



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**HİPERTİROİDİ HASTALARININ OSTEOPOROZ VE
METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI YÖNÜNDEN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yasin SEVİNÇ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**HİPERTİROİDİ HASTALARININ OSTEOPOROZ VE
METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI YÖNÜNDEN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yasin SEVİNÇ

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Okcan BASAT
İkinci Tez Danışmanı: Uzm Dr. Gökтуğ SARİBEYLİLER**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin tıbbi bilgi ve deneyimini benimle paylaşan ve bana yol gösteren saygıdeğer hocam, tez danışmanım Aile Hekimliği Klinik ve Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Okcan BASAT'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin planlanması, araştırılması, yürütülmesinde ve yazılmasında bana kılavuz olan, tüm emeklerini, desteğini, anlayışını ve sabrını benden esirgemeyen Uzman Dr. Göktuğ SARIBEYLİLER'e

Eğitim hayatım boyunca birlikte çalıştığım tüm hocalarım, uzman hekimler, asistan hekim, hemşire ve yardımcı sağlık personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana verdikleri tüm emekler, sevgi, destek ve tez yazım sürecimde gösterdikleri sabır için canım annem, babam, eşim ve kardeşlerime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HİPERTİROİDİ.....	3
2.1.1. Hipertiroidi Tanımı	3
2.1.2. Hipertiroidi Epidemiyoloji	3
2.1.3. Klinik Bulgular	3
2.1.4. Hipertiroidi Nedenleri	3
2.1.5. Hipertiroidi Tanı.....	4
2.1.6. Hipertiroidi Tedavi.....	5
2.1.6.1. Hipertiroidide Antitiroid Tedavi	6
2.1.6.2. Hipertiroidide Radyoaktif İyot Tedavi	7
2.1.6.3. Hipertiroidide Cerrahi Tedavi	8
2.2. OSTEOPOROZ	9

2.2.1.	Osteoporoz Tanım.....	9
2.2.2.	Osteoporoz Tanı Yöntemleri.....	10
2.2.2.1.	DXA Yöntemi ile Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü.....	10
2.2.2.2.	KMY Sonuçlarının Yorumlanması	11
2.2.3.	Kırık Riski Değerlendirmesi	11
2.2.3.1.	FRAX Risk Skorlaması	12
2.2.4.	Sekonder Osteoporoz Nedenleri	14
2.3.	HİPERKALSEMİ.....	15
2.3.1.	Hiperkalsemi Tanım.....	15
2.3.2.	Hiperkalsemi Nedenleri	16
2.3.3.	Hiperkalsemi Klinik Bulgular	16
2.3.4.	Hiperkalsemi Tedavi	16
2.3.4.1.	Hafif –Orta Şiddetli Hiperkalsemi Tedavisi.....	16
2.3.4.2.	Şiddetli Hiperkalsemi/Hiperkalsemik Kriz Tedavisi.....	17
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1.	ETİK KURUL İZNİ	18
3.2.	ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ	18
3.3.	ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	18
3.4.	ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ	18
3.5.	VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	19
3.6.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	20
4.	BULGULAR.....	21

5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
7. KAYNAKLAR	37



KISALTMALAR

TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
sT3	: Serbest Triiodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
Toksik MNG	: Toksik Multi Nodüler Guatr
RAI-U	: Radyoaktif İyot Uptake
Anti-TPO	: Anti Tiroid Peroksidaz
Anti-Tg	: Anti Tiroglobulin
TRAB	: Tiroid Reseptör Antikoru
PTU	: Propil Tiourasil
MMI	: Metimazol
I-131	: İYOT 131(Radyoaktif İyot)
NIS	: Sodyum-İyot Simporter
SSKI	: Süper Satüre Potasyum İyodür
BMI	: Body Mass Index
OP	: Osteoporoz
DXA	: Dual X-Ray Absorbsiyometri
FRAX	: Fracture Risk Assesment Tool
PTH	: Parathormon
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
ALP	: Alkalen Fosfataz

25-OH D Vitamini : 25-Hidroksi D Vitamini

KMY : Kemik Mineral Yoğunluğu

KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği

ViPoma : Vazoaktif İntestinal Peptidoma

IOF : Uluslararası Osteoporoz Federasyonu

EMA : Avrupa İlaç Ajansı

FDA : Amerika İlaç ve Gıda Dairesi

TYT : Totale Yakın Tiroidektomi

TT : Total Tiroidektomi

L1-4 : Lomber 1-4 vertebra

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Verilerin Hipertiroidi gruplarına göre karşılaştırılması (n=150)	21
Tablo 2. Tüm Hastalardan Menopozda Olan Kadınlar Çıkarıldıktan Sonra Kalan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Verilerin Karşılaştırılması (n=82).....	23
Tablo 3. Toksik MNG Hastalarından Menopozda Olan Kadınlar Çıkarıldıktan Sonra Kalan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Verilerin Kemik Mineral Yoğunluğuna Göre Gruplandırılarak Karşılaştırılması (n=35)	24
Tablo 4. Graves Hastalarından Menopozda Olan Kadınlar Çıkarıldıktan Sonra Kalan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Verilerin Kemik Mineral Yoğunluğuna Göre Gruplandırılarak Karşılaştırılması (n=77).....	26
Tablo 5. Graves Hastalarından Menopozda Olan Kadınlar Çıkarıldıktan Sonra Kalan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Verilerin Kemik Mineral Yoğunluğuna Göre Gruplandırılarak Normal ve Hasta Olarak Karşılaştırılması (n=77).....	28
Tablo 6. Toksik MNG Hastalarında Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Verilerin Osteomalasi Gruplarına Göre Karşılaştırılması (n=57).....	29
Tablo 7. Graves Hastalarında Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Verilerin Osteomalasi Gruplarına Göre Karşılaştırılması (n=93)	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütü’nün Kemik Mineral Yoğunluğuna Göre Osteoporoz Tanımlaması (TEMĐ Kılavuzundan alınmıştır.)	11
Şekil 2. FRAX Aracında Göz Önüne Alınan Risk Faktörleri.....	13
Şekil 3. Kırık Riskinin Değerlendirilmesinde Önerilen Algoritma (TEMĐ Kılavuzundan alınmıştır.).....	14



ÖZET

Giriş ve Amaç: Hipertiroidi hastalarında osteoporoza oldukça sık rastlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı; yeni hipertiroidi tanısı alan hastalarda osteoporoz ve osteomalasi gibi metabolik kemik hastalığı sıklığının belirlenmesi ve bu duruma neden olabilecek faktörlerin araştırılmasıdır.

Yöntem: Bu çalışma; kesitsel, tek merkezli ve analitik bir araştırma olarak planlandı. S.B.Ü. Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran ve ilk defa hipertiroidi tanısı alan, antitiroid tedavi naif ve 18-75 yaş arası hastaların katılımıyla gerçekleştirildi. Graves hastalığı ile toksik multinodüler guatr(Toksik MNG) ve toksik adenom hastalarından oluşmak üzere toplam 150 hasta çalışmaya dahil edildi. Verilerin analizinde IBM SPSS25 programı kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 150 hastanın yaşlarının medyan değeri 48,00 (IQR(Inter Quantile Range) Değeri: 20,50) olup toksik MNG’li hastaların yaşlarının medyan değeri 59,00 (IQR Değeri: 20,00), Graves hastalarının yaşlarının medyan değeri 45,00’ti (IQR Değeri: 21,00). Hastaların %38’i (n=57) toksik MNG’li ve %62’si (n=93) Graves hastasıydı. Toksik MNG hastalarının (n=57) %86’sı (n=49) kadın, %14’ü (n=8) erkekti. Graves hastalarının (n=93), %76,3’ü (n=71) kadın, %23,7’si (n=22) erkekti. Toksik MNG’li hastalarda osteoporoz sıklığı %36,8(n=21). Graves hastalarında osteoporoz sıklığı %18,3 (n=17) olarak bulunmuştur. Toksik MNG’li hastalarda; ALP değeri osteoporozu olan hastalarda olmayan göre daha yüksek bulunmuştur.(p:0.019). Graves hastalığı olanlarda osteoporozu olan grupta olmayana göre osteomalasi görülme sıklığı daha yüksek ve serum ALP(Alkalen fosfataz) değeri daha yüksek ve serum 25-OH D vitamini değeri daha düşük bulunmuştur (p:0.011; p:0,008; p:0.016, sırasıyla).

Sonuç: Bu çalışmada; hem toksik MNG hem de Graves hastalığı grubunda olmak üzere osteoporozu olanlarda olmayanlara göre serum ALP düzeyi daha yüksek, 25-OH Vitamin D düzeyi daha düşük bulunmuştur. Ayrıca Graves hastalığı olan grupta osteoporozu olanlarda olmayanlara göre osteomalazi görülme sıklığı daha yüksektir. Bu durum toksik MNG ve Graves hastalığı olanlarda görülen osteoporozun altında yatan faktör olarak osteomalasi ve D vitamini düşüklüğü zemininde geliştiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidi, Osteoporoz, Metabolik Kemik Hastalığı

ABSTRACT

Introduction and Objective: Osteoporosis is frequently encountered in patients with hyperthyroidism. The aim of this study is to determine the prevalence of metabolic bone diseases such as osteomalacia and osteoporosis in patients newly diagnosed with hyperthyroidism and to investigate factors that may contribute to this condition.

Method: This study was designed as a cross-sectional, single-center, and analytical research. It was conducted with the participation of patients aged 18-75, naive to antithyroid treatment, and newly diagnosed with hyperthyroidism at the S.B.Ü. Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital Endocrinology Outpatient Clinic. A total of 150 patients, consisting of Graves' disease and toxic multinodular goiter (Toxic MNG) and toxic adenoma patients, were included in the study. IBM SPSS25 program was used for data analysis, and significance was evaluated at the $p < 0.05$ level.

Findings: The median age of the 150 patients included in the study was 48.00 (Interquartile Range - IQR: 20.50). The median age for patients with toxic MNG was 59.00 (IQR: 20.00), and for Graves' disease patients, it was 45.00 (IQR: 21.00). Among the patients, 38% (n=57) had toxic MNG, and 62% (n=93) had Graves' disease. Of the toxic MNG patients (n=57), 86% (n=49) were female, and 14% (n=8) were male. Among Graves' disease patients (n=93), 76.3% (n=71) were female, and 23.7% (n=22) were male. Osteoporosis prevalence in toxic MNG patients was 36.8% (n=21), while in Graves' patients, it was 18.3% (n=17). In toxic MNG patients, ALP levels were found to be higher in those with osteoporosis compared to those without ($p:0.019$). Among Graves' disease patients, the frequency of osteomalacia was higher in the group with osteoporosis, with higher serum ALP levels and lower serum 25-OH D vitamin levels ($p:0.011$; $p:0.008$; $p:0.016$, respectively).

Result: In this study, both in the toxic MNG and Graves' disease groups, individuals with osteoporosis had higher serum ALP levels and lower 25-OH vitamin D levels compared to those without osteoporosis. Additionally, in the Graves' disease group, the frequency of osteomalacia is higher in those with osteoporosis compared to those without. This suggests that the underlying factors contributing to osteoporosis in individuals with toxic MNG and Graves' disease may involve osteomalacia and vitamin D deficiency.

Keywords: Hyperthyroidism, Osteoporosis, Metabolic Bone Disease

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertiroidi, tiroid bezinden aşırı hormon sentezi ve salgılanmasıyla tanımlanırken, tirotoksikoz, kaynaktan bağımsız olarak aşırı tiroid hormonu seviyelerine bağlı klinik belirtileri içerir. ABD'de hipertiroidinin en yaygın nedeni Graves hastalığıdır. Toksik multinodüler guatr, Graves hastalığından daha az yaygın olmasına rağmen, iyot eksikliği ve yaşla birlikte artma eğilimindedir(1).

Osteoporoz ve diğer metabolik kemik hastalıklarının sıklığını ve risk faktörlerini belirlemek amacıyla bir dizi epidemiyolojik çalışma gerçekleştirilmiş ve bu çalışmalar devam etmektedir. Küresel olarak yaşam süresinin uzaması ve yaşlanan nüfusun artması, bu durumun giderek önemli bir sağlık sorunu haline gelmesine neden olmuştur. Bugün itibariyle, dünya genelinde 200 milyondan fazla insanın osteoporozlu olduğu tahmin edilmektedir(2).

Türkiye'de de toplum giderek yaşlanmakta ve dolayısıyla osteoporoz önemli bir sağlık sorunu olarak öne çıkmaktadır. Türkiye'de 2010 yılında yapılmış FRAKTÜRK araştırmasında(3), Türkiye'de 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50'sinde osteopeni ve %25'inde osteoporoz saptanmıştır. Bu oran, 50 yaş üstündeki kadınlarda % 12.9 ve erkeklerde % 7.5'tir. Kalça kırıklarının 2010 yılında, Türk toplumunda 50-64 yaşlarındaki bireylerde toplam 24.000 / yıl olduğu ve bunların %73'ünün kadınlarda ve özellikle 75 yaşlarından sonra olduğu saptanmıştır. Türkiye'de 2010 yılında tahmini nüfus 75.7 milyon iken, 2035 yılında nüfusun %23 artarak 92.9 milyona, 2050 yılında ise 100 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu artışın yaşlı nüfusa tahmini yansımaları 85 yaş ve üzerindeki bireylerin sayısının, her iki cinsde 9 kattan fazla olacağı, 70 yaş ve üzeri kişilerin oranının %13, 50 yaş ve üzeridekilerin ise %38 artacağı hesaplanmaktadır(4,5).

Osteoporoz, kırıklar oluşmadan önce tanısı konabilen ve uygun önlemlerle tedavi edilebilen bir hastalıktır. Özellikle kalça kırıkları, osteoporozun en ciddi komplikasyonları arasında yer alır; 2000 yılında dünya genelinde 9 milyon osteoporotik kırık vakası rapor edilmiş olup bunların 1.6 milyonu kalça, 1.4 milyonu ise vertebra kırıklarıdır(6,7).

Osteoporotik olan veya bu yönde şüphe bulunan bir hastadan detaylı bir tıbbi hikaye almak ve fizik muayene yapmak, kemik sağlığını etkileyen risk faktörlerini belirlemek açısından önemlidir. Metabolik kemik hastalıkları, örneğin hiperparatiroidi ve osteomalazi gibi, düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile birlikte ortaya çıkabilir, ve bu hastalıkların tedavileri spesifik olabilir. İyi bir tıbbi hikaye alımıyla hekim, hastanın kemik sağlığını etkileyen faktörleri, düşük kemik kütlesi için risk faktörlerini, düşme öyküsünü, geçmiş kırıkları veya tanı konmamış vertebral kırıkları sorgulayarak belirleyebilir. Tam bir fizik muayene ile mevcut bir kırık olasılığını değerlendirebilir(8).

Bu çalışmada hipertiroidi hastalarında oldukça sık görülen osteoporoz ve metabolik kemik hastalıklarını görülme sıklığının belirlenmesi ve önlenebilir bir durum olduğu için bu hastalıklarla ilişkili olabilecek parametrelerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPERTİROİDİ

2.1.1. Hipertiroidi Tanımı

Hipertiroidi, tiroid bezinden aşırı hormon salgısı ve senteziyle belirlenir, buna karşılık tirotoksikoz, kaynağından bağımsız olarak aşırı tiroid hormonu üretiminin neden olduğu klinik belirtilerle tanımlanır. Tirotoksikoz, subklinik ya da belirgin iki farklı şekilde ortaya çıkabilir(1).

2.1.2. Hipertiroidi Epidemiyoloji

Hipertiroidizmin küresel prevalansı %0,2–1,3 arasında değişen bir yaygınlığa sahiptir(9). Araştırmalara göre genel hipertiroidizm sıklığı Avrupa'da %0,8, ABD'de ise %1,3 iken, açık hipertiroidi sıklığı Avrupa'da %0,5-0,8, ABD'de ise %0,5 olarak rapor edilmiştir. Bu durumun sıklığı yaşla birlikte artmakta olup, kadınlarda daha yaygın görülmektedir(1).

2.1.3. Klinik Bulgular

Tirotoksikozisin yaygın belirtileri arasında anksiyete, uykusuzluk, çarpıntı, istemsiz kilo kaybı, ishal ve sıcak intoleransı bulunmaktadır. Graves hastalığının belirtileri arasında genişlemiş bir tiroid bezi, sert bakış ve ekzoftalmi gözlenir. Toksik nodülleri olan hastalarda (yani tiroid nodüllerinin otonom hiperfonksiyon geliştirdiği durumlarda), boyundaki yapıların tiroid bezince yerel olarak baskılanmasından kaynaklanan semptomlar arasında yutma güçlüğü, ortopne veya ses değişiklikleri yer almaktadır(10).

2.1.4. Hipertiroidi Nedenleri

Yeterli iyot alımının olduğu bölgelerde, hipertiroidinin en yaygın nedeni Graves hastalığıdır. Graves hastalığının çeşitli sebepleri bulunmaktadır. TSH reseptörüne bağlanarak tiroid foliküler hücrelerini uyarabilen otoantikörlerin oluşumu ve immün toleransın azalması bu süreçte önemli bir rol oynar. Genetik yatkınlığa dair birçok çalışma bulgular sunsa da, monozigot ikizlerde görülen %17-35 oranındaki uyumsuzluk dikkat çekicidir. Graves hastalığı, hipertiroidinin yaklaşık %80'ini

oluşturmasına rağmen, iyot eksikliği olan bölgelerde toksik multinodüler guatr ve toksik adenom görülme olasılığı yaklaşık %50'dir; özellikle yaşlı bireylerde bu durum daha sık görülmektedir. Otonom özellik kazanan nodüller, TSH'ya bağımsız olarak tiroid hormonu üretebilirler. Hipertiroidisiz tirotoksikoz, radyoaktif iyot alımının (RAI-U) genellikle azaldığı durumlarda daha nadir görülmektedir.

Radyoaktif iyot tulumu artan hipertiroidiler: Graves, toksik multinodüler guatr, trofoblastik tümörler ve tsh salgılayan hipofiz adonumu vb (11).

Radyoaktif tutulumu azalmış veya normal hipertiroidiler: Postpartum tiroidit, sessiz tiroidit, radyasyon tiroiditi, tirotoksikoz factitia, struma ovarii, subakut tiroidit (De Quervain Tiroiditi), ilaca bağlı (lityum, amiodaron) vb (11).

2.1.5. Hipertiroidi Tanı

Düşük serum TSH seviyeleri (0,01 mU/L'den az), tiroid bozukluklarının tanısında yüksek sensitivite ve spesifite sağlar. TSH'nin düşük olması durumunda, serum serbest tiroksin (sT4) ve triiyodotironin (sT3) seviyelerinde artışlar gözlenir, bu da aşikar ve subklinik hipertiroidizmi ayırt etmeye yardımcı olur. Genellikle sT3'teki artış, sT4'teki artıştan önce meydana gelir. Hipofize bağımlı hipertiroidizm nedenleri normal veya artmış TSH düzeylerine sahiptir ve serbest alfa alt birim konsantrasyonlarında artışla birlikte T4 ve/veya T3 düzeylerinde artış gözlemlenir. Graves hastalığının tanısında TSH reseptörüne karşı oluşan antikorların serum seviyeleri yardımcı olur; bu seviyeler %98 duyarlı ve %99 spesifite gösterir. Ayrıca, tiroid peroksidaz antikorları Graves hastalığı vakalarının yalnızca %75'inde artmıştır.

Tirotoksikozun nedenlerini ayırt etmek için radyoaktif iyot tutulum çalışmaları veya tiroid tarama testleri kullanılabilir, özellikle Graves hastalığına ek olarak. Graves hastalığı klinik belirtileri olmayan tüm tirotoksik hastalarda önerilir. Graves hastalığı olan bireylerde nodül veya fibrozis olmadığı durumlarda radyoaktif iyot tutulumu genellikle yaygındır. Tek toksik adenom durumunda, adenomda odaklı bir tutulum gözlenir ve çevredeki tiroid dokusunda baskılanmış alım meydana gelir. Toksik multinodüler guatr durumunda ise çevrede fokal olarak artmış ve birden fazla alanda baskılanmış alım gözlemlenir. Ağrısız, doğum sonrası veya subakut tiroidit geçiren

hastalarda, ayrıca tiroid hormonu alan veya yakın zamanda aşırı iyotlu besinlere maruz kalan hastalarda radyoaktif iyot tutulumu genellikle sıfıra yakındır.

Subakut tiroiditte, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein gibi inflamatuvar belirteçler genellikle yüksek seyreder. Gebelikte, tanı için serum TSH düzeylerine ek olarak serbest T3 ve T4, veya hamile olmayan referans değerinin 1,5 katı ayarlanan toplam T3 ve T4 kullanılmalıdır. Hamileliğin ilk yarısında, serum TSH düzeyleri hamile olmayan referans aralığının altında olabilir, ancak serbest T4 değerleri normal değerlerde olmalıdır. Yapay hipertiroidizm şüphesinde tiroglobulin düzeyleri azalır ve ekzojen tiroid hormonu alımının baskılanmasına bağlı olarak radyoaktif iyot tutulum çalışmaları yapılır(12–15).

2.1.6. Hipertiroidi Tedavi

Semptomların yönetimi ve temeldeki hipertiroidinin düzeltilmesi, tedavinin iki ayrı bileşenini oluşturur(1).

Çoğunlukla artan beta adrenerjik uyarıya bağlı olarak ortaya çıkan semptomları kontrol etmek için, beta blokerler tedavinin temel seçeneğini oluşturur. Propranolol gibi non-spesifik beta blokerler, T4'ten T3'e periferik dönüşümü azaltarak ek bir avantaj sağlar. Beta blokerlerin kontrendike olduğu durumlarda, reaktif hava yolu hastalığına sahip veya beta blokeri tolere edemeyen hastalarda, oral kalsiyum kanal blokerleri olan verapamil ve diltiazem, kalp hızını kontrol etmek için kullanılabilecek alternatif seçenekler arasında yer alır(1).

Hipertiroidinin kontrolünde antitiroid ilaçları, radyoaktif iyot ve cerrahi tedavi, kendi özgün avantajları ve dezavantajlarına sahip olan başlıca tedavi seçenekleridir. Avrupa'da son zamanlarda yapılan bir anket çalışması, antitiroid ilaçlarının klinisyenler ve hastalar tarafından radyoaktif iyot ve cerrahiden daha öncelikli tercih edildiğini göstermiştir. Her bir tedavi yönteminin kendine özgü avantajları ve dezavantajları bulunmakta olup, bu nedenle belirli hasta grupları için tercih edilebilecekleri vardır(1).

Üç tedavi yöntemini karşılaştıran tek randomize çalışmada, 6 hafta içinde tiroid hormon düzeylerinin normalleşmesi üç tedavi modalitesinde benzer şekilde gözlemlenmiştir(1).

2.1.6.1. Hipertiroidide Antitiroid Tedavi

Thionamidler, inorganik iyotun organifikasyonunu inhibe ederek tiroid hormon sentezini azaltırlar. Ayrıca iyodotirozin moleküllerinin 'coupling' ile birleşerek tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) sentezini engellediği düşünülmektedir. Direkt olarak tiroglobuline bağlanarak veya tiroglobulin sentezini inhibe ederek de tiroid hormon sentezini engelleme potansiyeline sahip mekanizmalar öne sürülmüştür. Ayrıca propiltiourasil, tip 1 deiyodinazı deaktive ederek periferik dokularda T4'ten T3'e dönüşümü azaltır. Ayrıca, thionamidlerin immün sistemi düzenleyici etkileriyle ilgili in vivo ve in vitro kanıtlar da bulunmaktadır(1).

Metimazol (MMI) günde bir kez kullanılırken, propiltiourasil (PTU) kısa etki süresinden dolayı günde üç kez kullanılmaya başlanır. 100 mg'lık bir propiltiourasil dozu, yaklaşık olarak 5-6 mg metimazole eşdeğerdir (15-20:1 oranında). Başlangıç dozları, hipertiroidizmin şiddetine göre değerlendirilir(1).

sT4 1-1,5 kat ise metimazol 5-10 miligram

1,5-2 kat ise metimazol 10-20 miligram

2-3 kat ise metimazol 30-40 miligram olarak başlanması önerilir(1).

Metimazol, daha az yan etkiye sahip olması, günde bir kez kullanılabilir olması ve daha etkili olması nedeniyle genellikle tercih edilen bir seçenektir. Ancak, gebeliğin ilk trimesteri ve tiroid fırtınası durumlarında propiltiourasil, daha az embriyopati riski taşıdığı ve T4-T3 dönüşümünü deaktivasyonu nedeniyle öncelikli tercih edilebilir. Tedavi sonrasında tirotoksikozun şiddetine bağlı olarak 2-6 hafta içinde serbest T4 ve total T3 düzeyleri yeniden değerlendirilmelidir. TSH uzun süre baskılanabilir, bu nedenle özellikle tedavinin erken aşamalarında TSH takibi kullanılmamalıdır. Hasta euthyroid hale geldiğinde, antitiroid dozu %30-50 oranında azaltılır ve 4-6 hafta sonra biyokimyasal testler tekrarlanır. Minimal dozla euthyroidizm sağlandıysa, takip sıklığı 2-3 ayda bir şeklinde olabilir(1).

Raporlar, optimal antitiroid tedavi süresinin 12-18 ay olduğunu belirtmektedir. Tedavi, 6 ayda kesildiğinde, nüks riski yüksek olabilir(1).

Antitiroid tedavinin kesilmesini takiben en az 12 ay süresince biyokimyasal euthyroidizmin sağlanması, remisyon olarak kabul edilmektedir. Antitiroid ilaç alan hastaların yaklaşık yarısı (%30-70 arası) 12 ayın sonunda remisyona girebilir. Başlangıçta remisyona giren vakaların üçte biri ilerleyen dönemlerde hipertiroidi nüksü yaşarken, üçte birlik bir grupta kalıcı remisyon sağlanabilir. Remisyonu öngören faktörler arasında küçük guatr, daha hafif tirotoksikoz derecesi, tedavi öncesi minimal yüksek ve tedaviyle normalleşen tiroid reseptör antikor titreri bulunmaktadır. Remisyona olumsuz etki edebilecek faktörler ise 30 yaşından büyük olmak, sigara içmek ve postpartum durumdur(1).

Tedavi sonlandırılmasından önce TRAB testi yapılması, tedavinin kesilebilirliğini değerlendirdiği için önerilmektedir. Eğer TRAB negatifse ve hasta 12-18 aylık tedavi kürünü tamamlamışsa, antitiroid ilaç kesilir. İlk 6 ayda 2-3 ayda bir, sonraki 6 ayda 4-6 ayda bir, daha sonrasında ise 6-12 ayda bir olmak üzere tiroid fonksiyon testleri düzenli olarak izlenmelidir. Bir MMI tedavi kürünü tamamlayan hastanın hala hipertiroid olması durumunda, RAI veya tiroidektomi önerilebileceği gibi düşük doz MMI ile uzun dönem tedavi de hasta isteği doğrultusunda düşünülebilir. TRAB seviyesi sürekli yüksek olan durumlarda, antitiroid tedaviye 12-18 ay daha devam edilebilir veya kalıcı tedavi seçenekleri değerlendirilebilir. Nispeten genç, stabil düşük doz MMI kullanan hastalarda uzun dönem antitiroid tedavi, makul bir alternatif olabilir. Bir çalışmada, MMI'nin 2,5-10 mg/gün dozlarında 14 yıla kadar daha etkin ve güvenli bulunduğu gösterilmiştir(1).

2.1.6.2. Hipertiroidide Radyoaktif İyot Tedavi

Radyoaktif iyot (I131), tiroid lobuna sodyum-iyot symporter (NIS) aracılığıyla giriş yapar. NIS geni ekspresyonu TSH reseptör aktivasyonuna bağlıdır. Graves hastalığı durumunda bu olayın diffüz bir şekilde gerçekleşmesi nedeniyle radyoaktif iyot, tüm tiroid bezinde tutulum gösterir. Hastaların %80-90'ında, ilerleyen 6-18 hafta içinde doku nekrozu gelişebilir. RAI tedavisini takiben nadiren akut tiroidit ortaya çıkabilir. Akut tiroidit geliştiğinde, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ve gerektiğinde

steroidler kullanılabilir. Genellikle 7-10 günlük 16-32 mg prednizolon tedavi sürecini kontrol etmede yeterli olabilir(1).

RAI tedavisi sonrasında geçici bir tirotoksikoz alevlenmesi olabileceğinden, semptomsuz hastalarda bile beta bloker uygulanmalıdır. Tirotoksikozun şiddetlenmesinden olumsuz etkilenebilecek, ek hastalıkları fazla olan, yaşlı veya kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda RAI öncesi antitiroid ilaç tedavisi düşünülebilir. Bu tür durumlarda metimazol radyoaktif iyot öncesinde 2-3 gün, PTU ise 7 gün önce kesilmelidir; yüksek riskli hastalarda 7 gün sonra tekrar başlanması önerilir. Özel bir diyet önerilmemekle birlikte, yüksek dozda iyot içeren ek besinlerin 1 hafta önce kesilmesi önerilir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda RAI tedavisinden 48 saat önce gebelik durumunun olmadığına doğrulanması önerilir. Başarılı ablasyondan sonra stabil bir euthyroidizm sağlanana kadar kadınlarda oluşabilecek gebelik durumu ertelenmelidir, ki bu süreç genellikle 4-6 ayı bulur. Erkeklerde spermatogenezisin döngüsünün tamamlanması için 3-4 ay beklenmelidir. RAI alan olgularda her iki cinsiyette de euthyroid olmak şartıyla fertilitede azalma veya fetal anomalide bir artış bildirilmemiştir. Laktasyondaki kadınlarda, emzirme kesildikten sonra RAI için 1,5 ay beklenmelidir, çünkü RAI sonrasında memedeki NIS aktivasyonu normale dönmesi zaman alabilir. RAI sonrası hastalar, ilk 6 ay veya hipotiroidi gelişip stabil hormon replasmanına girene kadar 4-6 haftada bir takip edilmelidir. Çoğu hastada normalleşme genellikle 4-8 hafta içinde olur. TSH düzeyleri bir süre daha baskılı kalabileceğinden FT4 düştüğünde replasmana başlanmalıdır. Tipik tam replasman dozundan daha az dozlara ihtiyaç duyulabilir. 6. ayda hastanın hala tirotoksik durumda olması durumunda, 2. doz RAI düşünülebilir, ancak bu kararı vermek için en az 6 ay daha beklemek gerekir. Hafif Graves orbitopatisi varlığında, steroid ilaç koruması altında RAI tedavisi uygulanabilir(1).

2.1.6.3. Hipertiroidide Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavide tercih edilen yöntem genellikle total veya totale yakın tiroidektomidir. Total tiroidektomide tekrarlama riski %0'a yakınken, subtotal tiroidektomide %8 persistans veya nüks riski bulunmaktadır. Total veya totale yakın tiroidektomi ile ilişkilendirilen en sık komplikasyonlar arasında hipoparatiroidi (geçici veya kalıcı), rekürren veya süperior laringeal sinir hasarı, postoperatif kanama ve genel

anesteziye bağılı komplikasyonlar bulunmaktadır. Genellikle Graves hastalığında, tiroid bezi büyük, bol kanlanan ve inflamasyonlu bir doku olduğundan, hematoma ve intraoperatif kan kaybı non-toksik guatr'a kıyasla daha sık görülebilir. Yılda 25'ten fazla tiroidektomi ameliyatı gerçekleştiren cerrahların elde ettiği deneyim, komplikasyon oranlarını düşürme ve sonuçları iyileştirme eğilimindedir. Yüksek deneyime sahip cerrahlarda persistan hipoparatiroidi riski genellikle <%2, kalıcı rekürren sinir hasarı riski ise <%1 olarak rapor edilmiştir. Preoperatif D vitamini eksikliği varsa, postoperatif hipokalsemi riskini en aza indirmek için bu eksiklik düzeltilmelidir(1).

Cerrahi öncesi hastanın euthyroid duruma getirilmesi önemlidir. Ancak cerrahi öncesi euthyroidizm sağlanamayan durumlarda terapötik plazma değişimi, geçici bir çözüm olmasına rağmen hastayı hızlıca cerrahi tedaviye hazırlamak için etkili bir yöntemdir. Ortalama 4 seans terapötik plazma değişimi, hastaların kalıcı tedaviye hazır hale gelmesini sağlamaktadır. Ancak bu işlem sırasında transfüzyon reaksiyonları, sitratla ilişkili bulantı ve kusma, vazovagal veya hipotansif reaksiyonlar, hipokalsemi, kateter disfonksiyonu, kanama, solunum sıkıntısı, tetani veya nöbet gibi istenmeyen yan etkiler ortaya çıkabilir. Plazma değişimi sırasında koagülasyon faktörü kaybı da yaşanabileceğinden, cerrahi ile plazma değişimi arasında en az 48 saatlik bir süre olması veya taze donmuş plazma transfüzyonu önerilmektedir. Rutin olarak taze donmuş plazma kullanımı gerekli değildir ve önerilmez. Preoperatif euthyroidizmi sağlamak ve bez kanlanmasını azaltmak amacıyla, cerrahiye 10 gün önce başlanacak şekilde 5-7 damla Lugol (her damla 8 mg Iodine) veya SSKI (süpersatüre potasyum iyodür) 1-2 damla (her damla 50 mg Iodine) günde 3 kez kullanılabilir(1).

2.2. OSTEOPOROZ

2.2.1. Osteoporoz Tanım

Metabolik bir kemik hastalığı olan osteoporoz, kemik mineral dansitesinin (BMD) ve kemik kütlesinin azalması, aynı zamanda kemik mikro yapısının bozulmasıyla belirginleşir. Bu durum, kemik kırılabilirliğinin artmasına ve kırık riskinin artmasına neden olur.(16) Osteoporozun oluşumu, hormon değişiklikleri, kalsiyum ve D vitamini eksikliği gibi çeşitli etmenlerle ilişkilidir. Ayrıca, yaşa bağlı kemik

yıkımını potansiyel olarak artırarak osteoklast kemik rezorpsiyonuna etki edebilen oksidatif stresin rolüne dair giderek artan sayıda kanıt bulunmaktadır(17–19).

2.2.2. Osteoporoz Tanı Yöntemleri

Osteoporoz teşhisi, kemik mineral yoğunluğunun (KMY) ölçülmesi veya düşük şiddetli bir travmaya bağlı kırığın gelişmesi ile konulur. Detaylı bir anamnez, fizik muayene, KMY ölçümleri ve vertebral kırıklar açısından görüntüleme yöntemlerinin kullanımı da tanı sürecinde önemlidir(8).

Osteoporoz teşhisi için geniş kapsamlı bir yaklaşım önerilir. Detaylı anamnez ve fizik muayene ile birlikte kemik mineral yoğunluğu ölçümü, vertebra görüntülemesi ile vertebral kırıkların tanısı, ayrıca uygun durumlarda kırık oluşma riskinin değerlendirilmesi önemlidir(20).

Osteoporoz teşhisi için en yaygın önerilen yöntem, kemik mineral yoğunluğunun dual enerji X-ışını absorbsiyometri (DXA) ile ölçümüdür. İskelet durumunu gösterme açısından, kantitatif ultrasonografi, konvansiyonel bilgisayarlı tomografi gibi absorbsiyon teknikleri dışındaki yöntemlerin doğruluğu kanıtlanmadığından dolayı osteoporoz tanısında genellikle önerilmez(8).

2.2.2.1. DXA Yöntemi ile Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

Günümüzde tercih edilen yöntem olan DXA, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünde kullanılır. DXA, sadece osteoporoz teşhisinde değil, aynı zamanda kırık riskinin belirlenmesinde, ilaçlı tedaviye başlama kararında ve tedaviyi izlemede de faydalıdır(8).

Kemik mineral yoğunluğu (KMY), kemik gücü ile güçlü bir ilişki içindedir; yapılan prospektif çalışmalar, KMY azalması ile kırık riskinin arttığını göstermiş ve ileride oluşabilecek kırık riskini mükemmel bir şekilde öngördüğünü göstermiştir. KMY'de her bir standart sapma azalması, kırık riskini iki katına çıkarmaktadır(21).

DXA, kemik mineral yoğunluğunun ölçümü için en yaygın kullanılan yöntemdir. Kullanımı kolaydır ve kritik kemik bölgeleri hakkında önemli bilgiler sağlar. DXA'nın temel dezavantajı, çekim tekniklerine ve alet duyarlılığına bağlı olarak çekim hatalarının olabilmesidir. Radyasyona maruz kalma miktarı ölçüm

sırasında çok düşüktür. DXA, kemik mineral yoğunluğunu alan bazında ölçer ve her santimetre kareye düşen mineral miktarını gram cinsinden ifade eder (g/cm²). Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Osteoporoz Vakfı, osteoporoz tanısında bu tekniğin referans olarak tercih edilmesini önermektedir(21).

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü ile osteoporoz ve osteomalazi arasındaki ayırım yapılamaz. Ayrıca, yaşla birlikte gelişen osteoartrit, osteofit, kırıklar, skolyoz, kifoz, aortadaki kalsifikasyonlar, kolelitiazis, protez varlığı gibi durumlar, kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinde yüksek değerlere neden olabilir. Bu durumlarda, kantitatif bilgisayarlı tomografi kullanarak daha kapsamlı bir değerlendirme önerilmektedir(22).

2.2.2.2. KMY Sonuçlarının Yorumlanması

Osteoporoz tanısı için T skoru, postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üzeri erkeklerde kullanılmalıdır. Z skoru ise premenopozal kadınlar ve 50 yaş altı erkeklerde osteoporoz tanısı için değerlendirilmelidir(8).

Sınıflama	KMY	T skoru
Normal	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olmak	-1 ve üzeri
Düşük kemik kütlesi (Osteopeni)	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1.0 ve 2.5 SD altında olmak	-1 ile -2.5 arası
Osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak	-2.5 ya da daha düşük
Ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden frajilite kırığı	-2.5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütü'nün Kemik Mineral Yoğunluğuna Göre Osteoporoz Tanımlaması (TEMMD Kılavuzundan alınmıştır.) (20)

2.2.3. Kırık Riski Değerlendirmesi

Risk faktörlerinin tüm yetişkinlerde, özellikle postmenopozal kadınlar, 50 yaş üstü erkekler ve frajilite kırığı öyküsü olan bireylerde değerlendirilmesi önerilir(20).

Osteoporozu olan bireyler kırık için yüksek risk taşırken, osteopeni (T skoru -1.0 ve -2.5 arasında) veya düşük kemik dansitesi olanlarda da kırık riski kısmen daha

yüksektir. Her iki cinsiyette de, kırıkların çoğu DXA ile osteoporoz tanısı konulmayan bireylerde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, kemik yoğunluğundan bağımsız olarak belirtilen risk faktörlerinin hastanın öyküsü ve fizik muayenesi ile belirlenmesi, kırığın öngörülmesi için önemlidir(8).

2.2.3.1. FRAX Risk Skorlaması

Osteoporozlu hastalarda kırık riskinin değerlendirilmesi, tedavi planını belirleme açısından önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü çalışma grubu, 2008 yılında tedavi almayan kadın veya erkekte kolayca tespit edilebilen klinik risk faktörlerini kullanarak 10 yıllık kalça kırık riski veya majör osteoporotik kırık (kalça, vertebra, omuz veya ön kol) riskini öngören FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) adlı kırık riski değerlendirme aracının kullanılmasını önermiştir. FRAX değerlendirme aracına ücretsiz olarak <https://www.shef.ac.uk/FRAX/> adresinden ulaşılarak vakaların kırık riskleri değerlendirilebilir. Türkiye için uyarlanmış FRAX değerlendirme aracına ise <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=6> adresinden ulaşılabilir (21,23–25).

Ancak, bu modelde bazı önemli kırık risk faktörlerinin göz önüne alınmaması, bazı risk faktörlerinin ise sadece var olup olmadığı değerlendirmeye alınarak doz ve süre gibi etkilerin göz ardı edilmesi, kemik mineral yoğunluğu ölçümünde lomber vertebra ölçümlerinin dikkate alınmaması gibi nedenlerle, kırık riskinin gerçek durumdan daha fazla veya daha az tahmin edilebilir olması gibi dezavantajlar bulunmaktadır. FRAX bilgisayar programı, önceden osteoporoz için tedavi almayan postmenopozal kadınlar ve 40 yaşından büyük erkeklerde valide edilmiştir(26).

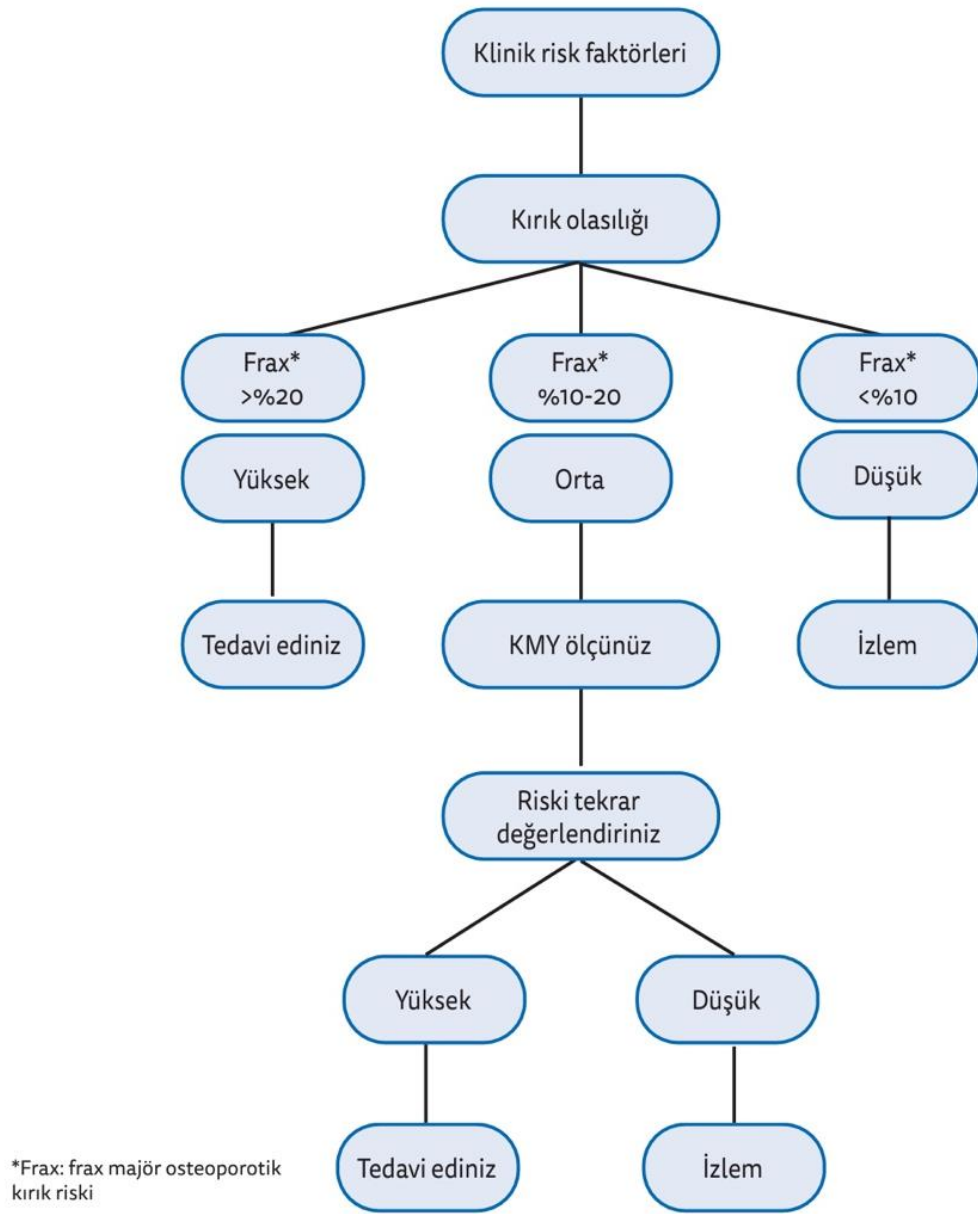
FRAX algoritmaları, gelecek 10 yılda kırık olasılığını sağlamaktadır. Elde edilen sonuç, 10 yıllık kalça kırığı ve majör bir osteoporotik kırık (klinik vertebra, önkol, kalça veya omuz kırığı) oluşma olasılığını göstermektedir(8).

FRAX skorlamasına göre, 10 yıllık kalça kırığı oluşma riski $\geq 3\%$, majör osteoporotik kırık riski $\geq 20\%$ ise, tedaviye erken başlamak maliyet-etkin bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.(8)

FRAX ile elde edilen olasılık değeri, kimin tedavi edileceği konusunda yol gösterici olsa da kesin bir bilgi sunmaz; farmakolojik tedavi kararı klinik durumun dikkate alınmasıyla birlikte verilmelidir (26).

- Glukokortikoid alımı
- Cinsiyet
- Romatoid artrit
- Sigara içiyor olmak
- Femur boynu KMY
- Ailede kalça kırığı öyküsü
- Sekonder osteoporoz nedenleri (menopoz, hipogonadizm, kronik malnütrisyon, erişkinde osteogenezis imperfekta vb.)
- Düşük beden kitle endeksi ($<20 \text{ kg/m}^2$)
- Alkol almak (≥ 3 ünite/gün)
- Daha önce osteoporotik kırık öyküsü (semptomatik ve asemptomatik vertebral kırıklar dahil)
- Yaş

Şekil 2. FRAX Aracında Göz Önüne Alınan Risk Faktörleri (8)



Şekil 3. Kırık Riskinin Değerlendirilmesinde Önerilen Algoritma (TEMĐ Kılavuzundan alınmıştır.) (26)

2.2.4. Sekonder Osteoporoz Nedenleri

Sekonder osteoporozda, etiyolojik faktörler kemik etkileşimini olumsuz yönde etkileyerek osteoporotik kırıklara neden olan değişikliklere yol açar. Bu faktörler arasında azalmış mobilite, inflamatuvar sitokinler, sistemik glukokortikoid ilaç kullanımı, puberte bozuklukları ve düşük kilo gibi endokrin nedenlere bağlı faktörler

(glukokortikoidler, tiroid hormonu, hipogonadizm, hiperprolaktinemi, diabetes mellitus, hiperparatiroidizm), malign hastalığa bağlı faktörler (multipl myelom, lösemi, lenfoma, mastositozis ve meme, akciğer, prostat metastazları ile radyoterapi), ilaçlar (heparin, etanol, tiroid hormonu, antikonvülzanlar, kemoterapotikler), kollajen sentezindeki kusurlara bağlı faktörler (homosistinüri, Ehler-Danlos sendromu, osteogenezis imperfekta), karaciğer hastalıkları ve gastrointestinal hastalıklar (primer bilier siroz, hemokromatozis, subtotal gastrektomi), romatoid artrit, immobilizasyon gibi nedenler yer almaktadır(27).

2.3. HİPERKALSEMİ

2.3.1. Hiperkalsemi Tanım

Laboratuvar tarafından belirtilen referans aralığının üst sınırını aşan plazma kalsiyum düzeyine hiperkalsemi denir(28).

Serum kalsiyum düzeylerine göre hiperkalsemi sınıflaması:

Normal serum kalsiyumu: 8,5-10,5 mg/dl'dir.

Hafif derecede hiperkalsemi: 10,5-12 mg/dl – (genellikle asemptomatik). Orta derecede hiperkalsemi: 12-15 mg/dl. Ağır derecede hiperkalsemi: >15 mg/dl – (hiperkalsemik kriz) (8)

Sağlıklı bir kişide total serum kalsiyum düzeyi 8.6-10.4 mg/dL (2.15-2.60 mmol/L; 4.3 – 5.2 mEq/L) arasındadır. Fizyolojik olarak aktif olan iyonize kalsiyumdur(28).

Plazma total kalsiyum miktarını etkileyen serum proteinlerindeki değişiklikler nedeniyle, hipoalbuminemiye bağlı hastalıklarda, serum albümin düzeyi 4 gr/dL'nin altındaysa, düzeltilmiş kalsiyum formülü kullanılarak plazmadaki gerçek total kalsiyum düzeyi hesaplanır(28).

Total kalsiyum değeri = bulunan kalsiyum değeri + 0.8 (4 - bulunan plazma albümin (gr/dL) değeri) (28)

2.3.2. Hiperkalsemi Nedenleri

Paratiroid bezine bağılı primer hiperparatiroidi, hiperkalseminin en yaygın nedenidir. Diğler paratiroide bağılı nedenler arasında multiple endokrin neoplazi, sekonder ve tersiyer paratiroidi yer alır. Endokrin nedenlerden feokromasitoma, VİPOMa ve tirotoksikoz sıkça gözlenen etkenlerdir. İlaçlara bağılı hiperkalsemi, parathormon tedavisi, lityum ve tiazid grubu diüretiklerle sıkça ilişkilidir. Ayrıca, immobilizasyon diğler nedenler arasında önemli bir faktördür(8).

2.3.3. Hiperkalsemi Klinik Bulgular

Hiperkalseminin erken döneminde flushing, halsizlik, kilo kaybı, QT kısalması, aritmi, nefrolitiazis, konfüzyon, stupor, parezi, hipotoni, bulantı, kusma, dispepsi, anemi, kas zayıflığı ve kemik ağrıları gözlemlenebilir. Geç dönemde ise halsizlik, aritmi, hipertansiyon, QRS genişlemesi, QT kısalması, valvüler kalsifikasyon, nefrolitiazis, demans, konsantrasyon azalması, irritabilite, anksiyete, kabızlık, peptik ülser, kas zayıflığı, kemik ağrıları, Brown tümörü, anemi ve osteitis fibrosa sistika ortaya çıkabilir(28–30).

2.3.4. Hiperkalsemi Tedavi

Hiperkalseminin nedeninin belirlenmesi, tedavinin ilk basamağını oluşturur.

2.3.4.1. Hafif –Orta Şiddetli Hiperkalsemi Tedavisi

Nedeni tespit edilememiş, opere olamayan veya istemeyen hastalar için(31).

1. Yeterli miktarda sıvı almaları ve
2. Tiyazid benzeri kalsiyum miktarını arttırabilen ilaçlardan uzak kalmaları önerilir.
3. Kalsimimetik ilaç olan “sinakalset”in hem sporadik hem de familial hiperparatiroidili vakalarda serum kalsiyum düzeyini etkin bir şekilde azalttığı kanıtlanmıştır. Ancak, ilacın kalsiyum miktarını azaltma dışında hiperparatiroidinin hiperkalsiüri veya kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerindeki olumsuz etkilerini iyileştirici özelliği yoktur(32,33) Sinakalset, 30- 120 mg/gün dozlarda iyi tolere edilir. Bulantı ve baş ağrısı, ilacın önemli bir yan etkisini oluşturur(32,33).

EMA 2008, FDA ise 2011 yılında sinakalset primer hiperparatiroidinin tedavisinde tercih edilmesine onay vermiştir. FDA, primer hiperparatiroidiye bağlı ciddi hiperkalsemisi bulunan ancak paratiroidektomi ameliyatı yapılamayan olgularda da sinakalset kullanımına onay vermiştir(33).

2.3.4.2. Şiddetli Hiperkalsemi/Hiperkalsemik Kriz Tedavisi

Serum kalsiyum düzeyinin 14 mg/dl'nin üzerinde olduğu vakaların hastaneye yatırılarak etkili bir şekilde tedavi edilmesi gerekir(33).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZNİ

Bu çalışma; Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.07.2023 tarih ve 87 sayılı etik kurul onayı ile yapılmıştır.

3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ

Bu kesitsel çalışma; tek merkezli ve analitik bir desende planlandı. Araştırmanın evrenini 10.07.2023-10.10.2023 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği ve Endokrinoloji Polikliniği'nde 18-75 yaş arası ve yeni hipertiroidi tanısı alan hastalar oluşturdu.

Çalışma; hastanenin otomasyon sisteminden endokrin polikliniğinde hipertiroidi tanısı olan ve dahil edilme kriterlerine uyan 150 hastanın verileri alınmış ve muayene notları da gözden geçirilerek hastalık tasnifi doğrulanmış ve hastalar buna göre çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- Yeni saptanan hipertiroidi tanısı alması
- 18-75 yaş arası hastalar olması
- Daha önce antihipertiroid tedavisi almamış olması

3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

- 18 yaş altı ve 75 yaş üstü olan hastalar
- Malignite hastalığı olanlar
- Aktif steroid kullanım öyküsü
- Romatizmal hastalık bulunması
- Son 1 yıl içinde fraktür öyküsü
- Kemik metabolizmasını etkileyecek diğer sistemik hastalıklar (KBY, Hiperparatiroidizm, Cushing, Çölyak vb.)

3.5. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Laboratuvar Testleri: Hastaların daha önce poliklinik muayenesi esnasında yapılan TSH, sT3, sT4, Anti-TPO, Anti-TG, TRAB, PTH, Ca, P, ALP ve 25-OH D vitamini değerleri hastanedeki otomasyon sisteminden kaydedilmiştir.

Hipertiroidi tanısı, hastaların TSH değerlerinin düşük, sT3 ve/veya sT4'lerinin yüksek olduğu durumda TSH reseptör antikor (TRAB) ölçümüyle değerlendirilmiş ve bu durumda TRAB seviyeleri yüksek bulunduyorsa hastalara Graves hastalığı teşhisi konmuş. Eğer TRAB seviyesi yüksek değilse tiroid sintigrafisi yapılmış. Tiroid sintigrafisi sonucunda hastalara toksik MNG veya Graves hastalığı teşhisi konmuştur. Hipertiroidi durumu osteoporoza neden olan bir endokrinolojik hastalık olduğundan bu hastalara rutin poliklinik çalışması esnasında halihazırda yapılmış olan DXA hastanedeki otomasyon sisteminden kaydedilmiştir.

Görüntüleme Testleri: Osteoporoz tanısı için önerilen, KMY'nin dual enerji X-ray absorbsiyometri (DXA) yöntemi ile ölçülmesidir. Hastanemizde DXA cihazıyla (Marka: Osteosys, Model: Primus, Üretim Yılı: 2018, Üretim Yeri: Güney Kore) tek operatör tarafından tüm çekimler gerçekleştirilmiştir.

DXA Verilerinin Değerlendirilmesi: DXA'da kmy'ye göre osteoporoz şu şekilde tanımlanmıştır. Hangi hastada hangi skoru kullanacağımız ise şu şekilde belirlenmiştir(8):

- 1) Postmenopozal kadın ve >50 yaş erkeklerde T Skoru;
x>-1: Normal,
-2,5<x≤-1: Osteopeni,
x≤-2,5: Osteoporoz
- 2) Premenopozal kadın ve <50 yaş erkeklerde Z Skoru
x>-1: Normal,
-2<x≤-1: Osteopeni
x≤-2: Osteoporoz

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Katılımcıların klinik bilgilerine dair tanımlayıcı veriler frekanslar için (N ve %), sayısal değişkenler için ise Mean $\pm$ SD ya da Median (min-max) tabloları şeklinde verilecektir. Farklı grupların analizi yapıldığı için normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında iki grubun karşılaştırılması için bağımsız örneklerde T testi, normal dağılmayan verilerin incelenmesinde de Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması halinde ise Chi Square test ya da Fisher's exact test kullanılacaktır. $p<0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma; yaşları 18 ile 75 yıl arasında değişmekte olan (ort: 48,00 (20,50)) toplam 150 hasta ile yapıldı. Tüm hastalara ilişkin sosyodemografik ve klinik özellikler Tablo-1’de görülmektedir.

Tablo 1. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Verilerin Hipertiroidi gruplarına göre karşılaştırılması (n=150)

Değişkenler	Total	HİPERTİROİDİ TİPİ		p
		TOKSİK MNG N=57	GRAVES 93	
Yaş	48,00 (20,50)	59,00 (20,00)	45,00 (21,00)	<0.001^c
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	120 (80,0)	49 (86,0)	71 (76,3)	0.153 ^a
Erkek	30 (20,0)	8 (14,0)	22 (23,7)	
Menopoz, n (%)				
Premenopoz	82 (68,3)	27 (55,1)	55 (77,5)	0.010^a
Menopozal	38 (31,7)	22 (44,9)	16 (22,5)	
Kemik Mineral Yoğunluğu Grubu, n (%)				
Normal	60 (40,0)	14 (24,6)	46 (49,5)	0.005^a
Osteopeni	52 (34,7)	22 (38,6)	30 (32,3)	
Osteoporoz	38 (25,3)	21 (36,8)	17 (18,3)	
Osteomalasi, n (%)				
Yok	114 (76,0)	48 (84,2)	66 (71,0)	0.065 ^a
Var	36 (24,0)	9 (15,8)	27 (29,0)	
BKI (Kg/m ²)	28,04 (6,10)	29.00 (6.38)	27.51 (5.04)	0.003^c
TSH (mU/L) (0,27-4,2)	0,02 (0,29)	0.24 (0.46)	0.01 (0.11)	<0.001^c
St3(ng/L) (2-4,4)	4,24 (3,08)	3.55 (1.52)	4.66 (3.70)	<0.001^c
St4(ng/L) (8,9-17,1)	14,12 (6,60)	12.86 (5.00)	15.60 (8.45)	<0.001^c
Anti-TPO (kU/L) (<9)	14,0 (128,5)	9.00 (2.60)	116.00 (202.25)	<0.001^c
Anti-TG (kU/L) (<13)	14,00 (167,0)	13.00 (2.50)	69.00 (280.35)	0.004^c
PTH (pg/ml) (15-65)	51,0 (27,67)	50.00 (22.85)	54.00 (30.50)	0.586 ^c
Ca (Serum albüminine göre hesaplanmış) (mg/dL) (8,6-10)	9,05±0,38	9,04±0,38	9,06±0,39	0.653 ^b
P (mg/dL) (2,5-4,5)	3,46 (0,65)	3.47 (0.60)	3.45 (0.70)	0.872 ^c
ALP (U/L) (35-104)	84,0 (44,0)	82.00 (34.00)	90.00 (48.00)	0.124 ^c
25-OH D Vitamini (µg/L) (>20)	14,25 (12,58)	14.80 (11.91)	14.00 (11.65)	0.376 ^c
T Skoru (L1-L4)	-1,04±1,30	-1,41±1,25	-0,82±1,3	0.007 ^b
Z skoru (L1-L4)	-0,70 (1,90)	-0.80 (2.15)	-0.60 (1.60)	0.474 ^c
T skoru (femur boynu)	-0,80 (2,00)	-1.30 (1.70)	-0.60 (1.65)	<0.001^c
Z skoru (femur boynu)	-0,30 (1,03)	-0.50 (1.05)	-0.20 (1.10)	0.007 ^c
T skoru (femur total)	-0,60 (1,72)	-1.00 (1.65)	-0.20 (1.55)	0.001^c
Z skoru (femur total)	-0,10 (1,40)	-0.20 (1.60)	0.20 (1.30)	0.114 ^c
KMY (L1-L4)	0,98 (0,20)	0.96 (0.21)	0.99 (0.18)	0.034^c
KMY (femur boynu)	0,90 (0,14)	0.85 (0.21)	0.93 (0.14)	<0.001^c
KMY (femur total)	0,89±0,14	0,88±0,14	0,98±0,12	<0.001^b

a: Pearson Chi Square test, b:Independent t test, c:Mann Whitney u test, Mean±SD, Median (min-max)
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 1’de görüldüğü gibi yaş ($p<0.001$), menopoz ($p=0.010$), kemik mineral yoğunluğu grubu ($p=0.005$), BKİ ($p=0.003$), TSH ($p<0.001$), St3 ($p<0.001$), St4 ($p<0.001$), Anti-TPO ($p<0.001$), Anti TG ($p=0.004$), T skoru (femur boynu) ($p<0.001$), T skoru (femur total) ($p=0.001$), KMY (L1-L4) ($p=0.034$), KMY (femur boynu) ($p<0.001$) ve KMY (femur total) ($p<0.001$) değişkenleri Hipertiroidi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. Yaş, BKİ ve TSH değerleri Toksik MNG grubunda daha yüksek iken, St3, St4, Anti-TPO, Anti TG, T skoru (femur boynu), T skoru (femur total), KMY (L1-L4) ($p=0.015$), KMY (femur boynu) ve KMY (femur total) değerleri ise Graves grubunda daha yüksek bulunmuştur. Daha düşük KMY’nin toksik MNG’de fazla olması, bu hasta grubunda ilk tanı zamanının daha ileri olması ve perimenopozdaki hasta sayısının bu grupta daha fazla olmasıyla açıklanabilir. Tüm hastalardan menopozda olan kadınlar çıkarıldıktan sonra kalan hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklere ait veriler Tablo-2’ de özetlenmiştir. (Tablo-2).

Tablo 2. Tüm Hastalardan Menopozda Olan Kadınlar Çıkarıldıktan Sonra Kalan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Verilerin Karşılaştırılması (n=82)

HİPERTİROİDİ TİPİ			
Değişkenler	TOKSİK MNG N=35	GRAVES 77	p
Yaş	49.00 (14.00)	41.00 (14.50)	<0.001^c
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	27 (77,1)	55 (71,4)	0.527 ^a
Erkek	8 (22,9)	22 (28,6)	
Kemik Mineral Yoğunluğu Grubu, n (%)			
Normal	13 (37,1)	43 (55,8)	0.179 ^a
Osteopeni	15 (42,9)	22 (28,6)	
Osteoporoz	7 (20,0)	12 (15,6)	
Osteomalasi, n (%)			
Yok	31 (88,6)	56 (72,7)	0.062 ^a
Var	4 (11,4)	21 (27,3)	
BKI (Kg/m2)	28.65 (4.37)	26.72 (4.97)	0.043^c
TSH (mU/L) (0,27-4,2)	0.29 (0.46)	0.01 (0.11)	<0.001^c
St3(ng/L) (2-4,4)	3.77 (1.29)	4.73 (3.74)	0.001^c
St4(ng/L) (8,9-17,1)	13.00 (5.60)	16.40 (9.40)	0.001^c
Anti-TPO (kU/L) (<9)	9.00 (2.80)	116.00 (209.60)	<0.001^c
Anti-TG (kU/L) (<13)	13.00 (3.00)	84.00 (280.35)	<0.001^c
PTH (pg/ml) (15-65)	48.00 (14.30)	54.00 (27.80)	0.093 ^c
Ca (Serum albüminine göre hesaplanmış) (mg/dL) (8,6-10)	9,00±0,30	9,05±0,40	0.504 ^b
P (mg/dL) (2,5-4,5)	3.45 (0.50)	3.39 (0.60)	0.982 ^c
ALP (U/L) (35-104)	75.00 (33.00)	84.00 (49.50)	0.035^c
25-OH D Vitamini (µg/L) (>20)	14.30 (10.16)	13.90 (11.60)	0.166 ^c
T Skoru (L1-L4)	-1,02±1,17	-0,60±1,22	0.094 ^b
Z skoru (L1-L4)	-0.80 (2.00)	-0.50 (1.60)	0.202 ^c
T skoru (femur boynu)	-0.90 (1.40)	-0.20 (1.50)	0.013^c
Z skoru (femur boynu)	-0.50 (0.90)	-0.10 (1.20)	0.015^c
T skoru (femur total)	-0.90 (1.80)	0.00 (1.25)	0.018^c
Z skoru (femur total)	-0.30 (1.60)	0.20 (1.15)	0.090 ^c
KMY (L1-L4)	0.98 (0.20)	1.02 (0.17)	0.136 ^c
KMY (femur boynu)	0.89 (0.15)	0.95 (0.11)	0.004^c
KMY (femur total)	0,90±0,10	0,99±0,11	<0.001^b

a: Pearson Chi Square test, b:Independent t test, c:Mann Whitney u test, Mean±SD, Median (IQR) p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 2’de görüldüğü gibi premenopoz kadın ve tüm erkek hastalarda yaş (p<0.001), BKİ (p=0.043), TSH (p<0.001), St3 (p=0.001), St4 (p=0.001), Anti-TPO (p<0.001), Anti TG (p<0.001), ALP (p=0.035), T skoru (femur boynu) (p=0.013), Z skoru (femur boynu) (p=0.015), T skoru (femur total) (p=0.018), KMY (femur boynu) (p=0.004) ve KMY (femur total) (p<0.001) değişkenleri Hipertiroidi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. Yaş, TSH ve ALP değerleri Toksik MNG grubunda daha yüksek iken, St3, St4, Anti-TPO, Anti TG, T skoru (femur boynu), KMY (femur boynu) ve KMY (femur total) değerleri ise Graves grubunda daha yüksek bulunmuştur. Toksik MNG hastalarından menopozda olan

kadınlar çıkarıldıktan sonra kalan hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklere ait verilerin kemik mineral yoğunluğuna göre gruplandırılarak karşılaştırılması Tablo-3'te özetlenmiştir (Tablo-3).

Tablo 3. Toksik MNG Hastalarından Menopozda Olan Kadınlar Çıkarıldıktan Sonra Kalan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Verilerin Kemik Mineral Yoğunluğuna Göre Gruplandırılarak Karşılaştırılması (n=35)

Değişkenler	Kemik Mineral Yoğunluğu Grubu			p	Post-Hoc
	¹ Normal N=13	² Osteopeni N=15	³ Osteoporoz N=7		
Yaş	47.00 (8.50)	55.00 (21.00)	50.00 (25.00)	0.069 ^d	-
Cinsiyet, n (%)					
Kadın	12 (92,3)	10 (66,7)	5 (71,4)	0.224 ^c	
Erkek	1 (7,7)	5 (33,3)	2 (28,6)		
Osteomalasi, n (%)					
Yok	13 (100)	12 (80,0)	6 (85,7)	0.232 ^c	
Var	0 (0)	3 (20,0)	1 (14,3)		
BKI (Kg/m ²)	27.54 (4.50)	28.65 (5.60)	28.88 (10.50)	0.606 ^d	
TSH (mU/L) (0,27-4,2)	0.26 (0.40)	0.27 (0.70)	0.35 (0.40)	0.673 ^d	
St3(ng/L) (2-4,4)	3.80 (1.60)	3.90 (1.50)	3.67 (0.60)	0.916 ^d	
St4(ng/L) (8,9-17,1)	13.00 (4.70)	12.86 (6.10)	13.10 (9.10)	0.885 ^d	
PTH (pg/ml) (15-65)	50.00 (9.50)	42.00 (18.40)	48.00 (27.00)	0.669 ^d	
Ca (Serum albüminine göre hesaplanmış) (mg/dL) (8,6-10)	9,03±0,24	9,00±0,37	8,95±0,27	0.842 ^b	
P (mg/dL) (2,5-4,5)	3.35 (0.40)	3.55 (0.60)	3.51 (0.80)	0.537 ^d	
ALP (U/L) (35-104)	65.00 (27.00)	84.00 (25.00)	89.00 (83.00)	0.019^d	1-3
25-OH D Vitamini (µg/L) (>20)	14.30 (10.30)	15.10 (10.70)	8.87 (10.90)	0.581 ^d	
T Skoru (L1-L4)	0,02±0,54	-1,30±0,96	-2,34±0,62	<0.001^b	1-2 1-3 2-3
Z skoru (L1-L4)	0.20 (0.50)	-1.20 (0.80)	-2.40 (0.70)	<0.001^d	1-2 1-3 2-3
T skoru (femur boynu)	-0.30 (1.10)	-1.00 (1.00)	-1.90 (1.50)	<0.001^d	1-2 1-3 2-3
Z skoru (femur boynu)	0.10 (0.60)	-0.60 (0.40)	-1.20 (1.00)	<0.001^d	1-2 1-3 2-3
T skoru (femur total)	0.50 (1.30)	-1.20 (1.00)	-1.60 (1.10)	0.002^d	1-2 1-3
Z skoru (femur total)	0.50 (0.70)	-0.80 (1.10)	-1.10 (1.30)	0.001^d	1-2 1-3
KMY (L1-L4)	1.08 (0.10)	0.96 (0.20)	0.89 (0.10)	0.018^d	1-3
KMY (femur boynu)	0.98 (0.04)	0.84 (0.10)	0.83 (0.20)	0.001^d	1-2 1-3
KMY (femur total)	0,97±0,08	0,86±0,09	0,84±0,10	0.004^b	1-2 1-3

a: Pearson Chi Square test, b: Anova test, Post-hoc:Bonferroni test, c: Fisher's Exact test, d: Kruskall Wallis test, Mean±SD, Median (IQR), p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 3'te görüldüğü gibi Toksik MNG grubunda ALP ($p=0.019$), T Skoru (L1-L4) ($p<0.001$), Z Skoru (L1-L4) ($p<0.001$), T skoru (femur boynu) ($p<0.001$), Z skoru (femur boynu) ($p<0.001$), T skoru (femur total) ($p=0.002$), Z skoru (femur total) ($p=0.001$), KMY (L1-L4) ($p=0.018$), KMY (femur boynu) ($p=0.001$) ve KMY (femur total) ($p=0.004$) değişkenleri kemik mineral yoğunluğu grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. ALP değerleri açısından anlamlı farklılığın normal ile osteoporoz ($p=0.034$, Bonferroni test) grupları arasında olduğu belirlenmiştir. T Skoru (L1-L4) açısından anlamlı farklılığın, normal ile osteopeni ($p<0.001$, Bonferroni test) ve osteoporoz ($p<0.001$, Bonferroni test) grupları arasında, osteopeni ile de osteoporoz ($p=0.018$, Bonferroni test) grupları arasında olduğu belirlenmiştir. Z Skoru (L1-L4) açısından anlamlı farklılığın, normal ile osteopeni ($p<0.001$, Bonferroni test) ve osteoporoz ($p<0.001$, Bonferroni test) grupları arasında, osteopeni ile de osteoporoz ($p=0.007$, Bonferroni test) grupları arasında olduğu belirlenmiştir. T skoru (femur boynu) açısından anlamlı farklılığın, normal ile osteopeni ($p=0.011$, Bonferroni test) ve osteoporoz ($p<0.001$, Bonferroni test) grupları arasında, osteopeni ile de osteoporoz ($p=0.022$, Bonferroni test) grupları arasında olduğu belirlenmiştir. Z skoru (femur boynu) açısından anlamlı farklılığın, osteoporoz ile normal ($p<0.001$, Bonferroni test) ve osteopeni ($p=0.008$, Bonferroni test) grupları arasında olduğu belirlenmiştir. T skoru (femur total) açısından anlamlı farklılığın normal ile osteopeni ($p=0.008$, Bonferroni test) ve osteoporoz ($p<0.001$, Bonferroni test) grupları arasında olduğu belirlenmiştir. Z skoru (femur total) açısından anlamlı farklılığın normal ile osteopeni ($p=0.033$, Bonferroni test) ve osteoporoz ($p<0.001$, Bonferroni test) grupları arasında olduğu belirlenmiştir. KMY (L1-L4) açısından anlamlı farklılığın osteoporoz ile normal ($p=0.036$, Bonferroni test) grupları arasında olduğu belirlenmiştir. KMY (femur boynu) açısından anlamlı farklılığın normal ile osteopeni ($p=0.005$, Bonferroni test) ve osteoporoz ($p=0.005$, Bonferroni test) grupları arasında olduğu belirlenmiştir. KMY (femur total) açısından anlamlı farklılığın ise normal ile osteoporoz ($p=0.014$, Bonferroni test) ve osteopeni ($p=0.012$, Bonferroni test) grupları arasında olduğu belirlenmiştir. Graves hastalarından menopozda olan kadınlar çıkarıldıktan sonra kalan hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklere ait verilerin kemik mineral yoğunluğuna göre gruplandırılarak karşılaştırılması Tablo-4'te özetlenmiştir (Tablo-4).

Tablo 4. Graves Hastalarından Menopozda Olan Kadınlar Çıkarıldıktan Sonra Kalan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Verilerin Kemik Mineral Yoğunluğuna Göre Gruplandırılarak Karşılaştırılması (n=77)

Değişkenler	Kemik Mineral Yoğunluğu Grubu			p	Post-Hoc
	¹ Normal N=43	² Osteopeni N=22	³ Osteoporoz N=12		
Yaş	40.00 (12.00)	46.00 (13.75)	36.50 (29.00)	0.099 ^c	
Cinsiyet, n (%)					
Kadın	31 (72,1)	16 (72,7)	8 (66,7)	0.923 ^a	
Erkek	12 (27,9)	6 (27,3)	4 (33,3)		
Hipertiroidi semptom süresi (hafta)	7.00 (7.00)	8.00 (10.50)	11.00 (12.00)	0.485 ^c	
Osteomalasi, n (%)					
Yok	38 (86,0)	13 (59,1)	6 (50,0)	0.011^a	
Var	6 (14,0)	9 (40,9)	6 (50,0)		
BKI (Kg/m ²)	26.03 (5.58)	27.45 (4.63)	26.82 (6.47)	0.764 ^c	
TSH (mU/L) (0,27-4,2)	0.01 (0.02)	0.04 (0.19)	0.01 (0.00)	0.096 ^c	
St3(ng/L) (2-4,4)	4.55 (3.20)	5.79 (3.96)	5.32 (6.79)	0.419 ^c	
St4(ng/L) (8,9-17,1)	14.30 (7.60)	17.20 (10.98)	19.80 (14.45)	0.290 ^c	
Anti-TPO (kU/L) (<9)	133.00 (164.00)	107.00 (267.55)	16.50 (130.60)	0.481 ^c	
Anti-TG (kU/L) (<13)	127.00 (331.00)	68.00 (162.75)	52.85 (363.00)	0.438 ^c	
PTH (pg/ml) (15-65)	54.00 (23.00)	48.00 (42.05)	62.50 (42.95)	0.515 ^c	
Ca (Serum albüminine göre hesaplanmış) (mg/dL) (8,6-10)	9,04±0,40	9,01±0,37	9,20±0,44	0.407 ^b	
P (mg/dL) (2,5-4,5)	3.36 (0.59)	3.46 (0.45)	3.49 (0.85)	0.688 ^c	
ALP (U/L) (35-104)	78.00 (39.00)	95.00 (64.50)	111.50 (44.50)	0.008^c	1-3
25-OH D Vitamini (µg/L) (>20)	17.80 (12.30)	13.30 (9.13)	11.75 (5.68)	0.016^c	1-3
T Skoru (L1-L4)	0,20±0,77	-1,22±0,58	-2,35±0,84	<0.001^b	1-2 1-3 2-3
Z skoru (L1-L4)	0.20 (1.20)	-1.15 (0.53)	-2.25 (0.65)	<0.001^c	1-2 1-3 2-3
T skoru (femur boynu)	0.20 (1.40)	-0.65 (1.58)	-2.10 (2.13)	<0.001^c	1-2 1-3 2-3
Z skoru (femur boynu)	0.20 (0.90)	-0.20 (1.08)	-1.60 (1.45)	<0.001^c	3-1 3-2
T skoru (femur total)	0.30 (0.80)	-0.40 (1.23)	-1.30 (1.55)	<0.001^c	1-2 1-3 2-3
Z skoru (femur total)	0.40 (0.80)	-0.20 (1.15)	-1.05 (1.05)	<0.001^c	3-1 3-2
KMY (L1-L4)	1.11 (0.22)	0.98 (0.10)	0.93 (0.08)	<0.001^c	1-2 1-3
KMY (femur boynu)	0.97 (0.08)	0.94 (0.16)	0.77 (0.22)	<0.001^c	1-2 1-3
KMY (femur total)	1,02±0,09	0,99±0,12	0,87±0,10	<0.001^b	1-2 1-3 2-3

a: Pearson Chi Square test, b: Anova test, Post-hoc:Bonferroni test, c: Kruskall Wallis test, Mean±SD, Median (IQR), p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4'te görüldüğü gibi Graves grubunda Osteomalasi ($p=0.011$), ALP ($p=0.008$), D vitamin ($p=0.016$) T Skoru (L1-L4) ($p<0.001$), Z Skoru (L1-L4) ($p<0.001$), T skoru (femur boynu) ($p<0.001$), Z skoru (femur boynu) ($p<0.001$), T skoru (femur total) ($p<0.001$), Z skoru (femur total) ($p<0.001$), KMY (L1-L4) ($p<0.001$), KMY (femur boynu) ($p<0.001$) ve KMY (femur total) ($p<0.001$) değişkenleri ile kemik mineral yoğunluğu grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. ALP değerleri açısından anlamlı farklılığın normal ile osteoporoz ($p=0.032$, Bonferroni test) grupları arasında olduğu belirlenmiştir. T Skoru (L1-L4) açısından anlamlı farklılığın, normal ile osteopeni ($p<0.001$, Bonferroni test) ve osteoporoz ($p<0.001$, Bonferroni test) grupları arasında, osteopeni ile de osteoporoz ($p<0.001$, Bonferroni test) grupları arasında olduğu belirlenmiştir. Z Skoru (L1-L4) açısından anlamlı farklılığın, normal ile osteopeni ($p<0.001$, Bonferroni test) ve osteoporoz ($p<0.001$, Bonferroni test) grupları arasında, osteopeni ile de osteoporoz ($p<0.001$, Bonferroni test) grupları arasında olduğu belirlenmiştir. T skoru (femur boynu) açısından anlamlı farklılığın, normal ile osteopeni ($p=0.031$, Bonferroni test) ve osteoporoz ($p<0.001$, Bonferroni test) grupları arasında, osteopeni ile de osteoporoz ($p<0.001$, Bonferroni test) grupları arasında olduğu belirlenmiştir. Z skoru (femur boynu) açısından anlamlı farklılığın, osteoporoz ile normal ($p<0.001$, Bonferroni test) ve osteopeni ($p<0.001$, Bonferroni test) grupları arasında olduğu belirlenmiştir. T skoru (femur total) açısından anlamlı farklılığın normal ile osteopeni ($p=0.030$, Bonferroni test) ve osteoporoz ($p<0.001$, Bonferroni test) grupları arasında, osteopeni ile de osteoporoz ($p<0.001$, Bonferroni test) grupları arasında olduğu belirlenmiştir. Z skoru (femur total) açısından anlamlı farklılığın osteoporoz ile normal ($p<0.001$, Bonferroni test) ve osteopeni ($p<0.001$, Bonferroni test) grupları arasında olduğu belirlenmiştir. KMY (L1-L4) açısından anlamlı farklılığın normal ile osteopeni ($p<0.001$, Bonferroni test) ve osteoporoz ($p<0.001$, Bonferroni test) grupları arasında olduğu belirlenmiştir. KMY (femur boynu) açısından anlamlı farklılığın normal ile osteopeni ($p=0.006$, Bonferroni test) ve osteoporoz ($p<0.001$, Bonferroni test) grupları arasında olduğu belirlenmiştir. KMY (femur total) açısından anlamlı farklılığın ise normal ile osteoporoz ($p<0.001$, Bonferroni test) ve osteopeni ($p=0.009$, Bonferroni test) grupları arasında olduğu belirlenmiştir. Graves hastalarından menopozda olan kadınlar çıkarıldıktan sonra kalan hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklere ait

verilerin kemik mineral yoğunluğuna göre gruplandırılarak normal ve hasta olarak karşılaştırılması Tablo-5'te özetlenmiştir (Tablo-5).

Tablo 5. Graves Hastalarından Menopozda Olan Kadınlar Çıkarıldıktan Sonra Kalan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Verilerin Kemik Mineral Yoğunluğuna Göre Gruplandırılarak Normal ve Hasta Olarak Karşılaştırılması (n=77)

Değişkenler	Kemik Mineral Yoğunluğu Grubu		p
	Normal N=43	Osteoporoz+osteopeni N=34	
Yaş	40.00 (12.00)	43.50 (17.50)	0.164 ^b
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	31 (72,1)	24 (70,6)	0.885 ^a
Erkek	12 (27,9)	10 (29,4)	
Hipertiroidi semptom süresi (hafta)	7.00 (7.00)	9.00 (12.00)	0.229 ^b
Osteomalasi, n (%)			
Yok	37 (86,0)	19 (55,9)	0.003^a
Var	6 (14,0)	15 (44,1)	
BKI (Kg/m ²)	26.03 (5.58)	27.20 (4.78)	0.914 ^b
TSH (mU/L) (0,27-4,2)	0.01 (0.02)	0.01 (0.14)	0.548 ^b
St3(ng/L) (2-4,4)	4.55 (3.20)	5.79 (4.42)	0.193 ^b
St4(ng/L) (8,9-17,1)	14.30 (7.60)	18.05 (11.05)	0.120 ^b
Anti-TPO (kU/L) (<9)	133.00 (164.00)	97.50 (213.35)	0.285 ^b
Anti-TG (kU/L) (<13)	127.00 (331.00)	62.00 (181.00)	0.205 ^b
PTH (pg/ml) (15-65)	54.00 (23.00)	54.80 (40.00)	0.562 ^b
Ca (Serum albüminine göre hesaplanmış) (mg/dL) (8,6-10)	9,04±0,40	9,08±0,40	0.665 ^c
P (mg/dL) (2,5-4,5)	3.36 (0.59)	3.48 (0.65)	0.448 ^b
ALP (U/L) (35-104)	78.00 (39.00)	103.50 (60.75)	0.003^b
25-OH D Vitamini (µg/L) (>20)	17.80 (12.30)	13.00 (7.14)	0.005^b
T Skoru (L1-L4)	0,20±0,77	-1,62±0,87	<0.001^c
Z skoru (L1-L4)	0.20 (1.20)	-1.25 (1.00)	<0.001^b
T skoru (femur boynu)	0.20 (1.40)	-0.85 (1.98)	<0.001^b
Z skoru (femur boynu)	0.20 (0.90)	-0.60 (1.35)	0.001^b
T skoru (femur total)	0.30 (0.80)	-0.75 (1.33)	<0.001^b
Z skoru (femur total)	0.40 (0.80)	-0.55 (1.53)	<0.001^b
KMY (L1-L4)	1.11 (0.22)	0.96 (0.14)	<0.001^b
KMY (femur boynu)	0.97 (0.08)	0.89 (0.22)	0.002^b
KMY (femur total)	1,02±0,09	0,95±0,13	0.004^b

a: Pearson Chi Square test, b: Mann Whitney U test, c: Independent t test, Mean±SD, Median (IQR), p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 5'te görüldüğü gibi premenopoz hastalarında ALP (p=0.003), D vitamini (p=0.005), T skoru (L1-L4) (p<0.001), Z skoru (L1-L4) (p<0.001), T skoru (Femur boyun) (p<0.001), Z skoru (Femur boyun) (p=0.001), T skoru (femur total) (p<0.001), Z skoru (femur total) (p<0.001), KMY (L1-L4) (p<0.001), KMY (femur boyun)

(p=0.002) ve KMY (femur total) (p=0.004) değerleri kemik mineral yoğunluğu grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. ALP ve D vitamin değerleri osteoporoz+osteopeni grubunda daha yüksek iken T skoru (L1-L4), Z skoru (L1-L4) , T skoru (Femur boyun) , Z skoru (Femur boyun), T skoru (femur total) , Z skoru (femur total) , KMY (L1-L4), KMY (femur boyun) ve KMY (femur total) değerleri normal grubunda daha yüksek bulunmuştur. Toksik MNG hastalarında sosyodemografik ve klinik özelliklere ait verilerin osteomalasi gruplarına göre karşılaştırılması Tablo 6’da görülmektedir. (Tablo-6)

Tablo 6. Toksik MNG Hastalarında Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Verilerin Osteomalasi Gruplarına Göre Karşılaştırılması (n=57)

Değişkenler	Osteomalasi		p
	Yok N=48	Var N=9	
Yaş	57,50 (19,00)	66,00 (25,00)	0.288 ^c
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	41 (85,4)	8 (88,9)	1.000 ^a
Erkek	7 (14,6)	1 (11,1)	
BKI (Kg/m2)	29.12 (6.13)	28.65 (5.95)	0.547 ^c
TSH (mU/L) (0,27-4,2)	0.265 (0.47)	0.02 (0.53)	0.436 ^c
St3(ng/L) (2-4,4)	3.435 (1.53)	4.86 (1.76)	0.012^c
St4(ng/L) (8,9-17,1)	12.6 (4.73)	16.3 (5.25)	0.063 ^c
PTH (pg/ml) (15-65)	48.0 (21.13)	58.0 (34.45)	0.029^c
Ca (Serum albüminine göre hesaplanmış) (mg/dL) (8,6-10)	9,07±0,33	8,86±0,57	0.131 ^b
P (mg/dL) (2,5-4,5)	3.53 (0.56)	2.79 (0.84)	0.006 ^c
ALP (U/L) (35-104)	77.5 (25.5)	110.0 (58.5)	0.013^c
25-OH D Vitamini (µg/L) (>20)	14.95 (11.25)	10.0 (17.1)	0.484 ^c
T Skoru (L1-L4)	-1,33±1,3	-1,83±0,82	0.268 ^b
Z skoru (L1-L4)	-0.75 (2.25)	-1.1 (1.85)	0.718 ^c
T skoru (femur boynu)	-1.2 (1.7)	-2.5 (1.95)	0.034^c
Z skoru (femur boynu)	-0.4 (1.18)	-0.8 (0.55)	0.145 ^c
T skoru (femur total)	-1.0 (1.88)	-1.0 (2.75)	0.174 ^c
Z skoru (femur total)	-0.1 (1.6)	-0.6 (1.25)	0.298 ^c
KMY (L1-L4)	0.967 (0.2)	0.93 (0.25)	0.336 ^c
KMY (femur boynu)	0.87 (0.2)	0.72 (0.2)	0.046^c
KMY (femur total)	0,90±0,12	0,78±0,2	0.021^b

a: Fisher’s Exact test, b: Independent t test, c: Mann Whitney U test, Mean±SD, Median (min-max), p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 6’da görüldüğü gibi Toksik MNG hastalarında St3 (p=0.012), PTH (p=0.029), ALP (p=0.013), T skoru (femur boynu) (p=0.034), KMY (femur boynu) (p=0.046) ve KMY (femur total) (p=0.021) değişkenleri osteomalasi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. St3, PTH ve ALP değerleri

osteomalasi var grubunda daha yüksek iken, P, T skoru (femur boynu), KMY (femur boynu) ve KMY (femur total) değerleri ise Osteomalasi yok grubunda daha yüksek bulunmuştur. Graves hastalarında sosyodemografik ve klinik özelliklere ait verilerin osteomalasi gruplarına göre karşılaştırılması Tablo 7’de görülmektedir (Tablo 7).

Tablo 7. Graves Hastalarında Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Verilerin Osteomalasi Gruplarına Göre Karşılaştırılması (n=93)

Değişkenler	Osteomalasi		p
	Yok N=66	Var N=27	
Yaş	42.0 (15.5)	50.0 (23.0)	0.137 ^c
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	54 (81,8)	17 (63)	0.052 ^a
Erkek	12 (18,2)	10 (37)	
Hipertiroidi semptom süresi (hafta)	8.0 (7.25)	13.0 (14.0)	0.045^c
BKI (Kg/m ²)	27.8 (4.97)	25.71 (5.91)	0.223 ^c
TSH (mU/L) (0,27-4,2)	0.01 (0.1)	0.01 (0.19)	0.636 ^c
St3(ng/L) (2-4,4)	4.565 (3.29)	5.08 (7.33)	0.206 ^c
St4(ng/L) (8,9-17,1)	15.35 (7.32)	16.3 (15.9)	0.416 ^c
Anti-TPO (kU/L) (<9)	127.5 (203.5)	89.3 (202.2)	0.737 ^c
Anti-TG (kU/L) (<13)	84.5 (312.0)	48.0 (231.0)	0.963 ^c
PTH (pg/ml) (15-65)	51.0 (27.03)	56.0 (41.3)	0.116 ^c
Ca (Serum albüminine göre hesaplanmış) (mg/dL) (8,6-10)	9,11±0,36	8,96±0,44	0.086 ^b
P (mg/dL) (2,5-4,5)	3.475 (0.73)	3.44 (0.75)	0.523 ^c
ALP (U/L) (35-104)	74.0 (34.25)	132.0 (53.0)	<0.001^c
25-OH D Vitamini (µg/L) (>20)	14.45 (12.05)	13.0 (10.23)	0.106 ^c
T Skoru (L1-L4)	-0,73±1,28	-1,04±1,35	0.293 ^b
Z skoru (L1-L4)	-0.45 (1.5)	-1.0 (2.3)	0.199 ^c
T skoru (femur boynu)	-0.2 (1.35)	-0.8 (1.9)	0.033^c
Z skoru (femur boynu)	0.15 (1.1)	-0.6 (1.2)	0.044^c
T skoru (femur total)	0.1 (1.2)	-0.8 (1.3)	0.007^c
Z skoru (femur total)	0.3 (1.05)	-0.5 (1.3)	0.008^c
KMY (L1-L4)	0.98 (0.18)	1.03 (0.2)	0.419 ^c
KMY (femur boynu)	0.93 (0.12)	0.89 (0.18)	0.312 ^c
KMY (femur total)	0,99±0,11	0,96±0,14	0.230 ^b

a: Pearson Chi Square test, b: Independent t test, c: Mann Whitney U test, Mean±SD, Median (min-max), p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 7’de görüldüğü gibi Graves hastalarında Hipertiroidi semptom süresi (p=0.045), ALP (p<0.001), T skoru (femur boynu) (p=0.033), Z skoru (femur boynu) (p=0.044), T skoru (femur total) (p=0.007) ve Z skoru (femur total) (p=0.008) değişkenleri osteomalasi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. Hipertiroidi semptom süresi ve ALP değerleri osteomalasi var grubunda daha yüksek iken, T skoru (femur boynu), T skoru (femur total) ve Z skoru (femur total) değerleri ise Osteomalasi yok grubunda daha yüksek bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, üçüncü basamak bir hastanede yürütülen araştırmada hipertiroidi hastalarının sosyodemografik özelliklerinin yanı sıra ilk tanı tetkiklerinde ölçülen kan parametreleri ve DXA verilerini kullanarak osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları yönünden sıklığı ve şiddeti ile ilişkisini incelenmiştir.

Hipertiroidinin prevalansının özellikle ilerlemiş yaşlarda ve kadınlarda daha yüksek olduğunu gösteren kapsamlı bir literatür bulunmaktadır. Bu konuda yapılan birçok çalışma, Simona ve ekibinin Kuzeydoğu İtalya'da gerçekleştirdiği çalışma ile uyumlu bir şekilde, toksik multinodüler guatr vakalarında ileri yaş ve kadın cinsiyetin daha baskın olduğunu göstermiştir(34). Bu bulgu, hipertiroidiye yönelik risk faktörlerinin belirlenmesinde yaş ve cinsiyetin önemine işaret etmektedir.

Tunbridge ve ekibinin geniş ölçekli çalışması, iyot eksikliği olmayan durumlarda, özellikle 45 yaş ve üzeri kadın hastalarda multinodüler guatrın daha yüksek bir prevalansa sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu, hipertiroidinin yaşla birlikte kadınlarda daha belirgin hale geldiğini ve bu durumun özellikle ileri yaş gruplarında önemli bir sağlık sorunu oluşturduğunu göstermektedir (35).

Ayrıca, Juan ve ekibinin hipertiroidizmi olan 313 hastayı içeren çalışması, kadınların perimenopoz döneminde hipertiroidi ve osteoporoz arasındaki ilişkinin ileri yaşla benzer bir seyir izlediğini vurgulamıştır. (36) Bu bağlamda, toksik multinodüler guatr vakalarında, kadınların daha sık ve daha ileri yaşlarda bu iki hastalığı deneyimlemesi, hipertiroidi ve osteoporoz arasındaki ilişkide kadın cinsiyetinin ve ileri yaşın önemli bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

Bu kapsamlı değerlendirme, hipertiroidi ve osteoporoz arasındaki kompleks ilişkileri anlamada ileri yaş ve kadın cinsiyetinin önemini vurgulayarak, klinik uygulamalarda daha etkili tanı ve tedavi stratejileri geliştirmeye yönelik önemli bir adım olarak görülmektedir.

Osteomalasi ve hipertiroidi arasındaki ilişki üzerine henüz çok sayıda çalışma bulunmamakla birlikte, Gr. Mundy ve ekibinin yaptığı bir çalışma tiroid hormonlarının kemik katabolizmasına doğrudan etki ettiğini ortaya koymuştur(37). Bu bulgu, kemik

metabolizmasında tiroid hormonlarının potansiyel rolünü vurgulayarak, hipertiroidinin kemik sağığı üzerindeki etkilerini daha yakından inceleme gerekliliğini göstermektedir.

Nicholas G. Baranetsky ve arkadaşlarının gerçekleştirdiğı bir olgu çalışması, osteomalasi, tirotoksikoz, düşük D vitamini ve yüksek ALP düzeyleri ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir(38). Bu bağlamda, tiroid fonksiyonlarının kemik metabolizması üzerinde kompleks bir etkisi olduğunu ve osteomalasi gelişiminde önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Hongguan ve ekibinin Hintli hastalar üzerinde yaptığı bir çalışma, aktif tirotoksikozu olan bireylerin, yüksek ALP düzeyi ve ilgili D vitamini eksiklikleri nedeniyle osteoporoz veya osteomalasi riskinin arttığını göstermiştir(39). Suudi Arabistan'da gerçekleştirilen başka bir çalışma ise aktif tirotoksikozu olan kişilerde yüksek ALP düzeyi ve düşük vitamin D düzeyi arasında anlamlı farklılıklar bulmuştur (39). Bu sonuçlar, özellikle tirotoksikoz belirtileri daha belirgin olan Graves hastalarında, hipertiroidi hastalarında osteomalasinin daha sık görüldüğünü ve bu durumun yüksek ALP ve düşük D vitamini düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Bu bulgular, hipertiroidi hastalarında özellikle Graves hastalarında osteomalasinin, yüksek ALP düzeyleri ile birlikte özellikle belirgin hale gelerek, düşük D vitamini düzeyi ile birleşerek hipertiroidi ve osteoporoz ilişkisinde geçerli bir parametre olduğunu doğrulamaktadır. Bu durum, klinik uygulamalarda hipertiroidinin kemik sağığı üzerindeki etkilerini değerlendirirken osteomalasi riskinin dikkate alınması gerektiğini öne sürmektedir.

Aynı zamanda yüksek ALP düzeyi kemik mineralizasyon kusurunu göstermekte olup osteomalaziye neden olur. Buna sekonder de osteoporoz gelişir. Sonuç olarak hipertiroidi hastalarında osteoporozun osteomalazi zemininde geliştiğı doğrulanmış olur.

Lorenz ve arkadaşlarının çalışması, hipertiroidide kemik döngüsündeki artışın sadece genel bir etki olmadığını, aksine özellikle lomber bölgede femura göre belirgin bir artışa işaret ettiğini ortaya koymaktadır(40). Bu bulgu, hipertiroidi ile ilişkili kemik

metabolizmasındaki değişikliklerin lokalize bir etki gösterdiğini düşündürmektedir. Nilas ve ekibinin 178 hastayı içeren çalışması, lomber tutulum sıklığının femoral bölgeye kıyasla daha fazla olduğunu göstererek, hipertiroidinin etkilerinin kemik dokusunun belirli bölgelerinde daha yoğun olabileceğini öne sürmektedir(41).

Riggs ve arkadaşlarının geniş ölçekli çalışması, lomber osteoporozun femoral bölgeye göre %60 daha sık görüldüğünü göstererek, hipertiroidideki artmış kemik döngüsünün ve KMY değişim hızının lomber bölgede daha yüksek olduğunu doğrulamaktadır(42,43). Bu bulgular, osteomalasiye bağlı olarak gelişen osteoporozun lomber bölgede femoral bölgeye kıyasla daha yaygın olduğunu göstermekte ve bu durumun hipertiroidinin kemik sağlığı üzerindeki etkilerini belirleme sürecini zenginleştirmektedir.

Çalışmamızın vurguladığı düşük kemik mineral yoğunluğu, özellikle toksik multinodüler guatr hastalarında daha ileri yaşıta ve perimenopoz dönemindeki hastalarda artışla ilişkilendirilmiştir. Lomber bölgede gözlemlenen hızlı kemik demineralizasyon, femoral bölgeye göre daha düşük standart sapma değerlerine yol açarak, bu bölgeler arasındaki farklılıkları vurgular.

Graves hastalığındaki hipertiroidinin, kısa vadede L1-4 bölgesinde benzer kayıplara neden olmasına rağmen, femurda bu kaybı yakalayamaması dikkat çekicidir. Bu durum, osteomalasi sıklığının, kemik mineral yoğunluğu düşük olan bireylerde daha sık görülmesiyle birlikte, osteoporozun temelinde osteomalasi gelişimine işaret etmektedir. Bulgularımız, lomber vertebrada kemik mineral yoğunluğu değişim hızının daha fazla olduğunu ve artmış kemik döngüsü ile literatürdeki bilgilerle paralellik gösterdiğini doğrulamaktadır. Bu, hipertiroidi hastalarında kemik sağlığının değerlendirilmesinde özellikle lomber bölgeye odaklanmanın önemini vurgulamaktadır ve gelecekteki araştırmalar için bir temel oluşturabilir.

Öncelikle, toksik MNG hastalarında BKI'nin daha yüksek olması, bu grup hastaların genellikle daha ileri yaşıta olmalarından kaynaklanabilir. Yaşıla birlikte metabolizma değişiklikleri ve vücut kompozisyonundaki farklılıklar, BKI üzerinde etkili olabilir. Ayrıca, Graves hastalığı olan bireylerde hipertiroidi daha şiddetli

seyrettiği için, metabolik etkilerin daha belirgin olması ve bu durumun BKI'yi daha düşük seviyelere çekmesi mümkündür.

Bu bağlamda, BKI'nin toksik MNG hastalığı ve Graves hastalığı arasındaki farklılıkları anlamak için yaş, hipertiroidinin şiddeti ve diğer potansiyel etkileyen faktörleri daha detaylı bir şekilde analiz etmek önemlidir. Bu veriler, hastalar arasındaki BKI farklılıklarının sadece yaşla ilişkili olup olmadığını değil, aynı zamanda hipertiroidinin şiddeti gibi spesifik hastalık özellikleriyle de nasıl ilişkilendirilebileceğini anlamamıza yardımcı olabilir.

Bununla birlikte, BKI'nin sadece bir gösterge olduğunu ve genel vücut kompozisyonunu yansıttığını unutmamak önemlidir. Bu nedenle, BKI farklılıklarının hastalık sürecindeki değişiklikleri tam olarak yansıtıp yansıtmadığını değerlendirmek için ek klinik parametrelerin de göz önüne alınması gereklidir.

Hipertiroidi semptom süresinin Graves hastalığı olanlarda normal grupta 7 hafta, osteopenisi olan grupta 8 hafta ve osteoporozu olan grupta ise 11 hafta olarak belirlenmesi, hipertiroidi semptom süresinin uzunluğunun özellikle Graves hastalarında osteoporozun daha sık görülmesiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, literatürdeki bilgilerle paralellik göstererek önemli bir gözlem sunmaktadır.

Hipertiroidinin semptom süresinin uzun olması, vücutta hormonal dengenin uzun süreli bozukluğuna işaret edebilir ve bu da kemik sağlığını olumsuz etkileyebilir. Özellikle Graves hastalarında osteoporozun daha sık görülmesi, uzun süreli hipertiroidinin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki negatif etkilerini vurgulamaktadır. Bu durum, klinik uygulamalarda hipertiroidi semptom süresinin değerlendirilmesinin, özellikle kemik sağlığı açısından potansiyel risk faktörleri belirlemede önemli bir parametre olabileceğini göstermektedir.

Aynı şekilde, osteomalasisi olan bireylerde de hipertiroidi semptom süresinin uzun olması, bu iki durum arasındaki ilişkiyi güçlendirmektedir. Uzun süreli hipertiroidinin kemik metabolizmasını etkileyerek osteomalasi gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, hipertiroidi semptom süresinin

özellikle kemik sağlığı üzerindeki etkilerini anlamak ve osteoporoz ile osteomalasi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek kritik bir önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızın ortaya koyduğu bulgular, Graves hastalığı olanlarda hipertiroidi semptom süresinin uzunluğunun ve osteomalazisinin olması kemik sağlığı üzerindeki etkilerini vurgulayarak, Graves veya toksik MNG hastalığı olanlarda serum düzeyi yüksek ALP ve düşük 25-OH D vitamin düzeyi önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada hipertiroidi hastalarında osteoporoz görülme sıklığı %16,96, toksik MNG'si olanlarda %20 ve Graves hastalığı olanlarda %15,6 bulunmuştur. Hipertiroidi ve osteoporoz sıklığını etkileyen faktörleri incelediğimizde; artmış serum ALP düzeyi, düşük 25-OH D vitamini ve Graves hastalığı olanlarda özellikle osteomasisi olması ve uzamış semptom süresi hipertiroidi ve osteoporoz ilişkisinde anlamlı, BKI, yaş, cinsiyet, artmış sT3 ve sT4, baskılanmış TSH, azalmış Anti- TPO ve Anti-TG, Ca ve P hipertiroidi ve osteoporoz ilişkisinde anlamsız bulundu. TSH, sT3, sT4, ALP, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri de ülkemizde aile sağlığı merkezlerinde ücretsiz bakılabilmektedir. Hipertiroidi açısından klinik bulgularla ilgili şikayetleri olan hastalar öncelikle ulaşması daha kolay olabileceği için önce aile hekimlerine başvururlar. Bu çalışmada aile hekimliği bakış açısıyla hipertiroidi açısından şüpheli klinik bulguları olan özellikle kadın cinsiyet (2,5-3 kat riskli), ileri yaş (40-50 yaş arası) ve uzamış semptom süresi (>8 hafta) özellikleri de göz önünde bulundurarak, eğer bu riskli durumlar varsa hastaların tarama testlerine sT3, sT4 ve ALP eklenebilir. Çalışmamıza göre baskılanmış TSH, artmış sT3 ve/veya sT4, artmış serum ALP düzeyi ve düşük 25-OH D vitamini düzeyi bulunan hastalar gerekiyorsa tedavisine semptom süresi uzamadan başlanıp çalışmamızdaki ileri tetkikler için dahiliye veya endokrin polikliniği olan hastanelere sevk edilmelidir.

Çalışmamızda görülmüştür ki; toksik MNG'lı hastalarda serum ALP düzeyi yüksek, 25-OH D Vitamin düzeyi düşük olması; Graves hastalığı olanlarda hipertiroidi semptom süresi uzun olması, osteomalasisi olan, serum ALP düzeyinin yüksek ve 25-OH D vitamin düzeyi düşük olanlarda osteoporoz daha sık görülmektedir. Hipertiroidi hastalarında oldukça sık görülen osteoporoz ve metabolik kemik hastalıklarına yaklaşımda aile hekimi, dahiliyeden endokrinolojiye uzanan tanı, tedavi ve izlem sürecinde önemli rollere sahiptir. Hipertiroidi ve osteoporoza yaklaşım ve çözüm üretiminde birinci basamak şartlarında yapılan tetkikler, cinsiyet, yaş ve hipertiroidi semptom süresi de göz önünde bulunursa hipertiroidi ve osteoporoz ilişkisine yaklaşımda etkin olarak kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. TEMD TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU-2023 [Internet].
https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/202305120904-2023tbl_kilavuz.pdf (Accessed: 10.10.2023)
2. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporos Int [Internet]. Kasım 1992 [a.yer 17 Kasım 2023];2(6):285-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1421796/>
3. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, vd. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: The FRACTURK study. Osteoporosis International [Internet]. 19 Mart 2012 [a.yer 17 Kasım 2023];23(3):949-55. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-011-1655-5>
4. Arasıl T. Osteoporoz Epidemiyolojisi ve Türkiye Verileri. Türkiye Klinikleri. 2009;2(1):1-8.
5. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: A still increasing prevalence. Bone. Şubat 2006;38(2):4-9.
6. Giversen IM. Time trends of mortality after first hip fractures. Osteoporosis International [Internet]. 10 Haziran 2007 [a.yer 17 Kasım 2023];18(6):721-32. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-006-0300-1>
7. Abrahamsen B, Van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: A systematic epidemiological review. Osteoporosis International [Internet]. 07 Ekim 2009 [a.yer 17 Kasım 2023];20(10):1633-50. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-009-0920-3>
8. TEMD OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU-2022 [Internet].
https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/OSTEOPOROZ_MKH2022.pdf?a=1 (Accessed: 03.10.2023)
9. Wiersinga WM, Poppe KG, Effraimidis G. Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis [Internet]. C. 11, The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2023 [a.yer 31 Ekim 2023]. Erişim adresi: <http://www.thelancet.com/article/S2213858723000050/fulltext>
10. Lee SY, Pearce EN. Hyperthyroidism: A Review. JAMA [Internet]. 17 Ekim 2023;330(15):1472-83. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19052>
11. Marinò M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P. Role of genetic and non-genetic factors in the etiology of Graves' disease. J Endocrinol Invest

- [Internet]. 05 Mart 2015 [a.yer 31 Ekim 2023];38(3):283-94. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-014-0214-2>
12. Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2014 [a.yer 31 Ekim 2023];32(2):277-92. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24766932/>
 13. Bartalena L, Fatourech V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2014 [a.yer 31 Ekim 2023];37(8):691-700. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24913238/>
 14. Sharma A, Stan MN. Thyrotoxicosis: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 01 Haziran 2019 [a.yer 31 Ekim 2023];94(6):1048-64. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922695/>
 15. Fu H, Cheng L, Jin Y, Chen L. Thyrotoxicosis with concomitant thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2019 [a.yer 31 Ekim 2023];26(7):R395-413. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31026810/>
 16. Reid IR, Billington EO. Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet*. 2022;399:1080-92.
 17. Kimball JS, Johnson JP, Carlson DA. Oxidative stress and osteoporosis. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2021;103:1451-61.
 18. Kaushal N, Vohora D, Jalali RK, Jha S. Review of the literature examining the association of serum uric acid with osteoporosis and mechanistic insights into its effect on bone metabolism. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19:259-73.
 19. Lu J, Zhang Y, Liang J, Diao J, Liu P, Zhao H. Role of exosomal microRNAs and their crosstalk with oxidative stress in the pathogenesis of osteoporosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:6301433.
 20. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, vd. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International* [Internet]. 26 Eylöl 2014 [a.yer 31 Ekim 2023];25(10):2359. Erişim adresi: [/pmc/articles/PMC4176573/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/254176573/)
 21. Bonjour P, Compston J, Dawson-Hughes B, Delmas P, Lyon HEH, Ms F, vd. Members, observers and secretariat. [a.yer 31 Ekim 2023]; Erişim adresi: www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/index.html
 22. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, vd. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *Journal of Clinical Densitometry*. 01 Ocak 2008;11(1):75-91.

23. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Johansson H, McCloskey E, vd. The impact of a FRAX-based intervention threshold in Turkey: The FRAX-TURK study. Arch Osteoporos [Internet]. 22 Aralık 2012 [a.yer 31 Ekim 2023];7(1-2):229-35. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11657-012-0101-4>
24. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): What They Mean to the Bone Densitometrist and Bone Technologist. Journal of Clinical Densitometry. 01 Ekim 2008;11(4):473-7.
25. Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS. FRAX Facts. Journal of Bone and Mineral Research [Internet]. 01 Haziran 2009 [a.yer 31 Ekim 2023];24(6):975-9. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1359/jbmr.090402>
26. Kanis JA, McCloskey E V., Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A, vd. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX® - Assessment and intervention thresholds for the UK. Osteoporosis International [Internet]. 28 Ağustos 2008 [a.yer 31 Ekim 2023];19(10):1395-408. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-008-0712-1>
27. PelinKışlak F. OSTEOPOROSIS AND ITS TREATMENT. C. 3, Journal. 2019.
28. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. BMJ [Internet]. 02 Haziran 2015 [a.yer 31 Ekim 2023];350. Erişim adresi: <https://www.bmj.com/content/350/bmj.h2723>
29. Shane E, Irani D. Chapter 26. Hypercalcemia: Pathogenesis, Clinical Manifestations, Differential Diagnosis, and Management. 2006;
30. Makras P, Papapoulos SE. Medical treatment of hypercalcaemia. Hormones [Internet]. 01 Nisan 2009 [a.yer 31 Ekim 2023];8(2):83-95. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.14310/horm.2002.1225>
31. Bandeira F, Griz L, Chaves N, Carvalho NC, Borges LM, Lazaretti-Castro M, vd. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism: a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [Internet]. Ağustos 2013 [a.yer 31 Ekim 2023];57(6):406-24. Erişim adresi: <https://www.scielo.br/j/abem/a/XtkyM9K7VRL8fkNcFxxRjzx/?lang=en>
32. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, vd. Consensus Statement: Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 01 Ekim 2014 [a.yer 31 Ekim 2023];99(10):3561. Erişim adresi: [/pmc/articles/PMC5393490/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25393490/)

33. Schwarz P, Body JJ, Cp J, Hofbauer LC, Farouk M, Gessl A, vd. The PRIMARA study: a prospective, descriptive, observational study to review cinacalcet use in patients with primary hyperparathyroidism in clinical practice. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 01 Aralık 2014 [a.yer 31 Ekim 2023];171(6):727-35. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1530/EJE-14-0355>
34. Censi S, Salmaso L, Ceccato F, Manso J, Fedeli U, Saia M, vd. Hyperthyroidism incidence in a large population-based study in northeastern Italy. *Endocr Connect* [Internet]. 01 Aralık 2023 [a.yer 25 Kasım 2023];12(12):2022. Erişim adresi: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/12/12/EC-23-0292.xml>
35. TUNBRIDGE WMG, EVERED DC, HALL R, APPLETON D, BREWIS M, CLARK F, vd. THE SPECTRUM OF THYROID DISEASE IN A COMMUNITY: THE WHICKHAM SURVEY. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 01 Aralık 1977 [a.yer 25 Kasım 2023];7(6):481-93. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2265.1977.tb01340.x>
36. Dez JJ. Hyperthyroidism in Patients Older than 55 Years: An Analysis of the Etiology and Management. *Gerontology* [Internet]. 01 Ekim 2003 [a.yer 25 Kasım 2023];49(5):316-23. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1159/000071713>
37. Mundy GP, Shapiro JL, Bandelin JG, Canalis EM, Raisz LG. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest*. 01 Eyll 1976;58(3):529-34.
38. Baranetsky NG, Chertow BS, Sivitz WI, Mullen JO. Case Report: Renal Hypophosphatemic Osteomalacia Unmasked by Hyperthyroidism. *Am J Med Sci*. 01 Ekim 1986;292(4):231-4.
39. Du H, Jia A, Gu M, Li S, Zhang P, Bai J. Thyrotoxicosis and osteomalacia: from symptom to pathogenesis. *Am J Transl Res* [Internet]. 2021 [a.yer 25 Kasım 2023];13(2):803. Erişim adresi: <https://pmc/articles/PMC7868833/>
40. Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 01 Haziran 2010 [a.yer 25 Kasım 2023];162(6):1009-20. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1530/EJE-10-0015>
41. Nilas L, Christiansen C. Bone Mass and Its Relationship to Age and the Menopause. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 01 Ekim 1987 [a.yer 26 Kasım 2023];65(4):697-702. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1210/jcem-65-4-697>
42. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, Mazess RB, Offord KP, Melton LJ. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis. *J Clin Invest*. 01 şubat 1981;67(2):328-35.

43. Riggs BL, Wahner HW, Melton LJ, Richelson LS, Judd HL, Offord KP. Rates of bone loss in the appendicular and axial skeletons of women. Evidence of substantial vertebral bone loss before menopause. *J Clin Invest.* 01 May 1986;77(5):1487-91.

