesinde etkili bir rol üstlendiği gösterilmiştir (17).

Tiroid hormonları nükleer tiroid reseptörleri üzerinden etki etmektedir. Bu reseptörler TR- α ve TR- β 'dir. Bu reseptör ailesi nükleer retinoid X reseptörler (RXR) ile birleşerek heterodimer yapı oluşturmaktadır. T_3 hormonunun bu heterodimer yapıya tutunması ile gen transkripsyonu başlamaktadır. TR- α ve TR- β reseptörleri kemik iliğinde stromal hücrelerinde, osteoblastlarda ve kondrositlerde bulunmaktadır. Bu nedenle T_3 hormonunun; kemik gelişimi ve büyümesinde, kemik yapım ve yıkımında, büyüme paterninde etkili olduğu görülmüştür (16, 18, 19).

Kemik hücrelerinde baskın olan reseptör tipi TR- α 'dır. TR- α eksikliği olan farelerde yapılan çalışmalarda, ötiroid tabloda olmalarına rağmen, kemik ossifikasyon ve minarel dengesindeki bozukluk sonucu büyüme geriliğinin olduğu görülmüştür. TR- β eksikliğinde ise benzer klinik tabloların görülmediği belirtilmiştir (20).

Çocukluk döneminde görülen tedavi edilmemiş hipotiroidizm olgularında büyüme ve gelişmenin duraksaması, epifizyal disgenezi, geçikmiş kemik yaşı ve boy kısalığı görüldüğü belirtilmiştir. Tiroksin ile tedavi edilen çocukların, büyüme atağını geç de olsa yakaladıkları gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda juvenil hipotiroidizm tanısı almış çocukların tedavilerine geç başlanmasının, büyüme atağını yakalamalarına rağmen, kalıcı boy kısalığı sonuçları doğurduğu belirtilmiştir (21-23).

Tiroid kanseri nedeniyle TSH üzerinde baskılayıcı tiroksin tedavisi uygulanmasının kemik yapım-yıkım döngüsünün hızlı olmasına ve kemik mineral dengesizliğine yol açabileceği vurgulanmıştır (24).

2.4. Tiroid Bezinin Hastalıkları

2.4.1. Tirotoksikoz

2.4.1.1. Hipertiroidizm

Hipertiroidizm; klinik olarak artmış iştah, terlemeye rağmen kilo kaybı, sinirlilik, çarpıntı, nefes darlığı, ısı intoleransı, titreme, yorgunluk, gastrointestinal bulguları olan, hipermetabolik tabloları gösteren, tiroid hormonlarının aşırı sentezlenmesi ve salgılanmasına bağlı hastalıktır (25).

Hipertiroidizm klinik bulgularına ilaveten görülen ek semptomlar hastalıkların ayırt edilmesinde kolaylık sağlamaktadır. Ek klinik bulgu olarak tiroid bezinin hassas veya ağrılı olması enfeksiyöz tiroiditi, subakut tiroiditi, travmatik ya da radyasyona bağlı tiroiditi düşündürürken; ağrısız tiroidit sebepleri içerisinde otoimmün hadiseler, doğum sonrası ya da ilaca bağlı gelişen tiroiditler bulunmaktadır (26).

Hipertiroidizm etyolojisinde birçok faktör bulunmaktadır. Etiyolojisinde bulunan sebeplere göre klinik semptomlara ek bulgular oluşmaktadır. TSH reseptörlerine karşı oluşturulan tiroid stimüle edici immunoglobülinler sayesinde, TSH benzeri etkiler gösteren, genç hasta popülasyonunda görülen ve otoimmün olan Graves hastalığı gelişmektedir. Tipik hipertiroidizm semptomlarına ilave olarak oftalmopati ve retroorbital ödem bulunmaktadır. (25).

Toksik multinodüler guatr, hipertiroidizm sebepleri arasında yer alan, özellikler yaşlı popülasyonlarda görülen ektopik nodüllerden tiroid hormonlarının aşırı üretilmesi sonucu oluşmaktadır. Bu hastalığın kliniğinde elle muayenede hissedilen nodüller veya kitleler bulunmaktadır (25).

Hipertiroidizmin başka bir sebebi olan tiroid adenoma ise soliter papiller nodül şeklinde bulunmaktadır. Tiroid karsinomlarıyla klinik muayende karışabilseler bile, karsinomlarda hipertiroidizme neden olacak düzeyde fazla tiroid hormon üretimi bulunmamaktadır ve adenomlar iyi huylu kitlelerdir (25).

2.4.1.2. Tiroiditler

Tiroid hormonlarının geçici olarak aşırı dolaşımında artması subakut tiroidit (De Quervarin tiroiditi) olarak tanımlanmaktadır. Hipertiroidizmin klinik bulgularını veren bu hastalığın öyküsünde, geçirilmiş ve çoğunlukla viral patojenlerle ilişkili üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra ortaya çıktığı anlaşılmaktadır. Tiroid bezinin elle muayene sırasında hassas bulunmaktadır. Akut tiroidit ise çoğunlukla bakteriyel patojenlerle veya radyasyonla ortaya çıkan ağrılı tiroid bezinin aşırı fonksiyonel olmasıdır (25, 26).

Ağrısız tiroidit ise subakut tiroiditle karışabilen, öyküsünde doğum sonrası görülmesi ve muayene sırasında hassasiyet olmaması ile farklılık gösteren lenfositik tiroidittir (25).

Almancada iyot terimi jod olarak tanımlanmaktadır. Jod-Basedow fenomeni ise iatrojenik olarak kontrast maddelerle ya da amiadoron türevi iyot içeren ilaçların kullanımıyla ortaya çıkan, hipertiroidizmin klinik bulgularını veren hastalıktır. Amiadoron ile indüklenen tiroiditler, daha önce tiroid hastalığı ya da tiroid bezinin kanlanmasındaki fazlalığa ve armış radyoaktif iyot (RAI) kullanım öyküsüne bağlı olarak ortaya çıkıyorsa Tip 1; tiroid hastalık öyküsü olmayan, tiroid parankiminin normal kanlandığı ve aşırı olmayan RAI kullanım öyküsü bulunan varyasyonuna Tip 2 amiadoronla indüklenen tirotoksikoz denmektedir. Bu iki varyasyonun öykülerindeki farklılıklar nedeniyle tedavileri de farklı olmaktadır. Tip 1 varyasyonun tedavisinde antitiroid ilaçların kullanımı ön plandayken; Tip 2 varyasyonun tedavisi steroidtir (25, 26).

Diğer hastalıklara göre daha nadir görülen trofoblastik tümörlerin yüksek karyonik gonodotropik hormonları, TSH reseptörlerine tutunarak, psödo-TSH etkinliği göstererek tiroid hormonlarının aşırı sentezine ve salınımına neden olduğu bilinmektedir (25).

Hipertiroidizm tanısı almış hastaların takibi ve tedavisi, alta yatan hastalığa ve semptomlara göre ya semptomatik tedavi ya da mutlak tedavi şeklinde olmaktadır. Titreme, çarpıntı, anksiyete gibi semptomların tedavisi β -adrenerjik antagonistlerle veya β -adrenerjik antagonistlere aşırı duyarlılık reaksiyonu geçiren hastalarda kalsiyum kanal

blokörleri tercih edilmektedir. Subakut tiroidit ve postpartum tiroiditli hastalarda semptomatik tedaviler yeterli olmaktadır (27).

Mutlak tedavi içerisinde ise RAI tedavisi, tiyonamid ya da tirodektomi bulunmaktadır ve bu üç tedaviden herhangi birini alan hastanın muhakkak T₄ hormon seviye takibinin yapılması gerektiği, hasta ötiroid tablosuna gelene kadar TSH takibinin fayda göstermeyeceği bildirilmiştir (25).

RAI tedavisi genellikle Graves hastalığı gibi otoimmün nedenlerle oluşan hipertiroidili hastalarda tercih edilmektedir. Gebe ve emziren kadınlarda kullanımının kontraendike olduğu RAI'nın, hamilelerde ya da hamilelik şüphesi olan hastalarda kullanmadan önce β -HCG düzeylerine bakılması önerilmektedir. RAI tedavisi uygulanan hastalar ötiroid tablosuna geç ulaşacağından, 4-6 haftalık aralıklarla takibi tavsiye edilmektedir (27).

2.4.2. Hipotiroidizm

Hipotiroidizm; vücudun ihtiyacı olan tiroid hormonlarının sentezlenememesi sonucu ortaya çıkan, kilo almak, hareketlerde yavaşlama, kuru cilt, kırılgan saç, konuşmada yavaşlama, donuk yüz ifadesi, bradikardi, soğuk intoleransı, plevral efüzyon, alt ekstremitte reflekslerinde uzamayla birliktelik gösteren bir hastalıktır. Primer ve sekonder hipotiroidizm diye iki ayrılmaktadır. Tiroid bezinden kaynaklanan sebeplerden dolayı gelişen hastalığa primer hipotiroidizm; hipotalamus-hipofiz-portal sistem üzerindeki bir patoloji nedeniyle gelişen hastalığa sekonder hipotiroidizm denilmektedir (28).

Primer hipotiroidizmin Dünya'da en yaygın sebebi iyot eksikliği iken; ABD'de otoimmün sebeblere bağlı Hashimoto hastalığı olduğu bildirilmiştir. Etyolojisinde bunlardan başka total tiroidektomi, RAI tedavisi, amiadoron, talidomid, lityum, interferon, rifampin etidonamid, oral tirozin kinaz inhibitörleri gibi medikal ilaçlar, hipofiz ya da hipotalamusun patolojileri, anti-CTLA-4 gibi yeni nesil onkolojik tedaviler bulunmaktadır (28).

Hipotiroidizmin esas tedavisi levotiroksindir. Adrenal yetmezlik şüphesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Yaşlı popülasyonda atrial fibrilasyon gibi kardiyak patolojilerin eşlik ettiği hipotiroidizm tedavisinde, levotiroksin dozu azaltılması

önerilmektedir. Medikal tedavide oral kullanıma dair bozukluklar ya da miksödem komasının gelişmesi durumunda levotiroksinin intravenöz yollarla verilmesine devam edilmelidir. Medikal tedavi başlandıktan sonra hastaların 4-8 hafta aralıklarla takip edilmesi gerektiği, labaratuvar ve klinik bulguların istenilen düzeylere ulaşıldıktan sonra 6 aya kadar kontrol muayenesinin uzatılabileceği belirtilmiştir. Takiplerde TSH ve T₄ değerlerinin kullanılması fakat santral hipotirodi varsa TSH yerine sadece T₄ ile takibinin yapılması önerilmektedir (28).

2.4.3. Subklinik Tiroid Disfonksiyonu

Toplumda özellikle yaşlı popülasyonda ve kadın cinsiyette sık olarak görülmektedir. Laboratuvar tahlillerinde TSH'ın beklenen referans değerlerinin üstünde veya altında olmasına rağmen, tiroid hormonlarının sentezi veya salınımında bir değişiklik bulunmamaktadır ve hormonlar, beklenen referans aralıklarında seyretmektedir (29).

Hastaların büyük çoğunluğunun kliniği asemptomatik olarak görüldüğü ve yapılan kohort çalışmalarında prevelansının %15'i geçmediği belirtilmiştir (30). Semptomatik hastalarda, TSH yüksekliğiyle birlikte tiroid hormonlarının normal seviyelerde bulunduğu subklinik hipotirodizmde bradikardi ve diyastolik hipertansiyon görülürken, TSH düşüklüğüyle birlikte normal seviyelerde tiroid hormonları bulunan subklinik hipertirodizmde ise taşikardi ve eforla artan dispne şikayetlerinin olduğu görülmüştür. Her iki tipte de kardiyak etkilerin görüldüğü ve özellikler aritmi riskini artırdığı belirtilmiştir (29). Bunun yanında subklinik hipotirodizmde kolesterol yükselmesi, düşük LDL konsantrasyonları, nöropsikiatrik bulgular; subklinik hipertirodizm de ise iskelet sistemi problemleri, kemik-mineral yoğunluğunun azalması, kırıklar ve nöropsikiatrik semptomlar görülebilmektedir (31).

Subklinik hipotirodizm etyolojisinde, tiroid hastalıkları nedeniyle iyileşme sırasında görülen geçici TSH artışları, subakut ya da postpartum tiroidlerin iyileşme dönemleri, tam kür sağlanmamış adrenal yetmezlik hastalığı, tiroid kanserli hastalarda kullanılan rekombinat TSH enjeksiyonları ve labaratuvar kalibrasyon hataları dışlanmalıdır (31-33).

Hipertiroidizme neden olan hipofiz adenomlarının tedavi sırasında, normal gebelik döneminde, ötiroid hastalarda, dopamin, glukokortikoid ve dobutamin infüzyonları alan hastalarda subklinik hipertiroidizmle uyumlu laboratuvar sonuçlarından dolayı yanlış tanı alabilmektedir. Bu nedenle subklinik hipertiroidizm etyolojisi araştırılırken bu hastalıkların dışlanması gerekmektedir (31, 34-36).

Subklinik hipotiroidizm tanılı hastalarda serum TSH düzeyleri 4,5-10 mIU/L ise levotiroksin tedavisinin gerekmediğini fakat tiroid fonksiyon testlerinin klinik tablonun derinleşmesi riski nedeniyle 6-12 aylık takiplerle yapılması önerilmektedir. TSH değerleri 10 mIU/L'den büyük olan hastalarda ise levotrioksin tedavisi klavuzlarda önerilmektedir (31).

Subklinik hipertiroidizm tanılı hastalarda, serum TSH düzeyleri 0.1-0.45 mIU/L arasında ise, kardiyak semptomlar bulunmuyorsa normal serum seviyelerine dönene kadar 3-12 ay aralıklarla takibi önerilmektedir. TSH düzeyleri 0.1 mIU/L'den daha düşük seviyelerde ise; kardiyak ve nörolojik semptomları olması durumunda antitiroid ilaç tedavisinin düşünülmesi gerektiği vurgulanılmıştır (31).

2.5. Osteoporoz

2.5.1. Osteoporoz Tarihçesi ve Epidemiyolojisi

Osteoporoz, düşük kemik minarel yoğunluğu ve kemiğin mikro yapısında bozulmayla sonuçlanan, bunların neticesinde kırılabilirliğe ve hatta kırıklara yatkınlığı artan sistemik iskelet hastalığıdır. Osteoporotik kırıklar yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (37).

Hücrel yaşlanma; zamanın ve çevresel faktörlerin etkisi altındayken, mevcut hücrelerin çoğalamamaları ve farklılaşamamaları nedeniyle hücrelerin yapması gereken döngüyü tamamlayamamasıdır. Hücrel yaşlanma önerisi ilk olarak 1961 yıllarında Hayflick ve arkadaşları tarafından sunulmuştur (38). Günümüze kadar yapılan çalışmalar neticesinde hücrel yaşlanmanın ve hatta yaşlanmanın osteoporoz ile sıkı bağlantısı olduğu görülmüştür (39).

Osteoporoz görülme sıklığına bakılırsa dünya çapında kadın cinsiyette daha fazla görülmektedir. Yaşla birlikte osteoporoz sıklığının artmasıyla birlikte 50 yaşından sonra,

kadın cinsiyetinin 3'te birinde; erkek cinsiyetinin ise 5'te birinde osteoporoz ile ilişkilendirilmiş kırıklar görülmektedir (40).

2.5.2. Osteoporoz Patofizyolojisi

Osteoporoz; kemik modelleme aşamalarının 5 evresinden birinin bozulması ile yapım-yıkım arasındaki dengenin yıkım lehine daha çok kayması ve yapılan kemik remodellenmenin mineral açısından eski halinden daha zayıf kalarak kırılabilir yapıya sahip olmasıyla sonuçlanmaktadır (37).

Yaşamın üçüncü dekadına kadar artarak büyüyen kemik kütlesi, üçüncü dekadın sonra kemik yıkımı yapımını aşmadığı için azalmaktadır. Bu bahsedilen kemik kütlesinin zirve yaptığı döneme gelemeden kemik kaybının hızlanması ile osteoporoz gelişmektedir (41).

2.5.3. Osteoporoz Risk Faktörleri

Osteoporoz ya da osteoporoz ile ilişkili kırıkların etkenleri birçok faktörden oluşmaktadır. Bu faktörler hastaların klinik özelliklerine, tıbbi öykülerine, davranışsal ve beslenme modeline veya genetik faktörlere göre değişebilmektedir.

Klinik faktörler içerisinde hastaların mevcut kemik yoğunluğu ve bununla ilişkili olan pik kemik kütlesi bulunmaktadır. Kemik oluşumu ve gelişimi intrauterin başlayıp 40'lı yaşlara kadar artacak şekilde devam etmekteyken, pik kemik kütlesi dolayısıyla kemik yoğunluğu düşük olan hastaların, osteoporoz ve osteoporotik kemik kırıklarıyla sıkı ilişki içerisinde olduğu bilinmektedir (42).

Yaş faktörünün kemik kütlesiyle doğrudan ilişkisi mevcuttur. Menopoza girmiş kadın hastalarda kemik yapımı, kemik yıkımının gerisinde kalması ve pik kemik kütlesi bu dönemden sonra giderek azalması yaş faktörünün osteoporoz ile ilişkisini göstermektedir (43).

Pik kemik kütlesi ile bağlantısı olan diğer faktörlerin; düşük seviyelerde vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut yağ yüzdesi olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (44).

Bunların yanında, 45 yaşından sonra vücutta dolaşan total estradiol seviyesinin düşük olmasının (< 5 pg/ml) ve ayrıca bu hormonların taşınmasında görevli seks hormon

bağlayıcı globulin seviyesinin yüksek olmasının ($\geq 1 \mu\text{g/ml}$) büyük kemiklerde (diz, kalça, femur v.b) kırık riskini artırdığı gösterilmiştir (45).

Tiroid bezinin hastalıklarından biri olan hipertiroidi hastalığının olması kas gücünü ve kemik mineral dengesini bozduğundan dolayı osteoporoz ile ilişkisi gösterilmiştir (46).

Bunların dışında hastalarda bulunan daha önceki kırık öyküsünün, görme ile ilgili şikayetlerinin, bilinç ile ilgili bozuklukların, diyabetik nöropatilerin, eklem hareket kusurlarının osteoporoz için risk olabileceği bildirilmiştir (47).

Hastaların tıbbi öykülerinde mevcut olan ek hastalıklar (gastrointestinal hastalıklar, hematolojik hastalıklar, seks hormon bozuklukları v.b) ve kullandıkları bazı ilaçlar osteoproza yatkınlığı artırabilmektedir (47) (Tablo 2.1). Glukokortikoid kullanımı kemik yapım-yıkım döngüsünde bozukluklara yol açarak her iki cinsiyet için vertebra kırık riskini artırmaktadır (48).

Tablo 0.1. Osteoporozun medikal etkenleri (47)

Alüminyum	Lityum
Antiepileptikler (fenobarbital, fenitoin)	Uzun süre kullanımlı heparin
Uzun etkili benzodiazepinler	Progesteron
Sitotoksik ilaçlar	Tiroksin
Glukokortikoid	Tamoksifen
GnRH agonistleri	Parantral nutrisyonlar

Hastaların yaşam tarzı osteoporoz gelişmesi ile ilgili riskleri artırabilmektedir. Bunlara örnek vermek gerekirse sigara ve alkol kullanımının bu riski artırdığı gösterilmiştir (49). Fiziksel aktivitelerden yoksun ya da yaşam tarzı kısıtlı olarak benimsenmiş hastalarda aynı şekilde osteoporoz gelişme riski yüksek bulunmuştur (50).

Yaşam tarzı değişiklikleri içerisinde hastaların beslenme alışkanlıkları da büyük öneme sahiptir. Öğünlerden elde edilen düşük Ca^{+2} mineralinin, özellikle kaşektik hasta gruplarında ($\text{VKİ} < 27 \text{ kg / m}^2$) osteoporoz riskini çok artırdığı gösterilmiştir (51). Kemik kütlesini etkileyen D vitamini, Ca^{+2} emilimi, sekonder hipoparatiroidizm gibi hastalıklarının osteoporoz yatkınlığını artırdığı gösterilmiştir (52).

Osteoporozun genetik yatkınlığı açısından yapılan çalışmalar sonucunda, tüm ırk türlerinde cinsiyet açısından kadın cinsiyetinin osteoporoz gelişmesi için daha yüksek riskli olduğu görülmesiyle birlikte, ırklara göre görülme yaşının veya yaşa göre ırklarda görülme ihtimalinin değiştiği belirtilmiştir. Elli yaşın üstündeki beyaz Asyalı kadınlarda diğer Asyalı hastalarda göre; 50-59 yaş aralığında Hispanik erkeklerin daha riskli grup olduğu fakat 60 yaşından sonra tekrardan kadın cinsiyetin baskın olduğu, 70 yaşına kadar siyahi erkeklerde 70 yaşından sonra ise siyahi kadınlarda osteoporoz görülme riski daha fazla olduğu bulunmuştur. Tüm bu bağımsız değişkenlere bakıldığında osteoporoz görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı bulunmuştur (53).

2.5.4. Osteoporoz Sınıflaması

Osteoporoz ile ilgili etiyolojik, herediter, generalize, bölgesel gibi çok farklı sınıflamalar olsa da en çok kullanılan ve en basit sınıflama yöntemi etiyolojiye göre olan primer ve sekonder osteoporoz sınıflaması olmuştur (Tablo 2.2).

Tablo 0.2. Osteoporoz sınıflama yöntemleri (54)

Yaş	Lokalizasyon	Etiyolojiye	Histolojik tip	Kemik yapısı
Juvenil	Genel	Primer	Hızlı kemik döngülü	Trabeküler
Yetişkin	Bölgesel	Sekonder	Yavaş kemik döngülü	Kortikal
Senil				

Etyolojiye göre yapılan sınıflama en sık kullanılan sınıflama olmasıyla birlikte primer osteoporoz kendi içerisinde postmenopozal, senil ve idiyopatik olmak üzere üç tipe ayrılmaktadır. Sekonder osteoporoz ise endokrin hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları, ilaç kullanımı, malign hastalıklar, immobilizasyon gibi sebeplerle oluşabilmektedir (54) (Tablo 2.3).

Primer osteoporoz, postmenopozal kadınlarda görülen Tip 1 ve senil olarak görülen Tip 2 olmak üzere ikiye ayrılmıştır. DSÖ yaptığı karşılaştırma sonucunda Tip 1 osteoporoz; 50-70 yaş aralığındaki kadın cinsiyette (Kadın/Erkek 6:1) görülmektedir. Trabeküler kemiklerde daha fazla oluşmaktadır. Çoğunlukla el bileğinde ve vertebralarda oluşmaktadır. Etiyolojisinde östrojen eksikliği yatmaktadır. PTH fonksiyonu, kalsiyum emilimi ve D vitamini metabolizması azalmıştır. Tip 2 osteoporozda ise 75 yaşından büyük, çoğunlukla kadınlarda görülse bile (Kadın/Erkek 2:1) erkeklerde görülme sıklığı

Tip 1 osteoporozdaki erkeklerde görülme sıklığından daha fazladır. Kortikal ve trabeküler kemiklerin her ikisinde birden oluşabilmektedir. Etiyolojisinde yaşlanma ve sekonder hiperparatiroidizm suçlanmaktadır. Dolayısıyla PTH fonksiyonu artmışken, kalsiyum ve D vitamin metabolizması azalmıştır (54).

Tablo 0.3. Sekonder osteoporoz nedenleri (54)

Endokrin hastalıklar	Hipertiroidi Hiperparatiroidi Cushing hastalığı Overyen hastalıkları Diyabetes mellitus Hipogonadizm
Gastrointestinal hastalıklar	Gastrektomi Malabsorpsiyon Malnütrisyon Primer biliyer siroz
Bağ dokusu hastalıkları	Romatoid artrit Osteogenesis imperfekta Marfan sendromu Ehler Danlos sendromu Homosistinüri
Beslenme ile ilgili bozukluklar	D vitamin eksikliği Kalsiyum eksikliği Protein tüketiminin artması
İlaç kullanımına bağlı	Heparin Antiepileptik ilaçlar Glikokortikosteroidler Metotreksat
Malign hastalıklar	Multiple myelom Lenfoma Mastositosis Lösemi
Diğer	Alkol tüketimi Sigara tüketimi C vitamin eksikliği-Skorbüt hastalığı KOAH
İmmobilizasyon	

2.5.5. Kırık Riski Değerlendirme Araçları

Postmenopozal kadınlarda kırık riskini değerlendirmek için 2001 yıllarında Osteoprotik Kırıklar Çalışması (SOF)'nda elde edilen veriler sayesinde hem kadın cinsiyetteki hastalar için hem de muayene edecek klinisyenler için basit bir değerlendirme amacıyla az sayıda risk faktörünün bulunduğu kırık indeksi adında bir anket yapılmaya çalışılmıştır (55) (Tablo 2.4).

Tablo 0.4. Postmenopozal kadınlarda kırık indeksi anketi (55)

Kırık indeksi		
Sorular	Cevaplar	Puan
1- Mevcut yaşıınız nedir?	< 65 yaş	0
	65-69 yaş	1
	70-74 yaş	2
	75-79 yaş	3
	80-84 yaş	4
	≥ 85 yaş	5
2- Elli yaşından sonra kemik kırılma öyküsü mevcut mu?	Evet	1
	Hayır/Bilmiyorum	0
3- Annenizde 50 yaş sonrası kalça kırığı oldu mu?	Evet	1
	Hayır/Bilmiyorum	0
4- 125 lb (56.6 kg) veya daha az ağırlığınız var mı?	Evet	1
	Hayır	0
5- Sigara kullanıyor musunuz?	Evet	1
	Hayır	0
6- Oturduğunuz yerden kalkarken kollarınızdan destek alır mısınız?	Evet	2
	Hayır/Bilmiyorum	0
Kemik mineral yoğunluğunuzu ölçtürdüyseniz sonraki soruyu yanıtlayınız.		
7- Kalça T- skorunun değeri nedir?	≥ -1.0	0
	-1.0 ile -2.0	2
	-2.0 ile -2.5	3
	< -2.5	4

Bu ankete göre KMD ölçüm bilgisi yoksa hastaların maksimum alabileceği puan 11; ölçüm yapılmışsa alabileceği puan 15'tir. Hastaların puanları KMD ölçümü ile birlikte 6 ya da KMD ölçümü olmaksızın 4 puan ise değerlendiren doktor tarafından detaylı fizik muayene ve labaratuvar incelenmesinin yapılması gerekmektedir. Bu anket yaşlı ve postmenopozal kadın cinsiyette değerlendirmeye tabi tutulduğu için diğer osteoporotik kırık ihtimali olan gruplar için yetersiz olmaktadır (55). Bu ankete benzer şekilde Qfracture, Garvan gibi farklı popülasyonlarda etkinliği doğrulanmamış ve yaygın kullanılmayan anketler de mevcuttur (56, 57).

Farklı bölgelerden kadın ve erkek cinsiyetlerin gözlemsel çalışmaları göz önüne alınarak geniş topluluklara hitap edecek şekilde 2008 yılında Kırık Riski Değerlendirme Aracı (FRAX) ile 10 yıllık süre içerisinde osteoporotik kırık tahmin edici bir program oluşturulmuş ve Dünya genelinde kullanılmaya başlanılmıştır (58) (Tablo 2.5).

Tablo 0.5. FRAX risk faktörleri (58)

Yaş (40-90 yaş)	Ebeveynde kırık öyküsü
Cinsiyet	Sigara alışkanlığı
Vücut ağırlığı	Alkol alışkanlığı
Boy	Romatoid artrit hastalığı
Glukokortikoid	Sekonder osteoporoz etkenleri
Geçirilmiş kırık öyküsü	Femur boynu KMD ölçümü

(KMD=Kemik mineral dansisite)

FRAX ile hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı ve boyu sorugulanmaktadır. Bunun yanında hastada kendiliğinden veya kırığa neden olma ihtimali çok düşük travmatik olay sonrası gelişen kırık öyküsü ya da ebeveynlerinde kırık öyküsü araştırılmaktadır. Sigara ve alkol kullanımının doza bağımlı etkisi mevcutken hastalarda kullanım alışkanlığı irdelenmelidir. Glukokortikoid kullanımının kemiklerde yıkıcı etkisinden dolayı oral yolla günde 5 mg ve daha fazlasının, yaklaşık 3 aydan daha uzun kullanılması bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Hastalarda tanısal olarak desteklenmiş romatoid artrit hastalığı FRAX anketinde risk faktörü olarak bulunmaktadır. Sekonder osteoporoz etkenleri içerisinde bulunan faktörlerin bulunması da FRAX anketinde risk faktörleri arasında yer almaktadır. Bunlara ilaveten kemik minarel dansisitesi ölçümlerindeki veriler de anketin içerisinde yer alan diğer bir risk faktörleridir (Tablo 2.3). FRAX ile hastaların 10 yıllık kalça kırığı ya da kalça, vertebra, proksimal humerus ve distal radius kırıklarının olduğu osteoporotik kırık olasılığı incelenmektedir (58). FRAX skorlamasına göre yüksek riskli gruplarda osteoporotik kırık olasılığı 10 yıllık süreçte $\geq \%20$ ve kalça kırığı olasılığı $\geq \%3$ olarak belirtilmektedir (59).

2.5.6. Klinik Bulgular

Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğundaki azalmaya bağlı olarak kırık gelişene kadar çoğunlukla asemptomatik seyretmektedir. Osteoporoza özgü fizik muayene bulguları bulunmamasına karşın, kapsamlı fizik muayene ile tespit edilebilmektedir. Fizik muayenede vertebral fraktürlere bağlı gelişen kifotik postür (*Dowager's hump*), boyda kısalma, kilo kaybı, kırık sonrası gelişen sırt hassasiyeti, kalça kırığı sonrası hareketlerde ve mobilizasyonda azalma gibi bulgular görülebilmektedir. Osteoporoz şüphesi olan hastalarda en erken bulgu ise genellikle dinlenme, eğilme, eşya kaldırma gibi günlük sıradan aktiviteler sonrasında gelişen akut sırt ağrılarıdır (60).

2.5.7. Osteoporoz Tanısı

2.5.7.1. Kemik Mineral Dansisite (KMD) Ölçme Yöntemi

KMD ölçüm testleri, osteoporoz veya kabul edilebilir sınırların altında KMD'si olan hastaların belirlenmesinde, kırık risk tahmininde ve zaman içerisindeki değişikliklerin takibinde kullanılan non-invaziv bir ölçüm yöntemidir. DSÖ tarafından kemik mineral yoğunluğu genç yetişkin popülasyonu referans kabul edilerek karşılaştırılması sağlanmıştır ve sınıflaması buna göre yapılmıştır. (Tablo 2.6). Bu verilere göre T-skoru -1.0 ve üzerinde bulunan hastaların normal olduğu, -1.0 ile -2.5 arasında bulunan hastaların tanımlanmasının osteopeni olarak yapıldığı ve düşük kemik mineral dansitesine sahip olduğu, -2.5 ve altında ölçülen değerlerin osteoporoz olarak tanımlandığı belirtilmiştir. Osteoporoz tanı değerinin olduğu T-skorunda ilave kırık mevcudiyetinin ciddi osteoporoz olarak tanımlandığı bildirilmiştir (58).

Tablo 0.6. Kemik mineral dansitesinin DSÖ sınıflaması (58)

DSÖ Sınıflaması	T-skoru
Normal	≥ -1.0
Osteopeni	-1.0 ile -2.5
Osteoporoz	≤ -2.5
Ciddi osteoporoz	≤ -2.5 ve ilave kırık mevcudiyeti

Kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için kullanılan birçok yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler içerisinde kullanılan cihazlar Dual-enerji X-ray absorpsiyometresi (DEXA), Kantitatif Ultrason (QUS) ve Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT) idi. Kantitatif manyetik rezonans (QMR) yöntemi ise aşırı maliyetli olması nedeniyle günümüzde çok fazla kullanılmamaktadır (58). Bu yöntemlerden bazıları periferik kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için de kullanılmaktadır. Üç yöntemin de birbiriyle karşılaştırması aşağıdaki Tablo 2.7'de gösterilmiştir.

Tablo 0.7. Kemik mineral dansitesi ölçmekte kullanılan cihazlar (58)

	DEXA	pDEXA	QUS	QCT	pQCT
DSÖ sınıflamasında kullanılabilirlik	+	+(sınırlı)	-	+	-
Ölçüm şekli	Alan (g/cm ²)	Alan (g/cm ²)	SOS(MHz) BUA(dB/MHz)	Hacimsel (g/cm ³)	Hacimsel (g/cm ³)
Kırık risk tahmini değerlendirme	+	+	+	+	+
Takip için kullanılabilirlik	+	-	-	+	-
Radyasyon	++	+	-	+++	++
Maliyet	++	+	+	+++	++

DSÖ: Dünya sağlık örgütü, DEXA: Dual-enerji X-ray absorpsiyometre, pDEXA: distal radius için kullanılan DXA, QUS: Kantitatif ultrasound, QCT: Kantitatif bilgisayarlı tomografi, pQCT: periferik ölçümlerde kullanılan QCT, SOS: ses dalgası emilimi, BUA: geniş band ultrason yayıflaması

Dual-enerji X-ray Absorbsiyometresi (DEXA): Bu ölçüm yöntemi, DSÖ tarafından kemik mineral yoğunluğunu ölçebilen ve osteoporoz tanısında altın standart yöntem olarak belirlenmiştir. DEXA ölçümleri vücudun herhangi bir kemiğindeki mineral yoğunluğunu ölçebilse de lomber vertebra ve proksimal femur bölgesindeki ölçümler osteoporoz tanısı için daha doğru veriler elde etmemizi sağlamaktadır. Bu yöntemle ölçülen değerlerin, kırık oluşma riski ile paralellik gösterdiği ve elde edilen verilerle kırık riskini tahmin etmede çok etkili olduğu belirtilmiştir (61). Bu yöntemin oluşturduğu radyasyon oranları, akciğer düz grafilere ile kıyaslamaya göre % 90'dan daha az radyasyon içermektedir ve bu DEXA'nın avantajlarından biridir. Periferik DEXA'da ise distal radius ölçümleri yapılmaktadır, fakat tedavi sonrası takipte yeterli olmayacağı DSÖ tarafından bildirilmiştir. DEXA yöntemi ile hem kemik mineral içeriği (gram cinsinden) hem de kemik alanı (cm² cinsinden) ölçülerek g/cm² üzerinden DSÖ'nün belirlemiş olduğu T-skoru ve Z-skoruna göre değerlendirme yapılmaktadır (58).

Kantitatif Ultrason (QUS): Bu cihazlar 0.1-1 MHz arasında yüksek frekanslı ses dalgalarını kemik üzerine verip, piezoelektrik dönüştürücüler tarafından algılanması esasına göre çalışmaktadırlar. Kalkaneus en sık test edilen kemik olmuştur. Bu yöntemle kemiklere gönderilen ses dalgalarının ses hızı (SOS) ya da geniş band ultrason yayıflaması (BUA) ölçümlerine göre değerlendirilmektedir. Kortikal kemikler için SOS değeri 3000-3600 m/sn, trabeküler kemik için ise 1650-2300 m/sn olarak ölçülmüştür. Kemik yoğunluğu arttıkça hem SOS değerleri hem de BUA değerleri artmaktadır. Elde

edilen veriler pDEXA gibi tanısal olmamakla birlikte tedavi sonrası takipte tekrar değerlendirilmesinin faydalı olmayacağı bildirilmiştir (58).

Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT) ve periferik QCT (pQCT): Bu yöntem diğer yöntemlerden farklı olarak trabeküler ve kortikal kemiklerin hacimsel ölçüm metodudur. Osteoporoz patofizyolojisi ve kullanılan tedavinin etkinliğini değerlendiren bir yöntemdir. DEXA'ya göre maliyeti ve radyasyon etkisi daha fazla olmaktadır. DEXA gibi kırık riskini tahmin etmede ve tedavi sonrası takiplerde kullanılabilen bir yöntemdir. DEXA'dan farklarından biri trabeküler kemik ile kortikal kemik kırık ayrımını daha net yapabilmesi ve hızlı kemik yapım-yıkım döngülü osteoporozlarda daha etkili olmasıdır (58).

Yeni teknolojik ölçümler: DEXA'nın trabeküler kemikle kortikal kemik ayrımını yapamaması, hacimsel KMD değil de alansal KMD ölçümünü yapması ve taşınamaz olması dezavantajları nedeniyle yeni teknolojiler gelişmeye başlamıştır.

Yüksek çözünürlüklü pQCT (HR-pQCT), yüksek çözünürlüklü QMR (HR-QMR), microMR, kemik mikromimarisini inceleyerek kırık riskindeki artışlar hakkında bilgi verebilmektedir (62). Trabeküler atenüasyon ölçümü ile kırık riskinin göstergesi olabileceği belirtilmiştir (62).

Kalça yapısal analizi (HAS), kalça eksen uzunluğu (HAL), boyun-şaft açısı (NSA), enine kesit alanı (CSA), genişlik, kesit modülü, kesitsel atelet momenti (CSMI), burkulma oranları (BR) DEXA verilerinden elde edilen bilgiler neticesinde ölçülebilmektedir. Hiçbiri tedaviyi başlatmada ya da takipte yeterlilik sağlamamaktadır (62).

Sonlu element analizi (FEA), kemik göçünü değerlendirmek için kullanılmaktadır. QCT ve DEXA verilerine entegre edilerek hesaplamalar yapılmaktadır. Osteoporoz tanısı, tedavisi veya takibinde yetersiz verilerden dolayı kullanılmamaktadır (62).

Radyofrekans ekografik multispektrometresi (REMS), osteoporozda kemik mineral yoğunluğunu ölçerken radyasyonun kullanılmadığı yöntemdir. Femur boyun ve lomber vertebra taramalarında yüzde 90.4 duyarlılık ve yüzde 95.5 özgünlük gösterdiği belirtilmiştir (62).

Pulse-eko ultrasonografisi (PEUS), kortikal kemik kalınlığını ölçebilen, taşınabilirlik avantajı sunan ve periferik iskelet bölgelerini değerlendiren bir yöntemdir (62).

2.5.7.2. Vertebral Görüntüleme

Osteoporoz klinik şüphesi bulunan hastaların, ayakta konvansiyonel radyografi yöntemleri ile anterior-posterior (AP) ve lateral filimleri çekilmesi önerilmektedir. Değerlendirilen parametreler sırasıyla aşağıda belirtilmiştir (63).

- Vertebra yükseklik farkı
- Karşılaştırmalı ve göreceli vertebra boyutları
- Vertebra alan ölçümleri
- Vertebraların popülasyona göre şekilleri
- Anterior vertebra yükseklik toplamı

Bahsedilen bu ölçümlerin etnik ve cinsiyet farklılıklarına göre yanlış pozitif ya da negatif sonuçlar vermesi üzerine, 1990'lı yıllarda Gennant yarı niceliksel teknikle bu problemi çözmeye çalışmıştır. Mevcut osteoporotik kırıklar; şekline ve kırık derecesine göre tarif edilmektedir. Şekline göre vertebral korpusun wedge, bikonkav ve crush görünümü olarak tiplendirilmektedir. Şiddetine göre ise Gennant'ın görsel yarı nicelikli sınıflaması uygulanmaktadır. Yarı nicelikli sınıflamada 0 (normal), 1 (hafif), 2 (orta şiddetli) ve 3 (şiddetli) olarak sınıflandırılmaktadır (64) (Tablo 2.8).

Tablo 0.8. Gennant yarı-nicelikli görsel derecelendirme sistemi (64)

Gennant Semi-Kuantative Derecelendirme (GSQ)		
Grade 0	Normal	Yükseklik ve alansal ölçüm farkı %20' den azdır.
Grade 1	Hafif	Yükseklik % 20-25 arasında azalma Alansal ölçüm % 10-20 arasında azalma
Grade 2	Orta	Yükseklik % 25-40 azalma Alansal ölçüm % 20-40 azalma
Grade 3	Şiddetli	Yükseklik > % 40 azalma Alansal ölçüm > % 40 azalma

2.5.7.3. Labaratuvar Değerlendirme

Osteoporoz tanısı için düşük KMD olan hastalarda Ca^{+2} , fosfor, albumin, kreatinin, karaciğer enzimleri, elektrolitler, 25-hidroksi D vitamini ve tam kan sayımı yapılması önerilmektedir (65).

Osteoporoz tanısında kullanılan bir başka belirteç; kemik yapım ve yıkım mediyatörlerinin kan ve idrar tahlillerinde gösterilmesidir. Bu mediyatörler Tablo 2.9’de gösterilmiştir.

Tablo 0.9. Kemik yapım-yıkım döngüsündeki biyolojik belirteçler (66)

	Kemik Yapımı Belirteçleri	Kemik Yıkım Belirteçleri
	Alkalen fosfataz (ALP)	Tartarat dirençli asit fosfataz (TRACP)
	Osteokalsin	Tip-1 kollajenin N-telopeptid (NTX)
Kan	Tip-1 kollajenin COOH-propeptidi (P1CP)	Tip-1 kollajenin C-telopeptid (CTX)
	Tip-1 kollajenin NH_2 -propeptidi (P1NP)	
		Hidroksiprolin
		Pridinolin (PYD)
İdrar	Özgün belirteç yok	Deoksipridinolin (DPD)
		Tip-1 kollajenin N-telopeptid (NTX)
		Tip-1 kollajenin C-telopeptid (CTX)

Kemik oluşum mekanizmalarında aktif görev alan hücreler osteoblastlardır. Bu hücrelerden sentezlenen ve kemiğe özgü olan alkalen fosfatazlar (ALP) ve osteokalsin molekülleri kemik yapımının esas belirteçleri olarak gösterilmiştir. Bunun yanında Tip-1 kollajenin propeptid yapısındaki $COOH^-$ ve NH_2^- terminal bölgeleri de kemik yapımında üretilse bile kemik için osteokalsin ve ALP kadar özgün olmadıkları bilinmektedir (66).

Kemik yıkımında görülen hücreler ise hem kan serumunda hem de idrarda tespit edilebilmektedir. Yıkımda esas görevli olan osteoklast hücreleri; pridinolin, deoksipridinolin ve C- ile N- telopeptitler salgılatmaktadır. Bu dört parametre idrarda ve kanda, hızlı ve maliyeti ucuz şekilde tespit edilebilmektedir. Bunun yanında osteoklastik aktiviteye özgün olan tartarat dirençli asit fosfatazlar (TRACP) ise eski yıllarda özgünlüğü, yetersiz teknolojik imkanlar nedeniyle ispat edilememiş olsa da günümüzde kemik yıkım biyokimyasallar içerisinde özgünlüğü yüksek olan labaratuvar belirtecidir (66).

2.5.8. Osteoporoz Tedavisi ve Korunma Yolları

2.8.5.1. Non-farmakolojik Yöntemler

Osteoporoz tedavisinde farmakolojik tedavilerden önce hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ve osteoporoza neden olabilecek etkenlerden uzak durulması önerilmektedir. Bu sebeple sigara ve alkolden uzak durulması, diyetel besinlerden günlük en az 1200 mg Ca^{+2} alacak şekilde besinlerin kullanılması, Uluslararası osteoporoz derneğinin (IOF) önerisi doğrultusunda günlük 800-1000 U D vitamini takviyesi alınması ve bunların yanında B vitaminleri, omega-3 esansiyel yağ asitleri tüketimi, dehidroepianrosteron sülfat (DHEAS) almaları tavsiye edilmektedir (67).

2.8.5.2. Farmakolojik Yöntemler

Osteoporoz tanısı almış hastalarda medikal tedavi olarak iki farklı yol izlenmektedir. Bunlardan birincisi osteoklastik aktivite sonucu oluşan yıkımı engellemeye yönelik kullanılan ilaçlar (anti-rezorptif ilaçlar), diğeri ise osteoblastik aktivite üzerinden kemik yapımını artırması amaçlanan ilaçlardır (68-74) (Tablo 2.10).

Tablo 0.10. Osteoporoz tedavisinde kullanılan tedaviler (68-74)

Anti-rezorptif ilaçlar	Anabolik ilaçlar
Östrojen (oral, transdermal)	Paratiroid hormon (PTH)
SERMs	PTH türevi peptit analogları
Kalsitonin	
Bifosfanatlar	
RANKL antagonistleri	
Stronsiyum Ranelat	

Östrojen tedavisi: Osteoporozdan korunmada ve tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan östrojen, 1940 yıllarında Fuller Albright tarafından keşfedilmiştir (68). Östrojenin anti-rezorptif etkileri nedeniyle hem kadın hem de erkek cinsiyette etkili olmuştur. Yaşları 50 ile 79 arasında değişen 16609 hastanın dahil edildiği bir çalışmada östrojen kullanımıyla kemik kırıklarında % 24 oranlarında azalma olduğu tespit edilmiştir (69). Östrojen kullanımının osteoporoz tedavisi için faydalı olsa bile postmenapozal kadınlarda kardiyovasküler, meme kanserleri gibi ciddi yan etkileri nedeniyle kar/zarar ilişkisi içerisinde değerlendirilmesi istenmiştir (70).

SERMs: Bu grup içerisindeki ilaçlar bazı dokularda östrojen benzeri etki gösterip bazı dokularda ise antagonistik etki göstermektedirler. Bu ailenin üyelerinden raloksifen FDA onayı almış, osteoporoz tedavisinde ve korunmasında kullanılanlabilen, meme kanser riskini azaltmasına rağmen menopozun diğer etkilerinin (sıcak basmaları, venöz tromboembolizm v.b) insidansını artırabilmektedir (71). Raloksifenin alternatifi olarak türetilen bazedoksifen; sıcak basmaları ve tromboembolizm insidansını da azaltarak KMD'yi koruduğu bulunmuştur (72).

Kalsitonin: Osteoporozun tedavisi ve önlenmesinde etkin olarak bulunan ve kullanılan bu ilaç ilerleyen zaman içerisinde sürekli kullanımına bağlı kanser insidansını artırdığı için günümüzde pek fazla tercih edilmemektedir (73).

Bifosfanatlar: Anti-rezorptif tedaviler içerisinde en yaygın kullanılan ilaç grubudur. Etki mekanizmaları farnesil pirofosfat sentetaz enzim aktivitesini engelleyerek anti-osteoklastik aktivite göstermektedir. Bu ilaçlar vertebra fraktürlerinde % 40-70, kalça fraktürlerinde % 40-50 oranında koruyucu etkinliği sahiptir. Çene osteonekrozu, atipik femur fraktürlerinin olması kullanımını sınırlayan kontraendikasyonlardır (73).

RANKL antagonistleri: Bu ailenin üyeleri 2000'li yıllardan sonra keşfedilmiş ve osteoporoz tedavisinde yenilikçi ve etkili tedavi olarak adlandırılmıştır. Osteoklast hücrelerinin aktivitelerini sınırlamak amacıyla RANKL reseptörlerine tutunmaktadırlar. Bu grubun üyelerinden biri olan denosumab insan monoklonal antikoru olarak görev yapmakta ve osteoprotik vertebra fraktürlerinde % 68, kalça fraktürlerinde ise % 40 oranlarında azalmalara neden olduğu gösterilmiştir (73).

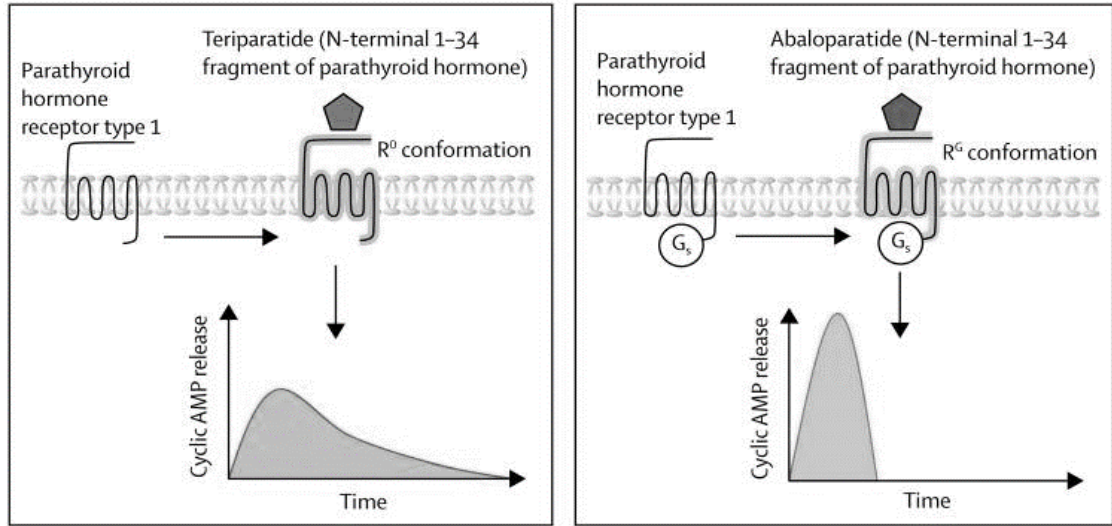
Stronsiyum Ranelat: Kadınlarda yapılan çalışmalarda osteoporotik vertebra fraktürlerini önlemede ve tedavisinde % 40'ları aşan etkinliği olsa bile myokard enfarktüsü, tromboemboli riski ve ciddi cilt reaksiyonları geliştirmesi nedeniyle 2013 yıllarında kullanımı sınırlandırılmıştır ve 2017 yılından sonra üretimden kaldırılmıştır (73).

Teriparatid: Yapılan çalışmaların neticesinde, aralıklı dozlarda teriparatid uygulanmasının kemikte anabolik etkinlik oluşturduğu gösterilmiştir. FDA onayının olduğu ve vertebra fraktürlerinin % 65 oranında azalttığı gösterilmiştir. Uzun süreli

tedavinin osteosarkoma neden olduğunun tespitinden sonra kullanımı 24 ayla sınırlandırılmıştır (73).

Yeni tedavi yaklaşımları: Klinik faz 3 çalışmalarında olan, osteoporoz için yeni nesil tedavi rejimleri içerisinde anti-rezorptif etkinlik gösteren, katepsin K inhibitörü Odanacatip ile anabolik etkinlik gösteren Abaloparatid ve hem anti-rezorptif etkinlik hem de anabolik etkinlik gösteren sklerostin antikoru Romosuzomab bulunmaktadır (73).

Paratiroid reseptörlerinin hücrelerde cAMP artışına ve hiperkalsemiye neden olan iki farklı çeşidi bulunmaktadır. Teraparadid ile abaloparatid ilaçlarının karşılaştırmalı sonuçlarında, abaloparatidin daha fazla reseptör konformasyonunda bulunarak hücre içi cAMP miktarını artırmakta ve hiperkalsemiye daha az neden olmaktadır (73) (Şekil 2.2).

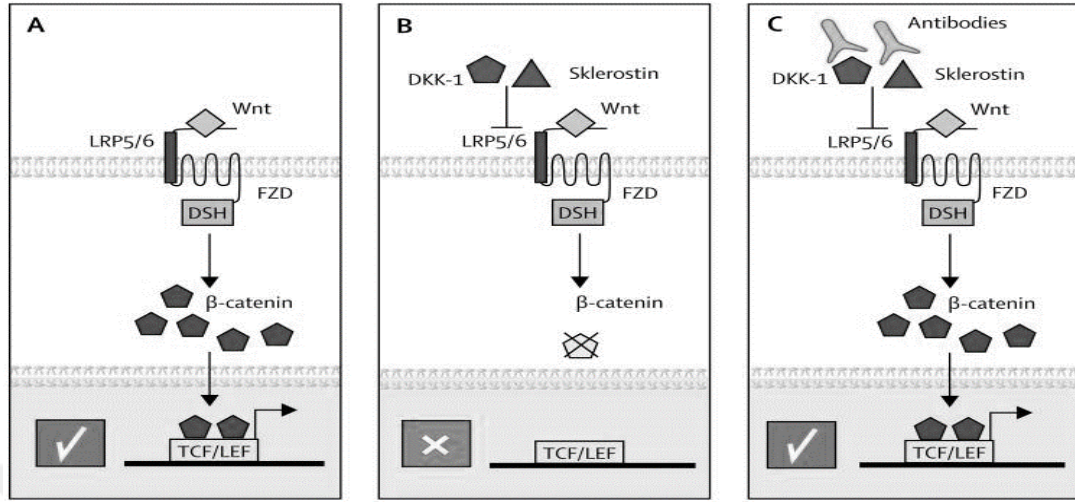


Şekil 0.1. Teraparadid ile abaloparatid ilaçlarının karşılaştırması (73)

Osteoporozlu 222 postmenopozal kadınlarda yapılan faz 2 çalışmasında abaloparatidin vertebra fraktürleri ya da vertebra KMD'si üzerine teriparatidten daha üstün olduğu gösterilmiştir (73). Osteoporoz tanısı olan 2463 kadın hastanın katıldığı faz 3 çalışmada abaloparatidin major osteoporotik fraktür insidansını azaltmada daha üstün olduğu bulunmuştur (74).

Wnt sinyal yollarının sklerostinin ve monoklonal antikolarla inhibisyonu sayesinde kemiğin sağlamlığının ve fraktüre karşı direncinin arttığı görülmüştür (Şekil 2.3). Postmenopozlu kadın hastaların katıldığı faz 2 çalışmada romosumuzab ile lomber

vertebra ve kalça KMD'sinde artış olduğu görülmüş ve tek ciddi yan etkisinin enjeksiyon yerindeki hassasiyet olduğu bildirilmiştir (75).



Şekil 0.2. Sklerostinin analogları ve Wnt sinyal yolağı (75)

Osteoklast hücreleri $\alpha_v\beta_3$ integrin proteinleri sayesinde kemiğe tutunarak kemik arasında sızdırmaz bir bölge oluşturmaktadır. Bu bölgenin içerisine proton pompaları ile H^+ ve Cl^- iyonları salgılatılarak osteoklast hücrelerinin lizozomal aktiviteleri için asidik ortam oluşturulur. Asidik ortam oluşuktan sonra lizozomal proteaz olan Katepsin K salgılanarak yıkım başlatılır. Odanacatip ise Katepsin K inhibitörü olarak görev almaktadır. Saracatinip ise tirozin Src kinaz aktivitesini engelleyerek osteoklast hücrelerinin kemiğe tutunmalarını bozmaktadır (76).

2.5.8.3. Egzersiz

Osteoporozdan korunma yollarından diğeri ise hareketsiz kalmamak ve uygun egzersizi yapmaktan geçmektedir. Hareketsizliğin KMD'de negatif etkisinin olmasının yanında egzersiz yapmanın ise pozitif etkisi bilinmektedir. Yapılan egzersizin, denge ve hareket kabiliyetleri üzerindeki faydaları, düşme riskine sahip yaşlı hastalarda kas kütlesini artırarak bunun önüne geçtiği bilinmektedir. Egzersiz kalitesinin, koşma, merdiven çıkma ve yürüme gibi komplike olmasıyla osteoporotik kırıkların gelişmesinde koruyucu bir yöntem de olduğu görülmüştür. Hastalara yapılması tavsiye edilen en basit yaşam tarzı değişikliği olan egzersiz, hem maliyeti en düşük hem de kas ve kemik mineral yoğunluğunu artırabilen bir yöntemdir (67).

2.5.9. Farkındalık

2.5.9.1. Tanım

Farketmek, çevremizdeki bir şeyin dikkatimizi çekmek iken; farkındalık dikkatimizi çeken objeler ya da nesneleri bilişsel algılamamıza denilmektedir. Pedagojik bir terim olan farkındalık kişiye kazandırılması zorunlu bir eylemdir. Farkındalık eylemini ise duyuşsal ve bilişsel durumların bir araya gelmesiyle oluşmaktadır. Bilişsel farkındalıkta öğrenme metodları ön plandayken; duyuşsal farkındalıkta ise öğrenilen bilgiler doğrusunda dikkat etme, yaşam tarzını değiştirme, davranış şekillendirme gibi süreçler gelişmektedir (77).

2.5.9.2. Farkındalığı Artıran Yöntemler

Hastalıklar; nadir görülen veya sık görülen hastalıklar gibi çok çeşitli olmakla birlikte, hastalıklar hakkında detaylı bilgi, gelişim süreci, gelişmemesi için alınacak önlemler, gelişmesi durumunda izlenilecek tedavi protokolleri, yaşam tarzı değişiklikleri gibi bilgiler birçok yoldan temin edilmektedir. Bunlar;

- Elektronik medya (Televizyon, radyo v.b.)
- Yazılı medya (Dergi, makale, gazete v.b.)
- Sağlık çalışanları (Doktor, hemşire, palyatif bakım uzmanları v.b.)
- Aile fertleri veya akrabalar
- İnternet, sosyal medya,
- Eğitim düzeyi yüksek yakın çevre,
- Hastalıkla ilgili genetik araştırmalar, gen tayini,
- Mevcut hastalıktan muzdarip hastaların kendileri sayılabilmektedir (78).

2.5.9.3. Osteoporoz Farkındalığı

Osteoporoz farkındalığı düşük olmakla birlikte, prevalansında önemli ölçüde yükseklik olması ve ciddi derecede mortalite ve morbidite ile sonuçlanmasına rağmen zamanında tanı ve etkili tedavisi halen yapılmamaktadır (79). Bu tanı ve tedavinin gecikmesinde hasta, doktor ve bulunduğu bölgenin sağlık hizmetleri etken olarak gösterilmektedir (80).

Hasta kaynaklı sebepler içerisinde gösterilen en önemli sebep osteoporoz farkındalığının olmamasıdır (81). Kalsiyumdan zengin diyetle beslenmek, egzersiz yapmak gibi osteoprotektif yaşam tarzının az kullanılmasıyla alakalı olabileceği gösterilmiştir (82). Sosyokültürel seviyedeki düşüklükten dolayı, yeterli sayıda okur yazar olmaması nedeniyle osteoporoz hastalığı hakkında yeterli bilgi birikimine sahip olmayanlarda da farkındalığın düşük olduğu belirtilmiştir (83).

Hastaların yaşadığı yere göre osteoporoz farkındalığının değişik oranlarda olduğu gösterilmiştir. Çin de yaşayan hastalarda farkındalık orta düzeylerdeyken, Pakistanda yaşayan hastalarda ise çok düşük düzeylerde (% 8) farkındalık olduğu tespit edilmiştir (78, 84). Eğitim düzeyine göre yapılan bir çalışmada 56 kadın hemşirede %94,6 oranlarında farkındalık tespit edilmiştir (85).

Sağlık çalışanı bilgisinin ve eğitim düzeylerinin osteoporoz farkındalığı ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sağlık hizmetlerinde görevli kişilerin eğitimi ile hem farkındalığın arttığı hem de osteoporotik hastaların bakım hizmetlerinde iyileşmeler olduğu gösterilmiştir (80).

Doktorların osteoporoz farkındalığı üzerinde pek çok araştırma yapılmıştır. Suudi Arabistanlı hekimlerin osteoporoz farkındalık düzeyleri, çalışmaya dahil edilen hekimlerin % 90'ında anlamlı düzeylerde bulunduğu tespit edilmiştir (86). Koreli hekimler üzerinde yapılan başka çalışmada ise farkındalığı olan hekimleri çalışmaya katılan hekimlerin % 88'ini oluşturmaktadır (87). Saeedi ve arkadaşlarının yaptığı ve tamamını birinci basamak sağlık hizmeti veren hekimlerle oluşturulan çalışmasında, % 36,5 ile % 92.2 oranlarda değişen farkındalık raporlamışlardır (88). Benzer çalışma Chenot R. ve arkadaşları tarafından Alman birinci basamak hekimleri üzerinde yapılmıştır ve osteoporoz farkındalıklarının iyi seviyelerde olduğu gösterilmiştir (89). Hekimler arasında osteoporoz farkındalığının % 90 oranlara yakın seviyelerde ve iyi düzeylerde olduğunu gösteren çalışmaların yanında, Al-musa ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada farkındalık düzeyinin % 67 oranlarında olduğunu göstermiştir (90). İsraili hekimler üzerinde yapılan çalışmalarda ise hekimlerin % 51 kadarında osteoporozun tedavi öncesi yapılması gereken terapötik müdahalenin farkında olduğu gösterilmiştir (91). Birinci basamakta görev yapan pratisyen hekimler üzerinde yapılan çalışmada, osteoporoz farkındalığının ve tedavisi açısından yeterli bilgi sahibi olmadığı gösterilmiştir (92).

Görev yapan sağlık çalışanın yaşı ve sağlık sektöründeki kazanılmış tecrübesi osteoporoz farkındalığı açısından farklı sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Genç yaşlarda olan pratisyen hekimlerin osteoporoz farkındalık ve güncel tedavi yöntemleri açısından daha fazla bilgi sahibi olduğu ve yaş ile farkındalığın arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (93). Yaşla osteoporoz farkındalık arasındaki negatif korelasyon başka çalışmalarla da desteklenilmiştir (94, 95). Bununla birlikte hekimlerin cinsiyeti ile ilgili yapılan çalışmalarda kadın hekimlerin osteoporoz farkındalığı daha fazla olduğu gösterilmiştir (89, 95).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Şubat-Nisan 2022 tarihleri arasında, etik kurul kararından sonra, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran, osteoporoz ile sonuçlanabilen TSH baskılayıcı tedavi uygulanan hastaların ve ilacı reçete eden hekimlerin osteoporoz yan etki farkındalığını tespit etmek üzere, çalışmamıza katılmayı kabul eden 101 hastada uygulandı. Çalışmamıza ekzojen tiroid hormonu kullanan ve TSH baskılanmış (TSH<0.5 mIU/L) hastalar dahil edildi. Çalışmamızdan 18 yaş altı ve hamile olan ya da şüphesi bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların osteoporoz ile ilgili tetkik edilip edilmediği hastane otomasyon sistemi üzerinden öğrenildi. Beş yıldan uzun süre boyunca TSH baskılanmış hastalarda DEXA çekildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastaların detaylı anamnezleri alınarak, fizik muayeneleri yapıldı. Anket üzerinden yürütülen çalışmamızda tüm hastalara aynı sorular soruldu ve cevapları dökümanite edildi. Anktette sorulan sorular;

- Yaş,
- Cinsiyet,
- Vücut ağırlığı,
- Boy,
- Sigara kullanım öyküsü,
- Alkol kullanım öyküsü,
- Levotiron kullanım süresi ve dozu,
- Özgeçmişinde fraktür öyküsü,
- Menopoz durumu,
- Soygeçmişinde kalça fraktür öyküsü (Anne veya babada),
- Kullanılan ilave ilaçlar ve dozları,
- Osteoporoz açısından değerlendirilme,
- Levotiron kullanımı boyunca Osteoporoz açısından hekim tarafından bilgilendirilme,
- Osteoporoz için alınan tedavi,
- DEXA görüntülemesinin yapılıp yapılmadığı idi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Analizler IBM SPSS 2.0 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk-W testi ve Kolmogorov Simirnov testi ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumlarda Independent Samples t testi, sağlanmadığı durumlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda beklenen değer (>5) ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer (3-5) arasında ise Ki-kare yates testi ve (<3) ise Fisher's Exact testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'den daha büyük kıyaslamalarda ise beklenen değer (>5) olduğu durumlarda Pearson Ki-kare testi ve beklenen değer (<5) olduğu durumlarda ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

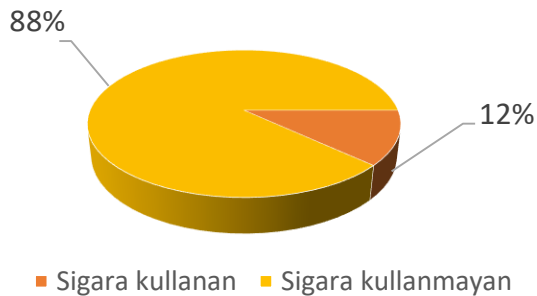
Çalışmamız Şubat-Nisan 2022 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran 101 hastada uygulandı. Çalışmaya katılan hastaların % 82.2'si kadın (83 hasta), % 17.8'i ise erkek (18 hasta) idi (Şekil 4.2). Yaşa göre sıraladığımızda %51.5'i 50 yaşından büyüktü (Tablo 4.1.).

Tablo 0.1. Hastaların demografik özellikleri

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER		n (101)	%
Cinsiyet	Kadın	83	82,2 %
	Erkek	18	17,8 %
Yaş	< 50 Yaş	49	48,5 %
	≥ 50 Yaş	52	51,5 %
Sigara kullanım öyküsü	Evet	12	11,9 %
	Hayır	89	88,1 %
Menopoz durumu	Var	45	54,2 %
	Yok	38	45,8 %
Özgeçmişte fraktür öyküsü	Var	10	9,9 %
	Yok	91	90,1 %
Soygeçmişte fraktür öyküsü	Var	4	4 %
	Yok	97	96 %

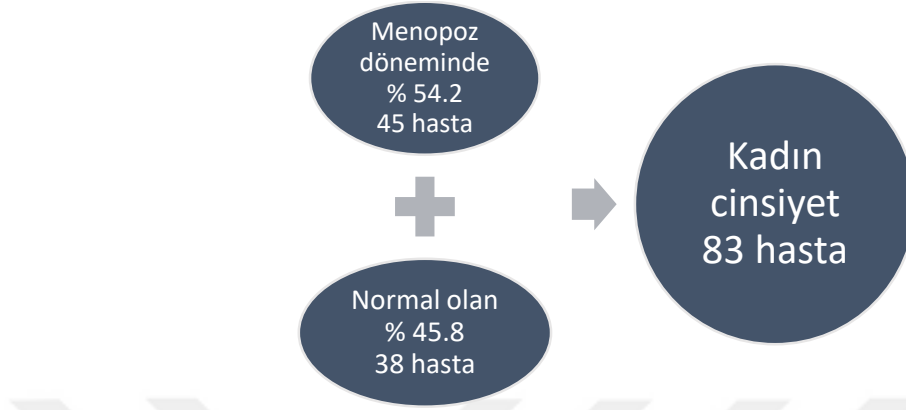
(n=sayı, %=yüzde)

Çalışmamıza katılan hastaların % 12'sinde sigara kullanım öyküsü varken; hiçbir hasta alkol kullanmamaktaydı (Şekil 4.1).



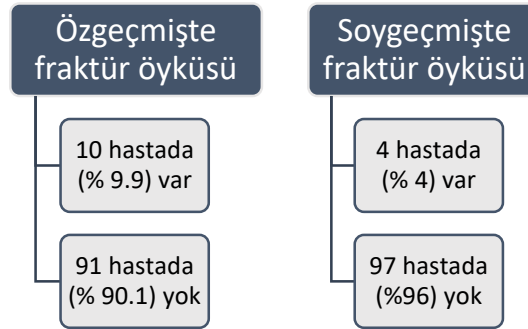
Şekil 0.1. Sigara kullanım öyküsü

Çoğunluğu kadınlardan oluşan çalışmamızda, hastaların menopoz durumları sorgulandı. Bu hastaların 45'inin (% 54.2) menopoz döneminde olduğu ve 38'inin (% 45.8) ise olmadığı öğrenildi (Şekil 4.2).



Şekil 0.2. Kadın hastaların normal ve menopoz dönemindeki hasta dağılımları

Hastaların özgeçmişinde ve soygeçmişinde fraktür öyküsü sorgulandı. Özgeçmişinde fraktür öyküsü bulunan hasta sayısı 10 (% 9.9) iken anne veya babasında fraktür öyküsü bulunan hasta sayısı 4 (% 4) idi (Şekil 4.3).



Şekil 0.3. Hastaların özgeçmiş ve soygeçmişinde fraktür öyküsü

Çalışmaya katılan hastaların tümünün TSH'sı baskılanmıştı (TSH < 0.5 mIU/L). Levotiroksin kullanımında 60 ay sınır belirlenerek iki grup oluşturdu. Elli hastanın (% 49.5) levotiroksin kullanımının 60 aydan kısa olduğu belirlendi. Geriye kalanların ise 60 aydan uzun olduğu bulundu (Tablo 4.2).

Tablo 0.2. Levotiroksin kullanım süresi ve osteoporoz farkındalığı

LEVOTİROKSİN ÖYKÜSÜ		n (101)	%
Levotiroksin kullanma süresi	< 60 Ay	50	% 49.5
	≥ 60 Ay	51	% 50.5
Sekonder osteoporoz farkındalığı	Var	11	% 10.9
	Yok	90	% 89.1

(n=sayı, %=yüzde)

Ekzojen tiroid hormonu başlanan hastalarda, ilacı reçete eden hekim tarafından, osteoporoz açısından, bilgilendirilip bilgilendirilmediği sorgulandı. Sekonder osteoporoza neden olabilecek etkenler arasında gösterilen bu ilacın, çalışmaya katılan hastalardan sadece % 10.9’unda (11 hasta) sekonder osteoporoz oluşturabileceğine dair farkındalığı vardı (Tablo 4.2).

Çalışmaya katılan hastaların sadece 19’u (%18.8) çalışmamızdan önce osteoporoz açısından değerlendirilmiştir. Bunun yanında 56 hastaya DEXA görüntülemesi istenmedi ve bu hastalar içerisinde ekzojen tiroid hormon kullanım süresi 60 ayın altında bulunan 50 hasta bulunmaktaydı. DEXA görüntülemesi istenen 42 hastanın (% 41.5) tamamında ≥ 60 ay levotiron kullanım öyküsü bulunmaktaydı. Üç hasta ise DEXA çekilmesini kabul etmedi. Çalışmaya katılan hastaların 12’sine (%11.9) daha önceden DEXA görüntülemesi yapıldığı fakat 89’una (% 88.1) yapılmadığı belirlendi Tablo 4.3).

Tablo 0.3. Hastaların osteoporoz açısından ileri tetkik ve araştırılması

İLERİ TETKİK ve ARAŞTIRMA		n	%
Osteoporoz açısından önceden değerlendirilme (n=101)	Yapıldı	19	% 18.8
	Yapılmadı	82	% 81.2
Muayene sonrası DEXA istenilen (n=101)*	İstendi	42	% 41.5
	İstenmedi	56	% 55.4
	Kabul etmeyen	3	% 3.1
Önceden DEXA yapılan (n=101)	Yapıldı	12	% 11.9
	Yapılmadı	89	% 88.1

(n=sayı, %=yüzde, *DEXA istenen fakat kendi rızası ile çekilmek istemeyen üç hasta hariç tutulmuştur)

DSÖ’nün osteoporoz tanısı için belirlediği T-skor değerlerine göre lomber vertebra, femur boyun ve femur kemiğinin tamamının DEXA görüntülemesi sonrasında,

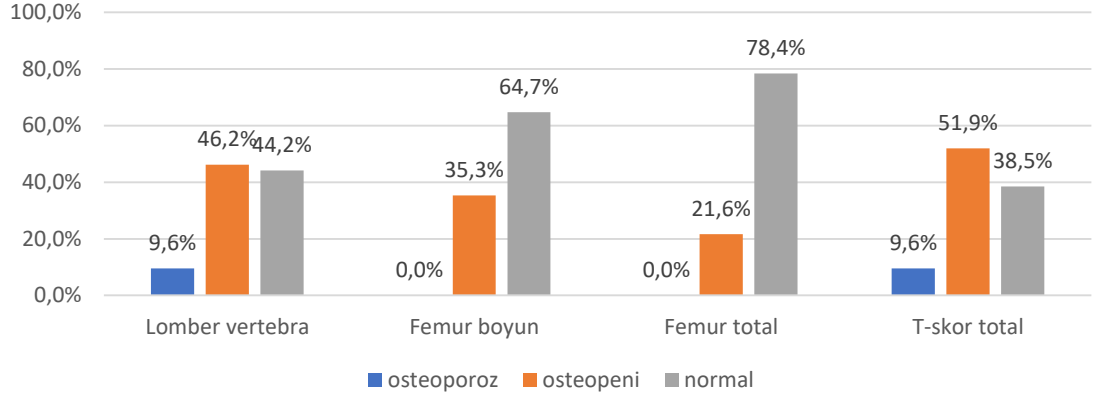
çalışmaya katılan hastalar osteoporoz, osteopeni ve normal olarak gruplara ayrıldı. Buna göre bölgesel olarak DEXA görüntülemesi sonrasında lomber vertebranın T-skor değerlendirmesinde 5 hastada (% 9.6) osteoporoz tanısı konulurken; femur boyun ve femur kemiğinin tamamının değerlendirilmesinde osteoporoz tanısı konulan hasta olmamakla birlikte % 60'ından fazlası normal olarak değerlendirildi (Tablo 4.4). Levotiron kullanım süresi 60 aydan uzun olan, kullandığı ilaç nedeniyle daha önceki muayenelerde osteoporoz riski hakkında bilgilendirilmeyen, soygeçmişinde kırık öyküsü bulunmayan ve 19 yaşında olan erkek hastadan DEXA görüntülemesi istendi. Hasta 20 yaşından küçük olduğundan femur boyun ve femur total T-skor ile Z-skorları değerlendirmeye alınmadı (Tablo 4.4, Tablo 4.5).

Tablo 0.4. Hastaların T-skor değerlerine göre sınıflaması

T-skor DEĞERLENDİRMESİ		n	%
Lomber vertebra (n=52)	Osteoporoz	5	9,6%
	Osteopeni	24	46,2%
	Normal	23	44,2%
Femur boyun (n=51)*	Osteoporoz	0	0
	Osteopeni	18	35,3%
	Normal	33	64,7%
Femur total (n=51)*	Osteoporoz	0	0
	Osteopeni	11	21,6%
	Normal	40	78,4%
T skor toplam (n=52)	Osteoporoz	5	9,6%
	Osteopeni	27	51,9%
	Normal	20	38,5%

(n=sayı, %=yüzde, *19 yaşındaki hasta değerlendirmeye alınmadı)

Ölçülen bölgeler içerisinde en küçük değerlerin esas alınarak oluşturulduğu T-skorun genel değerlendirilmesinde, çalışmaya katılan hastaların % 60'ından fazlası osteoporoz ve osteopeni tanısı aldı (Şekil 4.4).



Şekil 0.4. Hastaları T-skorlarına göre değerlendirilmesi

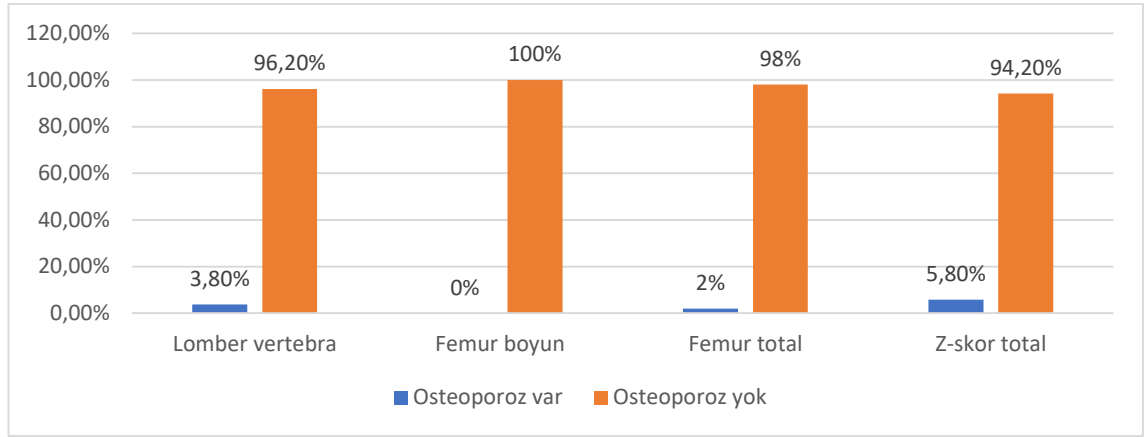
Hastaların DEXA görüntülemesi sonrasında lomber vertebra, femur boyun ve femur kemiğinin tamamında Z-skor derecelendirme yöntemiyle Tablo 4.5’de gösterildiği gibi osteoporoz mevcut ya da değil olarak gruplara ayrıldı. Buna göre lomber vertebra’nın Z-skorlamasında 2 hastada (% 3.8), femur kemiğinin tamamının incelendiği grupta ise bir hastada (%2) osteoporoz mevcut olduğu görüldü.

Tablo 0.5. Hastaların Z-skor değerlerine göre sınıflaması

Z-skor DEĞERLENDİRMESİ		n	%
Lomber vertebra (n=52)	Osteoporoz Var	2	3,8%
	Osteoporoz Yok	50	96,2%
Femur boyun (n=51)*	Osteoporoz Var	0	0
	Osteoporoz Yok	51	100%
Femur total (n=51)*	Osteoporoz Var	1	2%
	Osteoporoz Yok	50	98%
Z skor total (n=52)	Osteoporoz Var	3	5,8%
	Osteoporoz Yok	49	94,2%

(n=sayı, %=yüzde, *19 yaşındaki hasta değerlendirmeye alınmadı)

Bunun yanında Z-skorun geneline bakıldığında hastaların %95’e yakınında diğer bölgesel görüntülemenin yapıldığı yerler gibi osteoporoz görülmedi (Şekil 4.5).



Şekil 0.5. Hastaları Z-skorlarına göre değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan hastaların yaşları 50 ± 12 idi. En küçük hasta yaşı 19; en büyük hasta yaşı 76 idi. Elli yaşından büyük hastaların yaşları ise 59 ± 7 idi. Levotiron kullanım süreleri ise 2 ay ile 264 ay arasında değişmekteydi. Serum TSH değeri 0.5’den küçük olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Anamneze ve laboratuvar değerlerine ait diğer bilgiler Tablo 4.6’da gösterildi.

Tablo 0.6. Hastaların anamnez, laboratuvar ve DEXA ölçüm bilgileri

		Ort±SS	Median (Min-Max)
ANAMNEZ	Yaş	50±12	51(19-76)
	Kilo (kg)	73.8±14.7	74 (45-110)
	Boy (cm)	161±9	160 (140-187)
	Levotiron dozu (µgr)	131±34	125 (75-225)
	Levotiron süresi (Ay)	67±53	60 (2-264)
LABARATUVAR	T ₄ (ng/dl)	1.61±0.37	1,6 (0.75-2.6)
	TSH (mIU/L)	0.19±0.16	0,15 (0.003-0.49)
	D vit (IU)	21.63±17.56	17 (1.6-97)
	PTH (pg/ml)	42.45±33.78	37,6 (1.93-308)
	Mg (mg/dl)	2.51±4.45	1,93 (1.12-43)
	Htc	41.05±4.27	41 (27-54)
	Kreatin (mg/dl)	0.73±0.29	0,69 (0.4-2.2)
	Ca (mg/dl)	9.12±0.69	9,2 (5.6-11)
	P (mg/dl)	3.4±0.79	3,3 (0.6-7.5)
	ALP (U/L)	82±27	81 (44-251)

Tablo 4.6. (devamı)

DEXA	T-skör	Lomber vertebra	-0.81±1.59	-1,1 [(-3.3) -(4.1)]
		Femur boynu	-0.39±1.22	-0,6 [(-2.1) -(3.1)]
		Femur total	-0.11±1.10	-0,1 [(-2.3) -(2.9)]
	Z-skör	Lomber vertebra	0.13±1.54	-0,1 [(-2.3) -(5.1)]
		Femur boynu	0.47±1.24	0,2 [(-1.7) -(4)]
		Femur total	0.48±1.17	0,4 [(-2.1) -(3.6)]

(Değerler ortalama±standart sapma, medyan, minimum ve maksimum şeklinde verilmiştir.)

Hastalar sekonder osteoporoz farkındalığı açısından da araştırıldı. Bu parametre nedeniyle değerlendirilen hastaların anamnez, laboratuvar ve DEXA ölçüm sonuçları Tablo 4.7’de gösterildi. Elde edilen veriler neticesinde tüm parametrelerde farkındalık açısından istatistiksel anlamda fark bulunamadı (Tüm parametrelerde $p>0.05$).

Tablo 0.7. Hastaların sekonder osteoporoz farkındalığı açısından karşılaştırılması

		Sekonder osteoporoz farkındalığı				
		Var		Yok		
		Ort ± SS	Median (Min-Max)	Ort ± SS	Median (Min-Max)	p
ANAMNEZ	Yaş	49,72 ± 11	51 (26-64)	50,26 ± 12	50,5 (19-76)	0,886
	Kilo (kg)	68,63 ± 17.1	68 (47-98)	74,42 ± 14.4	74,5 (45-110)	0,219
	Boy (cm)	158,63 ± 5	158 (152-167)	160,84 ± 9	160 (140-187)	0,432
	Levotiron Dozu (µgr)	126,81 ± 31	125 (100-200)	131,66 ± 35	125 (75-225)	0,614
	Levotiron Süresi (Ay)	85,72 ± 65	72 (7-264)	64,6 ± 51	48 (2-192)	0,234
LABARATUVAR	T ₄ (ng/dl)	1,65 ± 0.5	1,61 (0.8-2.6)	1,60 ± 0.3	1,6 (0.75-2.4)	0,836
	TSH (mIU/L)	0,23± 0.1	0,3 (0.005-0.49)	0,18 ± 0.1	0,15 (0.003-0.49)	0,451
	D vit (IU)	23,41 ± 20.6	18 (1.6-79)	21,42 ± 17.2	17 (4-97)	0,707
	PTH (pg/ml)	43,63 ± 27.1	41 (1.93-95)	42,30 ± 34.6	37,3 (2.6-308)	0,695
	Mg (mg/dl)	1,91 ± 0.1	1,9 (1.48-2.1)	2,588 ± 4.7	1,935 (1.12-43)	0,692
	Htc	40,45 ± 2.3	40(37-45)	41,13 ± 4.4	41 (27-54)	0,457
	Kreatin (mg/dl)	0,66 ± 0.09	0,7 (0.51-0.8)	0,74 ± 0.3	0,68 (0.4-2.2)	0,792
	Ca (mg/dl)	9,1 ± 0.4	8,9 (8.4-9.8)	9,124 ± 0.7	9,2 (5.6-11)	0,505
	P (mg/dl)	3,23 ± 0.7	3,4 (1.7-4.4)	3,41 ± 0.8	3,3 (0.6-7.5)	0,662
	ALP (UI)	80,18 ± 22	91 (45-104)	82,26 ± 28	81 (44-251)	0,695

Tablo 4.7. (devamı)

T-skör	Lomber vertebra	$(-1,15) \pm 0.8$	$-1,1(-2.2)-(0.1)$	$-0,76 \pm 1.6$	$-1,1 (-3.3)-(4.1)$	0,799
	Femur boynu	$(-0,42) \pm 0.7$	$-0,6 (-1.4)-(0.6)$	$-0,38 \pm 1.2$	$-0,55 (-2.1)-(3.1)$	0,641
	Femur total	$(-0,21) \pm 0.7$	$0,1 (-1.4)-(0.8)$	$-0,09 \pm 1.1$	$-0,1 (-2.3)-(2.9)$	0,816
Z-skör	Lomber vertebra	$(-0,4) \pm 0.8$	$0 (-1.8)-(0.6)$	$0,22 \pm 1.6$	$-0,1 (-2.3)-(5.1)$	0,437
	Femur boynu	$0,057 \pm 0.9$	$-0,1(-1.4)-(1.3)$	$0,54 \pm 1.2$	$0,25 (-1.7)-4$	0,395
	Femur total	$0,057 \pm 0.9$	$-0,4 (-1.4)-(1.2)$	$0,55 \pm 1.1$	$0,4 (-2.1)-3.6$	0,279

(Değerler ortalama±standart sapma, medyan, minimum ve maksimum şeklinde verilmiştir.)

Levotiroksin kullanım süresine göre hastaların sekonder osteoporoz farkındalığı incelendi. Kullanım süresi 60 aydan uzun olan hastaların verileri Tablo 4.8’de gösterildi. Levotiroksin kullanım süresi ≥ 60 ay olan ve sekonder osteoporoz riski açısından farkındalığı bulunan hastaların % 55.6’sının (5 hasta), çalışmamızdan önce osteoporoz hastalığı ile ilgili bilgilendirildiğini tespit etmemize rağmen; sekonder osteoporoz riski açısından farkındalığı bulunmayan hastaların büyük çoğunluğunun (% 83.3) daha önceden hastalık hakkında yeterli bilgi birikimine sahip olmadığı bulundu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.024$). Bunun dışında incelenen diğer bulgular istatistiksel anlamda bir fark oluşturmadı ($p > 0.05$). Çalışmaya katılan hastalardan 3’ü ise muayene sonrası DEXA görüntülemesini kabul etmedi.

Tablo 0.8. L-tiroksin kullanım süresi ile sekonder osteoporoz farkındalık arasındaki ilişki

L-tiroksin kullanım süresi ≥ 60 AY (n=51)		Sekonder Osteoporoz Farkındalığı				
		Var		Yok		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet (n=51)	Kadın	9	100,0%	36	85,8%	0.328
	Erkek	0	0,0%	6	14,2%	
Yaş (n=51)	<50 Yaş	4	44,4%	16	38,1%	1,000
	>50 Yaş	5	55,6%	26	61,9%	
Sigara kullanım öyküsü (n=51)	Evet	0	0,0%	5	11,9%	0.571
	Hayır	9	100,0%	37	88,1%	
Özgeçmişinde fraktür öyküsü (n=51)	Var	1	11,1%	5	11,9%	1,000
	Yok	8	88,9%	37	88,1%	
Menopoz durumu (n=45)	Evet	10	90,9%	18	52,9%	1,000
	Hayır	1	9,1%	16	47,1%	
Soygeçmişte fraktür öyküsü (n=51)	Var	0	0,0%	2	4,8%	1,000
	Yok	9	100,0%	40	95,2%	
Osteoporoz açısından önceden Değerlendirilme (n=51)	Yapıldı	5	55,6%	7	16,7%	0.024*
	Yapılmadı	4	44,4%	35	83,3%	
Önceden osteoporoz tedavisi (n=51)	Kullandı	2	22,2%	2	4,8%	0.139
	Kullanmadı	7	77,8%	40	95,2%	
Önceden DEXA yapılan (n=51)	Yapıldı	3	33,3%	3	7,1%	0.060
	Yapılmadı	6	66,7%	39	92,9%	
Muayene sonrası DEXA istenilen (n=48) ¹	İstendi	5	71,4%	37	90,2%	0.206
	İstenmedi	2	28,6%	4	9,8%	

Tablo 4.8. (devamı)

T-skor	Lomber vertebra (n=48)	Osteoporoz	0	0,0%	4	9,7%	0.914
		Osteopeni	4	57,1%	16	39,0%	
		Normal	3	42,9%	21	51,3 %	
	Femur boyun (n=47) ²	Osteoporoz	0	0,0%	0	0,0%	1,000
		Osteopeni	2	28,6%	13	32,5%	
		Normal	5	71,4%	27	67,5%	
	Femur total (n=47) ²	Osteoporoz	0	0,0%	0	0,0%	1,000
		Osteopeni	1	14,3%	8	20,0%	
		Normal	6	85,7%	32	80,0%	
	T-skor toplam (n=48)	Osteoporoz	0	0,0%	4	9,7%	0.805
		Osteopeni	5	71,4%	18	43,9%	
		Normal	2	28,6%	19	46,4%	
Z-skor	Lomber vertebra (n=48)	Osteoporoz var	0	0,0%	2	4,8%	1,000
		Osteoporoz yok	7	100,0%	39	95,2%	
	Femur boyun (n=47) ²	Osteoporoz var	0	0 %	0	0,0%	-
		Osteoporoz yok	7	100,0%	40	100,0%	
	Femur total (n=47) ²	Osteoporoz var	0	0,0%	1	2,5%	1,000
		Osteoporoz yok	7	100,0%	39	97,5%	
	Z-skor toplam (n=48)	Osteoporoz var	0	0,0%	3	7,3%	1,000
		Osteoporoz yok	7	100,0%	38	92,7%	

(n = sayı, % = yüzde. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$, ¹ DEXA istenilen hastalardan 3'ü kabul etmedi, ²19 yaşındaki hasta değerlendirmeye alınmadı)

Levotiroksin kullanım süresi 60 aydan uzun olan hastalarda yapılan çalışmamızda, hastaların Z-skor analizlerinde femur boyun bölgesinde osteoporoz saptanan hasta bulunamadığı için istatistiksel olarak değerlendirilemedi (Tablo 4.8).

Tüm hasta gruplarında osteoporoz farkındalığı Tablo 4.9'da gösterildi. Elde ettiğimiz verilere göre sekonder osteoporoz farkındalığı olan hastaların % 81.8'i (9 hasta) ekzojen tiroid hormon kullanım süresinin bir etken olabileceğinin farkındaydı. Beş yıldan kısa süre boyunca ilaç kullananlar arasında ise çoğunluğunda (% 53.3, 48 hasta) osteoporoz farkındalığı yoktu. Bu veriler neticesinde ekzojen tiroid ilaç kullanım süresinin uzunluğu ile sekonder osteoporoz farkındalığı arasında korelasyon olduğu görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.02$).

Tüm hasta grupları içerisinde sekonder osteoporoz farkındalığı olan hastaların % 54.5'inin (6 hasta) daha önceden osteoporoz açısından değerlendirilmediği bulundu. Bunun yanında çalışmamızda osteoporoz farkındalığı bulunmayan hastalardan 14'ü (% 15.6) daha önceden osteoporoz hastalığı hakkında bilgilendirilmesine rağmen yine de farkındalık oranlarının düşük olduğu bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.031$). Tüm hasta gruplarında osteoporoz farkındalığı nedeniyle değerlendirilen diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Çalışmamıza katılanlardan 42'sine muayene sonrası DEXA görüntülenmesi istendi. Bunun yanında son

bir yıl içerisinde önceden DEXA görüntülemesi olan 10 hastanın DEXA sonuçları değerlendirilerek tekrardan DEXA görüntülemesi yapılmadı. Ayrıca hastalardan 3'ü ise muayene sonrası DEXA görüntülemesini kabul etmedi. Femur boynunun DEXA ile ölçülen Z-skorlarında osteoporoz olan hasta tespit edilemediği için istatistiksel olarak değerlendirilemedi (Tablo 4.9).

Tablo 0.9. Tüm hasta gruplarında osteoporoz farkındalığı karşılaştırılması

Tüm hasta gruplarında (n=101)			Sekonder Osteoporoz Farkındalığı				
			Var		Yok		P
			n	%	n	%	
Cinsiyet (n=101)	Kadın	11	100,0%	72	80,0%	0.119	
	Erkek	0	0,0%	18	20,0%		
Yaş (n=101)	<50 Yaş	5	45,5%	44	48,9%	0.830	
	≥50 Yaş	6	54,5%	46	51,1%		
Sigara kullanım öyküsü (n=101)	Evet	1	9,1%	11	12,2%	1,000	
	Hayır	10	90,9%	79	87,8%		
Levotiron kullanım süresi (n=101)	<60 ay	2	18,2%	48	53,3%	0.028*	
	≥60 ay	9	81,8%	42	46,7%		
Özgeçmişinde fraktür öyküsü (n=101)	Var	2	18,2%	8	8,9%	0.298	
	Yok	9	81,8%	82	91,1%		
Menopoz durumu (n=83)	Evet	5	45,5%	40	55,6%	0.594	
	Hayır	6	54,5%	32	44,4%		
Soygeçmişte fraktür öyküsü (n=101)	Var	0	0,0%	4	4,4%	1,000	
	Yok	11	100,0%	86	95,6%		
Osteoporoz açısından önceden değerlendirilme (n=101)	Yapıldı	5	45,5%	14	15,6%	0.031*	
	Yapılmadı	6	54,5%	76	84,4%		
Önceden osteoporoz tedavisi (n=101)	Kullandı	2	18,2%	5	5,6%	0.167	
	Kullanmadı	9	81,8%	85	94,4%		
Önceden DEXA yapılan (n=101)	Yapıldı	3	27,3%	9	10,0%	0.122	
	Yapılmadı	8	72,7%	81	90,0%		
Muayene sonrası DEXA (n=98) ¹	İstendi	5	55,6%	37	41,6%	0.650	
	İstenmedi	4	44,4%	52	58,4%		
T-skor	Lomber vertebra (n=52)	Osteoporoz	0	0,0%	5	11,1%	0.720
		Osteopeni	4	57,1%	20	44,4%	
		Normal	3	42,9%	20	44,4%	
	Femur boyun (n=51) ²	Osteoporoz	0	0,0%	0	0 %	1,000
		Osteopeni	2	28,6%	16	36,4%	
		Normal	5	71,4%	28	63,6%	
	Femur total (n=51) ²	Osteoporoz	0	0,0%	0	0 %	1,000
		Osteopeni	1	14,3%	10	22,7%	
		Normal	6	85,7%	34	77,3%	
	T-skor toplam (n=52)	Osteoporoz	0	0,0%	5	11,1%	0.990
		Osteopeni	5	71,4%	22	48,9%	
		Normal	2	28,6%	18	40,0%	
Z-skor	Lomber vertebra (n=52)	Osteoporoz var	0	0,0%	2	4,4%	1,000
		Osteoporoz yok	7	100,0%	43	95,6%	
	Femur boyun (n=51) ²	Osteoporoz var	0	0 %	0	0 %	-
		Osteoporoz yok	7	100,0%	44	100,0%	
	Femur total (n=51) ²	Osteoporoz var	0	0,0%	1	2,3%	1,000
		Osteoporoz yok	7	100,0%	43	97,7%	
	Z-skor toplam (n=52)	Osteoporoz var	0	0,0%	3	6,7%	1,000
		Osteoporoz yok	7	100,0%	42	93,3%	

(n = sayı, % = yüzde. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p < 0.05, ¹DEXA istenilen hastalardan 3'ü kabul etmedi,

²19 yaşındaki hasta değerlendirmeye alınmadı)

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların muayene sonrası DEXA çekilmesi ile ilgili detaylı anamnez, labaratuvar değerleri ve DEXA ölçümlerine göre detayları Tablo 4.10’da gösterildi. Levotiroksin kullanımının sekonder osteoporoz nedenleri arasında yer alması nedeniyle, kullanım süresi uzun olan hastaların DEXA çekildiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,001$). Bunun dışında diğer anamnez bulguları, labaratuvar tahlilleri ve DEXA ölçüm skorlarına bakıldığında istatistiksel farklılıklar olsa da anlamlılık bulunmadı.

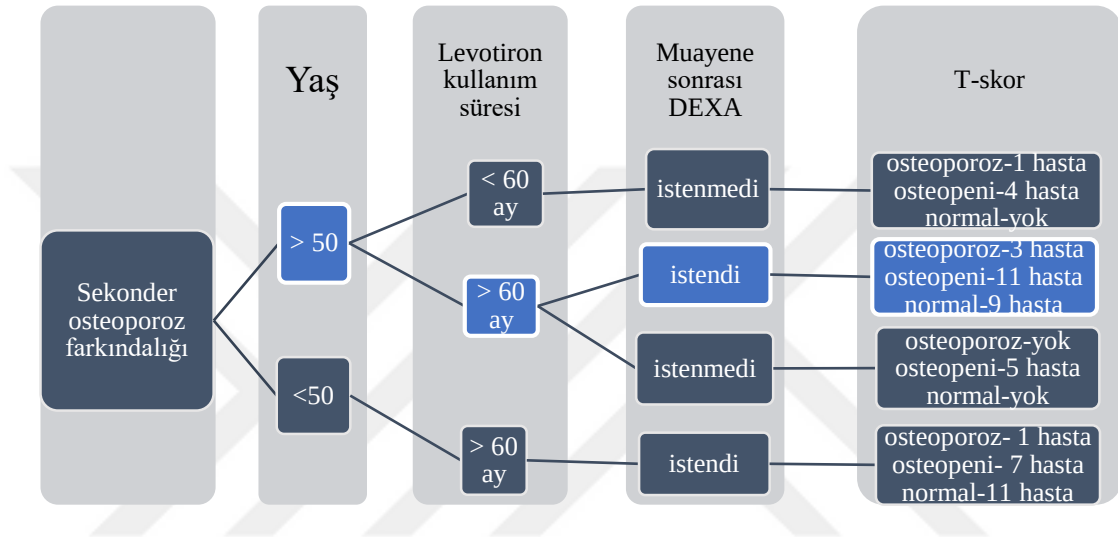
Tablo 0.10. Muayene sonrası DEXA istenen ve istenmeyen grupların karşılaştırılması

Muayene sonrası DEXA						
		İstendi		İstenmedi		P
		Ort $\pm$ SS	Median (Min-Max)	Ort $\pm$ SS	Median (Min-Max)	
ANAMNEZ	Yaş	49,09 $\pm$ 11	51,5(19-68)	50,6 $\pm$ 12	49(23-76)	0,519
	Kilo (kg)	74,4 $\pm$ 16.3	75,5(47-110)	73,52 $\pm$ 13.1	72,5(45-103)	0,763
	Boy (cm)	159,78 $\pm$ 9	160(145-182)	161,6 $\pm$ 9	160(140-187)	0,302
	Levotiron Dozu (μ gr)	131,5 $\pm$ 37	125(75-200)	132,5 $\pm$ 32	125(75-225)	0,645
	Levotiron Kullanım Süresi (Ay)	103,1 $\pm$ 44	84(60-264)	38,37 $\pm$ 41	33(2-192)	<0,001*
LABARATUVAR	T ₄ (ng/dl)	1,665 $\pm$ 0.3	1,6 (1.1-2.6)	1,56 $\pm$ 0.37	1,6 (0.75-2.4)	0,389
	TSH (mIU/L)	0,198 $\pm$ 0.1	0,15 (0.005-0.49)	0,18 $\pm$ 0.15	0,15 (0.003-0.49)	0,645
	D vit (IU)	22,7 $\pm$ 20.2	16,5 (4-97)	19,7 $\pm$ 13.8	17,5 (1.6-83)	0,653
	PTH (pg/ml)	45,5 $\pm$ 47.9	35,05 (2.6-308)	39,7 $\pm$ 16.2	37,8 (7-80)	0,571
	Mg (mg/dl)	2,88 $\pm$ 6.3	1,9 (1.12-43)	2,26 $\pm$ 2.43	1,9 (1.4-20.1)	0,456
	Htc	41,1 $\pm$ 4.4	40,45 (27-54)	41,0 $\pm$ 4.23	41,5 (32-52)	0,687
	Kreatin (mg/dl)	0,727 $\pm$ 0.3	0,65 (0.4-2.2)	0,74 $\pm$ 0.25	0,69 (0.5-2.2)	0,192
	Ca (mg/dl)	9,10 $\pm$ 0.8	9,1 (5.6-11)	9,12 $\pm$ 0.62	9,2 (7-10.2)	0,940
	P (mg/dl)	3,50 $\pm$ 0.9	3,43 (1.7-7.5)	3,29 $\pm$ 0.66	3,3 (0.6-5.06)	0,332
T-Skoru	ALP (U/L)	80 $\pm$ 35	78,5 (44-251)	83,8 $\pm$ 20	83,5 (46-153)	0,102
	Lomber Vertebra	-0,66 $\pm$ 1.6	-1(-3.3)- (4.1)	-1,4 $\pm$ 1.2	-1,65(-2.8)-(1.7)	0,117
	Femur Boynu	-0,25 $\pm$ 1.2	-0,5(-2.1)- (3.1)	-0,95 $\pm$ 0.86	-1,2(-2)-(0.3)	0,123
Z-Skoru	Femur Total	-0,00 $\pm$ 1.1	0(-2.3)-(2.9)	-0,53 $\pm$ 0.97	-0,55(-2)-(0.7)	0,235
	Lomber Vertebra	0,121 $\pm$ 1.5	-0,1(-2.3)-(5.1)	0,21 $\pm$ 1.4	-0,2(-1.3)-(3.6)	0,853
	Femur Boynu	0,51 $\pm$ 1.3	0,3(-1.7)-(4)	0,29 $\pm$ 0.83	-0,1(-0.4)-(2.3)	0,618
Z-Skoru	Femur Total	0,50 $\pm$ 1.2	0,4(-2.1)-(3.6)	0,4 $\pm$ 1.06	0,15(-1.1)-(2.5)	0,748

(Değerler ortalama $\pm$ standart sapma, medyan, minimum ve maksimum şeklinde verilmiştir *istatistiksel anlamlılık için $p<0.05$)

Çalışmaya katılan hastaların yaşa, levotiron kullanım süresine, muayene sonrası DEXA çekimlerine ve T-skor/Z-skor derecelendirmesine göre sayısal veriler Şekil 4.6 ve Şekil 4.7’de gösterildi. Sekonder osteoporoz farkındalığı açısından istatistiksel veriler ise Tablo 4.11 ve Tablo 4.12’de gösterildi.

T skor derecelendirmesi neticesinde yapılan analizde 50 yaşından büyük, ekzojen tiroid hormon kullanım süresi 60 ayı aşan, muayene sonrası DEXA ölçümleri yapılan 23 hastanın 3’ü osteoporoz ve 11’i osteopeni olduğu görüldü (Şekil 4.6).



Şekil 0.6. Sekonder osteoporoz farkındalığı için T-skoruna göre sayısal veriler

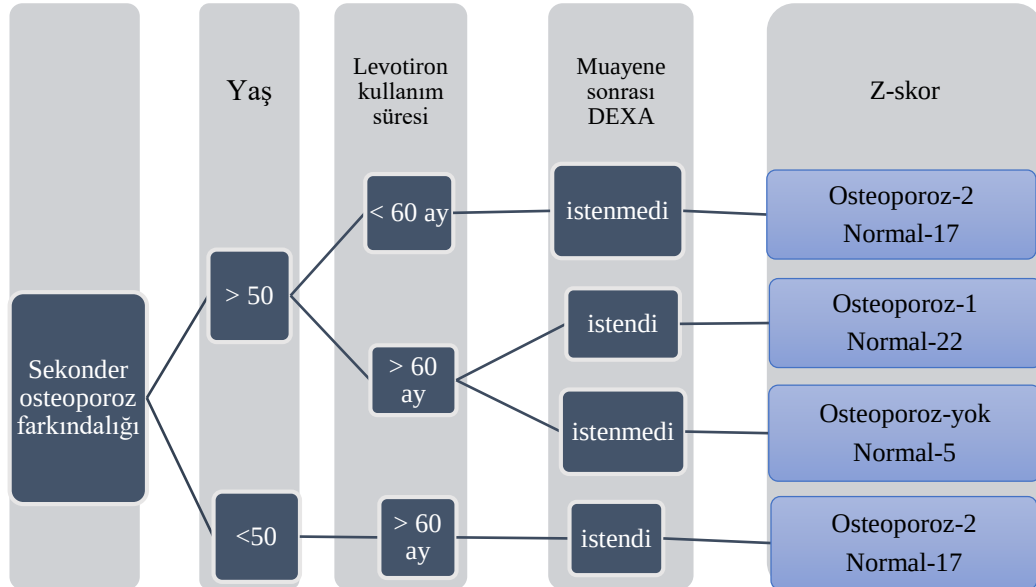
Elli yaşından büyük, levotiron kullanım süresi 60 aydan uzun, muayene sonrası DEXA istenen ve T-skor derecelendirmesine göre osteoporotik hastaların % 13.6’sında (3 hasta), osteopenik hastaların % 45.5’inde (10 hasta) ve normal olan hastaların % 40.9’unda (9 hasta) sekonder osteoporoz açısından farkındalıklarının bulunmadığı görüldü (Tablo 4.11).

Tablo 0.11 Sekonder osteoporoz açısından hastaların T-skora göre dağılımları

YAŞ	LEVOTİRON KULLANIM SÜRESİ	MUAYENE SONRASI DEXA İSTENEN	T-skor (Total)	SEKONDER OSTEOPOROZ FARKINDALIĞI			
				Var		Yok	
				n	%	n	%
< 50 yaş	> 60 ay	Evet	Osteoporoz	0	0,0%	1	6,7%
			Osteopeni	2	50,0%	5	33,3%
			Normal	2	50,0%	9	60,0%
> 50 yaş	< 60 ay	Hayır	Osteoporoz	0	0,0%	1	20,0%
			Osteopeni	0	0,0%	4	80,0%
	> 60 ay	Evet	Osteoporoz	0	0,0%	3	13,6%
			Osteopeni	1	100,0%	10	45,5%
			Normal	0	0,0%	9	40,9%
		Hayır	Osteopeni	2	100,0%	3	100,0%

(n= sayı, %=yüzde)

Hastaların yaşı, ekzojen tiroid hormonu kullanım süresine, muayene sonrası DEXA yapılmasına ve z-skor derecelendirmesi sonrası 66 hastadan sadece beş hastada osteoporozun olduğu, diğerlerinin ise normal sınırlar içerisinde olduğu bulundu (Şekil 4.7).

**Şekil 0.7.** Sekonder osteoporoz farkındalığı için Z-skoruna göre sayısal veriler

Elli yaşından küçük, levotiroksin kullanım süresi 60 aydan uzun, muayene sonrası DEXA yapılan ve Z-skor derecelendirmesi sonucu 19 hastanın %86.7'sinde (13 hasta) osteoporozun olmadığı ve % 13.3'ünde (2 hasta) osteoporozun olduğu fakat bu hastaların 15'inde de ilaç kullanım süresinin uzunluğuna bağlı osteoporoz farkındalığının olmadığı görüldü. Osteoporozun olmadığı ve ilaca bağlı osteoporoz farkındalığı olan hasta sayısı ise dörttü (Tablo 4.12).

Tablo 0.12. Sekonder osteoporoz açısından hastaların Z-skora göre dağılımları

YAŞ	LEVOTİRON KULLANIM SÜRESİ	MUAYENE SONRASI DEXA İSTENEN	Z-skor (Total) (Osteoporoz)	Sekonder osteoporoz farkındalığı			
				Var		Yok	
				n	%	n	%
< 50 yaş	> 60 ay	Evet	Var	0	0,0%	2	13,3%
			Yok	4	100,0%	13	86,7%
> 50 yaş	< 60 ay	Hayır	Yok	0	0,0%	5	100,0%
			Var	0	0,0%	1	4,5%
	> 60 ay	Evet	Yok	1	100,0%	21	95,5%
			Yok	2	100,0%	3	100,0%

(n=sayı, %=yüzde)

5. TARTIŞMA

Osteoporoz riskleri içerisinde yaş ve cinsiyet önemli faktörlerdendir. Erkek ve kadın cinsiyetin birlikte değerlendirildiği ve 145 hastanın katıldığı prospektif bir çalışmada, katılımcılardan erkek cinsiyette olanların kadın cinsiyete göre osteoporoz farkındalığı daha az ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (96).

Margaret ve arkadaşları 190 kadın ve 187 erkek hastada yaptığı çalışmada, osteoporoz farkındalığının her iki cinsiyette de düşük olduğunu, fakat erkek cinsiyette daha fazla düşük olduğunu göstermiştir (97).

Johnson ve arkadaşlarının osteoporoz farkındalık üzerine yaptıkları çalışmada, hastaları kadın/erkek ve 18-25 yaş, 25-50 yaş ve 50 yaşından büyük olmak üzere gruplara ayırmışlardır. Çalışma sonucu elde edilen verilere göre osteoporoz ciddiyeti üzerine tüm hasta gruplarında benzer sonuçlar elde etmiş ve istatistiksel fark bulunamamıştır (98). Bizim çalışmamızda ise 50 yaş üstü ve altı olarak gruplara ayırdığımızda, 49 hasta (% 48.5) 50 yaşından küçük ve 52 hasta (% 51.5) 50 yaşında veya büyüktü.

Kutsal ve arkadaşlarının osteoporotik hastaların farkındalığını değerlendirdiği çalışmada, osteoporoz farkındalığının yaşla ilişkisinin ters orantılı olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu göstermiştir ($p=0.025$) (99).

Türkiye'nin Kırıkkale ilinde postmenopazal kadınlarda yapılan ve 263 hastanın katıldığı çalışmada, hastalar 45 yaşa göre iki gruba ayrılmıştır. Bu gruplar içerisinde hastaların osteoporoz farkındalık düzeylerinin birbirine yakın seviyelerde olduğunu bulmuştur (100).

Osteoporoz farkındalığı açısından literatürde yapılan çalışmalar bölgesel ve etnik özelliklere göre farklılıklar göstermekle birlikte, bizim çalışmamıza katılanların 83'ü (% 82.2) kadın ve 18'i (% 17.8) erkek idi. Hastalardan 72 kadın (% 80) ve 18 erkek hastada (% 20) osteoporoz açısından farkındalık olmadığı belirlendi. Kadın hastaların 11'inde osteoporoz hastalığının ciddiyeti biliniyorken, erkeklerden hiçbir hastada farkındalık bulunamadı.

Yaşa göre gruplandırdığımız bütün hastalarda 50 yaşından büyük veya eşit 5 hastanın (% 55.6) ve 50 yaşından küçük 4 hastanın (% 44.4) osteoporoz hakkında bilgisi

vardı. Sosyodemografik veriler içerisinde yaş ve cinsiyet faktörü açısından osteoporoz farkındalığı yönünde istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Kutsal ve arkadaşlarının sigara ile osteoporoz arasındaki ilişkiye bağlı hastalarında farkındalığını değerlendirdiği çalışmada sigara kullanım öyküsünün osteoporoz riski arasında pozitif korelasyonun olduğunu ve çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinde osteoporoz farkındalık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermiştir ($p < 0.05$) (99).

Hesieh ve arkadaşlarının, Çin uyruklu ve HIV hastalığı olan 263 hastanın dahil edildiği çalışmasında 98 hastanın sigara kullanım öyküsünün olduğunu ve hastalar arasında sigara kullanmanın özellikle de kadın cinsiyet ve sigara kullanım öyküsü birlikteliğinin, osteoporoz riskini artırabileceği bilgisine sahip olduklarını ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtmiştir ($p < 0.05$) (101).

Akyol ve arkadaşlarının premenopozal ve postmenopozal kadın hasta gruplarında yaptığı çalışmasında, hastalarının % 95'in üzerinde alkol kullanmadığı ve kullananlar arasında osteoporoz farkındalığı açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığını ortaya koymuştur (102).

Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde alkol tüketim öyküsü yoktu ve istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Sigara kullanımı ise tüm hastaların % 11.9'unda (12 hasta) mevcuttu. Sekonder osteoporoz farkındalığı bulunan hastaların sadece birinde (% 9.1) sigaraya bağlı osteoporoz gelişme riskinden haberdar olduğu öğrenildi. Osteoporoz farkındalığı olmayan hastaların ise yüzde 12.2'sinde (11 hasta) sigara kullanımının osteoporoz için bir risk faktörü olduğunun bilincinde değildi. Levotriksin kullanan ve sigara alışkanlığı bulunan 5 hasta (% 11.9) vardı. Hastaların tüm sosyodemografik verileri içerisinde sigara alışkanlığının olmasının tek başına ($p=1,00$) veya levotiroksin kullanan hastalarda sigara alışkanlığının birlikte olması ($p=0.57$) osteoporoz farkındalığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Altın ve arkadaşlarının, 147 gönüllü hastanın katıldığı erkek ve kadınlarda osteoporoz farkındalığını araştırdığı çalışmada, hastaların %83'ünün özgeçmişinde ve % 86.4'ünde soygeçmişinde fraktür öyküsü olmayıp; gönüllü hastalar üzerinden yürütülen bu çalışmada kırık öyküsü bakımından istatistiksel anlamlılık görülmemiştir (103).

Akyol ve arkadaşlarının kadın hastalar üzerinden osteoporoz farkındalığının araştırıldığı çalışmada, soygeçmişinde fraktür öyküsü postmenopozal kadın hasta grubundakilerin % 34'ünde ve premenopozal gruptakilerin % 24'ünde bulunmuştur. İki grubun birbiriyle kıyaslanması sonucu soygeçmiş öyküsü açısından postmenopozal hasta grubundakilerin istatistiksel olarak diğer gruba göre anlamlı olduğu çıkmıştır ($p < 0.05$). Bunun yanında özgeçmişleri açısından iki grup karşılaştırıldığında postmenopozal dönemdeki hastaların yakınlarında kırık görülme yüzdesi (% 20), premenopozal dönemekilere göre (% 13) yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$) (102).

Hsieh ve arkadaşlarının, Çin uyruklu hastalarda soygeçmişlerindeki kırıklardan dolayı osteoporoz farkındalığını değerlendirmiş ve hastaların %1.9'unda soygeçmişinde fraktür öyküsünün olduğunu bulmuştur. Soygeçmişinde fraktür öyküsü bulunan ile bulunmayan hasta gruplarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$) (101).

Bizim çalışmamızda ise özgeçmişinde fraktür öyküsü bulunan 10 hastanın 2'sinde (% 18.2) osteoporoz açısından farkındalık mevcutken; 8 hastada (% 8.9) osteoporoz hakkında farkındalık bulunamadı. Soygeçmişinde fraktür öyküsü bulunan 4 hastanın ise hiçbirinde farkındalık görülmedi. Literatürdeki çalışmalar soygeçmiş ve osteoporoz farkındalığı açısından çelişkili sonuçlar vermiş olsa da; bizim çalışmamızda ise çoğunluğun sonuçlarına benzer şekilde her iki durumda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p < 0.05$).

D'Silva ve arkadaşlarının 2017 yılındaki yayınladığı premenopozal ve postmenopozal kadınların osteoporoz farkındalıkları isimli çalışmada, homojen gruplar oluşturarak farkındalığı ölçmek için osteoporoz tanımı ve etyolojisi hakkında bilgilerini değerlendiren, osteoporoz tedavi ve önleme seçeneklerini sorgulayan anket soruları neticesinde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamıştır ($p > 0.05$) (104).

Akyol ve arkadaşlarının 2019 yılında kadın cinsiyette osteoporoz farkındalığını kıyasladığı çalışmada, kadın cinsiyetleri premenopoz ve postmenopoz dönem olarak iki homojen gruba ayırmış ve hastaların farkındalık düzeylerini ölçen testlerin sonucunda

menopoz döneminden önce veya sonra kadın cinsiyette farkındalık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark elde etmemiştir ($p > 0.05$) (102).

Bizim çalışmamızda ise 83 kadın hastanın % 54.2'si postmenopozal dönemde ve % 45,8'i premenopozal dönemde idi. Bu hastaların osteoporoz farkındalıkları açısından yapılan analizlerde; farkındalığı olan hastaların % 45.5'inin postmenopozal döneminde ve % 54.5'i ise premenopozal döneminde idi. Osteoporoz farkındalığında bulunmayan hastaların büyük çoğunluğunu (% 55.6, 40 hasta) postmenopozal dönemdeki kadın hastalar oluşturmaktaydı. Tüm gruplar içerisinde karşılaştırma yapıldığında farkındalık açısından istatistiksel anlamlı fark ortaya çıkmadı ($p > 0.05$).

Elli yaşından büyük kronik hipotiriodi hastalığı bulunan postmenopozal 100 kadın hasta ile tiroid fonksiyonları normal postmenopozal 100 kadın hastanın karşılaştırması sonucu uzun süreli levotiroksin kullanımının KMY ve osteoporoz açısından etkisi araştırılmıştır. Uzun süreli levotiroksin kullanan postmenopozal hasta grubunun lomber vertebra ve femur boyun T-skorları kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Ortalama ve min-max T skorları femur boyun için -0.7 (-4.1, 4.4), lomber vertebra için -1.1(-3.8, 4.2) olarak bulunmuştur. Sonuç olarak her iki grubun lomber vertebra ve femur boyun için KMD ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.005$) (105).

Reverter ve arkadaşlarının diferansiye tiroid karsinomlarında uzun süre boyunca levotiroksin kullanımına bağlı kemikte gelişen kırılabilirlik ve kırıklar adlı çalışmada 66 hastanın dahil edildiği ve uzun süreli TSH supresyon tedavisi alan (33 hasta) ve almayan (33 hasta) grupla hastaların T-skor ve Z-skorları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (106).

Yakın zamanda yapılan, erkeklerde ve kadınlarda levotiroksin kullanımının etkilerinin incelendiği meta-analizde, TSH supresif tedavinin KMD üzerinde erkek ve premenopozal kadınlarda etkisinin çok düşük olduğunu ve postmenopozal kadınlarda ise KMD azalmaların daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu meta-analize dahil edilen çalışmalarda KMD ölçüm teknikleri farklı olduğu için çalışma sonuçları güvenilir sayılmamıştır (107).

Bizim çalışmamızda 101 hasta, levotiroksin kullanım öyküsü 5 yıllık süre baz alınarak iki gruba bölünmüştür. Elli hasta (% 49.5) TSH supresyon tedavisinin 5 yıldan

kısa süre içinde ve 51'nin (% 50.5) ise 5 yıl ya da daha uzun süre boyunca kullandığı öğrenildi. Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde hastaların ölçülen lomber vertebra ve femur boyun T-skor sırasıyla -1.1(-3.3, 4.1), -0.6(-2.1, 3.1) iken Z-skorları sırasıyla -0.1(-2.3, 5.1), 0.2(-1.7, 4) idi. Levotiroksin kullanan hasta grubu içerisinde ve tüm hasta grupları içerisinde yapılan istatistiksel analizde hem T-skor hem de Z-skor ölçümlerinin osteoporoz farkındalığı açısından anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Altmış beş yaş üstü 196 yaşlı hastanın katıldığı randomize çift kör çalışmada; 1 yıl süre ile kullanılan levotiroksinin iskelet sistemi üzerine etkilerini araştırılmıştır. Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalar sonucu lomber vertebranın KMD ölçümlerinin benzer olduğu ve sonuç olarak 1 yıldan fazla ekzojen tiroid hormon kullanımının iskelet sistemi üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu sonuçların yanında çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinde %19.6'sı osteoporotik bulunmuş (108).

Ekzojen tiroid hormonu ile tedavi edilen hastalarda osteoporoz prevalansının değerlendirildiği çalışmada 182 hasta'nın 112'si deneysel grup ve 70'i ise kontrol grubu olmak üzere heterojen çalışma yapılmıştır. Çalışma sırasında tanı yaşı gruplara göre sırasıyla 42.5 ve 41.2 iken, hastalar levotiroksin kullanım süresi % 61'i 5-10 yıl arası , %19.5'i ise 10 yıldan uzun süre kullanmıştır. Elde edilen sonuçlar neticesinde kemik mineral dansitesi eksikliği ile ekzojen tiroid hormon replasmanı kullanım süresi ile pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Deneysel grupta DSÖ sınıflamasına göre %14 oranında osteoporoz, %86 oranında osteopeni tespit edilmiştir. Bu heterojen hasta dağılımında hastaların %67'sinde osteoporozun olduğu görülmüştür. (109).

Literatür taramaları sonucu ekzojen tiroid kullanımı ile ilişkili pek çok çalışma bulunsa bile yaş, cinsiyet ve levotiroksin kullanım süreleri ile uyumlu çok az çalışma tespit edildi. Bizim çalışmamızda hastalarımız 50 yaş sınırına göre iki grupta incelendi. Levotiroksin kullanımı 5 yıldan uzun ve eşit olan hastalar içerisinde yapılan DEXA taramaları sonucunda % 13.6'sı osteoporotik, %45.5'i osteopenik ve geri kalanı normal olarak bulundu. Çalışmamıza katılan hastaların 50 yaşından küçük ve 60 aydan uzun süreli levotiron kullanan hastalar içerisinde %13.3'ünde osteoporozun olduğu görüldü.

Çalışmamızın sonuçlarına göre elde ettiğimiz veriler dahilinde hastaların sosyodemografik verileri, laboratuvar tahlil sonuçları ve DEXA ölçümlerine göre osteoporoz farkındalığının olmadığını ve istatistiksel olarak hiçbir parametrenin anlamlı

olmadığını bulduk. Levotiroksin kullanım süresi 60 aydan uzun olan hastaların sekonder osteoporoz yatkınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve osteoportik kırıklar nedeniyle değerlendirildiği görüldü. Bunun dışında yaş ve levotiroksin kullanım öyküsünün kemik mineral kaybına yol açtığını görüldü.



6. SONUÇ

Elde ettiğimiz veriler neticesinde uzun süreli TSH suprese edilmiş ve ekzojen tiroid hormon tedavisi alan ileri yaş hastaların osteoporoza ve osteoporotik kırıklara yatkınlığının fazla olduğunu ve tedavi ile takibini üstlenen hekimlerin farkındalığının az olduğunu bulduk. Hasta ve hekimlerin osteoporozun etiyolojik nedenlerinin çok olması ve etiyolojik nedenlere göre osteoporozun gelişme ihtimalini her zaman akılda tutarak, bu konuda sağlık çalışanları dahil tüm toplumun farkındalığının artırılması için etkili ve süreklilik arz eden yöntemlerin kullanılmasının gerekliliğini düşünüyoruz.

Önerilerimiz;

1-Süpresif tedavi başlanacak hastalar için bilgilendirme formlarının oluşturulması ve bununla birlikte diğer sekonder osteoporoz nedenlerini de göz önünde bulundurarak süpresif tedavi alan hastaların osteoporoz riskini takip sürecinde her karşılaşmada irdelenmek gerekir.

2-Süpresif tedaviye devam eden veya başlanacak hastalara, tarafımızca oluşturulan Tablo 6.1’de gösterildiği gibi bilgilendirilmiş onam formunun uygulanması ve osteoporoz riski taşıyan hastaların takip ve tedavisinin yapılması önerilmektedir.

Tablo 0.1. Önerdiğimiz bilgilendirilmiş onam formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU	
Hastanın Adı-Soyadı	
Hastanın Yaşı	
Hastanın Cinsiyeti	☐ Erkek ☐ Kadın
Hastanın Menopoz yaşı	
Osteoporoz kırık farkındalığının varlığı mevcut mu?	☐ Evet ☐ Hayır
Kullandığı ilaçlar	

Tablo 6.1. (Devamı)

Sekonder osteoporoz riski açısından farkındalığının varlığı mevcut mu?	☐ Evet	☐ Hayır
Sigara kullanım öyküsü	☐ Var	☐ Yok
Alkol kullanım öyküsü	☐ Var	☐ Yok
Ailede kırık öyküsü	☐ Var	☐ Yok
Geçmişte kırık hikayesi	☐ Var	☐ Yok
Osteoporoz tedavisi alıp almadığı	☐ Evet	☐ Hayır
D vitamini replasmanı alıp almadığı	☐ Evet	☐ Hayır
Kalsiyum replasmanı alıyor mu?	☐ Evet	☐ Hayır
Çekilmiş ise en son DEXA tarihini belirtiniz (gün/ay/yıl)	/..../.....	
Diğer osteoporoz nedenleri	☐ Var	☐ Yok
(Var ise nedenlerini yazınız.)		

7. KAYNAKLAR

1. Akyol Y, Ulus Y, Bilgici A, Kuru ÖJTJO. Premenopozal ve Postmenopozal Kadınlarda Osteoporoz Bilgi ve Farkındalık Düzeyinin Karşılaştırılması. 2020;26:10-8.
2. İpek A, Gafuroğlu Ü, Bodur H, Yılmaz ÖJTJoPM, Dergisi RTFTvR. Osteoporoz Riskinin Değerlendirilmesi. 2012;58.
3. Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, Bassett JH. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. The Journal of endocrinology. 2012;213(3):209-21.
4. GÜLOĞLU SBJKJoMS. Doktor ve Hemşirelerin Osteoporoz Bilgi ve Farkındalık Düzeyi: Kesitsel Bir Çalışma. 2019;9(1):46-53.
5. Manolagas SC, Drezner M, Mulder J. Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption. Edited by Marc K Drezner, UpToDate. 2018;5.
6. Hadjidakis DJ, Androulakis, II. Bone remodeling. Ann N Y Acad Sci. 2006;1092:385-96.
7. Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR, et al. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. Cell. 2002;108(1):17-29.
8. Miller FR. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Otolaryngol Clin North Am. 2003;36(1):1-7, vii.
9. Pankow BG, Michalak J, McGee MK. Adult human thyroid weight. Health Phys. 1985;49(6):1097-103.
10. Maravall FJ, Gómez-Arnáiz N, Gumá A, Abós R, Soler J, Gómez JM. Reference values of thyroid volume in a healthy, non-iodine-deficient Spanish population. Horm Metab Res. 2004;36(9):645-9.
11. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
12. Wojcicka A, Bassett JH, Williams GR. Mechanisms of action of thyroid hormones in the skeleton. Biochim Biophys Acta. 2013;1830(7):3979-86.
13. Ross DS. Thyroid hormone synthesis and physiology. UpToDate (online) available at: <http://www.uptodate.com> (Accessed February 2017). 2015.
14. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. Am J Med. 2014;127(8):691-8.
15. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev. 2014;94(2):355-82.
16. Murphy E, Williams GR. The thyroid and the skeleton. Clinical endocrinology. 2004;61(3):285-98.
17. Zhang J, Lazar MA. The mechanism of action of thyroid hormones. Annu Rev Physiol. 2000;62:439-66.
18. Stevens DA, Harvey CB, Scott AJ, O'Shea PJ, Barnard JC, Williams AJ, et al. Thyroid hormone activates fibroblast growth factor receptor-1 in bone. Mol Endocrinol. 2003;17(9):1751-66.
19. Saltó C, Kindblom JM, Johansson C, Wang Z, Gullberg H, Nordström K, et al. Ablation of TRalpha2 and a concomitant overexpression of alpha1 yields a mixed hypo- and hyperthyroid phenotype in mice. Mol Endocrinol. 2001;15(12):2115-28.
20. Gauthier K, Plateroti M, Harvey CB, Williams GR, Weiss RE, Refetoff S, et al. Genetic analysis reveals different functions for the products of the thyroid hormone receptor alpha locus. Mol Cell Biol. 2001;21(14):4748-60.
21. Bucher H, Prader A, Illig R. Head circumference, height, bone age and weight in

- 103 children with congenital hypothyroidism before and during thyroid hormone replacement. *Helv Paediatr Acta*. 1985;40(4):305-16.
22. Salerno M, Micillo M, Di Maio S, Capalbo D, Ferri P, Lettierio T, et al. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol*. 2001;145(4):377-83.
23. Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med*. 1988;318(10):599-602.
24. Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, Clark OH, Cooper DS, Daniels GH, et al. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract*. 2001;7(3):202-20.
25. Mathew P, Rawla P. Hyperthyroidism. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
26. Fariduddin MM, Singh G. Thyroiditis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
27. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421.
28. Patil N, Rehman A, Jialal I. Hypothyroidism. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
29. Gencer B, Cappola AR, Rodondi N, Collet TH. Challenges in the Management of Atrial Fibrillation With Subclinical Hyperthyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:795492.
30. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):526-34.
31. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *Jama*. 2004;291(2):228-38.
32. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(13):888-96.
33. Gharib H, Hodgson S, Gastineau C, Scholz D, Smith L. Reversible hypothyroidism in Addison's disease. *The Lancet*. 1972;300(7780):734-6.
34. Glinioer D, NAYER PD, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, STEIRTEGHEM AV, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990;71(2):276-87.
35. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness. *Clinical endocrinology*. 1994;41(6):731-7.
36. Lee E, Chen P, Rao H, Lee J, Burmeister LA. Effect of acute high dose dobutamine administration on serum thyrotrophin (TSH). *Clinical endocrinology*. 1999;50(4):487-92.
37. Keen MU, Reddivari AKR. Osteoporosis In Females. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
38. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 1961;25:585-621.
39. Zhu R, Wan H, Yang H, Song M, Chai Y, Yu B. The Role of Senescence-

- Associated Secretory Phenotype in Bone Loss. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:841612.
40. Porter JL, Varacallo M. Osteoporosis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
 41. Varacallo MA, Fox EJ. Osteoporosis and its complications. *Med Clin North Am.* 2014;98(4):817-31, xii-xiii.
 42. Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinology and Metabolism Clinics.* 2003;32(1):39-63.
 43. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *Journal of bone and mineral research.* 1996;11(3):337-49.
 44. Ravn P, Cizza G, Bjarnason N, Thompson D, Daley M, Wasnich R, et al. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. *Journal of bone and mineral research.* 1999;14(9):1622-7.
 45. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *New England Journal of Medicine.* 1998;339(11):733-8.
 46. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *New England journal of medicine.* 1995;332(12):767-73.
 47. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2006;194(2 Suppl):S3-11.
 48. Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics.* 2003;32(1):135-57.
 49. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1999;14(2):215-20.
 50. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas P. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone.* 2003;32(1):78-85.
 51. Nguyen T, Center J, Eisman J. Osteoporosis in elderly men and women: effects of dietary calcium, physical activity, and body mass index. *Journal of bone and mineral research.* 2000;15(2):322-31.
 52. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine reviews.* 2001;22(4):477-501.
 53. Villa ML, Nelson L, Nelson D. Race, ethnicity, and osteoporosis. *Osteoporosis: Elsevier;* 2001. p. 569-84.
 54. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Physical therapy.* 2006;86(1):77-91.
 55. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2001;12(7):519-28.
 56. Rubin KH, Friis-Holmberg T, Hermann AP, Abrahamsen B, Brixen K. Risk assessment tools to identify women with increased risk of osteoporotic fracture: complexity or simplicity? A systematic review. *J Bone Miner Res.* 2013;28(8):1701-17.
 57. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and

- women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *Bmj*. 2009;339:b4229.
58. Lewiecki EM. Osteoporosis: Clinical Evaluation. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
- Copyright © 2000-2022, MDText.com, Inc.; 2000.
59. Saeki C, Saito M, Kanai T, Nakano M, Oikawa T, Torisu Y, et al. Clinical Usefulness of FRAX Score for Predicting Sarcopenia in Patients with Chronic Liver Disease. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(18).
 60. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;194(2, Supplement):S3-S11.
 61. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Bmj*. 1996;312(7041):1254-9.
 62. Lewiecki EM, Schmader KE. Osteoporotic fracture risk assessment. Cambridge, Massachusetts, EEUU Obtenido de <https://www.uptodate.com/contents/osteoporotic-fracture-riskassessment>. 2013.
 63. Lentle B, Koromani F, Brown JP, Oei L, Ward L, Goltzman D, et al. The radiology of osteoporotic vertebral fractures revisited. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019;34(3):409-18.
 64. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1993;8(9):1137-48.
 65. Rosen HN, Drezner MK. Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women. *Monografía en Internet] Uptodate*. 2018.
 66. Khosla SJPotmbd, metabolism dom. Biochemical markers of bone turnover. 2003;166-72.
 67. Christianson MS, Shen W. Osteoporosis prevention and management: nonpharmacologic and lifestyle options. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(4):703-10.
 68. Albright FJTAAP. Postmenopausal osteoporosis. 1940;55:298-305.
 69. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. 2003;290(13):1729-38.
 70. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. 2002;288(3):321-33.
 71. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. 1999;282(7):637-45.
 72. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine GJF, sterility. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. 2009;92(3):1045-52.
 73. Khosla S, Hofbauer LCJTID, endocrinology. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. 2017;5(11):898-907.
 74. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. 2016;316(7):722-33.

75. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. 2014;370(5):412-20.
76. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*. 2011;377(9773):1276-87.
77. Yakar A, Girgin M. Farkındalık. *Pedagojik Değerler*. 2th. Ankara: vîze basın yayin; 2014. p. 105-10.
78. Oumer KS, Liu Y, Yu Q, Wu F, Yang S. Awareness of osteoporosis among 368 residents in China: a cross-sectional study. *BMC musculoskeletal disorders*. 2020;21(1):197.
79. Chau YT, Nashi N, Law LS, Goh RKH, Choo SX, Seetharaman SK. Undertreatment of osteoporosis following hip fracture: a retrospective, observational study in Singapore. *Archives of osteoporosis*. 2020;15(1):141.
80. Tan HC, Seng JJB, Low LL. Osteoporosis awareness among patients in Singapore (OASIS)-a community hospital perspective. *Archives of osteoporosis*. 2021;16(1):151.
81. Merle B, Haesebaert J, Bedouet A, Barraud L, Flori M, Schott AM, et al. Osteoporosis prevention: Where are the barriers to improvement in French general practitioners? A qualitative study. *PloS one*. 2019;14(7):e0219681.
82. Chan CY, Subramaniam S, Chin KY, Ima-Nirwana S, Muhammad N, Fairus A, et al. Levels of Knowledge, Beliefs, and Practices Regarding Osteoporosis and the Associations with Bone Mineral Density among Populations More Than 40 Years Old in Malaysia. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(21).
83. Roh YH, Koh YD, Noh JH, Gong HS, Baek GH. Effect of health literacy on adherence to osteoporosis treatment among patients with distal radius fracture. *Archives of osteoporosis*. 2017;12(1):42.
84. des Bordes J, Prasad S, Pratt G, Suarez-Almazor ME, Lopez-Olivo MA. Knowledge, beliefs, and concerns about bone health from a systematic review and metasynthesis of qualitative studies. *PloS one*. 2020;15(1):e0227765.
85. Saw SM, Hong CY, Lee J, Wong ML, Chan MF, Cheng A, et al. Awareness and health beliefs of women towards osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2003;14(7):595-601.
86. Alghamdi MA, Mohammed AGA. Knowledge and Awareness of Osteoporosis among Saudi Physicians and Nurses: A Cross-Sectional Study. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2018;6(5):913-6.
87. Ha YC, Lee YK, Lim YT, Jang SM, Shin CS. Physicians' attitudes to contemporary issues on osteoporosis management in Korea. *Journal of bone metabolism*. 2014;21(2):143-9.
88. Saeedi MY, Al-Amri F, Mohamed A, Ibrahim AKJSJPH. Knowledge, attitude and practice towards osteoporosis among primary health care physicians in Riyadh, Saudi Arabia. 2014;2(6):624-30.
89. Chenot R, Scheidt-Nave C, Gabler S, Kochen MM, Himmel W. German primary care doctors' awareness of osteoporosis and knowledge of national guidelines. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2007;115(9):584-9.
90. Al-Musa H, Alassmi M, AlMoria A, Alghamdi H, Alfaifi SJBR. Knowledge, practice and barriers in management of Osteoporosis. 2013;24(4).

91. Fogelman Y, Goldshtein I, Segal E, Ish-Shalom S. Managing Osteoporosis: A Survey of Knowledge, Attitudes and Practices among Primary Care Physicians in Israel. *PloS one*. 2016;11(8):e0160661.
92. Beshyah SA, Mehri WA, Khalil ABJIJoM, Sciences B. Osteoporosis and Its Management: Knowledge, Attitudes and Practices of Physicians in United Arab Emirates. 2013;5(5).
93. Pérez-Edo L, Ciria Recasens M, Castelo-Branco C, Orozco López P, Gimeno Marqués A, Pérez C, et al. Management of osteoporosis in general practice: a cross-sectional survey of primary care practitioners in Spain. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2004;15(3):252-7.
94. Blazkova S, Vytrisalova M, Palicka V, Stepan J, Byma S, Kubena AA, et al. Osteoporosis risk assessment and management in primary care: focus on quantity and quality. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2010;16(6):1176-82.
95. Werner P, Vered I. Management of osteoporosis: a survey of Israeli physicians' knowledge and attitudes. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2000;2(5):361-4.
96. Juby AG, Davis P. A prospective evaluation of the awareness, knowledge, risk factors and current treatment of osteoporosis in a cohort of elderly subjects. *Osteoporos Int*. 2001;12(8):617-22.
97. Doheny MO, Sedlak CA, Estok PJ, Zeller R. Osteoporosis Knowledge, Health Beliefs, and DXA T-Scores in Men and Women 50 Years of Age and Older. *Orthopaedic Nursing*. 2007;26(4).
98. Shanthi Johnson C, McLeod W, Kennedy L, McLeod K. Osteoporosis Health Beliefs Among Younger and Older Men and Women. *Health Education & Behavior*. 2008;35(5):721-33.
99. Kutsal YG, Atalay A, Arslan Ş, Başaran A, Cantürk F, Cindaş A, et al. Awareness of osteoporotic patients. *Osteoporosis international*. 2005;16(2):128-33.
100. Arslan S. Kırıkkale İlinde Yaşayan Kadınların Osteoporoz Bilgi Düzeyi. 2015;26(3).
101. Hsieh E, Fraenkel L, Bradley EH, Xia W, Insogna KL, Cui Q, et al. Osteoporosis knowledge, self-efficacy, and health beliefs among Chinese individuals with HIV. *Archives of osteoporosis*. 2014;9(1):1-10.
102. Akyol Y, Ulus Y, Bilgici A, Kuru Ö. Premenopozal ve Postmenopozal Kadınlarda Osteoporoz Bilgi ve Farkındalık Düzeyinin Karşılaştırılması. *Türk J Osteoporos*. 2020;26:10-8.
103. Altın E, Karadeniz B, Türkyön F, Baldan F, Akkaya N, Atalay NŞ, et al. Kadın ve erkek yetişkinlerde osteoporoz bilgi ve farkındalık düzeyinin karşılaştırılması. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2014;20(3):98-103.
104. D'Silva D, Pinto CA. Knowledge level of pre-and post menopausal women on osteoporosis: A cross-sectional study. *IOSR J Nurs Health Sci*. 2017;6:70-5.
105. Yeşilova UA. Kronik hipotiroidisi olup en az 1 yıldır levotiroksin kullanan postmenopozal kadınlarda tiroid hormon replasman tedavisinin kemik mineral yoğunluğu ile ilişkisi. 2018.
106. Reverter JL, Colomé E, Holgado S, Aguilera E, Soldevila B, Mateo L, et al. Bone mineral density and bone fracture in male patients receiving long-term suppressive levothyroxine treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2010;37(3):467-72.
107. Yoon BH, Lee Y, Oh HJ, Kim SH, Lee YK. Influence of Thyroid-stimulating

- Hormone Suppression Therapy on Bone Mineral Density in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-analysis. *J Bone Metab.* 2019;26(1):51-60.
108. Gonzalez Rodriguez E, Stuber M, Del Giovane C, Feller M, Collet TH, Löwe AL, et al. Skeletal Effects of Levothyroxine for Subclinical Hypothyroidism in Older Adults: A TRUST Randomized Trial Nested Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2020;105(1).
109. Tárraga López PJ, López CF, de Mora FN, Montes JA, Alberro JS, Mañez AN, et al. Osteoporosis in patients with subclinical hypothyroidism treated with thyroid hormone. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases.* 2011;8(3):44-8.



8. EKLER

TSH SÜPRESİF TEDAVİ ALAN HASTALARDA OSTEOPOROZ HASTA FARKINDALIĞININ ARAŞTIRILMASI ANKETİ

ADI SOYADI:

DOSYA NUMARASI:

TARİH:

SORULAR:

1. Yaşınız?

.....
.....

2. Cinsiyetiniz?

Erkek ☐

Kadın ☐

3. Vücut ağırlığınız nedir?

.....
.....

4. Boyunuz kaç santimetredir?

.....
.....

5. Sigara kullanıyor musunuz?

Evet ☐

Hayır ☐

6. Alkol kullanıyor musunuz? (3 ünit/günden fazla mıdır)

Evet ☐

Hayır ☐

7. Ek hastalığınız var mı? (İsimlerini yazınız)

.....
.....
.....
.....
.....
.....

8. Levotiron kaç yıldır kullanıyorsunuz ve levotiron dozunuz ne kadardır?

.....
.....

9. Geçmişte kemik kırığınız oldu mu?

Evet ☐ Hayır ☐

10. Menopoz dönemine girdiniz mi? (Hasta kadın ise cevaplayınız.)

Evet ☐ Hayır ☐

11. Anne veya babanız kalça kırığı geçirdi mi?

Evet ☐ Hayır ☐

12. Kullandığınız diğer ilaçlar nelerdir? (İlaçları isimleri ve dozları ile yazınız.)

.....

.....

.....

.....

.....

13. Kemik erimesi açısından değerlendirildiniz mi?

Evet ☐ Hayır ☐

14. Levotiron kullanırken kemik erimesi açısından hekiminiz tarafından bilgilendirildiniz mi?

Evet ☐ Hayır ☐

15. Kemik erimesi tedavisi aldınız mı? Aldıysanız hangi tedaviyi kullanıyorsunuz?

.....

.....

.....

.....

.....

16. DEXA çekildiniz mi?

Evet ☐ Hayır ☐