



**TC. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA ETLİK
ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMU TANISI İLE
LEVOTİROKSİN SUPRESYONU ALTINDA TAKİP EDİLEN
HASTALARDA KEMİK MİNERAL DENSİTOMETRİ
SONUÇLARININ VE OSTEOPOROZ SIKLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Altın

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



**TC. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA ETLİK
ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMU TANISI İLE
LEVOTİROKSİN SUPRESYONU ALTINDA TAKİP EDİLEN
HASTALARDA KEMİK MİNERAL DENSİTOMETRİ
SONUÇLARININ VE OSTEOPOROZ SIKLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Altın

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sema Hepşen

Yardımcı Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sanem Kayhan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2025

TEŞEKKÜRLER

Tez çalışmam süresince bilgi, birikim ve deneyimleriyle bana yol gösteren, her aşamada desteğini esirgemeyen, ilgi ve sabırla rehberlik eden değerli tez danışmanlarım Doç. Dr. Sema Hepşen ve Doç. Dr. Sanem Kayhan'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki gelişimime katkıda bulunan, klinik bilgisi ve vizyonu ile bana her zaman örnek teşkil eden saygıdeğer hocam Prof. Dr. Seyit İbrahim Akdağ'a en derin şükranlarımı iletmek isterim. Ayrıca yapıcı yaklaşımı, yol gösterici tutumu ve desteğiyle her zaman yanımda olan kıymetli hocamız Doç. Dr. Emin Gemcioğlu'na da teşekkür ederim. Bu zorlu süreci benimle birlikte sabırla göğüsleyen, desteğini ve sevgisini her an hissettiren sevgili eşim Zeynep Altın'a ise sonsuz minnettarlığımı ifade etmek isterim; varlığı bu yolculuğun en kıymetli gücü olmuştur. Hayatım boyunca bana koşulsuz sevgiyle destek veren, dualarıyla her zaman yanımda olan sevgili annem Meliha Altın'a ve babam Mahmut Altın'a da gönülden teşekkür ederim; onların emekleri ve sevgisi, bu yolculuğun temelini oluşturmuştur.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TİROİD BEZİNİN YAPISI VE ETKİLERİ	3
2.1.1. Tiroid Bezinin Anatomik Yapısı	3
2.1.2. Tiroid Bezinin Vaskülarizasyonu ve Lenfatik Drenajı	4
2.1.3. Tiroid Bezinin İnnervasyonu	4
2.1.4. Tiroid Bezinin Histolojisi	5
2.1.5. Tiroid Bezinin Fizyolojisi	5
2.1.6. Tiroid Homonlarının Dokulardaki Etkileri	7
2.2. TİROİD KANSERLERİNİN SINIFLANDIRILMASI VE DİFERANSİYE	
TİROİD KANSERİ	8
2.2.1. Tiroid Kanserlerinin Sınıflandırılması	8
2.2.2. Diferansiye Tiroid Kanserleri	9
2.2.2.1. Papiller Tiroid Kanserİ	9
2.2.2.2. Foliküller tiroid kanseri:	10
2.2.2.3. Onkositik tiroid karsinomu	10
2.2.3 Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Epidemiyoloji ve Sağkalım	11
2.2.4. Tiroid Kanserinin Operasyon Öncesi Ultrasonografik Değerlendirilmesi	12
2.2.5. Diferansiye Tiroid Karsinomunda Cerrahi Tedavi	13
2.2.6 Diferansiye Tiroid Karsinomunda Postoperatif Evreleme ve Risk Düzeyinin	
Belirlenmesi	15
2.2.7. Radyoaktif İyot Tedavisi	19
2.2.8. Levotiroksin ile TSH Supresyon Tedavisi	20
2.2.9. TSH Supresyon Tedavisinin Olumsuz Etkileri	22
2.3. OSTEOPOROZ	25
2.3.1. Osteoporozun Sınıflaması	25

2.3.2. Osteoporozda Tanısal Yaklaşım	26
2.3.3 Kırık Riskinin Değerlendirilmesi.....	27
2.3.4 Hipertiroidide Kemik Doku ve Osteoporoz	28
2.3.5. Diferansiye Tiroid Karsinomu ve Osteoporoz	29
3. MATERYAL VE METOD.....	31
3.1. ETİK KURUL ONAYI VE ÇALIŞMA TASARIMI	31
3.2. HASTA ALIM VE DIŞLAMA KRİTERLERİ	31
3.3. DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER.....	32
3.3.1. Klinik ve Demografik Özellikler	32
3.3.2 Diferansiye Tiroid Karsinomuna Ait Veriler	33
3.3.3 Laboratuvar Bulguları	33
3.3.4 Kemik Mineral Yoğunluğu Sonuçları ve Osteoporoz Varlığının Değerlendirilmesi.....	33
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34
4.BULGULAR.....	35
5.TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	53
7. KAYNAKLAR	54
8. EKLER.....	64

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ATA	: American Thyroid Association
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi
DEXA	: Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri
DTK	: Diferansiye Tiroid Karsinomu
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
FRAX	: Fracture Risk Assessment Tool
FTK	: Folliküler Tiroid Karsinomu
NTCTCSG	: National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group
PTK	: Papiller Tiroid Karsinomu
RAİ	: Radyoaktif İyot
RLS	: Rekürren Laringeal Sinir
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TKS	: Trabeküler Kemik Skoru
Tg	: Tiroglobulin
TİİAB	:Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
SLND	: Santral Lenf Nodu Diseksiyonu
TNM	: Tumor Node Metastasis
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TRH	:Tiotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon

TR	:Tiroid Hormon Reseptörü
T4	: Tiroksin
T3	: Triiodotironin
TT	: Total Tiroidektomi
UICC	: Union For International Cancer Control
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo:1 Foliküler Hücre Kaynaklı Tümörlerin Sınıflandırması (WHO 2022)	9
Tablo:2 Diferansiye Tiroid Karsinomunda AJCC/UICC TNM Evrelemesi.....	16
Tablo:3 AJCC/UICC TNM Evrelemesi	17
Tablo:4: Diferansiye Tiroid Karsinomunda ATA Risk Sınıflaması	18
Tablo:5 Osteoporoz Tanı Kriterleri.....	27
Tablo 6: Çalışma grubunun demografik, klinik, patolojik ve laboratuvar sonuçları.	35
Tablo 7 : Çalışma grubunun osteoporoza yönelik yapılan görüntüleme sonuçları	38
Tablo 8: Tiroidektomi sonrası TSH değerlerine göre alt grupların demografik, klinik, patolojik, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları ve gruplar arası karşılaştırmaları ...	39
Tablo 9: Levotiroksin tedavi süresi ile kemik mineral yoğunluğu skorlarının korelasyon analizi.....	40
Tablo 10: Femur, lomber ve femur ya da lomber osteoporoz durumuna göre levotiroksin tedavi süresi sonuçları ^x	41
Tablo 11: Levotiroksin supresyon süresinin lomber ya da femur osteoporoz varlığını belirlemedeki ROC analizi sonuçları	41
Tablo 12: Levotiroksin supresyon süresinin femur osteoporoz varlığını belirlemedeki ROC analizi sonuçları	42
Tablo 13: Levotiroksin supresyon süresinin lomber osteoporoz varlığını belirlemedeki ROC analizi sonuçları	43
Tablo 14: Femur ya da lomber osteoporozun bağımsız tahmin edicilerinin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları	45

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Tiroid bezi anatomisi.	4
Şekil 2: Tiroid hormonlarının üretim fizyolojisi.....	6
Şekil 3: Lenf nodu kompartmanları.	15
Şekil 4: Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Akış Şeması	32
Şekil 5: Levotiroksin supresyon süresinin lomber ya da femur osteoporozu varlığını belirlemedeki Receiver operating curve (ROC) analiz grafiği	42
Şekil 6: Levotiroksin supresyon süresinin femur osteoporozu varlığını belirlemedeki Receiver operating curve (ROC) analiz grafiği	43
Şekil 7: Levotiroksin supresyon süresinin lomber osteoporozu varlığını belirlemedeki Receiver operating curve (ROC) analiz grafiği	44

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, diferansiye tiroid kanseri (DTK) tanısı ile levotiroksin supresyonu altında takip edilen kadın hastalarda tiroid stimulan hormon (TSH) supresyonuna maruz kalmanın kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerindeki etkileri ile TSH supresyonunun şiddeti ve süresinin KMY ve osteoporozla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak planlanan bu çalışmada, DTK tanısı almış 210 kadın hastanın klinik verileri incelendi. Hastalar, serum TSH düzeylerine göre üç gruba ayrıldı: $<0,1$ mIU/L (güçlü supresyon), $0,1-0,5$ mIU/L (orta düzey supresyon) ve $>0,5$ mIU/L (hafif supresyon/normal). KMY ölçümleri dual enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA) ile değerlendirildi. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra grup karşılaştırmaları için ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri, kategorik değişkenler için ki-kare testi, korelasyonlar için Spearman testi, osteoporoz öngörüsü için ROC eğrisi ve lojistik regresyon analizleri kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 25.0 yazılımı ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Toplam 210 DTK tanılı kadın hastanın verileri değerlendirildi. L1-L4 T skoru ($-1,8$ [$-2,5 - -0,5$] vs. $-1,05$ [$-2 - -0,1$] vs. $-1,25$ [$-2,1 - 0,23$]), L1-L2 T skoru ise ($-2,1$ [$-2,7 - -0,9$] vs. $-1,3$ [$-2,2 - -0,6$] vs. $-1,4$ [$-2,25 - -0,23$]) şeklinde bulundu. En düşük KMY değerleri TSH $<0,1$ mIU/mL olan grupta izlendi; ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. L1-L4 düzeyinde osteoporoz oranı, TSH supresyon derecesine göre en güçlüden hafife doğru sırasıyla %29,9; %16,4 ve %16,7 olarak bulundu ancak aradaki fark istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadı. Gruplar arasında femur boyun ve total kalça KMY sonuçları arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı. Yapılan korelasyon, ROC ve lojistik regresyon analizleri sonunda levotiroksin supresyon süresi ile KMY ya da osteoporoz gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Levotiroksin supresyon tedavisi uygulanan DTK'lı kadın hastalarda, özellikle TSH düzeyi $<0,1$ mIU/L olan grupta istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da lomber KMY değerleri daha düşük olup lomber bölgede osteoporoz oranları daha yüksek

izlenmiştir. Sonuçlarımız klinik pratikte; özellikle güçlü düzeyde TSH supresyonu altında takip edilen kadın hastalarda kemik sağlığı ile ilişkili potansiyel risklerinin dikkatle değerlendirilmesi gerektiğine dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diferansiye tiroid karsinomu, Kemik mineral yoğunluğu, Osteoporoz, TSH supresyonu.



ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the effects of thyroid-stimulating hormone (TSH) suppression on bone mineral density (BMD) in female patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) undergoing levothyroxine suppression therapy. Additionally, the study investigated the relationship between the severity and duration of TSH suppression and both BMD and the development of osteoporosis.

Materials and Methods: In this retrospective study, clinical data from 210 female patients diagnosed with DTC were reviewed. Based on serum TSH levels, patients were categorized into three groups: <0.1 mIU/L (intense suppression), $0.1\text{--}0.5$ mIU/L (moderate suppression), and >0.5 mIU/L (mild suppression/normal). BMD measurements were assessed using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). Descriptive statistics were calculated, and comparisons between groups were performed using ANOVA and Kruskal-Wallis tests. Chi-square tests were used for categorical variables, Spearman's correlation for assessing relationships, and ROC curve and logistic regression analyses for predicting osteoporosis. All statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics version 25.0.

Results: Data from a total of 210 women with DTC were analyzed. The L1–L4 T-score was found to be -1.8 [$-2.5 - -0.5$] in the intense suppression group, -1.05 [$-2 - -0.1$] in the moderate group, and -1.25 [$-2.1 - 0.23$] in the mild group. The L1–L2 T-score was -2.1 [$-2.7 - -0.9$], -1.3 [$-2.2 - -0.6$], and -1.4 [$-2.25 - -0.23$], respectively. The lowest BMD values were observed in patients with TSH levels <0.1 mIU/mL; however, the differences between the groups were not statistically significant. The prevalence of osteoporosis at the L1–L4 level was 29.9%, 16.4%, and 16.7% across the intense, moderate, and mild suppression groups, respectively, but the differences did not reach statistical significance. No significant differences were found in femoral neck or total hip BMD measurements between the groups. Correlation, ROC, and logistic regression analyses revealed no significant

association between the duration of levothyroxine suppression and either BMD or the development of osteoporosis.

Conclusion: Although the differences did not reach statistical significance, female patients with DTC undergoing levothyroxine suppression therapy and exhibiting TSH levels below 0.1 mIU/L demonstrated lower lumbar spine BMD values and a higher prevalence of osteoporosis. These findings underscore the importance of carefully evaluating potential bone-related risks in clinical practice, particularly in women subjected to intensive TSH suppression.

Keywords: Bone mineral density, Differentiated thyroid carcinoma, Osteoporosis, TSH suppression.

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Tiroid kanserleri, endokrin sistemin en sık görülen malign neoplazilerdir. Tiroid kanserleri içerisinde en yaygın görüleni ise diferansiye tiroid karsinomlarıdır (DTK). DTK hastalarının büyük çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır (1). Son yıllarda tiroid ultrasonografisi, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ve hassas serum belirteçlerinin yaygın kullanımı nedeniyle DTK insidansında belirgin bir artış gözlenmektedir (2). Erken tanı oranlarının artması nedeniyle uzun dönem sağkalımın oldukça yüksek oranda olması levotiroksin supresyonu altında izlemin hastaların yaşam kalitesi, kardiyak durumları ve uzun dönem kemik sağlığı üzerine etkileri gibi kanser dışı sonuçları da önemli hale getirmiştir. DTK'nın standart tedavisini tiroid cerrahisi, hastaların risk durumlarına göre uygulanan radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi ve tiroid stimulan hormon (TSH) supresyonu yani levotiroksin supresyon tedavisi oluşturmaktadır.

Tiroid hormonu fazlalığı kemik rezorpsiyonunu hızlandırarak KMY'de azalmaya yol açabilmektedir. Bu etki, özellikle kortikal kemikte belirginleşerek osteoporoz ve kırık riskini artırabilir. Bu konuda yapılmış çok sayıda çalışma subklinik hipertiroidi kaynaklı kemik kaybının hem KMY hem de kemik mikromimarisi üzerinde olumsuz etkileri olduğunu ortaya koymuştur (3). Bu noktada diğer bir kritik unsur, DTK hastalarının büyük çoğunluğunun kadın hastalar olmasıdır. Kadın cinsiyeti, özellikle postmenopozal dönemdeki yaş grubunda osteoporoz açısından bağımsız bir risk faktörüdür (4). Bu nedenle, DTK'lı kadın hastalarda TSH supresyonu ile kemik sağlığı arasındaki ilişki ayrı bir önem kazanmaktadır. Bu konuda yapılan meta-analizler; TSH supresyonu yapılan postmenopozal kadınlarda lomber omurga KMY'sinde anlamlı düşüş olduğunu belirtirken, premenopozal kadın ve erkeklerde aynı etkinin görülmediğini göstermektedir (5).

Öte yandan literatürde bazı çelişkili sonuçlar da mevcuttur. Reverter ve arkadaşları, uzun süreli TSH supresyonu altında olan DTK'lı kadın hastalarda KMY'de kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (6). Bu çelişkili sonuçlar levotiroksin supresyon tedavisinin kemik üzerindeki etkilerini

değerlendirirken TSH supresyonun doz ve süresi ile kadın hastaların postmenapozal durumlarının dikkate alınması gerektiğini ön plana çıkarmakta olup, güncel kılavuzlar da uygun dozlamamanın önemini belirterek düzenli taramalar yapılmasını önermektedir(7).

2015 Amerikan Tiroid Derneği (ATA) DTK kılavuzu, postmenopozal kadınlarda kronik TSH supresyonunun kemik doku üzerindeki etkisini izlemek amacıyla KMY ve tercihen trabeküler kemik skoru (TKS) ölçümü yapılmasını önermektedir (8). Kore Kılavuzu da yüksek ve orta riskli DTK hastalarında başlangıçta <0,1 mIU/L TSH hedefi koyarken, düşük riskli hastalarda TSH'nin 0,3–2 mIU/L aralığında tutulmasını tavsiye etmekte, özellikle 60 yaş üzeri ve osteoporoz risk gruplarında TSH supresyonunun dikkatle yapılması gerektiğini vurgulamaktadır (9). Son dönemde yayınlanan sistematik derlemeler TSH supresyonunun düşük–orta riskli DTK hastalarında kemik kaybını hızlandırdığını, subklinik hipertiroidinin osteoporoz açısından Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) skorlarına dahil edilmediğini vurgulamıştır (10).

Fracturk 2011 yılı çalışmasına göre, Türkiye’de 50 yaş üzeri bireylerde kalça kırığı insidansı yılında kadınlarda 22.6/10.000, erkeklerde ise 10.9/10.000 olarak saptanmıştır. Yaşla birlikte kırık riski özellikle kadınlarda belirgin biçimde artmakta, 80 yaşında bu risk %7.3’e kadar çıkmaktadır(11). Kırık riskinin bu denli yüksek olduğu bir toplumda, tiroid kanserli hastalarda uygulanan TSH supresyon tedavisinin kemik sağlığı üzerindeki olası etkilerinin araştırılması klinik açıdan değerli bir yaklaşımdır.

Tüm bu bilgiler ışığında bu tez çalışması ile amacımız hastanemizde takipli levotiroksin supresyonu altında takip edilen kadın DTK hastalarının KMY sonuçlarını değerlendirmek ve bu hasta grubunda osteoporoz sıklığını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

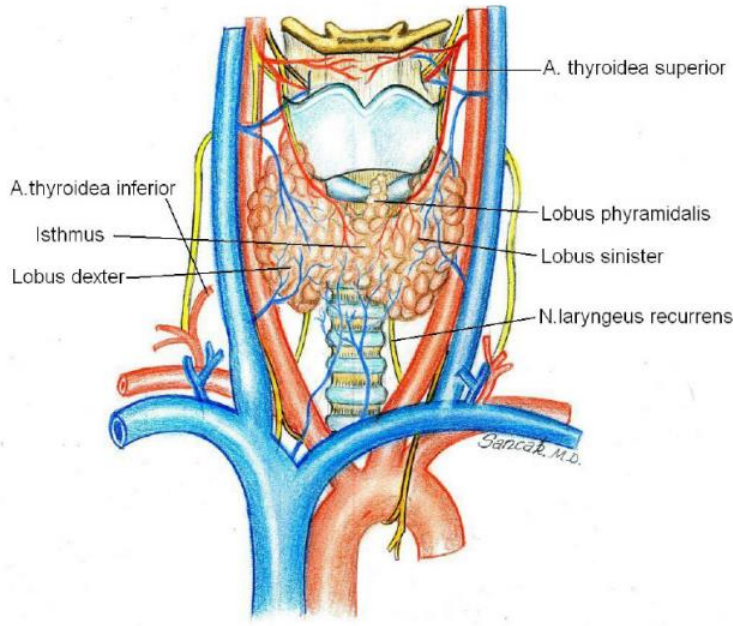
2.1. TİROID BEZİNİN YAPISI VE ETKİLERİ

Tiroid bezi, boynun ön kısmında yer alan, tiroid hormonlarını salgılama görevi olan bir endokrin bezdir. TSH uyarı ile salgıladığı tiroid hormonları, vücudun enerji üretimi, metabolik hızı, ısı dengesi ve birçok organın işlevi üzerinde düzenleyici etkilere sahiptir. Büyüme ve gelişme süreçlerinden, kalp ritmi ve sinir sistemi fonksiyonlarına kadar çok sayıda fizyolojik mekanizmanın sağlıklı işleyişi tiroid hormonlarına bağlıdır. Bu nedenle, tiroid bezinin yapısı ve fonksiyonu, endokrin sistem içerisinde hayati bir öneme sahiptir.

2.1.1. Tiroid Bezinin Anatomik Yapısı

Tiroid bezi, boyunda trakeanın ön kısmında, larinks alt bölgesinde yer alan kelebek şeklinde, yüksek vaskülarizasyonu bulunan endokrin bir organdır. Ortalama ağırlığı 15–25 gram olan bu organ, iki lob ile bunları gırtlaktaki 2.ve 3. trakeal kıkırdak arası seviyesinde birleştiren isthmustan oluşmaktadır. İmmatürasını 3–4. gebelik haftasında faringeal endodermden başlayan tiroid dölü oluşturur; sonrası immersiyouyla nihai konumuna yerleşir . Bu süreçte geri kalan thyroglossal kanalın kaybolması gerekir; tam kaybolmadığı durumlarda thyroglossal kist görülebilir. Ayrıca, ultimobranchial kistacığın katılımıyla hormon üreten C hücreleri ortaya çıkar (12).

Makroskopik yapıda, loblar yaklaşık 5 cm uzunluğunda, 2 cm eninde ve 12–15 g ağırlığındadır; isthmus yüksekliği ortalama 1–1,5 cm'dir. Tiroid, sternohyoid ve sternothyroid kasları ile örtülüdür; arka yüzünde ise rekürren laringeal sinir ve trakea yer alır (13). Şekil 1'de tiroid bezinin anatomik lokasyonu ve komşu yapıları gösterilmektedir.



Şekil 1: Tiroid bezi anatomisi. Kaynak: www.dergipark.org.tr.

2.1.2. Tiroid Bezinin Vaskülarizasyonu ve Lenfatik Drenajı

Tiroid bezi, insan vücudunda kanlanması en yoğun olan organlardan biridir. Arteriyel dolaşımını esas olarak superior tiroid arter (a. carotis externa'dan çıkar) ve inferior tiroid arter (tirokervikal trunk'tan köken alır) sağlar (12). Venöz dönüş ise üç ana toplardamar aracılığıyla gerçekleşir. Superior ve orta tiroid venleri, vena jugularis internaya drene olurken, inferior tiroid venleri doğrudan brakiosefalik vene açılır. Özellikle inferior venler, trakeanın önünden geçerek geniş bir venöz pleksus oluşturur (14). Lenfatik drenaj, prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal lenf nodları aracılığıyla sağlanır. Bu lenf nodları özellikle tiroid malignitelerinde metastatik yayılım yolları açısından kritik önem arz etmektedir. Ayrıca, Berry ligamenti, pretrakeal fasya ve tiroid kapsülü gibi yapılar, tiroid bezinin çevre dokularla olan ilişkisini belirler (15).

2.1.3. Tiroid Bezinin İnnervasyonu

Tiroid bezinin innervasyonu büyük ölçüde otonom sinir sistemi tarafından sağlanmaktadır. Sempatik innervasyon, servikal sempatik trunkustan (özellikle superior, orta ve inferior servikal gangliyonlar) köken alır. Bu lifler tiroid arterleri çevresindeki pleksuslara eşlik ederek beze ulaşır (12). Sempatik sistemin tiroid

hormon salınımı üzerindeki doğrudan etkisi sınırlı olmakla birlikte, vasküler tonus ve kan akışı üzerinde düzenleyici rol oynadığı bilinmektedir.

Parasempatik innervasyon ise vagus siniri (N. vagus, 10. kranial sinir) yoluyla sağlanır. Superior laringeal sinirin eksternal dalı ve rekürren laringeal sinir bu süreçte önemli rol oynar (16). Parasempatik lifler de tıpkı sempatik lifler gibi tiroid arterleri boyunca ilerleyerek beze ulaşır. Ancak parasempatik sistemin tiroid fonksiyonları üzerindeki spesifik etkileri halen tam olarak aydınlatılamamıştır.

Rekürren laringeal sinir (RLS), tiroid cerrahisinde özel öneme sahip bir yapıdır. Tiroidin posterior yüzeyine yakın seyreden bu sinir, inferior tiroid arter ile karakteristik bir anatomik ilişki gösterir. Cerrahi literatürde RLS'nin %60 olguda arterin önünden, %40 olguda ise arkasından geçtiği bildirilmiştir (17).

2.1.4. Tiroid Bezinin Histolojisi

Tiroid bezi gerçek kapsülü ve bu kapsülün içine doğru uzanan trabeküller, glandı lobüllere ayırır. Ayrıca gerek arteriovenöz destek gerekse sinirsel ileti işlevini yerine getiren zengin vasküler yapısı sayesinde hormon salgılanması desteklenir.

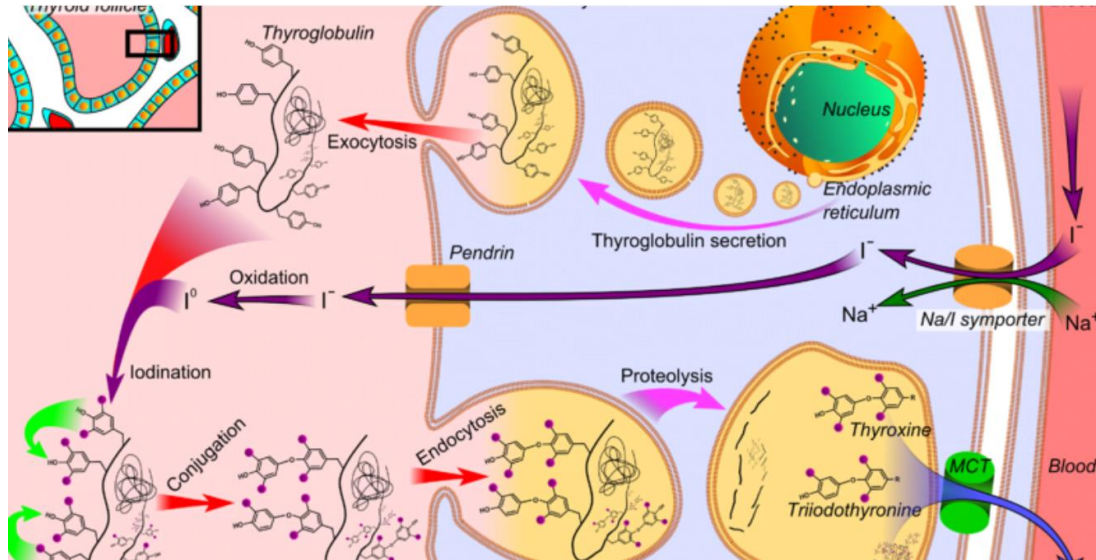
Tiroid parankimi foliküllerden oluşur. Bu foliküller kübik veya düşük kolumnar epitel ile döşelidir. Foliküler hücreler, tiroglobulin (Tg) sentezler ve TSH aracılığıyla başlıca tiroksin (T4) daha az oranda da tirodotironin (T3) hormonu üretir. Folikülün merkezi bölgesi olan kolloid, başta Tg olmak üzere hormon öncüllerini içermektedir (18). Foliküllerin bazal lamina çevresinde yer alan parafoliküler hücreler ise nöroendokrin kökenlidir ve kalsitonin hormonu salgılar. Kalsitonin, kalsiyum-fosfat metabolizmasında rol oynamaktadır.

2.1.5. Tiroid Bezinin Fizyolojisi

Tiroid fizyolojisi, temel olarak hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini üzerinden düzenlenir. Hipotalamus, çevresel ve metabolik uyarılara yanıt olarak tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) üretir. TRH, hipofiz ön lobundaki tirotrop hücreleri uyarak TSH salınımını başlatır. TSH, tiroid bezindeki foliküler hücrelere bağlanarak Tg sentezini, iyot alımını ve T3 ve T4 hormonlarının üretimini uyarır. Bu süreç negatif feedback mekanizma ile kontrol edilir; dolaşımdaki serbest T3 ve T4 düzeyleri arttıkça hem TRH hem de TSH salınımı baskılanır. Bunun dışında

dopamin, somatostatin ve glukokortikoidler gibi modölatörler de TSH sekresyonu üzerinde düzenleyici etkiye sahiptir (19).

Tiroid hormonlarının sentezinde temel hammadde iyottur. Diyetten alınan iyot, intestinal absorpsiyon sonrası dolaşıma geçer ve tiroid foliküler hücrelerinin bazolateral yüzeyindeki sodyum-iyot simporteri aracılığıyla aktif şekilde hücre içine alınır. Hücre içi iyot konsantrasyonu, plazmaya kıyasla 20–50 kat daha fazladır. Bu iyot, apikal membrandan kolloid lümene geçerek tiroid peroksidaz (TPO) enzimi aracılığıyla oksidasyona uğrar. TPO, iyodidin tirozin kalıntılarına bağlanmasını (iyodinasyon) katalize eder ve monoiyodotirozin ile diiyodotirozin oluşur. (20) Ardından bu yapıların uygun kombinasyonları ile T3 ve T4 öncülleri sentezlenir. Bu hormonlar Tg adlı büyük bir proteine bağlanmış halde kolloidde depolanır. TSH uyarısıyla Tg endosite edilir, lizozomal yıkımla serbest T3 ve T4 oluşur. Bu hormonların yaklaşık %90'ı T4, %10'u ise daha aktif olan T3'tür. Dolaşıma karışan T3 ve T4, büyük oranda tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin ve albümin gibi plazma proteinlerine bağlanır (21). Serbest fraksiyon biyolojik olarak aktiftir; T4'te bu oran %0,03, T3'te ise %0,3 düzeyindedir. Şekil 2'de tiroid hormonlarının üretim fizyolojisi gösterilmiştir.



Şekil 2: Tiroid hormonlarının üretim fizyolojisi. Kaynak: www.tipakdemi.com üzerinden alınmıştır.

2.1.6. Tiroid Homonlarının Dokulardaki Etkileri

Tiroid hormonları, özellikle T3 ve T4, organizmanın büyüme, gelişme ve metabolik denge süreçlerinde temel rol oynar. Hormonların biyolojik etkileri büyük ölçüde T3 üzerinden gerçekleşir; dokuların bu etkilere yanıtı ise yerel dönüşüm mekanizmalarıyla belirlenir. Hücre içi tiroid hormon aktivitesi, Deiodinase 1 ve Deiodinase 2 enzimleri aracılığıyla T4'ün aktif forma dönüştürülmesi ya da Deiodinase 3 ile inaktive edilmesi yoluyla düzenlenir. Böylece, sistemik hormon düzeylerinin yanı sıra, dokuların spesifik ihtiyacına uygun bir tiroid hormon yanıtı sağlanmış olur (22,23).

Triiodotironinin doku düzeyinde etkileri, nükleer tiroid hormon reseptörleri (TR α ve TR β) aracılığıyla özgül genlerin transkripsiyonunu düzenlemesiyle gerçekleşir. Örneğin; T3 merkezi sinir sisteminde nöroenez, miyelinizasyon ve sinaptogenez gibi gelişimsel süreçlerde kritik rol oynar (22). Kas dokusunda protein sentezini uyararak kas kütlesini ve fonksiyonel kapasiteyi artırırken, kardiyovasküler sistemde kalp hızı, kontraktilite ve kardiyak output üzerinde pozitif düzenleyici etki gösterir. Hepatik düzeyde glukoneogenez, kolesterol metabolizması ve lipoliz gibi metabolik süreçlerde görev alırken, gastrointestinal sistemde motiliteyi ve sekresyonu artırarak sindirim fonksiyonlarına katkı sağlar (22).

Tiroid hormonları, özellikle T3, kemik dokusunun büyümesi, gelişimi ve sürekli yeniden şekillenmesinde de kritik bir rol oynar. Sürengen bir kemik sağlığı için osteoblastların ve osteoklastların dengesi gereklidir. T3 fazlalığı durumunda bu denge osteoklast aktivitesinin baskın hale geldiği artan kemik yıkım sürecine yol açar. Hipertiroidi gibi tiroid hormonlarının yüksek düzeyde olduğu durumlarda kemik dönüşüm döngüsü hızlanır ve bu durum mineral yoğunluk kaybı ile sonuçlanan kemik kaybını tetikler (24,25). Hipertiroidi hastalarında kemik rezorpsiyonu artarken, formasyon süresi azalır; bu nedenlerle düzensiz hormon düzeyleri osteoporoz ve kırık riskini artırabilir.

2.2. TİROİD KANSERLERİNİN SINIFLANDIRILMASI VE DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ

2.2.1. Tiroid Kanserlerinin Sınıflandırılması

Tiroid bezine ait tümörlerin günümüzde en güncel ve genel kabul gören sınıflaması, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2022 yılında yayımlanan morfolojik temelli sistemdir. Tiroid kanserleri, endokrin sistem maligniteleri arasında en sık karşılaşılan tümör tipidir (1). WHO sınıflamasına göre foliküler hücre kaynaklı tümörler yani DTK'lar klinik pratikte en sık karşımıza çıkanlardır. DTK'lar içerisinde en sık görülenler ise papiller tiroid karsinomu (PTK) ve folliküler tiroid karsinomları (FTK) olup bu kanser türlerinin farklı klinik gidişata sahip alt tipleri bulunmaktadır. Bu alt tiplerden bazıları daha agresif seyir gösterdiği için, alt tip ayrımının uygun ve doğru şekilde yapılması hem prognoz tayini hem de tedavi planlaması açısından önem arz etmektedir. WHO 2022 sınıflamasına göre tiroid patolojileri aşağıda yer almaktadır. Foliküler hücre kaynaklı tümörlerin sınıflandırılması ise Tablo 1'de gösterilmektedir.

Gelişimsel bozukluklar: Tiroglossal duktus kisti, diğer konjenital tiroid anormallikleri

Tiroid C-hücre kaynaklı karsinomlar: Medüller tiroid karsinomu, miks medüller ve foliküler hücre kaynaklı karsinomlar

Tiroidin tükrük bezi tipi karsinomları: Mukoepidermoid karsinom, tükrük bezi tipi sekretuar tümör

Belirsiz histogenezli tiroid tümörleri: Eosinofilik sillerle mukokutanöz eozinofilik karsinom, kribriform morüler tiroid karsinomu

Tiroid içinde timik tümörler: Timomalar, timus benzeri elementleri olan işi epitelyal tümör, timik karsinomlar

Embriyonel tiroid tümörleri: Tiroblastom

Tablo:1 Foliküler Hücre Kaynaklı Tümörlerin Sınıflandırması (WHO 2022)

Alt Grup	İçerik
Benign tümörler	a. Tiroidin foliküler nodüler hastalığı b. Foliküler adenom c. Papiller yapı gösteren foliküler adenom d. Tiroidin onkositik adenomu
Düşük riskli neoplazmlar	a. Papiller benzeri nükleus özellikleri gösteren non-invaziv foliküler tiroid neoplazmı (NİFTP) b. Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri c. Hiyalinizasyon gösteren trabeküler tümör
Malign tümörler	a. Foliküler tiroid karsinomu (minimal invaziv, enkapsüle anjiyoinvaziv, yaygın invaziv) b. İnvaziv enkapsüle foliküler variant papiller karsinomu c. Papiller tiroid karsinomu d. Onkositik karsinom (minimal invaziv, enkapsüle anjiyoinvaziv, yaygın invaziv) e. Foliküler yüksek dereceli karsinomlar: – Diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu – Az diferansiye tiroid karsinomu f. Anaplastik karsinom

2.2.2. Diferansiye Tiroid Kanseri

Papiller Tiroid Karsinomu, FTK ve Hürthle hücreli karsinom (yeni isimlendirmesi ile onkositik tiroid karsinomu), DTK'ların en sık rastlanan alt tipleridir. DTK ile güçlü bir şekilde ilişkili risk faktörleri arasında, çocukluk döneminde radyasyona maruz kalmak, pozitif aile öyküsü ve nadir görülen genetik sendromlar yer almaktadır (26–28). Bunlara ek olarak yüksek kanıt düzeyi bulunmayan başka risk faktörleri de tanımlanmıştır. Bunlar arasında; mesleki ve çevresel maruziyetler, hepatit C, multiparite, ilk gebeliğin geç yaşta gerçekleşmesi ve obezite en dikkat çekici olanlarıdır (29–32).

2.2.2.1. Papiller Tiroid Kanseri: Papiller tiroid karsinomu, DTK'ların yaklaşık %90'ını oluşturarak bu grup içinde en sık görülen histolojik alt tipi temsil eder. Klasik formu genellikle kapsülsüz olup, fibröz stromal zemin üzerinde düzensiz dizilim gösteren malign hücre yapılarıyla karakterizedir. Bu tümörlerin çekirdek morfolojisi tanısal açıdan ayırt edici niteliktedir; sıklıkla psammoma cisimciklerine rastlanır ve çevresinde belirgin bir lenfositik inflamatuvar yanıt gözlenir. Olguların yaklaşık üçte birinde tümör multifokal olup bilateral yerleşim gösterebilir (33). PTK

genellikle yavaş ilerleyen bir hastalıktır ve bu nedenle on yıllık sağkalım oranları oldukça yüksek olup %97 civarındadır (34).

Papiller tiroid karsinomu sıklıkla lenf nodu ve daha az oranda uzak metastaz yapabilmektedir. Metastazların ilk hedefi genellikle servikal lenf nodlarıdır. Bir çalışmada servikal lenf nodu metastazı oranı %44 olarak bulunmuştur (35). Bunu sıklıkla akciğer metastazı takip eder. Yine başka bir çalışmada akciğer metastazı oranı %8,1 olarak bulunmuş olup bu oran uzak metastazların büyük bir kısmını oluşturmaktadır (36). PTK'nın alt tipleri arasında en yaygın olanları, klasik ve foliküler alt tiptir. Öte yandan, tall cell, hobnail ve kolumnar hücre gibi bazı nadir alt tipler daha agresif bir seyir göstermektedir (37).

2.2.2.2. Foliküller tiroid kanseri: FTK'lar, histopatolojik açıdan oldukça değişken morfolojik özellikler sergileyebilen, genellikle kapsülle çevrili tümörlerdir. Ancak çoğu olguda bu kapsülde minimal ya da belirgin düzeyde invazyon izlenmektedir. Bu durum tanının doğru konulmasında ve FTK'nın benign adenomlardan ayırt edilmesinde kritik öneme sahiptir. Foliküler tümörlerin ayırt edici özelliği, papiller karsinomların aksine, lenfatik yolla değil hematojen yolla metastaz yapmalarıdır (38). Uzak organ metastazlarında en sık tutulum gösteren bölgeler akciğer ve kemiklerdir; özellikle kemik metastazları litik lezyonlarla karakterizedir ve ağırlı iskelet komplikasyonlarına yol açabilir. Bu tümörler çoğunlukla unifokal yapıdadır ve multifokalite papiller karsinoma göre daha nadir görülmektedir (38,39). Klinik davranış açısından daha iyi sınıflandırma yapılabilmesi amacıyla çeşitli histolojik alt tipler tanımlanmıştır.

Minimal invaziv FTK: Bu alt tipte sadece kapsüler invazyon mevcut olup vasküler invazyon bulunmamaktadır. ATA'ya göre düşük riskli tümör sınıfındadır (40).

Enkapsüle anjioinvaziv FTK: Kapsül içerisinde kalmış ancak vasküler invazyonu bulunan alt tiptir. Vasküler invazyon sayısı <4 odak ise ATA düşük risk; ≥4 odak ise ATA yüksek risk olarak değerlendirilmektedir (41).

Yaygın invaziv FTK: Tiroid dışına yayılım ile beraber geniş vasküler invazyon gösteren alt tiptir (41).

2.2.2.3. Onkositik tiroid karsinomu: Daha önceki yıllarda foliküler tiroid kanserinin bir alt tipi olarak kabul edilmekteyken günümüzde klinik, histolojik ve

moleküler özellikleri nedeniyle ayrı bir tümör tipi olarak sınıflandırılmaktadır (42). Genellikle asemptomatik nodül şeklinde ortaya çıkar; akciğer, kemik ve beyin gibi uzak organlara metastaz gösterebilir. Foliküler karsinomdan farklı olarak lenf nodu metastazı daha sık görülür (43). Onkositik karsinomlar RAI tedavisine dirençli olma eğilimindedir.

2.2.3 Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Epidemiyoloji ve Sağkalım

Diferansiye tiroid karsinomu, tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturan, genellikle yavaş seyirli ve iyi prognozlu tümörlerdir. Bu grup içerisinde en sık görülen alt grup PTK olup DTK'lar içerisinde toplam vakaların yaklaşık %85-90'ını oluştururlar. FTK ise yaklaşık %5-10 oranında gözlenir (1).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2015 verilerine göre tiroid kanseri insidansı 100.000 kişide 6 olup, vakaların yaklaşık %98'ini DTK'lar oluşturmaktadır (44). Bu oran kayıt sistemindeki ICD kodlamasının doğruluğuna bağlı olduğundan gerçek insidansın daha yüksek olma ihtimali bulunmaktadır (2). Aynı şekilde 2020 verilerinde kadınlarda bu oran 14/100.000 ve en sık görülen 2. kanser olarak açıklanmıştır (45). GLOBOCAN 2020 verilerine göre ise; tiroid kanserinin 100.000 kişide yaklaşık 6,6 olarak bildirilmiştir; bu oran kadınlarda 13,6, erkeklerde ise 4,6 olarak saptanmıştır (46). Tüm bu veriler tiroid kanser insidansının arttığını göstermektedir. Bu durum, tiroid ultrasonografisinin yaygınlaşması ve nodüllere daha sık biyopsi yapılması ile açıklanmaktadır. Tanı konulan hastaların çoğunluğunu 40-60 yaş arası kadınlar oluşturmakta olup hastalık sıklığı kadınlarda erkeklere kıyasla yaklaşık 3 kat daha fazladır (47).

Diferansiye tiroid karsinomunun genel sağkalımı oldukça yüksektir. Chaturvedi ve arkadaşlarının 2022 yılında bildirdiği verilere göre, tüm tiroid kanserleri için 5 yıllık göreceli sağkalım oranı %98,6 olarak belirlenmiştir (47). Lokalize hastalıkta bu oran %99,9 gibi değerlere ulaşırken, bölgesel lenf nodu tutulumu olan hastalarda %98,3, uzak metastazlı hastalarda ise bu oran %54,9'a düşmektedir (48).

Bu veriler, Pacheco-Ojeda ve arkadaşlarının Latin Amerika kökenli uzun süreli kohort çalışmasında da benzer biçimde desteklenmiştir. Bu çalışmada, 350 DTK hastasının uzun dönem izlem verileri değerlendirilmiş ve 5, 10, 20 ve 30 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %93, %85, %70 ve %63 olarak rapor edilmiştir (48).

Ayrıca çok değişkenli analizlerde sağkalımı etkileyen en önemli faktörler arasında yaş >55, ekstrasitroidal invazyon, tanı anında uzak metastaz varlığı ve ileri evre TNM (Evre II–IV) sınıflaması belirleyici olmuştur. Özellikle tanı anında metastatik hastalık varlığının sağkalımı ciddi şekilde düşürdüğü belirtilmiştir.

Sonuç olarak, DTK'lar genellikle iyi diferansiye, yavaş seyirli ve yüksek sağkalım oranlarına sahip olmalarına rağmen; yaş, evre, metastaz, ekstrasitroidal yayılım gibi bazı prognostik faktörler hastalığın seyrini belirgin ölçüde etkileyebilmektedir. Bu nedenle bireyselleştirilmiş takip ve tedavi stratejileri, özellikle ileri yaş ve agresif özellikler taşıyan vakalarda büyük önem taşımaktadır.

2.2.4. Tiroid Kanserinin Operasyon Öncesi Ultrasonografik Değerlendirilmesi

Tiroid kanserinden şüphelenilen olgularda cerrahi öncesi boyun ultrasonografisi, yalnızca tanı değil aynı zamanda müdahale stratejisini de şekillendiren kritik bir basamaktır. Tümörün lokal yayılımı, sinir ya da damar komşuluğu ve karşı lobda ikinci odak varlığı gibi bulgular, cerrahi planın kapsamını doğrudan belirlemektedir. Özellikle riskli anatomik bölgelerdeki yerleşimler, yaklaşımı önemli ölçüde etkileyebilir (2).

Ultrasonografinin patolojik lenf nodlarını saptamadaki duyarlılığı santral boyun bölgesinde %25–60, lateral boyun bölgesinde ise %70–95 arasında değişmektedir. Özgüllük oranı her iki bölgede de %80–95 aralığındadır (2). Benign özellik gösteren lenf nodları genellikle oval formda, santral hiperekoik hilus içeren ve santral vaskülariteye sahip yapılardır. Malign özellikli lenf nodları ise daha çok yuvarlak kontur gösterir, hilus yapı seçilemez hale gelir ve periferik kanlanma paterni taşıma eğilimindedir. Lenf nodlarında mikrokalsifikasyon varlığı, özellikle PTK şüphesi taşıyan bireylerde, malignite açısından oldukça önemli bir özellik olarak kabul edilmektedir. Lenf nodunda kistik özellikler bulunması tümörün biyolojik davranışına bağlı olarak daha saldırgan bir seyir gösterebileceğini düşündürülebilir. Çapın 1 cm'yi aşması malignite açısından dikkat çekici bir kriter olsa da bu eşik değer benign lenf nodlarında da görülebilir, bu nedenle boyutun tek başına tanısal değeri düşüktür. Lenf nodu boyutunun 1 cm'yi aşması, malignite açısından sınırlı öngörü gücüne sahiptir; bu eşik için duyarlılık %68, özgüllük %75 olarak bildirilmiştir. Metastatik yayılım en sık santral kompartmanda yani seviye 6'da

izlenir (%50–70) ve sıklıkla seviye 3, 4 (%30–45) ve daha nadiren de 2'ye doğru ilerler (1,2).

2.2.5. Diferansiye Tiroid Karsinomunda Cerrahi Tedavi

Tiroid kanserinde primer tedavi seçeneği hastanın risk durumu özelinde belirlenmiş uygun teknik ve kapsamda ve tercihen tiroid cerrahisinde deneyimli bir ekip tarafından gerçekleştirilen tiroid cerrahisidir. Cerrahin deneyimi ve cerrahinin optimal düzeyde yapılmış olması, yakın ve uzun dönem klinik sonuçlar ve komplikasyon oranları üzerinde önemli etkiye sahiptir (7).

Geçmiş yıllardaki öneriler ve cerrahi yaklaşımlar lokal-bölgesel veya uzak metastaz olsun ya da olmasın, 1 cm'den büyük tüm DTK'lar için primer tedavi seçeneği olarak total tiroidektomiye (TT) desteklemiştir (49). Bu yaklaşım ile TT'nin sağkalımı artırabileceğini, nüks oranlarını azaltabileceğini, RAI ablasyonunun rutin kullanımına olanak tanıyabileceğini ve takip sırasında nüks/kalıcı hastalığın tespitini kolaylaştırabileceğini öne sürülmekte idi. Ancak, son çalışmaların sonuçları uygun seçilmiş düşük riskli hastalarda lobektomi ve TT sonrası klinik sonuçların, sağ kalımın ve nüks oranlarının benzer olduğunu ve bu seçilmiş hastalarda lobektominin yeterli bir seçenek olduğunu göstermiştir (7,49). Tek taraflı <1 cm malign nodülü saptanıp ve boyunda lenf nodu metastazı bulunmayan hastalar ile karşı tarafta benign nodülü bulunan milimetrik boyutta tek ya da multiple malign nodülü bulunan hastalar lobektomiye uygun olabilecek düşük riskli hasta grupları olarak kabul edilip bu hastalara bu cerrahi yöntem önerilebilmektedir (50). Bazı otörler milimetrik boyutta santral lenf nodu ya da minimal ekstratiroidal invazyonu bulunan hastalara da lobektomi uygulanabileceğini önermektedir (50). Düşük riskli hasta grubunda nihai kararı hasta ile her iki yöntemin olumlu ve olumsuz yanlarını görüşerek birlikte vermek ise en uygun olanıdır. Orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda ise TT en uygun cerrahi seçenek olarak kabul edilmektedir. Tiroid kanseri nedeniyle cerrahiye verilecek tüm hastalarda preoperatif servikal lenf nodu değerlendirmesi yapılmalı, metastatik lenf nodu varlığı kanıtlandığında uygulanacak cerrahi santral ve/veya lateral boyun diseksiyonlarını da kapsayacak şekilde genişletilmelidir.

Yaklaşık 13 yıllık bir dönemi ve 52.173 PTK hastasını kapsayan (43.227'si TT, 8.946'sı lobektomi yapılan hastalar) Ulusal Kanser Veri Tabanı analizinde, TT yapılanlarda 10 yıllık göreceli genel sağkalımın lobektomiye kıyasla biraz daha

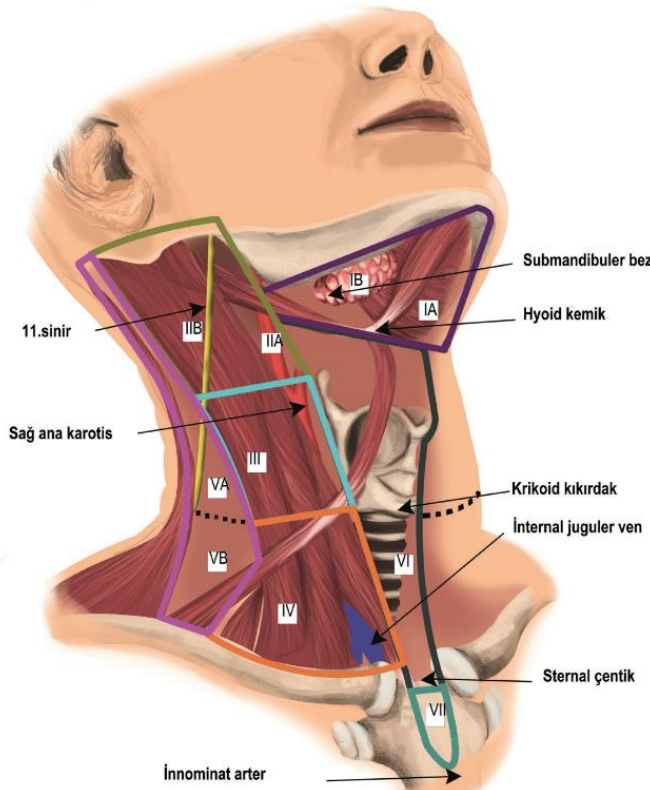
yüksek olduğunu ve 10 yıllık nüks oranının biraz daha düşük olduğunu göstermiştir. Primer tümör boyutuna göre analiz edildiğinde, başlangıç cerrahisinin kapsamına bağlı olarak 1 cm'den büyük tümörlerde sağkalım ve nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar görülmüştür (51).

Santral Boyun Lenf Nodu Diseksiyonu: Tiroid kanserli hastalarda santral boyun (seviye 6) lenf nodu diseksiyonu, klinik duruma ve tedavi stratejisine bağlı olarak şekillenir.

Terapötik Diseksiyon (cN1 hastalar): Eğer preoperatif görüntüleme, İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) veya ameliyat sırasında santral nodlarda kanıtlanmış hastalık (cN1) varsa, TT ile birlikte terapötik santral kompartman diseksiyonu yapılmalıdır. Bu hasta grubunda santral lenf nodu diseksiyonunun hastalığın lokal kontrolünü güçlendirip nüks riskini azalttığı gösterilmiştir (7).

Profilaktik Diseksiyon (cN0 hastalar): Primer tümörün T3 veya T4 gibi ileri evrede olması, klinik olarak lateral lenf nodu tutulumu (cN1b) bulunması ya da adjuvan RAI tedavisi kararının netleşmesi gereken durumlarda düşünülebilir. Evresi T1–T2 olan, invaziv olmayan, preoperatif değerlendirmede şüpheli lenf nodu bulunmayan PTK hastalarında ise rutin olarak profilaktik santral lenf nodu diseksiyon gerekmez (52–54).

Lateral Boyun (Seviye 2-5, 6) Diseksiyonu: Preoperatif görüntüleme, İİAB/Tg yıkama ya da intraoperatif değerlendirme ile lateral boyun (2–5), seviye 7 ya da nadiren seviye 1 lenf nodlarında tutulum saptanan hastalarda, terapötik kompartman diseksiyonu uygulanmalıdır. Bu hasta gruplarında yapılan lateral lenf nodu diseksiyonunun nüks ve mortaliteyi azalttığı birçok çalışma ile gösterilmiştir (7). Lateral lenf nodu diseksiyonu seviye II–V'i kapsamaktadır. Seviye 7 lateral rutin lateral diseksiyon bölgesinde yer almamaktadır ve metastatik bir lenf nodu yoksa bu bölge cerrahiye dahil edilmemektedir (55–57). Şekil 3'de servikal bölgedeki santral ve lateral lenf nodu kompartmanları ile seviyeleri gösterilmektedir.



Şekil 3: Lenf nodu kompartmanları. Kaynak: TEMD Tiroid Hastalıkları Kılavuzu 2025 (www.temd.org.tr).

2.2.6 Diferansiye Tiroid Karsinomunda Postoperatif Evreleme ve Risk Düzeyinin Belirlenmesi

Tiroid kanserinin klinik yönetiminde tümör evrelemesi hem tedavi planının oluşturulması hem de hastalığın prognozunu belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. DTK'lar , genellikle yavaş seyirli olmalarına rağmen, bazı alt gruplarda lokal invazyon ya da uzak metastaz gibi daha agresif davranış biçimleri gösterebilmektedir. Bu nedenle hastaların hem mortalite hem de rekürrens riski açısından doğru evrelenmesi gerekmektedir. ATA tarafından 2015 yılında yayınlanan DTK kılavuzu, tiroid kanserinin evrelemesinde iki temel yaklaşıma yer vermektedir. Bunlar TNM evreleme sistemi ve ATA risk sınıflamasıdır.

Diferansiye tiroid kansinomunda TNM sistemi, Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) ve Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) tarafından oluşturulmuş olup, özellikle tümörün boyutu (T), lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastaz (M) varlığına dayanarak evreleme yapılmasını sağlamaktadır. Bu sistem, başlıca hastalığa bağlı

mortaliteyi öngörmeyi hedefler ve cerrahi kararlara yön vermektedir. Özellikle 55 yaş altı hastalarda TNM sistemi farklı şekilde uygulanmakta olup, bu yaş grubu için metastaz varlığı dışında hastalar genellikle düşük evrede sınıflandırılmaktadır. Bu durum, yaşın DTK'da en önemli prognostik faktörlerden biri olduğunu da ortaya koymaktadır (7). Tablo 2 ve 3'te AJCC/UICC TNM Evrelemesi gösterilmiştir.

Tablo:2 Diferansiye Tiroid Karsinomunda AJCC/UICC TNM Evrelemesi

AJCC/UICC TNM Evrelemesi-Primer tümör	
Kategori	Tanım
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1a	Tümör ≤1 cm, tiroidle sınırlı
T1b	Tümör >1 cm, ≤2 cm, tiroidle sınırlı
T2	Tümör >2 cm, ≤4 cm, tiroidle sınırlı
T3a	Tümör >4 cm, tiroidle sınırlı
T3b	Strap kaslarına (sternohyoid, sternotiroit, omohyoid) belirgin ekstratiroidal yayılım
T4a	Subkutan yumuşak dokulara, larenks, trakea, özefagus veya rekürren laringeal sinire yayılım
T4b	Prevertebral fasyaya, mediastinal damarlara veya karotid artere yayılım
AJCC/UICC TNM Evrelemesi -Lenf Nodu	
Kategori	Tanım
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N0a	Benign lenf nodu (sitolojik veya histolojik olarak doğrulanmış)
N0b	Klinik olarak lenf nodu metastazı yok
N1	Lenf nodu metastazı var
N1a	Santral boyun metastazı (seviye 6) Üst mediastinal metastaz (seviye 7)
N1b	Lateral boyun (seviye I-V), karşı taraf veya bilateral, retrofaringeal lenf nodları
AJCC/UICC TNM Evrelemesi-Metastaz	
Kategori	Tanım
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo:3 AJCC/UICC TNM Evrelemesi

Yaş Grubu	Evre	Tanım
<55 yaş	Evre I	Herhangi bir T, N, M0
<55 yaş	Evre II	Herhangi bir T, N, M1
≥55 yaş	Evre I	T1, N0/NX, M0; T2, N0/NX, M0
≥55 yaş	Evre II	T1, N1; T2, N1, M0; T3a/b, herhangi bir N, M0
≥55 yaş	Evre III	T4a, herhangi bir N, M0
≥55 yaş	Evre IVA	T4b, herhangi bir N, M0
≥55 yaş	Evre IVB	Herhangi bir T, N, M1

Amerikan tiroid derneği 2009 yılında, tedavi sonrası Tg düzeyi, RAİ taramaları, lenf nodu ve uzak metastaz durumu ile histopatolojik bulgular gibi cerrahi sonrası verileri temel alan bir risk sınıflandırması sistemi önermişti (58). 2015 yılında ise; klinik nodal metastaz kanıtı yokluğu (cN0) veya 5 veya daha az lenf nodunda mikrometastaz (< 2 mm) varlığında düşük riskli hastalık tanımının kullanılmasını önermiştir (7). Klinik lenf nodu olan hastaların (cN1) ve/veya 5'ten fazla lenf nodu olan hastaların, hepsi < 3 cm ise, orta riskli olarak sınıflandırılmaktadır. Metastatik lenf nodları 3 cm'den büyük olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Ekstranodal yayılımın varlığı bağımsız bir risk faktörüne dahil edilmemiştir. Ancak ekstranodal yayılımı olan 3 veya daha fazla lenf nodunun varlığı, %40 nüks/persistans hastalık riski taşır. Bu nedenle durum yüksek riskli özellik olarak kabul edilmektedir (7). Vasküler invazyonun derecesi FTK'da önemli bir değişken olup 4 veya daha fazla vasküler invazyon odağı varsa yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Eğer yapılmış ise risk sınıflandırmasını düzenlemek için mutasyon ile ilgili bilgi de kullanılabilir (1). Tablo 4'te modifiye 2009 ATA risk sınıflaması yer almaktadır.

Tablo:4: Diferansiye Tiroid Karsinomunda ATA Risk Sınıflaması

Düşük Risk	<i>Aşağıda belirtilen özelliklerin hepsini taşıyan PTK olguları</i> • Papiller tiroid kanser (Aşağıdakilerin hepsinin eşlik ettiği) - Bölgesel veya uzak metastaz yok - Tüm makroskopik tümör rezeke edilmiş - Bölgesel dokulara veya yapılara tümör invazyonu yok - Agresif histopatolojik alt tipte olmaması - Eğer I¹³¹ tedavisi verildiyse, tedavi sonrası ilk I¹³¹ tüm vücut taramada (TVT) tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak yok - Vasküler invazyon yok - Klinik N0 veya <5 patolojik N1 mikrometastaz varlığı (en büyük çapı <0,2 cm) • Intratiroidal enkapsüle FVPTK • Kapsüler invazyonu olan ve <4 vasküler invazyon odağı olan intratiroidal iyi diferansiye FTK • Intratiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom (eğer biliniyorsa), BRAF^{V600E} mutasyonlu olanlar dâhil
Orta Risk	<i>Aşağıda belirtilen özelliklerden en az birini taşıyan PTK olguları</i> • Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya mikroskopik invazyonunun olması • RAI tedavi sonrası ilk TVT’de boyunda tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olması • Agresif histopatolojik alt tiplerde olması (tall cell, hobnail varyant, kolumnar hücreli gibi) • Vasküler invazyonu olan PTK • Klinik olarak belirgin lenf nodu metastazı (<3 cm boyutunda) veya >5 mikroskopik (<2 mm boyutunda) lenf nodu metastazı varlığı (N1) • BRAFV600E mutasyonlu multifokal papiller tiroid karsinomu
Yüksek Risk	<i>Aşağıda belirtilen özelliklerden en az birini taşıyan PTK olguları</i> • Peritiroidal doku ve/veya yapıların makroskopik invazyonu • Yaygın damar invazyonu olan foliküler tiroid kanseri • Kötü diferansiye tiroid kanseri • İnkomplet tümör rezeksiyonu • Uzak metastaz (M1) • Uzak metastazı düşündüren postoperatif ciddi serum Tg yüksekliği • ≥3 cm boyutunda veya ektranodal uzantılı lenf nodu metastazları (N1) • Yaygın vasküler invazyonu olan (>4 adet) foliküler tiroid kanseri

2.2.7. Radyoaktif İyot Tedavisi

“Ablasyon” terimi, iyi huylu geride kalan tiroid dokusunun yok edilmesinden, tanımlanamayan şüpheli odakların hedef alınmasına ya da bilinen/tekrarlayan hastalığın tedavisine kadar uzanan üç farklı amacı ifade etmek için kullanılmıştır (60).

Kalan tiroid dokusunun ablasyonu: Cerrahi sonrası kalan normal tiroid dokusunun ortadan kaldırılması amacıyla yapılır.

Adjuvan tedavi: Görülebilir hastalık bulgusu olmasa da mikroskopik kalıntıların ortadan kaldırılması ve nüks ile mortalite riskini azaltmak amacıyla uygulanır.

Tedavi edici amaç: Persistan veya metastatik hastalık varlığında, iyot tutulumu gösteren odaklara yönelik terapötik dozlar verilir. RAİ tedavisi genellikle cerrahiden sonra 4–6 hafta içinde verilmesi en ideal olanıdır (2).

Düşük risk profiline sahip DTK hastaları için RAİ uygulamasının standart bir tedavi basamağı olarak önerilmediği güncel kılavuzlarda açıkça belirtilmiştir (59). Bu hasta grubunda hem hastalığa bağlı ölüm oranı hem de rekürrens riski oldukça düşüktür. Dahası, persistan odakların daha geç saptanmasının, hastalığın tedavi edilebilirliğini azalttığına dair herhangi bir güçlü bilimsel kanıt da bulunmamaktadır. Bu hastalara yönelik RAİ’nin adjuvan amaçlı kullanımıyla ilgili yapılmış çalışmaların çoğunluğu gözlemsel olup, çalışma tasarımları nedeniyle metodolojik sınırlılıklar taşımaktadır (7). Ölüm gibi nadir klinik sonuçların değerlendirilmesi için yeterli örneklem büyüklüğüne sahip olmamaları, sonuçların genellenebilirliğini azaltmaktadır. Güncel bir sistematik derlemede, RAİ tedavisinin kanser spesifik mortaliteyi düşürdüğüne dair net bir etkisi gösterilememiş; rekürrens üzerine olan etkileri konusunda ise çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (7). Özellikle 1 cm’den küçük tümör çapına sahip papiller mikrokarsinomlarda, eğer ek risk faktörleri bulunmuyorsa RAİ uygulamasının klinik sonuçlar üzerinde anlamlı bir katkı sağlamadığına dair güçlü gözlemsel bulgular mevcuttur. Bu durum multifokal mikrokarsinomlar için de geçerli olup, eğer başka olumsuz histolojik ya da klinik özellikler eşlik etmiyorsa, benzer şekilde düşük riskli kabul edilmekte ve bu hasta grupları RAİ’den belirgin fayda görmemektedir (60,61). Foliküler ve onkositik hücreli mikrokarsinomları kapsayan çalışmalar da benzer yaklaşımı desteklemektedir

(62). Bu çalışmalarda yaş, tümör yayılımı ve cerrahi yaklaşım gibi faktörler için yapılan çok değişkenli regresyon analizlerinde düzeltmeler sonrası RAİ uygulamasının hastalığa özel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir avantaj sağlamadığı gösterilmiştir (62).

Orta risk grubundaki hastalarda RAİ tedavisi bireyselleştirilmiş bir yaklaşımla değerlendirilmelidir. RAİ, özellikle agresif tümör alt tiplerinde geniş lenf nodu tutulumu olanlarda, santral dışı nodal hastalıkta ve ileri yaş hastalarda genel sağkalımı ve hastalıksız sağkalımı artırabilir. Buna karşın, <55 yaş grubunda sağkalım farkı çok düşüktür ve RAİ'nin mutlak faydası sınırlıdır (63). Mikroskobik ekstratiroidal yayılım gibi özelliklerde ise RAİ'nin nüksü azaltabileceği bildirilmişse de, bu alt gruplarda net fayda henüz kesin olarak gösterilememiştir (63). Sonuç olarak, RAİ, orta risk grubunda seçilmiş hastalarda faydalı olabilir, ancak her hastada rutin olarak önerilmez. Karar verirken tümör özellikleri, yaş ve hastalık yayılımı dikkate alınmalıdır (7).

Yüksek riskli tiroid kanseri hastalarında cerrahi sonrası RAİ uygulamasının sağkalım üzerine anlamlı katkılar sağladığı, farklı merkezlerden elde edilen birçok nitelikli çalışmada ortaya konmuştur (63). Özellikle uzak metastazı bulunan, tümörü büyük boyutta olan ya da tanı anında lenf nodu tutulumu gösteren ileri yaş hastalarda, RAİ tedavisi sadece hastalığın nüks etme olasılığını azaltmakla kalmayıp, genel yaşam süresini de kayda değer şekilde artış olduğu gösterilmiştir. Bunların ışığında, yüksek riskli DTK hastaları için RAİ tedavisi, takip stratejisinin temel bir bileşeni olarak yer almaktadır (7).

2.2.8. Levotiroksin ile TSH Supresyon Tedavisi

Tiroid stimülan hormon'nun tiroid kanser hücreleri üzerinde direkt tropik etkisi bulunduğu kanıtlanmıştır. Optimal düzeyde yapılan TSH supresyonunun ise hem mikroskopik hem makroskobik hastalığı bulunanlar DTK hastalarında daha iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir(64). Supresyon tedavisinde levotiroksin dozuna ve tedavi süresine, hastanın yanıtı ve risk durumu doğrultusunda bireysel olarak karar verilmeli, dinamik risk değerlendirmesi temel alınarak zamanla en düşük etkili doza ulaşılması hedeflenmelidir (1).

Tiroid kanseri tedavisinin ardından levotiroksin başlanırken, ilk yıl içinde hedeflenen TSH düzeyi (erken dönem) hastanın risk grubuna ve biyokimyasal yanıtına göre bireyselleştirilmelidir. TT uygulanmış, ardından RAİ tedavisi almış ya da almamış, ancak Tg düzeyi $<0,2$ ng/mL olan veya yalnızca lobektomi geçirmiş düşük riskli hastalarda TSH'nın $0,5-2$ mU/mL arasında tutulması yeterli kabul edilmektedir (2,7). Buna karşın, RAİ ablasyon tedavisi uygulanmış olmasına rağmen düşük düzeyde Tg pozitifliği devam eden, ya da ablasyon almamış olup Tg'si saptanabilir seviyede olan düşük riskli hastalarda ve orta riskli olgularda TSH düzeyinin $0,1-0,5$ mU/mL arasında tutulması önerilmektedir. Yüksek riskli hastalarda ise tam TSH supresyonu esastır ve değer ilk yıl boyunca $<0,1$ mU/mL'nin altında tutulmalıdır. Levotiroksin tedavisine başlandıktan sonra, tedaviye verilen biyokimyasal yanıtın erken dönemde değerlendirilebilmesi için TSH düzeyi 2 ila 3. ayda ölçülmelidir. Hedefe ulaşamadıysa, genellikle 25 µg/gün'lük doz artışıyla ilaç yeniden düzenlenmeli ve birkaç ay sonra TSH yeniden kontrol edilmelidir. Uygun hormon düzeyine ulaşıldığında ise izlem aşamasında TSH ölçümleri 6 ila 12 ay aralıklarla tekrarlanarak tedavinin sürdürülebilirliği değerlendirilmelidir (1,7).

Uzun dönem takipte düşük riskli hastalarda başlangıç tedavisinden sonra tam remisyon saptanmışsa, TSH düzeyi $0,5-2$ mU/mL aralığında tutulmalıdır (2). Orta riskli olgularda tedavinin ilk döneminde $<0,1$ mU/mL olacak şekilde supresyon yapılması önerilse de, izlemde mükemmel yanıt elde edilen hastalarda levotiroksin dozu azaltılarak TSH düzeyi $0,5-2$ mU/mL aralığına çekilebilir (1). Yüksek riskli hastalarda ise ilk 9–12 ay sonunda stimüle Tg düzeyine göre tam yanıt görülürse, tam supresyon sonlandırılabilir ancak TSH en az beş yıl boyunca $0,1-0,5$ mU/mL aralığında hafif suprese düzeyde tutulması önerilmektedir (2).

Yapısal olarak yetersiz tedavi yanıtı veren hastalarda TSH düzeyinin daima $<0,1$ mU/mL olacak şekilde tam supresyonda tutulması önerilmektedir. Biyokimyasal yetersiz yanıt durumunda ise TSH hedefi, hastanın ATA risk kategorisi Tg düzeyi ve bu düzeyin zaman içindeki değişimiyle birlikte supresyonun potansiyel zararları göz önüne alınarak $0,1-0,5$ mU/mL olarak belirlenmelidir. Tg düzeyinde hızlı yükselme ya da belirgin artış saptanması halinde ise hasta düşük risk grubunda bile olsa TSH $<0,1$ mU/mL'ye düşürülmesi uygun bir yaklaşım olarak benimsenmektedir. Ayrıca, yanıtı belirsiz olan düşük riskli hastalarda TSH'nın $0,5-2$

mU/mL arasında tutulması yeterli görülürken, aynı klinik durumda yüksek riskli hastalarda TSH düzeyi daha dar bir aralıkta, 0,1–0,5 mU/mL aralığında tutulacak şekilde hedeflenmelidir (1,2).

2.2.9. TSH Supresyon Tedavisinin Olumsuz Etkileri

Levotiroksin supresyonu, çoğunlukla TSH'nın baskılandığı, serbest T4'ün normalin üst sınırına yakın ya da hafif yüksek düzeylerde seyrettiği, serbest T3'ün ise normal aralıkta kaldığı bir biyokimyasal tablo oluşturur. Bu durum, klinik olarak subklinik hipertiroidi ile uyumludur. TT geçirmiş bireylerde fizyolojik TSH düzeyini sağlayabilmek için genellikle 1,6–1,8 µg/kg/gün dozunda levotiroksin yeterli olurken, daha ileri düzeyde TSH baskısı gerektiğinde bu doz 2–2,2 µg/kg/gün seviyelerine kadar çıkmaktadır (65).

Diferansiye tiroid kanserinin genel olarak iyi prognozlu seyri ve özellikle son yıllarda düşük riskli PTK tanı sıklığındaki artış, levotiroksin supresyon tedavisine yönelik bakış açısında önemli değişikliklere yol açmıştır. Bu yeni yaklaşım, artık her hastada agresif supresyonun gerekli olmayabileceğini öngörürken, levotiroksin supresyon tedavisine uzun süre devam edilmesinin yol açabileceği riskler de daha fazla vurgulanmaktadır. Özellikle yaşlı bireylerde daha belirgin şekilde ortaya konulan bu riskler; kardiyovasküler komplikasyonlardan iskelet sistemine ilişkin olumsuz etkilere kadar geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır (1). Levotiroksin supresyon tedavisi hastalığın nüks riskini azaltma hedefiyle yaygın olarak kullanılsa da, uzun vadede osteoporoz, kırık riski ve kardiyovasküler komplikasyonlar gibi önemli yan etkiler oluşturabilmektedir. Bu nedenle, TSH supresyon düzeyi belirlenirken hem hastalığın klinik riski hem de hastaya özgü tirotoksik yük dikkate alınmalıdır.

2.2.9.1. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri: Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerinde önemli etkileri bulunması nedeniyle uygun düzeyde yapılmayan TSH supresyonu kalbi doğrudan etkileyebilmektedir. Hipertiroidinin kısa vadede kalp kasının diastolik fonksiyonlarında azalma ve miyokardiyal yüklenme gözlemlenirken, uzun süren supresyon durumlarında ventriküler fonksiyon bozukluğunun daha ön plana çıktığı görülmüştür. Başta atrial fibrilasyon olmak üzere kardiyak aritmiler levotiroksin supresyonu fazla yapıp hipertiroidik seyreden hasta gruplarında, özellikle yaşlı bireylerde, karşımıza çıkan önemli bir olumsuz

etkidir. Yaşa bağılı olarak atrial fibrilasyon riskinin arttığı, bu oranın 60 yaş üzeri hastalarda %18'e ulaştığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (66). Ancak yapılan diğer çalışmalarda, TSH düzeyi ile atriyal fibrilasyon gelişimi arasında doğrudan bir ilişki ortaya konulamamıştır (65,67).

2.2.9.2. Koagülasyon sistemi üzerine etkileri: TSH baskılaması, kanın pıhtılaşma eğilimini artıran biyokimyasal değişikliklere zemin hazırlayabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, faktör VIII, antitrombin ve plazminojen aktivatör sistemine ait bazı parametrelerde artış saptanırken, antiplazmin komplekslerinde düşüş gözlemlendiği bildirilmiştir (1). Bu değişiklikler, trombotik olayların gelişimini kolaylaştırabilecek bir ortama yol açabileceği ve dolayısıyla uzun süreli supresyon altında olan bireylerde hiperkoagülabilité riskinde artış görülebileceği göz ardı edilmemelidir (68).

2.2.9.3. Yaşam kalitesi ve psikolojik durum üzerine etkileri: TSH supresyonu uygulanan hastalarda genel sağlık algısı ve yaşam kalitesi çeşitli alanlarda olumsuz etkilenebilmektedir. Özellikle yorgunluk, halsizlik ve depresif duygudurum, supresyon tedavisi alan bireylerde tedavi almayanlara göre daha sık bildirilmiştir (69). Buna karşın bilişsel işlevler örneğin bellek ya da dikkatin çoğu çalışmada korunmuş olduğu gözlemlenmiştir. Bazı anket çalışmalarında, hastaların yaşam kalitesi puanlarında 11/16 kategoride anlamlı düşüş tespit edilmesine rağmen, TSH düzeylerinin bu skorlarla birebir ilişkili olmadığı da belirtilmiştir (69).

2.2.9.4. Glukoz ve metabolik sistem üzerine etkileri: Levotiroksin supresyon tedavisinin glukoz metabolizmasına olan etkileri konusunda çelişkili çalışma sonuçları bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda glukoz toleransı ve insülin duyarlılığında anlamlı farklılık görülmezken, diğer çalışmalarda özellikle insülin düzeylerinde yükselme artış olduğu bildirilmiştir (70,71). Bazı hasta gruplarında ise açlık kan şekeri daha düşük seyretmesine rağmen, postprandiyal glukoz ve insülin seviyelerinde belirgin artış olduğu gözlenmiştir (1). Bu bulgular, supresyonun pankreatik yanıtı değiştirebileceğini ancak glisemik denge üzerindeki etkisinin kişiden kişiye farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir

2.2.9.5. Kemik dokusu üzerine etkileri: Yapılan çalışmalar TSH'nın kemik dokusunu da doğrudan etkileyebileceğini ortaya koymuştur. Özellikle kemik yapımında görevli osteoblastlar ve yıkımdan sorumlu osteoklastların öncül

hücrelerinde TSH reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir (72). Bu durum, TSH'nın kemik yenilenme sürecinde aktif bir rol oynayabileceği fikrini güçlendirmiştir. Fare modelleriyle yapılan deneylerde, TSH reseptörünün genetik olarak silindiği hayvanlarda belirgin bir kemik kaybı (osteoporoz) ve bazı bölgelerde aşırı kemik birikimi (osteoskleroz) gözlenmiştir. Dahası, saptanan bu kemik değişikliklerinin, tiroid hormon düzeyleri normale getirilse bile tam anlamıyla geri dönüşlü olamadığı ortaya konmuştur (72).

Tiroid stimülan hormonun kemik yıkımını baskıladığı mekanizma, osteoklast hücrelerinin gelişimini tetikleyen bazı sinyal yollarını ( rneğin JNK/c-jun ve NF B) durdurmasıyla ilişkilidir. Bu sayede osteoklastların hem oluşumu hem de yaşam süresi sınırlanmakta, kemik yıkımı azalmaktadır. Ayrıca TSH, olgun osteoklastların apoptozunu artırarak bu süreci daha da baskılamaktadır. Bunun yanı sıra TSH, kemik yapımını sağlayan osteoblastların da farklılaşmasını sınırlandırmaktadır. Bu etki, kemik matriksinde önemli rol oynayan kollajen, osteokalsin gibi proteinlerin üretimini azaltarak gerçekleşmektedir (73). Bu sürecin, bilinen temel düzenleyici genlerden ( rneğin Runx-2 ve osterix) bağımsız olarak, özellikle Wnt sinyal yolağında yer alan LRP5 ve Flk-1 (VEGF reseptörü)  zerinden y r d ğu gösterilmiştir (74).

Tüm bu bulgular bir araya geldiğinde, TSH'nın, hem kemik yapımı hem de yıkımı üzerinde doğrudan etkili olduğu anlaşılmaktadır. Bu durum, özellikle tiroid kanseri sonrası uzun süreli TSH supresyon tedavisi uygulanan hastalarda, kemik sağlığını değerlendirirken yalnızca tiroid hormon düzeylerine değil, doğrudan TSH düzeylerine de dikkat edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Tiroid hormonları, özellikle T3, kemik yapım ve yıkım dengesinde kilit rol oynar. T3, kemik oluşturan hücreler olan osteoblastları harekete geçirerek hem yeni kemik üretimini hem de kemik matriksinin mineralizasyonunu destekler. Ayrıca kemik yıkımından sorumlu osteoklastların oluşumunu da artırır. Ancak bu ikinci etkinin doğrudan mı, yoksa T3' n başka hücreler üzerindeki etkileri aracılığıyla mı olduğu bilgisi h l  netlik kazanmamıştır. Tiroid hormonlarının osteositler üzerindeki etkileri ise henüz tam olarak aydınlatılmış değildir (75).

2.3. OSTEOPOROZ

Osteoporoz, kemik yapısında zamanla meydana gelen yoğunluk kaybı ve mikroyapısal bozulmalar sonucunda, kemiklerin daha kolay kırılmasına yol açan ilerleyici bir kemik hastalığıdır. Bu hastalık, kemiğin iç yapısında trabeküler yapının seyrelmesi, bağlantıların zayıflaması, kortikal tabakanın incilmesi ve artan gözeneklilik gibi değişiklikler nedeniyle kemik dayanıklılığının azalmasıyla karakterizedir (76).

Osteoporozun en belirgin klinik sonucu, günlük yaşamda sıkça karşılaşılan basit düşmelerle meydana gelen kırıklardır. Bu tip kırıklar, çoğunlukla kişinin kendi boyu kadar bir mesafeden, yani ayakta durma pozisyonundan düşmesiyle oluşmaktadır.

2.3.1. Osteoporozun Sınıflaması

Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen faktörler göz önüne alınarak, primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılmaktadır.

2.3.1.1 Primer osteoporoz: Etiyolojisinde başka bir sekonder hastalık olmayan osteoporoz grubudur Postmenapozal osteoporoz ve senil osteoporoz olarak ikiye ayrılır.

Postmenapozal osteoporoz (Tip 1): Kadınlarda menopoza sonrası östrojen düzeylerinin keskin bir şekilde düşmesiyle ortaya çıkan, kemik kaybının hızlandığı bir durumdur. Östrojen eksikliği, kemik yıkımını artırırken yapım sürecini yavaşlatır ve iskelet sistemini daha kırılgan hâle getirir (76). Postmenapozal osteoporozda esas kayıp trabeküler kemik dokusundan olmaktadır.

Senil osteoporoz (Tip 2): Yaşa bağlı olarak hem kadın hem erkeklerde görülen, kemik üretiminin zamanla yetersiz kalması sonucu gelişen bir osteoporoz formudur. Bu formda vücut yaş ilerledikçe yeni kemik üretme kapasitesini kaybederken hem kortikal hem de trabeküler kemik dokusunda kayıp izlenmektedir (77).

2.3.1.2. Sekonder osteoporoz: Çeşitli hastalıklar veya ilaçların kullanımı sırasında görülen osteoporozdur. Bir çok nedeni bulunmakla beraber en sık nedenler arasında; glukokortikoid kullanımı, maligniteler, romatolojik hastalıklar, hormonal bozukluklar ve beslenme/emilim sorunları yer almaktadır (76).

2.3.2. Osteoporozda Tanısal Yaklaşım

Osteoporoz tanısı KMY ölçülerek düşük kemik yoğunluğunun saptanması ya da düşük travmalı bir kırık gelişmesi ile konulmaktadır.

Osteoporoz tanısını koyarken kantitatif ve kalitatif ölçüm yöntemlerinin yanı sıra; hastanın ayrıntılı öyküsü, fizik muayenesi ve omurga kırıkları açısından yapılacak görüntüleme incelemeleri birlikte değerlendirilme yapılması oldukça önemlidir. Bazı ilaçların (sistemik steroidler, antiepileptikler, antikoagülanlar, levotiroksin, proton pompa inhibitörleri vb.) osteoporoz üzerinde olumsuz etkilerinin olması nedeniyle hastaların kullandığı ilaçlar dikkatli sorgulanmalıdır. Bunun yanında; vücut kütle indeksi (VKİ), düşük travmalı kırık öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, aile hikayesi, osteoporozla ilişkili olabilecek hastalık öyküsü, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi romatolojik hastalıklar, hipogonadizm varlığı da önem taşımaktadır (76). Yani osteoporoz tanısı, bütüncül bir klinik yaklaşımla konulmalıdır.

Osteoporoz tanısında altın standart yöntem ve en güvenilir tanı aracı dual enerjili X-ray absorpsiyometri (DEXA)'dir. Kantitatif ultrasonografi, klasik bilgisayarlı tomografi gibi diğer yöntemlerin osteoporoz tanısında kullanımına dair elde yeterince güçlü ve yaygın veri bulunmadığı için bu teknikler henüz rutin olarak önerilmemektedir. Özellikle vertebra düzeyindeki sessiz kırıkların varlığı, tanının doğruluğunu artırabileceğinden omurga görüntülemeleri de önem taşımaktadır. Sonuç olarak, osteoporoz tanısı yalnızca bir ölçüm verisine değil, çok boyutlu klinik değerlendirmeye dayanmaktadır (76,78).

2.3.2.1. Genel toplumda osteoporoz taraması: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) önerilerine göre; 65 yaş üstü her kadın ve 70 yaş üstü her erkek birey herhangi biri risk faktörü aranmaksızın osteoporoz açısından taranmalıdır. Aynı şekilde 65 yaş altı postmenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkeklere de belli risk faktörlerinden en az birini taşımaları halinde tarama önerilmektedir. 50 yaş altı kadın ve erkeklerin ise yine bazı risk faktörleri taşımaları durumunda osteoporoz açısından değerlendirilmeleri gerektiği unutulmamalıdır (76). Daha erken yaşta tarama gerektiren risk faktörleri ise; hipogonadizm veya erken menopoza, fragilite kırığı öyküsü, en az üç ay süreyle günde 5 mg veya daha fazla prednizon ya da eşdeğeri steroid kullanımı yer alır. Ayrıca sigara içimi, artmış alkol

tüketimi, düşük beden kütle indeksi ($<20 \text{ kg/m}^2$) veya belirgin kilo kaybı, romatoid artrit varlığı, osteoporozla ilişkili hastalık öyküsü, kemik sağlığını olumsuz etkileyebilecek ilaç kullanımı, direkt grafilerde kırık saptanması ve sekonder osteoporozdur (76).

2.3.2.1. Kemik mineral dansitometrisi sonuçlarının değerlendirilmesi: T skoru, KMY'nin genç erişkin referans popülasyona göre standart sapma farkını gösteren sayısal bir değerdir. Z skoru ise hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma olduğunu göstermektedir (79).

Osteoporoz değerlendirmesinde, T skoru postmenapozal kadın ve 50 yaş üstü erkekler için kullanılırken, Z skoru ise 50 yaş altı erkek ve premenapozal kadınlarda kullanılmaktadır (80). DSÖ'nün KMY ölçümlerine göre osteoporoz tanı kriterleri Tablo 5'te gösterilmektedir. Belirtilen tanı kriterlerinden en az birinin sağlanması tanı için yeterlidir.

Tablo:5 Osteoporoz Tanı Kriterleri

Lomber veya kalçada T skoru $\leq -2,5$ değerlerinin saptanması,
Düşük travmalı kalça kırığının varlığı,
Düşük travmalı vertebral, proksimal humerus, pelvis veya bazı durumlarda distal önkol kırığı ile birlikte KMY'de osteopeni saptanması,
FRAX kırık riski hesaplamasında, tedavi için ülkeye özgü eşiğin üzerinde kırık riski; "10 yıllık major osteoporotik kırık olasılığı $\geq \%20$ " veya "10 yıllık kalça kırığı olasılığının $\geq \%3$ " saptanmasıdır.

2.3.3 Kırık Riskinin Değerlendirilmesi

Kemik Mineral Yoğunluğu ölçümü osteoporoz tanısında önemli bir araç olsa da kırık riskinin yalnızca T skoruna bakılarak değerlendirilmesi çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Klinik gözlemler ve epidemiyolojik çalışmalar, osteoporotik kırıkların önemli bir kısmının, T skoru $-2,5$ 'in üzerinde olan yani teknik olarak "osteoporoz" tanısı almayan bireylerde meydana geldiğini ortaya koymuştur. Bu durum, kemik kalitesinin yalnızca yoğunlukla açıklanamayacağını; mikroyapı, düşme riski, kas gücü ve denge gibi pek çok faktörün kırık gelişiminde etkili olduğunu

göstermektedir. Bu nedenle, ayrıntılı bir anamnez almak, hastanın daha önce kırık geçirip geçirmediğini, düşme öyküsünü, eşlik eden hastalıklarını ve kullandığı ilaçları sorgulamak, ayrıca fizik muayene ile postüral bozukluklar, kas zayıflığı ve denge sorunlarını değerlendirmek kırık riskinin doğru analizinde hayati öneme sahiptir (79,81).

Bu çok boyutlu yaklaşımı destekleyen en önemli araçlardan biri de FRAX skorlama sistemidir. FRAX, sadece KMY değerini değil; yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara kullanımı, alkol alımı, romatoid artrit gibi klinik risk faktörlerini de hesaba katarak, hastanın önümüzdeki 10 yıl içinde büyük osteoporotik ya da kalça kırığı geçirme olasılığını hesaplamaya yardımcı olur. Bu sayede, kırık riski yüksek olup KMY değeri osteoporoz tanı eşiğini geçmeyen hastalar da erken dönemde tespit edilerek uygun tedaviye yönlendirilebilir (79,81).

Fracture risk assessment tool skorlaması, bireyin önümüzdeki 10 yıl içinde majör osteoporotik kırık (omurga, kalça, önkol veya omuz) ve kalça kırığı yaşama olasılığını hesaplamak için geliştirilmiş bir klinik risk değerlendirme aracıdır. Hastanın yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı ve boyu, daha önce düşük travmalı bir kırık geçirip geçirmediği, birinci derece akrabalarında kalça kırığı öyküsünün bulunup bulunmadığı, sigara kullanımı, günde üç birim veya daha fazla alkol tüketimi, romatoid artrit tanısı varlığı, glukokortikoid (kortizon) kullanımı öyküsü ve sekonder osteoporozla ilişkili hastalıkların varlığı gibi risk faktörleri dikkate alınır. Bunlara ek olarak, eğer mevcutsa femur boynuna ait T skoru da algoritmaya dahil edilebilir ve hesaplamayı daha hassas hâle getirir (82–84).

Fracture risk assessment tool ile hesaplanan kırık riski sonucuna göre, majör osteoporotik kırık riski %20'nin veya kalça kırığı riski %3'ün üzerinde olan bireylerde tedaviye başlanması önerilmektedir. Bu eşik değerler, KMY normal sınırlarda olsa bile, yüksek kırık riski taşıyan hastaların erken dönemde tanımlanarak uygun osteoporoz tedavisine yönlendirilmesini sağlamaktadır (76,82).

2.3.4 Hipertiroidide Kemik Doku ve Osteoporoz

Kemik dokusunun sağlıklı kalabilmesi ve yapısal bütünlüğünü koruyabilmesi, yıkım ve yapımın dengeli bir şekilde yürütüldüğü sürekli bir yenilenme sürecine bağlıdır. Bu süreçte osteoklastlar eski kemik matriksini ortadan kaldırırken,

osteoblastlar yeni kemik dokusunu inşa eder. Normal şartlar altında bu döngü ortalama 5 ila 7 ay içerisinde tamamlanmaktadır. Fakat tiroid hormonlarının aşırı üretildiği hipertiroidi gibi durumlarda bu süreç kayda değer biçimde hızlanmakta ve yaklaşık 4 aya kadar kısalabilmektedir (85). Hipertiroidi, kemik metabolizmasını hızlandırarak kemik yıkımını artırır ve bu durum kana fazla miktarda kalsiyumun geçmesine neden olur. Özellikle iyonize kalsiyum düzeylerindeki artış, hipertiroidi hastalarının yaklaşık %8’inde klinik olarak önemli düzeylere ulaşmaktadır (86). Kandaki kalsiyum düzeyinin artması, parathormon salınımını baskılar; bunun sonucunda kalsiyumun hem bağırsak hem de böbrek yoluyla atılımı artar ve böylece vücut, kalsiyum dengesini korumaya çalışır (87). Hipertiroidi tablosunda kemik metabolizmasını yansıtan biyobelirteçlerde de anlamlı yükseliş gözlenir. Alkalen fosfataz, osteokalsin, osteoprotegerin ve FGF-23 gibi parametrelerin serum düzeyleri, tiroid hormon fazlalığının biyokimyasal şiddetiyle paralel olarak artar (88,89).

Hipertiroidiye bağlı kemik kaybının şiddeti, serbest T3 ve T4 düzeylerinden çok, TSH’nın supresyon şiddeti ile ilişkili görünmektedir. Svare ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği kesitsel bir çalışmada, TSH düzeyi 0,5 mU/L’nin altında olan kadınlarda KMY belirgin şekilde daha düşük olup; özellikle TSH <0,1 mU/L olan bireylerde bu ilişki çok daha güçlü izlenmiştir. Öte yandan, TSH düzeyi 0,5 mU/L’nin üzerinde kalan hipertiroidi hastaları ile sağlıklı bireyler arasında KMY açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (90). Bu da tiroidin kemik üzerindeki etkisinin hormon düzeylerinden çok, TSH baskılanmasının derecesine bağlı geliştiğine işaret etmektedir.

2.3.5. Diferansiye Tiroid Karsinomu ve Osteoporoz

Diferansiye tiroid karsinomu hastalarında nüks riskini azaltmak amacıyla uygulanan TSH supresyonu yüksek doz levotiroksin tedavisi ile uygulanır ve hastada iatrojenik olarak subklinik hipertiroidi benzeri bir tablo oluşur. Genellikle TSH düzeyi düşük, serbest T4 ve T3 düzeyleri normalin üst sınırında veya hafifçe yüksek seyreder. Hipertiroidide kemik yapımı kemik yıkım hızına yetişemez; sonuçta kemik remodeling döngüsü kısalarak kemik kaybına neden olmaktadır (91). DTK’lı hastalarda beklen yaşam süresi uzun olduğundan TSH’nın uzun süre düşük tutulmasının istenmeyen etkileri büyük önem arz etmektedir.

Premenopozal kadınlarda TSH supresyonu sonucu oluşan subklinik hipertiroidinin kemik üzerindeki etkileri genellikle sınırlıdır. Bu durumun östrojenin kemik dokusu üzerindeki koruyucu etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (92). Schneider ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği geniş kapsamlı analizde, levotiroksin kullanan 991 postmenopozal kadında östrojen takviyesinin kemik üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bulgular, levotiroksin ile birlikte östrojen alan kadınların KMY değerlerinin, yalnızca levotiroksin kullananlara göre belirgin şekilde daha yüksek olduğunu göstermiştir (92). Başka bir çalışma da TSH supresyon tedavisinin kemik sağlığı üzerindeki etkisini net olarak ortaya konamamış olsa da tiroid kanseri nedeniyle tedavi gören postmenopozal kadınlarda KMY’de azalma ve osteoporoz riski artışı daha belirgin şekilde gözlemlenmiştir; buna karşın premenopozal kadınlar ve erkeklerde bu etki daha sınırlıdır (6). Yapılan prospektif çalışmalarda, TSH düzeyinin 0,4 mU/L’nin altına düşürülmesiyle osteoporoz riskinin anlamlı şekilde arttığı ve bu riskin baskılama süresi uzadıkça daha da belirginleştiği gösterilmiştir (93). Kırık riski açısından bakıldığında ise, özellikle postmenopozal kadınlarda TSH düzeyinin 0,1 mU/L altına indirilmesinin osteoporotik kırık olasılığını 2 ila 4 kat artırabileceği bildirilmektedir; ancak bu bulgular tüm çalışmalarda tutarlı değildir ve bazı veriler, bu risk artışının erkekler ve premenopozal bireylerde daha az belirgin olduğunu göstermektedir (1).

Postmenopozal dönemde östrojen eksikliği nedeniyle kemik kaybı zaten hızlanmıştır. Bu fizyolojik kayba ek olarak uygulanan TSH supresyonunun, kırık riskini daha da artırdığı düşünülmektedir. Özellikle lomber vertebralarda KMY’de anlamlı düşüş izlendiği ve buna bağlı vertebral kırık riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, bu hasta grubunda KMY takibi daha da kritik hale gelmektedir (2).

Kırık riskini değerlendirmede en sık başvurulanan araçlardan biri olan FRAX algoritması, özellikle önümüzdeki 10 yıl içinde büyük osteoporotik kırıklar ve kalça kırığı gelişme olasılığını hesaplamada klinik pratiğe yerleşmiş bir yöntemdir (76). Türkiye’ye özgü kırık verileri FRACTURK adlı çalışmayla elde edilmiş olup bu veriler sayesinde geliştirilen Türk FRAX modeli DTK hastalarında kemik kırığı riskini daha gerçekçi ve güvenilir biçimde analiz etme imkânı sunmaktadır (2).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. ETİK KURUL ONAYI VE ÇALIŞMA TASARIMI

Çalışmamız, Ankara Etlik Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırmalar ve Etik Kurulu onayı alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir (Tarih: 12/02/2025, Karar No:AEŞH-BADEK-2025-0179). Çalışmanın retrospektif olarak yapılması tasarlanmıştır.

3.2. HASTA ALIM VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

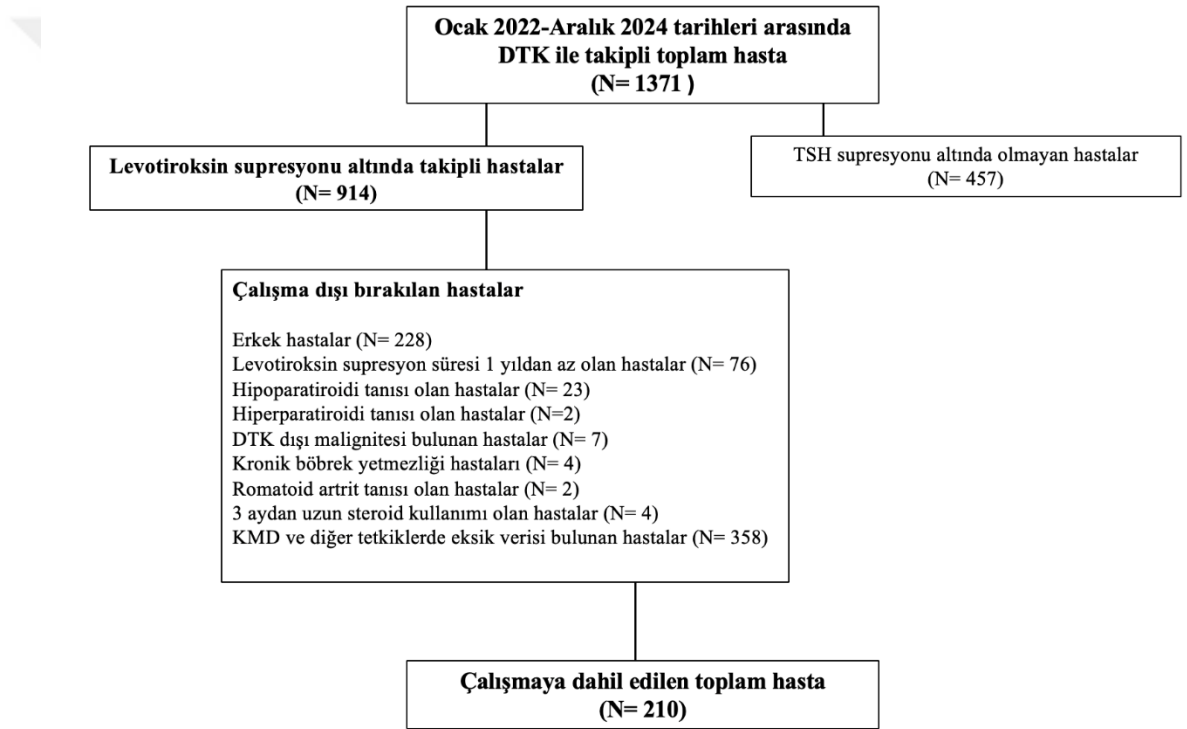
Bu çalışmada Ankara Etlik Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde Ocak 2022–Aralık 2024 tarihleri arasında DTK tanısı ile takipli olan kadın hastalar sıralı olarak taranmıştır. Bu hastalardan levotiroksin supresyonu altında takipte olup DEXA ölçümü yapılmış olanlar dahil edilme kriterlerine uygunluk açısından yine sıralı olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme için gerekli olan klinik ve demografik özellikler ile laboratuvar, patoloji ve görüntüleme bulguları bilgisayar kayıtları ve fiziksel hasta dosyaları incelenerek elde edilmiştir. En az 1 yıl boyunca levotiroksin supresyonu altında olan, KMY tarihinden önceki 1 yıl içerisinde yapılmış en az 2 laboratuvar tetkiğinde TSH supresyonunun devam ettiği doğrulanmış olan hastalar “levotiroksin supresyonu altında takip edilen hastalar” olarak kabul edilmiştir.

Çalışmanın dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

- 1- Levotiroksin supresyonu altında olmayan hastalar
- 2- 1 yıldan daha kısa süre levotiroksin supresyonu yapılmış olan hastalar
- 3- Takipleri düzensiz olup levotiroksin supresyonunun devamlılığı belirlenemeyen hastalar
- 4- Erkek hastalar
- 5- Hipoparatiroidi ve hiperparatiroidi varlığı
- 6- Tiroid kanseri dışında malignitesi bulunan hastalar
- 7- İleri evre karaciğer ve böbrek yetmezliği hastaları
- 8- Romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi osteoporoz riski artırabilecek romatolojik hastalık varlığı
- 9- Herhangi bir sebeple 3 aydan daha uzun süre steroid kullanımı olan hastalar

10- Klinik bilgi, laboratuvar sonuçları ve KMY verilerinde eksik datası bulunan hastalar

Yukarıda belirtilen tarih aralığında toplam 1371 hasta verisi taranmış olup dahil edilme kriterlerini karşılayan 210 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların çalışmaya dahil edilmesine ait akış şeması Şekil 4’te gösterilmektedir. Hastalar TSH supresyon düzeyine göre $< 0,1$ mUI/mL, $0,1-0,5$ mUI/mL ve $> 0,5$ mUI/mL olmak üzere 3 alt gruba ayrılmıştır.



Şekil 4: Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Akış Şeması

3.3. DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER

3.3.1. Klinik ve Demografik Özellikler

Hastaların yaş, cinsiyet ve VKİ gibi demografik özellikleri ile sigara kullanımı, diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi

komorbiditelerin varlığı ve menopoz durumu hasta dosyaları ve bilgisayar kayıtları üzerinden elde edilmiştir.

3.3.2 Diferansiye Tiroid Karsinomuna Ait Veriler

Hastaların operasyon tarihi, uygulanan operasyonun şekli (TT ve/veya santral ve lateral lenf nodu diseksiyonu) ile postoperatif patoloji sonuçları yine hasta kayıtlarından elde edilmiştir. Postoperatif sonuçlarda tümörün papiller/foliküler/onkositik hücreli şeklinde alt grupları ile PTK için alt tipler kaydedilmiştir. Bununla beraber en büyük tümör boyutu, lenf nodu metastazı olup olmadığı ve metastatik lenf nodu sayısı verilere eklenmiştir. Hastaların RAİ tedavisi alıp almadığı ve eğer almış iseler verilen toplam doz yine hasta dosyalarından elde edilmiştir. Hastaların ATA risk skorlaması 2015 ATA kılavuzu baz alınarak yapılmıştır (7). Hastaların kullandıkları levotiroksin dozları mikrogram/gün (mcg/gün) olarak kaydedilmiştir. TSH supresyon süresi ise, postoperatif dönemde TSH baskılayıcı tedavinin başlatılmasından itibaren KMY ölçümünün yapıldığı tarihe kadar geçen toplam süre (ay) olarak hesaplanmıştır.

3.3.3 Laboratuvar Bulguları

Hastaların TSH, serbest T4, D vitamini, kalsiyum, fosfor, parathormon, glukoz ve keratinin düzeyleri hastane kayıtları üzerinden elde edilmiş olup bu veriler KMY taraması öncesi yapılan en erken tarihli laboratuvar sonucu üzerinden kaydedilmiştir.

3.3.4 Kemik Mineral Yoğunluğu Sonuçları ve Osteoporoz Varlığının Değerlendirilmesi

Hastaların lomber ve femur DEXA ölçümlerine ait L1–L4 total, L1–L2 total, femur boyun ve femur total bölgelerinin T skoru, Z skoru ve KMY değerleri (g/cm²) kaydedilmiştir. Hastanemizde DEXA ölçümünde FDX Visionary DR cihazı kullanılmaktadır. Yukarıdaki bölgelerde T skorlarında $\leq -2,5$ değerlerinin saptanması osteoporoz olarak tanımlanırken, -1.0 ile $-2,5$ arası değerler osteopeni olarak tanımlanmıştır. Femur ve lomber bölgelerinin osteoporozu hem ayrı ayrı hem de her ikisinden birinin varlığı pozitif kabul edilerek overall olarak gruplandırılmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25.0 versiyon (IBM Corp, Armonk, N.Y., USA) kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin dağılımının normallik analizi Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile ifade edilirken, normal Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (25-75 çeyrekler arası aralık) ile ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise frekans (yüzde) ile ifade edilmiştir. Normal Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin ikiden fazla gruplar arasındaki karşılaştırmaları One-way ANOVA testi, takiben Tukey post hoc analizi kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin ikiden fazla gruplar arasındaki karşılaştırmaları ise Kruskal-Wallis testi, takiben Games-Howell post hoc analizi kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin ikili grup karşılaştırmaları ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırmaları ise Ki-kare testi ile yapılmıştır. Levotiroksin tedavi süresi ile L1-L4 T skoru, L1-L4 Z skoru, L1-L4 KMY, L1-L2 T skoru, L1-L2 Z skoru, L1-L2 KMY, femur boyun T skoru, femur boyun Z skoru, femur boyun KMY, femur total T skoru, femur total Z skoru ve femur total KMY arasındaki korelasyon iki kuyruklu Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon analizi sonuçları korelasyon katsayısı (R) ve P değeri ile ifade edildi. İstatistiksel olarak anlamlı bir P değeri varlığında, R değerinin 0,2-0,4 arasında olması zayıf korelasyon, 0,4-0,6 arasında olması orta şiddette korelasyon, 0,6-0,8 arasında olması yüksek korelasyon ve $>0,8$ olması çok yüksek korelasyon olarak kabul edilmiştir. Levotiroksin tedavi süresinin femur, lomber ve femur ya da lomber osteoporoz varlığını belirlemedeki etkisi Receiver operating curve (ROC) analizi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar eğri altında kalan alan (AUC), %95 güven aralığı (GA) ve P değeri ile ifade edildi. Femur ya da lomber osteoporozun bağımsız tahmin edicilerini belirlemek amacıyla tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Tek değişkenli lojistik regresyon analizlerinde $P \leq 0,01$ olan değişkenler ve klinik olarak anlamlı olabileceği düşünülen değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. Sonuçlar Odds oranı (OR), %95 GA ve P değeri ile ifade edildi. İki kuyruklu P değeri $< 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Tablo 6 çalışma grubunun demografik, klinik, patolojik ve laboratuvar sonuçlarını göstermektedir. Tüm çalışma grubu 210 hastadan oluşmaktaydı ve hepsi kadındı. Çalışma grubunun ortalama yaşı $57,33 \pm 8,61$ yıldır. Hastaların yaklaşık beşte dördü ($n=177$, %84,3) hiç sigara içmemişti, 102 (%48,6) hastanın hipertansiyonu, 65 (%31) hastanın diabetes mellitusu ve 28 (%13,3) hastanın ise koroner arter hastalığı mevcuttu. En sık geçirilen operasyon 158 (%75,2) hastada TT ve bunu 40 (%19) hasta ile TT + santral lenf nodu diseksiyonu (TT + SLND) izledi. Papiller karsinom %94,8 ($n=199$) ile en sık görülen patolojik tanı idi, klasik alt tip ise %66,2 ($n=139$) ile en sık görülen patolojik alt tipti. Hastaların ortanca en büyük patolojik tümör boyutu 8 (5-15) mm idi ve 26 (%12,4) hastada lenf nodu metastazı mevcuttu. Çalışma grubunun %64,8'i ($n=136$) ameliyattan sonra RAI tedavisi aldı. ATA risk grubuna göre en sık olarak 174 (%82,9) hastada düşük risk grubu olduğu tespit edildi. Çalışma grubunun ortanca TSH düzeyi 0,34 (0,15 – 0,89) mUI/mL, ortanca serbest T4 düzeyi ise 1,46 (1,31 – 1,64) ng/dL olarak bulundu, ortalama kalsiyum seviyesi ise $9,37 \pm 0,45$ mg/dL idi. Yüz yetmiş bir (%81,4) hasta menopozdaydı. Çalışma grubunun ortanca levotiroksin supresyon süresi 109,23 (68,92 – 146,89) aydı.

Tablo 6: Çalışma grubunun demografik, klinik, patolojik ve laboratuvar sonuçları^x.

	Çalışma grubu (n=210)
Yaş (yıl)	57,33 $\pm$ 8,61
Cinsiyet, kadın, n (%)	210 (100)
VKI (kg/m ²)	30,38 (26,43 – 33,55)
Sigara alışkanlığı, n (%)	
Yok	177 (84,3)
Eski içici	3 (1,4)
Var	30 (14,3)
Hipertansiyon, n (%)	102 (48,6)
Diabetes mellitus, n (%)	65 (31)

Tablo 7: Çalışma grubunun demografik, klinik, patolojik ve laboratuvar sonuçları^x. (Devamı)

Koroner arter hastalığı, n (%)	28 (13,3)
--------------------------------	-----------

Tablo 6: Çalışma grubunun demografik, klinik, patolojik ve laboratuvar sonuçları^x. (Devamı)

Operasyon, n (%)	
Lobektomi	5 (2,4)
TT	158 (75,2)
TT + SLND	40 (19)
TT + LLND	7 (3,3)
Patoloji, n (%)	
Papiller karsinom	199 (94,8)
Foliküler karsinom	9 (4,3)
Onkositik hücreli karsinom	2 (1)
Patolojik alttip, n (%)	
Klasik	139 (66,2)
Foliküler	34 (16,2)
Kombine	20 (9,5)
Onkositik	3 (1,4)
Tall cell	1 (0,5)
Bilinmiyor	13 (6,2)
En büyük tümör boyutu (mm)	8 (5 - 15)
Lenf nodu metastazı, n (%)	26 (12,4)
Metastatik lenf nodu sayısı	0 (0-0) ** (1-10)
RAİ tedavisi, n (%)	136 (64,8)
RAİ dozu (mCi)	100 (0-100)
ATA risk grubu, n (%)	
Düşük	174 (82,9)
Orta	23 (11)
Yüksek	3 (1,4)
Bilinmiyor	10 (4,8)
TSH (mUI/mL)	0,34 (0,15 – 0,89)
ST4 (ng/dL)	1,46 (1,31 – 1,64)
D vitamini (ng/mL)	24 (19 - 30)
Kalsiyum (mg/dL)	9,37 ± 0,45
Fosfor (mg/dL)	3,85 ± 0,53
Kreatinin (mg/dL)	0,74 (0,66 – 0,84)
ALT (U/L)	16 (13 - 21)
Glukoz (mg/dL)	97 (91 – 114,25)
Parathormon (pg/mL)	34,5 (26 – 45,25)
Menopoz, n (%)	171 (81,4)
Levotiroksin dozu (mcg)	107 (100 – 125,5)
Kırık öyküsü, n (%)	1 (0,5)
Levotiroksin supresyon süresi (ay)	109,23 (68,92 – 146,89)

^x Sonuçlar ortalama ± standart sapma, medyan (25-75 çeyrekler arası aralık) ya da frekans (%) ile ifade edildi.

VKİ: Vücut kütle indeksi, TT: Total tiroidektomi, SLND: Santral lenf nodu diseksiyonu, LLND; Lateral lenf nodu diseksiyonu, RAİ: Radyoaktif iyot, ATA. American Thyroid Association, TSH: Tiroid stimulan hormon, ST4: Serbest tiroksin, ALT: Alanin aminotransferaz.

Tablo 7'de çalışma grubunun osteoporozla yönelik yapılan görüntüleme sonuçları sunulmuştur. Tablo 8'de ise cerrahi sonrası TSH değerlerine göre oluşturulan alt grupların demografik, klinik, patolojik, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları ve gruplar arası karşılaştırmaları gösterilmiştir. TSH < 0,1 mUI/mL alt grubunda 34 (%16,2), TSH 0,1-0,5 mUI/mL alt grubunda 110 (%52,4) ve TSH > 0,5 mUI/mL alt grubunda 66 (%31,4) hasta yer almaktaydı. Alt grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarda TSH düzeyi ve levotiroksin dozu dışındaki diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$, tüm parametreler için). Fakat L1-L4 T skoru (-1,8 (-2,5 - -0,5) vs. -1,05 (-2 - -0,1) vs. -1,25 (-2,1 - 0,23)), L1-L4 KMY (0,85 (0,78 - 0,1) vs. 0,94 (0,83 - 1,05) vs. 0,92 (0,82 - 1,09)), L1-L2 T skoru (-2,1 (-2,7 - -0,9) vs. -1,3 (-2,2 - -0,6) vs. -1,4 (-2,25 - -0,23)) ve L1-L2 KMY (0,81 (0,74 - 0,94) vs. 0,89 (0,79 - 0,97) vs. 0,88 (0,77 - 1,02)) TSH < 0,1 mUI/mL grubunda, TSH 0,1-0,5 mUI/mL ve TSH > 0,5 mUI/mL gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede olmasa da dikkat çekici olarak daha düşüktü. Benzer şekilde femur osteoporoz oranı ($n=3$ (%8,8) vs. $n=3$ (%2,7) vs. $n=1$ (%1,5)), lomber osteoporoz oranı ($n=10$ (%29,4) vs. $n=18$ (%16,4) vs. $n=11$ (%16,7)) ve lomber ya da femur osteoporoz oranı ($n=11$ (%3,4) vs. $n=20$ (%18,2) vs. $n=12$ (%18,2)) TSH < 0,1 mUI/mL grubunda, TSH 0,1-0,5 mUI/mL ve TSH > 0,5 mUI/mL gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede olmasa da dikkat çekici olarak daha yüksekti. TSH < 0,1 mUI/mL alt grubunda ortalama TSH düzeyi 0,04 (0,02 - 0,07) mUI/mL, TSH 0,1-0,5 mUI/mL alt grubunda ortalama TSH düzeyi 0,24 (0,18 - 0,36) mUI/mL ve TSH > 0,5 mUI/mL alt grubunda ortalama TSH düzeyi 1,4 (0,96 - 2,15) mUI/mL olarak bulundu ($p < 0,001$). Post hoc analizlerde de alt grupların tüm ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ve ortalama TSH düzeyleri tüm alt gruplarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıydı ($p < 0,001$, tüm ikili alt grup karşılaştırmaları için). TSH < 0,1 mUI/mL alt grubunda ortalama levotiroksin dozu 100 (86,5 - 114,25) mcg, TSH 0,1-0,5 mUI/mL alt grubunda ortalama levotiroksin dozu 107 (100 - 128) mcg ve TSH > 0,5 mUI/mL alt grubunda ortalama levotiroksin dozu 114 (100 - 126,75) mcg idi ($p = 0,020$). Fakat post hoc analizlerde alt grupların ikili karşılaştırmalarında herhangi iki alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi (TSH < 0,1 mUI/mL alt

grubu - TSH 0,1-0,5 mUI/mL alt grubu p = 0,303, TSH < 0,1 mUI/mL alt grubu - TSH > 0,5 mUI/mL alt grubu p = 0,088 ve TSH 0,1-0,5 mUI/mL alt grubu - TSH > 0,5 mUI/mL alt grubu p = 0,478).

Tablo 7 : Çalışma grubunun osteoporozla yönelik yapılan görüntüleme sonuçları^x

	Çalışma grubu (n=210)
L1-L4 T skoru	-1,2 (-2,15 - -0,1)
L1-L4 Z skoru	0 (-0,9 - 1)
L1-L4 KMY	0,93 (0,81 – 1,05)
L1-L2 T skoru	-1,4 (-2,4 - -0,55)
L1-L2 Z skoru	-0,4 (-1,2 – 0,6)
L1-L2 KMY	0,88 (0,77 – 0,98)
Femur boynu T skoru	-0,61 ± 1,09
Femur boynu Z skoru	0,51 ± 1,01
Femur boynu KMY	0,86 ± 0,13
Femur total T skoru	-0,57 ± 0,98
Femur total Z skoru	0,11 ± 0,92
Femur total KMY	0,98 ± 0,15
Femur osteoporoz, n (%)	7 (3,3)
Lomber osteoporoz, n (%)	39 (18,6)
Lomber ya da femur osteoporoz, n (%)	43 (20,5)

^x Sonuçlar ortalama ± standart sapma, medyan (25-75 çeyrekler arası aralık) ya da frekans (%) ile ifade edildi.

KMY: Kemik mineral yoğunluğu.

Tablo 8: Tiroidektomi sonrası TSH değerlerine göre alt grupların demografik, klinik, patolojik, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları ve gruplar arası karşılaştırmaları^x

	TSH < 0,1 mUI/mL (n=34)	TSH 0,1-0,5 mUI/mL (n=110)	TSH >0,5 mUI/mL (n=66)	P
Yaş (yıl)	56,91 ± 7,43	56,71 ± 8,43	58,59 ± 9,42	0,357
Cinsiyet, kadın, n (%)	34 (100)	110 (100)	66 (100)	-
VKİ (kg/m ²)	28,53 (25,54 - 31,40)	30,22 (26,47 - 33,98)	31,22 (26,66 - 33,09)	0,164
Sigara alışkanlığı, n (%)				0,569
Yok	27 (79,4)	91 (82,7)	59 (89,4)	
Eski içici	1 (2,9)	1 (0,9)	1 (1,5)	
Var	6 (17,6)	18 (16,4)	6 (9,1)	
RAİ tedavisi, n (%)	25 (73,5)	73 (66,4)	38 (57,6)	0,519
RAİ dozu (mCi)	100 (0 - 100)	100 (0 - 100)	30 (0 - 100)	0,141
ATA risk grubu, n (%)				0,594
Düşük	28 (82,4)	89 (80,9)	57 (86,4)	
Orta	5 (14,7)	12 (10,9)	6 (9,1)	
Yüksek	1 (2,9)	2 (1,8)	0 (0)	
Bilinmiyor	0 (0)	7 (6,4)	3 (4,5)	
TSH (mUI/mL)	0,04 (0,02 - 0,07)	0,24 (0,18 - 0,36)	1,4 (0,96 - 2,15)	<0,001
ST4 (ng/dL)	1,5 (1,3 - 1,75)	1,49 (1,35 - 1,66)	1,43 (1,28 - 1,57)	0,203
D vitamini (ng/mL)	22,5 (16 - 27,25)	25 (19 - 32)	24 (20 - 30)	0,062
Kalsiyum (mg/dL)	9,3 ± 0,49	9,4 ± 0,45	9,37 ± 0,43	0,539
Fosfor (mg/dL)	3,92 ± 0,56	3,86 ± 0,53	3,79 ± 0,5	0,499
Menopoz, n (%)	29 (85,3)	88 (80)	54 (81,8)	0,782
Levotiroksin dozu (mcg)	100 (86,5 - 114,25)	107 (100 - 128)	114 (100 - 126,75)	0,020
Levotiroksin supresyon süresi (ay)	118,72 (91,87 - 147,32)	107,92 (53,68 - 146,3)	112,37 (75,07 - 147,38)	0,296
L1-L4 T skoru	-1,8 (-2,5 - -0,5)	-1,05 (-2 - -0,1)	-1,25 (-2,1 - 0,23)	0,161
L1-L4 Z skoru	-0,2 (-1,35 - 0,6)	-0,05 (-0,9 - 1,03)	0,15 (-0,7 - 1,3)	0,165
L1-L4 KMY	0,85 (0,78 - 0,1)	0,94 (0,83 - 1,05)	0,92 (0,82 - 1,09)	0,126
L1-L2 T skoru	-2,1 (-2,7 - -0,9)	-1,3 (-2,2 - -0,6)	-1,4 (-2,25 - -0,23)	0,150
L1-L2 Z skoru	-1 (-1,5 - 0,1)	-0,3 (-1,13 - 0,6)	-0,5 (-1 - 0,98)	0,135
L1-L2 KMY	0,81 (0,74 - 0,94)	0,89 (0,79 - 0,97)	0,88 (0,77 - 1,02)	0,147
Femur boynu T skoru	-0,71 ± 1,35	-0,53 ± 1,07	-0,69 ± 0,97	0,530
Femur boynu Z skoru	0,39 ± 1,22	0,56 ± 1,03	0,49 ± 0,86	0,660
Femur boynu KMY	0,85 ± 0,16	0,87 ± 0,13	0,85 ± 0,12	0,603
Femur total T skoru	-0,59 ± 1,2	-0,5 ± 0,93	-0,69 ± 0,93	0,464
Femur total Z skoru	0,05 ± 1,09	0,15 ± 0,93	0,08 ± 0,82	0,804
Femur total KMY	0,98 ± 0,17	0,99 ± 0,15	0,96 ± 0,13	0,353
Femur osteoporoz, n (%)	3 (8,8)	3 (2,7)	1 (1,5)	0,136
Lomber osteoporoz, n (%)	10 (29,4)	18 (16,4)	11 (16,7)	0,206
Lomber ya da femur osteoporoz, n (%)	11 (32,4)	20 (18,2)	12 (18,2)	0,173

^x Sonuçlar ortalama ± standart sapma, medyan (25-75 çeyrekler arası aralık) ya da frekans (%) ile ifade edildi.

İstatistiksel anlamlı P değerleri koyu olarak ifade edildi.

VKİ: Vücut kütle indeksi, RAİ: Radyoaktif iyot, ATA: American Thyroid Association, TSH: Tiroid stimulan hormon, ST4: Tiroksin, KMY: Kemik mineral yoğunluğu.

Tablo 9'da levotiroksin supresyon süresi ile KMY skorlarının korelasyon analizi sonuçları verilmiştir. Levotiroksin supresyon süresi ile KMY skorlarının herhangi biri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir ($p > 0,005$, tüm korelasyon analizleri için). Tablo 10'da çalışma grubunun femur, lomber ve femur ya da lomber osteoporoz durumuna göre levotiroksin supresyon süresi karşılaştırma sonuçları gösterilmiştir. Her üç karşılaştırmada da osteoporoz olan ve olmayan alt gruplar arasında levotiroksin supresyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$, tüm karşılaştırmalar için).

Tablo 9: Levotiroksin tedavi süresi ile kemik mineral yoğunluğu skorlarının korelasyon analizi

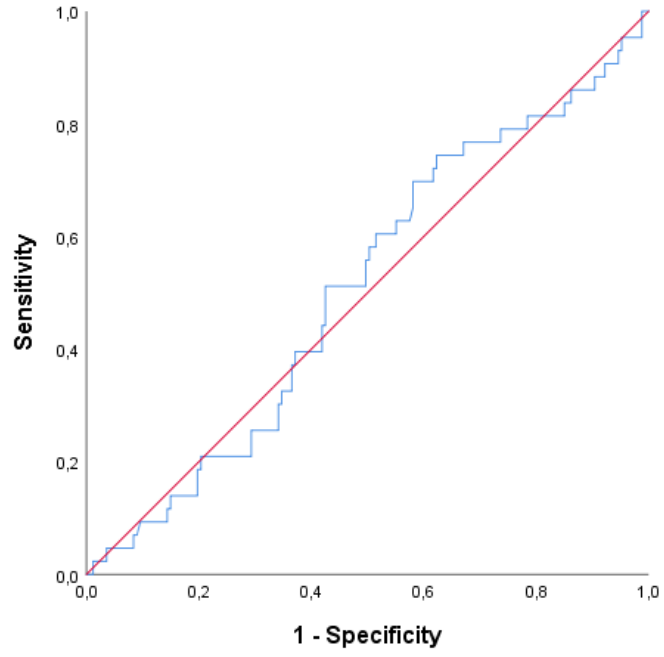
Levotiroksin tedavi süresi (ay)		
L1-L4 T skoru	R	0,047
	P	0,502
L1-L4 Z skoru	R	0,085
	P	0,219
L1-L4 KMY	R	0,040
	P	0,570
L1-L2 T skoru	R	-0,003
	P	0,971
L1-L2 Z skoru	R	0,062
	P	0,369
L1-L2 KMY	R	0,004
	P	0,953
Femur boynu T skoru	R	-0,025
	P	0,723
Femur boynu Z skoru	R	0,051
	P	0,463
Femur boynu KMY	R	-0,012
	P	0,861
Femur total T skoru	R	-0,003
	P	0,970
Femur total Z skoru	R	0,072
	P	0,299
Femur total KMY	R	0,007
	P	0,924

KMY: Kemik mineral yoğunluğu.

Tablo 10: Femur, lomber ve femur ya da lomber osteoporoz durumuna göre levotiroksin tedavi süresi sonuçları ^x			
		Levotiroksin tedavi süresi (ay)	<i>P</i>
Femur osteoporozu	Yok	108,93 (69,07 - 146,77)	0,347
	Var	131,37 (54,2 - 181,63)	
Lomber osteoporoz	Yok	111,03 (68,17 - 147,6)	0,837
	Var	104,93 (84,23 - 134,7)	
Femur ya da lomber osteoporoz	Yok	111,03 (68,37 - 147,6)	0,849
	Var	104,93 (77,27 - 134,7)	
^x Sonuçlar medyan (25-75 çeyrekler arası aralık) ile ifade edildi.			

Tablo 11'de ve Şekil 5'te levotiroksin supresyon süresinin lomber ya da femur osteoporoz varlığını belirlemedeki ROC analizi sonuçları sunulmuştur. Analiz sonuçlarına göre levotiroksin supresyon süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde lomber ya da femur osteoporozunu belirleyememiştir (AUC: 0,509, %95 GA: 0,415 – 0,604, p = 0,849). Tablo 12 ve Şekil 6 levotiroksin supresyon süresinin femur osteoporoz varlığını belirlemedeki ROC analizi sonuçlarını göstermektedir. Analiz sonuçlarına göre levotiroksin supresyon süresi (istatistiksel olarak anlamlı şekilde femur osteoporozunu belirleyememiştir (AUC: 0,605, %95 GA: 0,381 – 0,828, p = 0,347). Tablo 13'te ve Şekil 7'de levotiroksin supresyon süresinin lomber osteoporoz varlığını belirlemedeki ROC analizi sonuçları verilmiştir. Analiz sonuçlarına göre levotiroksin supresyon süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde lomber osteoporozu belirleyememiştir (AUC: 0,511, %95 GA: 0,414 – 0,607, p = 0,837).

Tablo 11: Levotiroksin supresyon süresinin lomber ya da femur osteoporoz varlığını belirlemedeki ROC analizi sonuçları							
	AUC	95% GA		P	Kesme değeri	Sensitivite	Spesifisite
		Alt limit	Üst limit				
Levotiroksin supresyon süresi (ay)	0,509	0,415	0,604	0,849	-	-	-
ROC: Receiver operating curve, GA: Güven aralığı, AUC: Eğri altında kalan alan.							

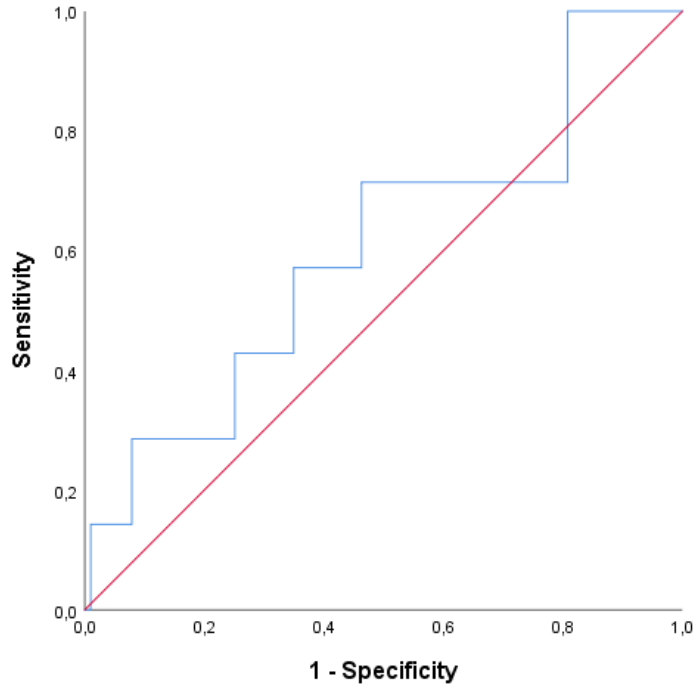


Şekil 5: Levotiroksin supresyon süresinin lomber ya da femur osteoporozu varlığını belirlemedeki Receiver operating curve (ROC) analiz grafiği

Tablo 12: Levotiroksin supresyon süresinin femur osteoporoz varlığını belirlemedeki ROC analizi sonuçları

		95% GA						
		AUC	Alt limit	Üst limit	P	Kesme değeri	Sensitivite	Spesifisite
Levotiroksin süresi (ay)	supresyon	0,605	0,381	0,828	0,347	-	-	-

ROC: Receiver operating curve, GA: Güven aralığı, AUC: Eğri altında kalan alan.

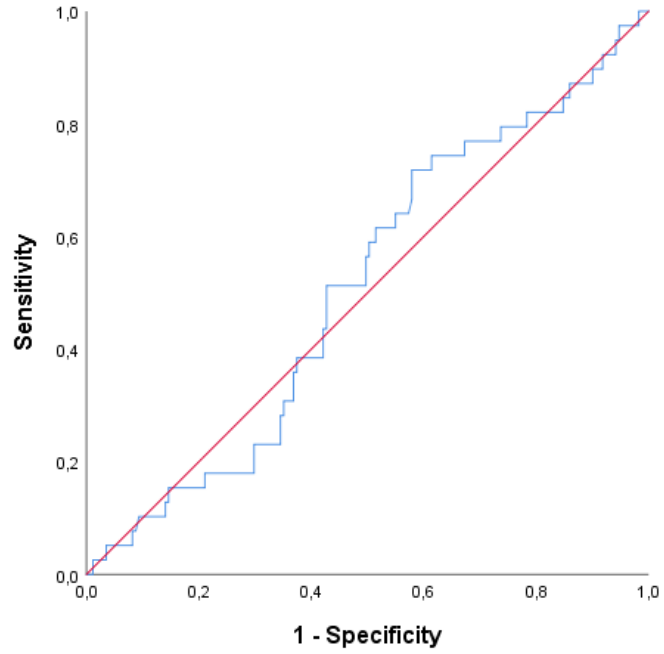


Şekil 6: Levotiroksin supresyon süresinin femur osteoporozu varlığını belirlemedeki Receiver operating curve (ROC) analiz grafiği

Tablo 13: Levotiroksin supresyon süresinin lomber osteoporoz varlığını belirlemedeki ROC analizi sonuçları

	AUC	95% GA		P	Kesme değeri	Sensitivite	Spesifisite
		Alt limit	Üst limit				
Levotiroksin supresyon süresi (ay)	0,511	0,414	0,607	0,837	-	-	-

ROC: Receiver operating curve, GA: Güven aralığı, AUC: Eğri altında kalan alan.



Şekil 7: Levotiroksin supresyon süresinin lomber osteoporozu varlığını belirlemedeki Receiver operating curve (ROC) analiz grafiği

Tablo 14 femur ya da lomber osteoporozun bağımsız tahmin edicilerinin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçlarını göstermektedir. Tek değişkenli lojistik regresyon analizlerinde yaş (OR: 1,057, %95 GA: 1,015 - 1,100, $p = 0,008$), VKİ (OR: 0,910, %95 GA: 0,845 - 0,979, $p = 0,011$) ve menopoz durumu (OR: 12.372, %95 GA: 1.648 - 92.882, $p = 0.014$) istatistiksel olarak anlamlı değişkenler olarak bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise sadece VKİ (OR: 0.900, %95 GA: 0,834 – 0,971, $p = 0,007$) femur ya da lomber osteoporozun bağımsız belirleyicisi olarak bulundu.

Tablo 14: Femur ya da lomber osteoporozun bağımsız tahmin edicilerinin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları

	Tek değişkenli analiz				Çok değişkenli analiz			
	OR	95% GA		P	OR	95% GA		P
		Alt limit	Üst limit			Alt limit	Üst limit	
Yaş	1,057	1,015	1,100	0,008	1,045	0,996	1,097	0,072
VKİ	0,910	0,845	0,979	0,011	0,900	0,834	0,971	0,007
Sigara alışkanlığı								
Yok	1	-	-	-	-	-	-	-
Eski içici/Var	1,054	0,424	2,623	0,909				
RAİ dozu	0,998	0,993	1,003	0,409	-	-	-	-
TSH	0,914	0,580	1,439	0,697	0,880	0,535	1,448	0,615
D vitamini	0,995	0,965	1,026	0,762	-	-	-	-
Kalsiyum	1,244	0,586	2,639	0,569	-	-	-	-
Menopoz durumu	12,372	1,648	92,882	0,014	7,749	0,957	62,716	0,055
Levotiroksin dozu	0,989	0,976	1,003	0,115	-	-	-	-
Levotiroksin supresyon süresi	1,001	0,996	1,005	0,823	0,999	0,994	1,005	0,376

İstatistiksel anlamlı P değerleri koyu olarak ifade edildi.

GA: Güven aralığı, OR: Odds oranı, VKİ: Vücut kitle indeksi, RAİ: Radyoaktif iyot, TSH: Tiroid stimulan hormon.

5.TARTIŞMA

Tiroid hormonlarının kemik metabolizması üzerindeki etkileri iyi tanımlanmış olmakla birlikte, TSH'nın doğrudan kemik hücreleri üzerindeki potansiyel rolü son yıllarda bilimsel ilgiyi üzerine çekmiştir. TSH reseptörü (TSHR), esas olarak tiroid foliküler hücrelerinde bulunur; ancak osteoblastlar, osteoklastlar ve kondrositlerde de düşük düzeyde varlık göstermesi, TSH'nın kemik dokusu üzerinde doğrudan düzenleyici etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir (75). Bu durum, TSH'nın yalnızca sistemik değil, aynı zamanda lokal düzeyde de kemik metabolizmasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. TSH'nın α ve β alt birimlerinin osteoblast ve osteoklastlarda aktif etkisi gösterilememiştir (94,95). Fakat fare kemik iliğinde tanımlanan alternatif bir TSH alt tipinin, TSH reseptörü taşıyan hücrelerle birlikte bulunduğu cAMP düzeyini artırabildiği gösterilmiştir (96,97). Yine bazı çalışmalarda TSH'nın TNF α , RANKL, OPG ve IL-1 gibi kemik metabolizmasında rol oynayan mediatörler üzerindeki etkilerinin, klasik cAMP yoluna bağlı olmadan, alternatif bir G protein aracılığıyla gerçekleşebileceği öne sürülmektedir (72,98).

Tiroid stimulan hormon reseptörü geni tamamen silinmiş (Tshr $^{-/-}$) farelerden elde edilen kemik iliği kültürlerinde yapılan in vitro çalışmalar, TSH'nın osteoklast oluşumunu TNF α aracılığıyla ve AP-1 ile NF- κ B sinyal yollarını baskılayarak engellediğini göstermiştir (99). Buna karşın, bazı bulgular TSH'nın osteoblastlarda TNF α üretimini artırabileceğini göstermektedir (100). Bu çelişkili gibi görünen veriler, TSH'nın hücre tipine özgü farklı etkiler gösterebileceğini göstermektedir. Osteoblastlarda TNF α ekspresyonunu teşvik ederken, osteoklastlarda TNF α aracılı sinyal yollarını baskılayarak iki hücre grubu arasında dengeli ve karşıt bir düzenleme mekanizması oluşturabileceğini düşündürmektedir (99).

Kemik dokusunda tiroid hormonlarının hücre içine girişini sağlayan çeşitli taşıyıcı proteinler yer almaktadır. Bunlardan biri olan MCT8, büyüme plağındaki kıkırdak hücrelerinde ve kemik yapım-yıkımından sorumlu hücrelerde bulunur ve tiroid hormon düzeylerine göre çalışması artıp azalabilmektedir. Öte yandan, OATP1c1 adlı taşıyıcının iskelet sistemiyle doğrudan bir ilişkisi olmadığı

görülmektedir (101,102). Büyüme plağında hormon geçişini esas olarak sağlayan taşıyıcının MCT10 olduğu düşünülmektedir. Ayrıca LAT1 ve LAT2 gibi daha genel görevli taşıyıcıların da kemikte bulunduğu bilinmektedir (103). Ancak bu sistemin tam olarak nasıl işlediği, hangi taşıyıcının ne zaman devreye girdiği henüz net olarak anlaşılmamıştır.

Tiroid hormonları ve TSH, kemik metabolizması üzerine olan bu etkileri hipotiroidi, hipertiroidi, subklinik hipertiroidi ve aşikâr hipertiroidi gibi durumların, kemik sağlığı üzerinde etkilerinin araştırıldığı bazı çalışmalar etkilerini daha iyi anlamamızı sağlamıştır. Bir çalışmada, ötiroid guatrli bireylerde kemik yoğunluğu normal bulunurken, toksik nodüler guatr ve subklinik hipertiroidisi olan postmenopozal kadınlarda özellikle omurga, femur boynu ve radius bölgelerinde anlamlı kemik kaybı saptanmıştır (104). Başka bir çalışmada subklinik hipertiroidisi olan bireylerde kırık riski, ötiroid bireylere kıyasla anlamlı düzeyde artmış bulunmuştur. Buna karşın subklinik hipotiroidide kırık riski artışı gözlenmemiştir (105). Başka bir çalışmada östrojen eksikliği olan kadınlarda, günlük 1,8–2,8 µg/kg dozundaki levotiroksin tedavisi ile kemik dönüşüm belirteçlerinde lineer bir artış olduğu gözlenmiştir. Bu biyokimyasal değişikliklerin, ilerleyen dönemde gelişebilecek kemik kayıplarını ön gördürebileceğini düşünülmektedir (106). 65 yaş üstü kadınlarda yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, TSH düzeyi 0,1 mU/L'nin altında olan hipertiroidi hastalarında, normal TSH seviyelerine sahip kadınlara kıyasla kalça ve omurga kırığı riskinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (107).

Tiroid stimulan hormon supresyon tedavisi, DTK tanısı bulunan hastalarda tümör nüksünü önlemek amacıyla uygulanır. Suprafizyolojik dozda yapılan bu replasman hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini negatif geri bildirim mekanizması üzerinden TSH sekresyonu minimuma indirmektedir. Bu yaklaşımın temelindeki hipotez TSH'nın tiroid hücre proliferasyonunu uyarmak üzere yetenekte olmasıdır. Hem tiroid hormonlarının kendisinin hem de TSH'nın kemik doku üzerinde önemli etkileri olduğu düşünüldüğünde bu hormonların fizyolojik sınırların dışında olduğu bu tablonun etkilerini anlamak son derece önem arz etmektedir.

Diferansiye tiroid karsinomu hastalarında uygulanan levotiroksin supresyon tedavisi, laboratuvar düzeyinde iatrojenik olarak subklinik hipertiroidi bazen de aşikâr hipertiroidi tabloları oluşturmaktadır. Bu hasta grubunda kemik skorlarının ve

osteoporoz sıklığının değerlendirildiği çalışmalarda endojen TSH supresyonu oluşturan klinik durumlar ile kısmi düzeyde paralel sonuçlar gözlemlenmesine rağmen literatürde bu konuda çok sayıda heterojen bilgi ve karışık sonuçları bulunan çalışma bulunmaktadır.

Amerikan Tiroid Derneği kılavuzuna göre, DTK tanılı hastalarda TSH supresyon düzeyi, hastalığın rekürrens riski ve hastanın mevcut klinik durumu göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Yüksek riskli hastalarda ya da yapısal hastalık varlığında, TSH düzeyinin $<0,1$ mU/L olacak şekilde güçlü baskılanması önerilmektedir (1). Hastada biyokimyasal yanıt eksikliği olması ya da orta-yüksek risk grubunda yer alması ve tedaviye iyi yanıt alınması durumunda TSH düzeyinde $0,1-0,5$ mU/L aralığında daha ılımlı bir baskılama tercih edilmektedir (7). Düşük riskli hastalarda ise TSH düzeyinin $0,5-2,0$ mU/L arasında tutulması yeterli görülmektedir (1).

Amerikan Tiroid Derneğinin belli risk grubunda olan bu hastalara TSH supresyon tedavisini önermesini destekleyen önemli çalışmalar yapılmıştır. 2936 hastayı içeren prospektif, randomize olmayan bir kohort çalışmasında National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group (NTCTCSG) evre III veya IV hastalığı olanlarda TSH'nın saptanamayacak düzeylere baskılanmasının genel sağkalımı anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir (108). NTCTCSG evre II hastalarında ise TSH'nın düşük normal düzeyde tutulması benzer bir yarar sağlamış; ancak bu grupta TSH'nın tamamen baskılanmasının ek bir fayda sunmadığı belirlenmiştir (108). ATA kılavuzu aynı şekilde düşük riskli hasta grubuna yoğun TSH supresyonun önermemesini, bu konuda yapılan çalışmaların hastalara fayda sağladığına dair net verilerin olmamasına bağlamaktadır (7). Bu öneride bulunurken TSH supresyon tedavisinin olumsuz etkilerini de göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamaktadır. Bazı karışık çalışmalar ise TSH supresyonun orta ve yüksek riskli hasta grubunda da sağkalım açısından ek fayda sağlamadığını öne sürmektedir.(109) Çalışmada supresyon tedavisinin olası olumsuz etkilerinden de bahsetilmektedir.

Tiroid uyarıcı hormon düzeyleri ile kırık riski arasındaki ilişkiyi inceleyen, 2016 yılında yayımlanan ve 314.146 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizin alt grup analizinde; endojen hormon düşüklüğü bulunan hastalarda, levotiroksin

tedavisiyle hormon baskılaması yapılan gruba kıyasla kırık riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (3). Yine Blum ve arkadaşlarının yaptığı başka bir meta analizde 70.298 hastanın verileri incelenmiş; endojen subklinik hipertiroidi durumunda kalça kırığı için HR 1,52 (%95 GA 1,19–1,93), her türlü kırık için HR 1,42 (%95 GA 1,16–1,74) ve omurga kırığı için HR 1,74 (%95 GA 1,01–2,99) olarak saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu yönünde saptamalar yapılmıştır (110). Aynı çalışmada ekzojen TSH supresyonu ve kırık riski arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (110). Buna karşılık Brancatella ve Marcocci'nin 2020'de yayımladığı derlemede, DTK nedeniyle TSH supresyonu uygulanan kadınlarda özellikle postmenopozal dönemde kemik sağlığı üzerinde olumsuz etkilere yol açtığına dikkat çekilmiştir. Yazarlar, bu hastalarda KMY'nin azaldığını, trabeküler yapının bozulduğunu ve kemik döngüsüne ait biyokimyasal belirteçlerin yükseldiğini belirtmişlerdir (8). Çalışmamız literatürde çelişkili sonuçların bulunduğu bu konuya katkı sağlamak ve TSH supresyon tedavisinin kemik doku üzerindeki olası olumsuz etkilerini daha iyi aydınlatmak açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamızda TSH düzeylerine göre oluşturulan gruplar arasında KMY açısından dikkat çekici bulgular mevcuttu. Özellikle TSH < 0,1 mIU/mL olan grupta KMY değerleri özellikle lomber vertebralarda TSH düzeyi 0,1-0,5 mIU/mL ve >0,5 mIU/mL olan gruba kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bu grupta L1–L4 bölgesi için medyan T skoru –1,8 (IQR: –2,5 – –0,5), L1–L2 için ise –2,1 (IQR: –2,7 – –0,9) olarak saptanmıştır. Diğer TSH gruplarında bu değerler daha yüksek düzeylerde olup, L1–L4 T skoru TSH 0,1–0,5 grubunda –1,05, TSH > 0,5 grubunda ise –1,25; L1–L2 T skoru ise sırasıyla –1,3 ve –1,4'tür. Her ne kadar bu farklar istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamış olsa da TSH < 0,1 mIU/mL olan grupta skorlarda klinik olarak dikkat çekici bir düşüklük olduğu gözlemlenmiştir. Supresyon tedavisinin femur boyun ve total kalça skorları üzerine olan sonuçları açısından ise anlamlı bir fark elde edilememiştir.

Çalışmamızda levotiroksin tedavi süresi ile KMY arasındaki ilişki; yapılan korelasyon analizi, osteoporoz varlığına göre grup karşılaştırmaları ve ROC analizleri ile değerlendirilmiş olup, bu analizlerin hiçbirinde supresyon süresi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Levotiroksin süresi ile KMY

arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olması, bu ilişkinin doğrusal olmaktan ziyade belirli eşiklerde ya da tedavinin geç dönemlerinde ortaya çıkabileceğine işaret edebilir. Bu bulgu, tedavi süresinin kemik üzerindeki etkileri açısından daha ayrıntılı değerlendirmelere ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda osteoporozu öngören faktörlerin değerlendirildiği regresyon analizlerinde, univariate modelde ileri yaş, düşük VKİ ve menopoza varlığı osteoporoz ile ilişkili bulunurken; multivariate analizde yalnızca düşük VKİ istatistiksel olarak anlamlı kalmıştır. Bu durum, yaş ve menopozun osteoporoz üzerindeki etkilerinin, muhtemelen birbirleriyle ve VKİ ile ilişkili olması nedeniyle bağımsız etkilerinin belirginleşmediğini düşündürmektedir. Ayrıca, çalışmamızdaki yaş aralığının nispeten dar olması ve postmenopozal hasta oranının yüksekliği, yaş ve menopoza gibi değişkenlerin ayırt edici gücünü sınırlandırmış olabilir.

Çalışmamızın bazı sonuçları literatürde daha önce yapılmış çalışmalarla da paralellik göstermektedir. 2019 yılında Jeon ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ve DTK hastalarında TSH supresyon tedavinin KMY üzerine etkisini değerlendiren meta analizde, özellikle postmenopozal kadınlarda belirgin KMY kaybı saptanırken; premenopozal kadınlarda anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. Bu meta analizde lomber vertebra ve total kalça KMY değerlerinde postmenopozal grupta belirgin düşüşler rapor edilmiş, femur boynu KMY'sindeki fark ise daha az belirgin bulunmuştur (91). Benzer şekilde 2021 yılında yapılan başka bir çalışmada, DTK tanılı hastalarda uygulanan TSH supresyon tedavisinin KMY üzerindeki etkileri menopoza durumu ve cinsiyete göre detaylı biçimde incelenmiştir. Çalışmada, özellikle postmenopozal kadınlarda lomber vertebra bölgesinde KMY'de anlamlı düzeyde düşüş gözlenmiş olup, bu durum TSH supresyonunun kemik üzerindeki olumsuz etkilerini destekler niteliktedir. Buna karşın, premenopozal kadınlarda lomber ve femur boynu KMY değerlerinin anlamlı şekilde daha yüksek bulunduğu, erkeklerde ise herhangi bir anlamlı fark izlenmediği bildirilmiştir (5). Yine 2022 yılındaki bir çalışmada TKS'nin TSH supresyon tedavisi sonrası azaldığı gösterilmiştir (111). Başka bir çalışmada TSH baskılama düzeyine göre tam ve kısmi baskılanmış olarak sınıflandırılan hastalar arasında KMY verileri karşılaştırıldığında, yalnızca postmenopozal grupta tam baskılanmış hastaların daha düşük KMY eğilimi gösterdiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (106). 2015

yılında 109 hastanın kontrol grubuyla karşılaştırıldığı başka bir çalışmada hastalar ile kontrol grubu arasında lomber veya femoral T skorları açısından anlamlı bir fark saptanmamış; fakat çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, düşük VKİ ve KMY ölçüm yılına ait düşük ortalama TSH düzeyleri KMY ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (112). Her ne kadar çalışmamızdaki hasta grubunun büyük çoğunluğunu postmenapozal kadınların oluşturması nedeniyle menapoza dayalı bir subgrup analizi yapılamamış olsa da lomber bölgedeki skorlar ve osteoporoz sıklığının femur osteoporozuna kıyasla daha belirgin olduğunu ortaya koyan sonuçlarımız bu çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir. Yine kendi çalışmamızdaki düşük VKİ'nin DTK hastalarında osteoporoz varlığını ön gördürmesi bu çalışmanın sonuçlarını destekler niteliktedir. Buna karşın Souza ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı bir çalışmada TSH supresyonu uygulanan bir grup kontrol grubuyla karşılaştırılmış fakat iki hasta grubunda KMY sonuçları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (113). Literatürde bu konuda oldukça heterojen çalışma sonuçlarının bulunması bu yönde yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç bulunduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda kontrol grubunun bulunmaması çalışmamızın sınırlılıklarından biridir. Fakat Türkiye’de osteoporoz sıklığını araştıran birçok bölgesel ve ulusal düzeyde çalışma yapılmış ve Türk toplumundaki osteoporoz sıklığı bu sonuçlar ile ortaya konulabilmiştir. Bunlardan biri, 2014 yılında Trakya Bölgesi’nde yürütülen toplum temelli bir çalışmadır; bu çalışmada osteoporoz prevalansı kadınlarda %15,1, erkeklerde ise %10,7 olarak bildirilmiştir (114). Benzer şekilde, Kastamonu bölgesinde yapılan bir başka çalışmada, kadınlarda %12,1, erkeklerde ise %7,8 oranında osteoporoz saptanmıştır (4). Orta Anadolu bölgesine yönelik 2008 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada ise bu oranlar kadınlarda %18,5, erkeklerde %9,8 olarak bulunmuştur (115). Tüm Türkiye genelini kapsayan FRACTURK çalışmasında ise, 50 yaş üzeri bireylerde osteoporoz prevalansı kadınlarda %12,9, erkeklerde %7,5 olarak rapor edilmiştir (76). Bizim çalışmamızda bu oran TSH < 0,1 grubunda %29,4, diğer iki grupta ise yaklaşık %16–17 düzeyinde saptanmıştır. Bu oranlar üzerinden kıyaslandığında DTK tanısı ile levotiroksin supresyonu altında TSH düzeyi <0,1 mIU/mL olan grupta Türk toplumundaki genel osteoporoz sıklığının neredeyse iki katı düzeyinde osteoporoz sıklığı olduğu görülmektedir.

2023 yılında yapılan başka bir çalışmada TSH supresyonu altında izlenen DTK hastalarında T skorlarının anlamlı şekilde daha düşük olduğu ve FRAX aracılığıyla hesaplanan 10 yıllık büyük osteoporotik kırık ve kalça kırığı risklerinin kontrol grubuna göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda, FRAX skorunda yer alan romatolojik hastalıklar ve steroid kullanımı gibi parametrelerin dışlama kriteri olarak belirlenmiş olması ve retrospektif tasarım nedeniyle FRAX hesaplaması için gerekli olan ebeveynde kalça kırığı öyküsü ve alkol kullanım miktarı gibi parametrelerin ulaşılabilir olmaması nedeniyle seçilen hasta grubunda FRAX hesaplamasını zorlaştırmıştır. Bu nedenle osteoporoz tanısı sadece KMY ölçümleri üzerinden belirlenen tanı kriterleri baz alınarak yapılmıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlı yanları bulunmaktadır. Bunlardan ilki kontrol grubunun olmaması ve karşılaştırmaların toplum yüzdeleri ile yapılmış olmasıdır. Bir diğer önemli kısıtlılık çalışmanın retrospektif diyazni nedeniyle FRAX hesaplaması için gerekli olan ebeveynde kalça kırığı öyküsü ve alkol kullanım düzeyleri gibi verilerin ulaşılabilir olmaması nedeniyle, hasta grubumuzda osteoporoz tanısı yalnızca KMY ölçümüne dayalı yapılmış olması ve FRAX'ın osteoporoz tanı kriterlerine eklenememesidir. Ayrıca yukarıda da belirttiğimiz gibi, premenapozal hasta sayısının düşük olması nedeniyle menapoz ilişkili subgrupların oluşturulamaması ve bu yönde bir analiz gerçekleştirilememesi de çalışma sonuçlarını kısmen kısıtlamaktadır. Bir diğer limitasyon ise yine retrospektif tasarımın da etkisi ile erkek hastalarda KMY istenme endikasyonu ve sıklığının düşük olması nedeniyle analizin sadece kadın hastalar üzerinden yapılabilmiş olmasıdır.

Çalışmamızın güçlü yanları ise TSH supresyonunun etkisini netleştirmek amacıyla sekonder osteoporoz ile ilişkili olabilecek çok sayıda etmenin dışlama kriteri olarak alınması ve hasta seçiminde tüm hastaların sıralı olarak değerlendirilip bias ihtimalinin en aza indirilmeye çalışılmasıdır. Ayrıca TSH supresyonunun KMY öncesi son 1 yıl içerisinde en az 2 tetkikle kontrol edilerek belirlenmesi de hasta grubunun daha güçlü belirlenmesine katkı sağlamıştır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; çalışmamızda özellikle güçlü TSH supresyonu yapılan DTK hastalarında orta ve hafif düzeyde supresyon uygulanan hastalara kıyasla tedavi doz ve süresinden bağımsız olarak lomber bölge KMY değerlerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşamayan düşüklük ve lomber osteoporoz sıklığında ise belirgin yükseklik olduğu saptanmıştır. Güçlü TSH supresyonu yapılan gruptaki lomber osteoporoz oranlarının Türk toplumunda saptanan genel osteoporoz sıklığının yaklaşık 2 katı olduğu ancak femur KMY'sinde belirgin farklılık izlenmediği ortaya konulmuştur. TSH supresyonunun DTK hastalarında sağkalım açısından anlamlı bir avantaj sağlamadığını ortaya koyan karşıt çalışma verileri mevcut olsa da ATA ve TEMD başta olmak üzere güncel kılavuzlar, orta ve yüksek riskli DTK hastalarında halen bu yaklaşımı önermekte ve desteklemektedir (7). Bu nedenle, levotiroksin supresyon tedavisinin kemik doku üzerindeki olası istenmeyen etkilerinin her hasta özelinde dikkatli biçimde ele alınması ve bu hastaların uzun dönem takipte de KMY ölçümleri üzerinden dikkatle kontrol edilmesi gerekmektedir. Bu alanda yapılacak daha ileri çalışmalarla, levotiroksin supresyonu altındaki DTK hastalarında osteoporoz riski açısından daha hassas alt grupların belirlenmesi ve böylece mevcut kılavuzların bu hasta gruplarında osteoporoz taraması ve korunma stratejileri açısından daha açık ve yönlendirici olması mümkün olabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Çakır B, editör. Tiroid kanseri: güncel yaklaşım. İstanbul: Akademisyen Kitabevi; 2020.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2025. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2025. 403 s.
3. Yan Z, Huang H, Li J, Wang J. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of fracture: a meta-analysis of prospective cohort studies. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. Ocak 2016;27(1):115-25.
4. Kolaç N, Yıldız A. Postmenapoz Dönemde Osteoporozdan Korunmada Hemşirenin Sorumlulukları. STED Sürekli Tıp Eğitimi Derg. 28 Mart 2019;69-74.
5. Ku EJ, Yoo WS, Lee EK, Ahn HY, Woo SH, Hong JH, vd. Effect of TSH Suppression Therapy on Bone Mineral Density in Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 19 Kasım 2021;106(12):3655-67.
6. Wang S, Wang Y, Zhu L, He L, Lv M, Zhang H, vd. Effects of TSH suppressive therapy on bone mineral density (BMD) and bone turnover markers (BTMs) in patients with differentiated thyroid cancer in Northeast China: a prospective controlled cohort study. Endocrine. Ocak 2023;79(1):113-24.
7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, vd. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. Ocak 2016;26(1):1-133.
8. Brancatella A, Marcocci C. TSH suppressive therapy and bone. Endocr Connect. Temmuz 2020;9(7):R158-72.
9. Park KS. TSH Suppression after Differentiated Thyroid Cancer Surgery and Osteoporosis. Korean J Endocr Surg. 2016;16(1):1.
10. Jia H, Qu W, Cai X, Li M, Qian Y, Jiang Z, vd. Assessment for bone health in patients with differentiated thyroid carcinoma after postoperative thyroid-stimulating hormone suppression therapy: a new fracture risk assessment algorithm. Front Endocrinol. 21 Kasım 2023;14:1286947.
11. Tuzun S, Eskiurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, vd. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. Mart 2012;23(3):949-55.

12. Gray H, Standring S, Anhand N, editörler. Gray's Anatomy: the anatomical basis of clinical practice. 42nd edition. Amsterdam: Elsevier; 2021. 1588 s.
13. Kapral N, Khot R. Thyroid anatomy and ultrasound evaluation. Tech Vasc Interv Radiol. Haziran 2022;25(2):100818.
14. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically oriented anatomy. Eighth edition. Philadelphia Baltimore New York London Buenos Aires Hong Kong Sydney Tokyo: Wolters Kluwer; 2018. 1153 s.
15. Allen E, Fingeret A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 10 Haziran 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470452/>
16. Netter FH, Machado CAG. Atlas of human anatomy. Seventh edition, standard edition. Hansen JT, Benninger B, Brueckner-Collins JK, Hoagland TM, Tubbs RS, editörler. Philadelphia: Elsevier; 2019. 1 s.
17. Pagan A, Bianchi A, Martínez JA, Jiménez M, Gonzalez FJ. Laparoscopic surgical transmesocolic jejunostomy: A new surgical approach. Turk J Surg. 2018;34(2):155-7.
18. Assi MH. Thyroid Gland Basics: A Comprehensive Review. Mustansiriya Med J. Temmuz 2023;22(2):172-81.
19. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 10 Haziran 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
20. Visser TJ. Cellular Uptake of Thyroid Hormones. İçinde: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, vd., editörler. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [a.yer 10 Haziran 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285565/>
21. Mimoto MS, Refetoff S. Clinical recognition and evaluation of patients with inherited serum thyroid hormone-binding protein mutations. J Endocrinol Invest. Ocak 2020;43(1):31-41.
22. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. Physiol Rev. Nisan 2014;94(2):355-82.
23. Flamant F, Cheng SY, Hollenberg AN, Moeller LC, Samarut J, Wondisford FE, vd. Thyroid Hormone Signaling Pathways: Time for a More Precise Nomenclature. Endocrinology. 01 Temmuz 2017;158(7):2052-7.
24. Gürlek A, Gedik O. Effect of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism on Bone Metabolism and Bone Mineral Density in Premenopausal Women. Thyroid. Haziran 1999;9(6):539-43.
25. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. J Endocrinol Invest. Ocak 2018;41(1):99-109.

26. Fagin JA, Wells SA. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. Longo DL, editör. *N Engl J Med*. 15 Eylül 2016;375(11):1054-67.
27. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 04 Nisan 2017;317(13):1338.
28. Houten PV, Netea-Maier RT, Smit JW. Differentiated thyroid carcinoma: An update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Ocak 2023;37(1):101687.
29. Nagataki S, Nyström E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. Ekim 2002;12(10):889-96.
30. Kitahara CM, Pfeiffer RM, Sosa JA, Shiels MS. Impact of Overweight and Obesity on US Papillary Thyroid Cancer Incidence Trends (1995-2015). *J Natl Cancer Inst*. 01 Ağustos 2020;112(8):810-7.
31. Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR. Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women. *Am J Epidemiol*. 15 Nisan 2000;151(8):765-72.
32. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Barani L, vd. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. Mayıs 2007;17(5):447-51.
33. Kim H, Kwon H. Bilaterality as a Risk Factor for Recurrence in Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancers*. 14 Kasım 2023;15(22):5414.
34. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Fukushima M, Higashiyama T, Miya A. Overall Survival of Papillary Thyroid Carcinoma Patients: A Single-Institution Long-Term Follow-Up of 5897 Patients. *World J Surg*. Mart 2018;42(3):615-22.
35. Liu Y, Wang Y, Zhao K, Li D, Chen Z, Jiang R, vd. Lymph node metastasis in young and middle-aged papillary thyroid carcinoma patients: a SEER-based cohort study. *BMC Cancer*. 04 Mart 2020;20(1):181.
36. Machens A, Dralle H. Correlation between the number of lymph node metastases and lung metastasis in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. Aralık 2012;97(12):4375-82.
37. Al-Brahim N, Asa SL. Papillary Thyroid Carcinoma: An Overview. *Arch Pathol Lab Med*. 01 Temmuz 2006;130(7):1057-62.
38. Schlumberger MJ. Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. *N Engl J Med*. 29 Ocak 1998;338(5):297-306.
39. Montone KT, Baloch ZW, LiVolsi VA. The Thyroid Hürthle (Oncocytic) Cell and Its Associated Pathologic Conditions: A Surgical Pathology and Cytopathology Review. *Arch Pathol Lab Med*. 01 Ağustos 2008;132(8):1241-50.
40. Collini P, Sampietro G, Rosai J, Pilotti S. Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. *Virchows Arch Int J Pathol*. Ocak 2003;442(1):71-6.

41. R Michael Tuttle, MD. Follicular thyroid cancer (including oncocytic carcinoma of the thyroid) - UpToDate [Internet]. 2023 [a.yer 22 Haziran 2025]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/follicular-thyroid-cancer-including-oncocytic-carcinoma-of-the-thyroid?search=folik%C3%BCler%20tiroid%20karsinomu%20s%C4%B1n%C4%B1flamas%C4%B1&source=search_result&selectedTitle=6~40&usage_type=default&display_rank=5
42. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, editörler. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: International agency for research on cancer; 2017. (World health organization classification of tumours).
43. Baloch ZW, LiVolsi VA. Follicular-patterned afflictions of the thyroid gland: reappraisal of the most discussed entity in endocrine pathology. *Endocr Pathol*. Mart 2014;25(1):12-20.
44. Türkiye_Kanser_statistikleri_2015.pdf [Internet]. [a.yer 22 Haziran 2025]. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Trkiye_Kanser_statistikleri_2015.pdf
45. Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2020.pdf [Internet]. [a.yer 22 Haziran 2025]. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2020.pdf
46. Lyu Z, Zhang Y, Sheng C, Huang Y, Zhang Q, Chen K. Global burden of thyroid cancer in 2022: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Chin Med J (Engl)*. 05 Kasım 2024;137(21):2567-76.
47. Kitahara CM, Schneider AB. Epidemiology of Thyroid Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 01 Temmuz 2022;31(7):1284-97.
48. Luis PO, Lucía MJA, Hugo RC, Ramiro RM, Stalin CQ. Differentiated Thyroid Carcinoma Long-Term Prognostic Factors. Rahouma M, editör. *Int J Surg Oncol*. Ocak 2024;2024(1):1067447.
49. Qaseem A, Snow V, Owens DK, Shekelle P, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods. *Ann Intern Med*. 03 Ağustos 2010;153(3):194-9.
50. Robenshtok E, Bachar G, Ritter A. Approach to the Patient With Thyroid Cancer: Selection and Management of Candidates for Lobectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 02 Ocak 2025;dga903.
51. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, vd. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. Eylül 2007;246(3):375-81; discussion 381-384.
52. Hughes DT, White ML, Miller BS, Gauger PG, Burney RE, Doherty GM. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine

- treatment in papillary thyroid cancer. *Surgery*. Aralık 2010;148(6):1100-6; discussion 1006-1007.
53. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, vd. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*. Aralık 2003;134(6):946-54; discussion 954-955.
 54. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, vd. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. Kasım 2012;22(11):1144-52.
 55. Gernsberger E, Perren A, Seifert B, Schüler G, Schweizer I, Heitz PU. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg*. Ağustos 2003;197(2):182-90.
 56. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, vd. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg*. Mayıs 2004;28(5):498-501.
 57. Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, Sherman SI, Evans DB. Preventable reoperations for persistent and recurrent papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. Aralık 2004;136(6):1183-91.
 58. Vaisman F, Tuttle RM. Clinical Assessment and Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Mart 2019;48(1):99-108.
 59. Schwartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, Gauthier M, Cuffe A, Fieffé S, vd. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. Mayıs 2012;97(5):1526-35.
 60. Ross DS, Litofsky D, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Cooper DS, vd. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. Ekim 2009;19(10):1043-8.
 61. Lin HW, Bhattacharyya N. Survival impact of treatment options for papillary microcarcinoma of the thyroid. *The Laryngoscope*. Ekim 2009;119(10):1983-7.
 62. Kuo EJ, Roman SA, Sosa JA. Patients with follicular and Hurthle cell microcarcinomas have compromised survival: a population level study of 22,738 patients. *Surgery*. Aralık 2013;154(6):1246-53; discussion 1253-1254.
 63. Zhao H, Gong Y. Radioactive iodine in low- to intermediate-risk papillary thyroid cancer. *Front Endocrinol*. 2022;13:960682.
 64. Buffet C, Ghander C, le Marois E, Leenhardt L. Indications for radioiodine administration in follicular-derived thyroid cancer. *Ann D'Endocrinologie Paris*. 2015;76.
 65. Biondi B, Cooper DS. Thyroid Hormone Suppression Therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Mart 2019;48(1):227-37.

66. Abonowara A, Quraishi A, Sapp JL, Alqambar MH, Saric A, O'Connell CM, vd. Prevalence of atrial fibrillation in patients taking TSH suppression therapy for management of thyroid cancer. *Clin Investig Med Med Clin Exp*. 01 Haziran 2012;35(3):E152-156.
67. Klein Hesselink EN, Links TP. Radioiodine Treatment and Thyroid Hormone Suppression Therapy for Differentiated Thyroid Carcinoma: Adverse Effects Support the Trend toward Less Aggressive Treatment for Low-Risk Patients. *Eur Thyroid J*. Haziran 2015;4(2):82-92.
68. Horne MK, Singh KK, Rosenfeld KG, Wesley R, Skarulis MC, Merryman PK, vd. Is thyroid hormone suppression therapy prothrombotic? *J Clin Endocrinol Metab*. Eylül 2004;89(9):4469-73.
69. Hoftijzer HC, Heemstra KA, Corssmit EPM, van der Klaauw AA, Romijn JA, Smit JWA. Quality of life in cured patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. Ocak 2008;93(1):200-3.
70. Heemstra KA, Smit JWA, Eustatia-Rutten CFA, Heijboer AC, Frölich M, Romijn JA, vd. Glucose tolerance and lipid profile in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomised controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Aralık 2006;65(6):737-44.
71. Mittal A, Poudel B, Pandeya DR, Gupta SP, Sathian B, Yadav SK. Metabolic changes enhance the cardiovascular risk with differentiated thyroid carcinoma--a case control study from Manipal Teaching Hospital of Nepal. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2012;13(5):2335-8.
72. Abe E, Mariani RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, vd. TSH Is a Negative Regulator of Skeletal Remodeling. *Cell*. Ekim 2003;115(2):151-62.
73. Srivastava S, Toraldo G, Weitzmann MN, Cenci S, Ross FP, Pacifici R. Estrogen decreases osteoclast formation by down-regulating receptor activator of NF-kappa B ligand (RANKL)-induced JNK activation. *J Biol Chem*. 23 Mart 2001;276(12):8836-40.
74. Kato M, Patel MS, Levasseur R, Lobov I, Chang BHJ, Glass DA, vd. Cbfa1-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in Lrp5, a Wnt coreceptor. *J Cell Biol*. 15 Nisan 2002;157(2):303-14.
75. Bassett JHD, Williams GR. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocr Rev*. 01 Nisan 2016;37(2):135-87.
76. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2025 TEMD osteoporoz ve diğer metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu. BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın Ve Tanıtım Ltd Şti. Nisan2025;
77. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D. Epidemiology of osteoporosis and fracture in men. *Calcif Tissue Int*. Ağustos 2004;75(2):90-9.

78. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, vd. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. Ekim 2014;25(10):2359-81.
79. Weltgesundheitsorganisation, Weltgesundheitsorganisation, editörler. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group [on Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis, Rome, 22 - 25 June 1992]. Geneva: World Health Organization; 1994. 129 s. (WHO technical report series).
80. Sheu A, Diamond T. Secondary osteoporosis. Aust Prescr. Haziran 2016;39(3):85-7.
81. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. Nisan 2008;19(4):385-97.
82. Kanis JA, McCloskey EV, 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. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. Ekim 2008;19(10):1395-408.
83. Prince RL. New Data on the Increased hip Fracture Risk in Type 2 Diabetes and Its Reduction in Those With High Physical Activity. J Clin Endocrinol Metab. 17 Haziran 2024;109(7):e1550-1.
84. Subarajan P, Arceo-Mendoza RM, Camacho PM. Postmenopausal Osteoporosis: A Review of Latest Guidelines. Endocrinol Metab Clin North Am. Aralık 2024;53(4):497-512.
85. Lee MS, Kim SY, Lee MC, Cho BY, Lee HK, Koh CS, vd. Negative correlation between the change in bone mineral density and serum osteocalcin in patients with hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. Mart 1990;70(3):766-70.
86. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am. Mart 1990;19(1):35-63.
87. Frizel D, Malleson A, Marks V. Plasma levels of ionised calcium and magnesium in thyroid disease. Lancet Lond Engl. 24 Haziran 1967;1(7504):1360-1.
88. Park SE, Cho MA, Kim SH, Rhee Y, Kang ES, Ahn CW, vd. The adaptation and relationship of FGF-23 to changes in mineral metabolism in Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf). Haziran 2007;66(6):854-8.
89. Gorka J, Taylor-Gjevra RM, Arnason T. Metabolic and clinical consequences of hyperthyroidism on bone density. Int J Endocrinol. 2013;2013:638727.
90. Morris MS. The association between serum thyroid-stimulating hormone in its reference range and bone status in postmenopausal American women. Bone. Nisan 2007;40(4):1128-34.

91. 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.* Şubat 2019;26(1):51-60.
92. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. Effects of estrogen. *JAMA.* 27 Nisan 1994;271(16):1245-9.
93. Wang LY, Smith AW, Palmer FL, Tuttle RM, Mahrous A, Nixon IJ, vd. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Mart 2015;25(3):300-7.
94. Bassett JHD, Williams AJ, Murphy E, Boyde A, Howell PGT, Swinhoe R, vd. A lack of thyroid hormones rather than excess thyrotropin causes abnormal skeletal development in hypothyroidism. *Mol Endocrinol Baltim Md.* Şubat 2008;22(2):501-12.
95. Bassett JHD, van der Spek A, Logan JG, Gogakos A, Bagchi-Chakraborty J, Williams AJ, vd. Thyrostimulin Regulates Osteoblastic Bone Formation During Early Skeletal Development. *Endocrinology.* Eylül 2015;156(9):3098-113.
96. Vincent BH, Montufar-Solis D, Teng BB, Amendt BA, Schaefer J, Klein JR. Bone marrow cells produce a novel TSHbeta splice variant that is upregulated in the thyroid following systemic virus infection. *Genes Immun.* Ocak 2009;10(1):18-26.
97. Baliram R, Sun L, Cao J, Li J, Latif R, Huber AK, vd. Hyperthyroid-associated osteoporosis is exacerbated by the loss of TSH signaling. *J Clin Invest.* Ekim 2012;122(10):3737-41.
98. Hase H, Ando T, Eldeiry L, Brebene A, Peng Y, Liu L, vd. TNFalpha mediates the skeletal effects of thyroid-stimulating hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 22 Ağustos 2006;103(34):12849-54.
99. Sun L, Zhu LL, Lu P, Yuen T, Li J, Ma R, vd. Genetic confirmation for a central role for TNFα in the direct action of thyroid stimulating hormone on the skeleton. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 Haziran 2013;110(24):9891-6.
100. Baliram R, Latif R, Berkowitz J, Frid S, Colaianne G, Sun L, vd. Thyroid-stimulating hormone induces a Wnt-dependent, feed-forward loop for osteoblastogenesis in embryonic stem cell cultures. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 27 Eylül 2011;108(39):16277-82.
101. Williams AJ, Robson H, Kester MHA, van Leeuwen JPTM, Shalet SM, Visser TJ, vd. Iodothyronine deiodinase enzyme activities in bone. *Bone.* Temmuz 2008;43(1):126-34.
102. Capelo LP, Beber EH, Fonseca TL, Gouveia CHA. The monocarboxylate transporter 8 and L-type amino acid transporters 1 and 2 are expressed in mouse skeletons and in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* Şubat 2009;19(2):171-80.

103. Abe S, Namba N, Abe M, Fujiwara M, Aikawa T, Kogo M, vd. Monocarboxylate transporter 10 functions as a thyroid hormone transporter in chondrocytes. *Endocrinology*. Ağustos 2012;153(8):4049-58.
104. Földes J, Tarján G, Szathmari M, Varga F, Krasznai I, Horvath Cs. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: Is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol (Oxf)*. Kasım 1993;39(5):521-7.
105. Rossi L, Paternoster M, Cammarata M, Bakkar S, Miccoli P. Levothyroxine therapy in thyroidectomized patients: ongoing challenges and controversies. *Front Endocrinol*. 26 Mayıs 2025;16:1582734.
106. Chen CH, Chen JF, Yang BY, Liu RT, Tung SC, Chien WY, vd. Bone mineral density in women receiving thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. Haziran 2004;103(6):442-7.
107. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL, Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med*. 03 Nisan 2001;134(7):561-8.
108. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, vd. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. Aralık 2006;16(12):1229-42.
109. Gubbi S, Al-Jundi M, Foerster P, Cardenas S, Butera G, Auh S, vd. The Effect of Thyrotropin Suppression on Survival Outcomes in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. Haziran 2024;34(6):674-86.
110. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, Da Costa BR, vd. Subclinical Thyroid Dysfunction and Fracture Risk: A Meta-analysis. *JAMA*. 26 Mayıs 2015;313(20):2055.
111. Ran B, Wei F, Gong J, Xu H. Application and prospect of trabecular bone score in differentiated thyroid cancer patients receiving thyrotropin suppression therapy. *Front Endocrinol*. 2022;13:1004962.
112. de Melo TG, da Assumpção LVM, Santos A de O, Zantut-Wittmann DE. Low BMI and low TSH value as risk factors related to lower bone mineral density in postmenopausal women under levothyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid Res*. 2015;8:7.
113. Sousa BÉCA, Silva BC, de Oliveira Guidotti T, Pires MC, Soares MMS, Kakehasi AM. Trabecular bone score in women with differentiated thyroid cancer on long-term TSH-suppressive therapy. *J Endocrinol Invest*. Ekim 2021;44(10):2295-305.
114. Keskin Y, Cekin MD, Gunduz H, Luleci NE, Giray E, Sur H, vd. The Prevalence of Osteoporosis in the Thrace Region of Turkey: A Community-Based Study. *Türkiye Fiz Tip Ve Rehabil Derg*. 26 Kasım 2014;60(4):335-40.

115. Arslantas D, Metintas S, Unsal A, Isikli B, Kalyoncu C, Arslantas A. Prevalence of osteoporosis in middle anatolian population using calcaneal ultrasonography method. *Maturitas*. Mart 2008;59(3):234-41.

