



T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİPOTİROİDİSİ OLAN PREMENAPOZAL KADINLARDA LEVOTİROKSİN
TEDAVİSİNİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İHSAN KAHRAMAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. HALİL İBRAHİM ERDOĞDU

KARS-2023



T.C.

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİPOTİROİDİSİ OLAN PREMENAPOZAL KADINLARDA LEVOTİROKSİN
TEDAVİSİNİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İHSAN KAHRAMAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. HALİL İBRAHİM ERDOĞDU

KARS-2023

TEŞEKKÜRLER

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğindeki tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve klinik tecrübelerini bizlerle paylaşan, uzmanlık tezimin başından sonuna her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Halil İbrahim ERDOĞDU'ya,

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Başol CANBAKAN ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sema CANBAKAN hocamıza,

Her zaman yanımda olup bizi destekleyen, bilgisi ile her konuda bize yol gösteren Doç. Dr. Eray ATALAY hocama,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve bütün anabilim dalı çalışanlarına,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. İhsan KAHRAMAN

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ	vii
GRAFİKLER LİSTESİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
Tiroid Bezi Anatomisi	3
Tiroid Bezi Fizyolojisi	4
İyot Metabolizması	4
Tiroglobulin	5
Organifikasyon ve coupling	5
Salgılama ve Depolama	7
Tiroid Hormonu Taşınması	8
Tiroid Hormon Etki Mekanizması	8
Tiroid Hormonunun Düzenlenmesi	9
Kemik Fizyolojisi	10
Hipertiroidizm	12
Subklinik Hipertiroidizm	14
Hipotiroidizm	14
Subklinik Hipotiroidizm	16
Osteoporoz	17

Osteoporoz sınıflandırılması	18
GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA.....	Error! Bookmark not defined.
SONUÇ	Error! Bookmark not defined.
KAYNAKLAR	Error! Bookmark not defined.



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil I: Tiroid bezi anatomisi ve piramidal lob	3
Şekil II: T4 ve T3'ün moleküler yapısı ve tiroid hormon sentezi	6
Şekil III: Hipotalamik hipofiz tiroid eksen.....	10



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo I: Hipertiroidi nedenleri (33)	13
Tablo II. Hipotiroidi nedenleri (50)	16
Tablo III: Osteoporoz Risk Faktörleri (41).....	18
Tablo IV: Premenapoz kadınlarda osteoporoz taraması için önerilen hasta grubu (46).	19
Tablo 1: Hastaların bazı demografik özelliklerinin tanımlayıcı istatistiği. Error! Bookmark not defined.	
Tablo 2: TSH gruplarına göre biyodemografik, biyokimyasal, hormonal, antikor düzeyleri ve kemik mineral yoğunluklarının Student t testi ile ikili karşılaştırılması sonuçları. Error! Bookmark not defined.	
Tablo 3: Levotiroksin kullanım sürelerine göre yaş, vücut ağırlığı, boy ve VKİ parametrelerinin istatistiksel analizi. Error! Bookmark not defined.	
Tablo 4: Levotiroksin kullanım süresine göre biyokimyasal parametrelerin varyans analizi sonuçları. Error! Bookmark not defined.	
Tablo 5: Levotiroksin kullanım süresine göre grupların Kruskal Wallis varyans analizi sonuçları. Error! Bookmark not defined.	
Tablo 6: Levotiroksin kullanım süresine göre tam kan sayımı parametrelerinin varyans analizi sonuçları. Error! Bookmark not defined.	
Tablo 7: Levotiroksin kullanım sürelerine göre Folik asit, ferritin, 25-OH vitamin D, vitamin B12 düzeylerinin varyans analizi. Error! Bookmark not defined.	
Tablo 8: Levotiroksin kullanım sürelerine göre ani-TPO ve anti- TG düzeylerinin Kruskal Wallis analizi sonuçları. Error! Bookmark not defined.	
Tablo 9: Anti-TPO düzeylerinin post-hoc analizi sonucu Tamhane's T2 ile). Error! Bookmark not defined.	
Tablo 10: Levotiroksin kullanım süresine ft3, ft4, TSH düzeylerinin varyans analizi sonuçları. Error! Bookmark not defined.	
Tablo 11: Levotiroksin kullanım süresine göre KMY ve Z skorlarının varyans analizi. Error! Bookmark not defined.	

Tablo 12: fT3, TSH, fT4 düzeyleri ile dexta arasındaki korelasyon analizi. **Error! Bookmark not defined.**

Tablo 13: FB Z skoru ile L1-4 Z skoru ile Simple t testi sonucu. **Error! Bookmark not defined.**

Tablo 14: Hastaların TSH düzeyleri ile fT4 düzeylerinin ki-kare analizi sonuçları.**Error! Bookmark not defined.**

Tablo 15: TSH ile fT4 arasındaki spearman's korelasyon analizi sonucu. **Error! Bookmark not defined.**

Tablo 16: fT4 düzeylerinin L1-4 KMY, FB KMY, L1-4 Z skor, FB Z skor arasındaki student t testi analizi.**Error! Bookmark not defined.**

Tablo 17: fT4 düzeyleri ile hastaların biyodemografik ve biyokimyasal parametrelerinin analizi sonuçları.**Error! Bookmark not defined.**

Tablo 18: Hastaların serum alkali fosfataz, kalsiyum ve fosfor değerlerinin DEXA sonuçları ile korelasyonu.**Error! Bookmark not defined.**

Tablo 19: Levotiroksin kullanım dozuna göre grupların yaş, vücut ağırlığı, boy ve VKİ gibi biyodemografik özelliklerinin Student t testi ile analizi.**Error! Bookmark not defined.**

Tablo 20: Levotiroksin dozuna göre oluşturulan gruplar ile biyokimyasal tetkiklerin Student T testi analizi.**Error! Bookmark not defined.**

Tablo 21: Levotiroksin dozuna göre grupların serum Glukoz ve CRP düzeylerinin Mann Whitney U testi ile analizi**Error! Bookmark not defined.**

Tablo 22: Levotiroksin dozuna göre tam kan sayımı ve hormonal parametrelerin analizi. ...**Error! Bookmark not defined.**

Tablo 23: Levotiroksin dozuna göre fT3, fT4, TSH, anti-TPO ve anti-TG değerlerinin istatistiksel analizi.**Error! Bookmark not defined.**

Tablo 24: Levotiroksin dozuna göre T4 ortalama değerlerinin referansın üst noktasına göre istatistiksel karşılaştırılması.**Error! Bookmark not defined.**

Tablo 25: Levotiroksin dozuna göre DEXA sonuçlarının Student T testi ile analizi.**Error! Bookmark not defined.**

Tablo 26: Levotiroksin dozları ile kemik mineral yoğunlukları düzeyinin Spearman korelasyon analizi.**Error! Bookmark not defined.**

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Hastaların bazı biyodemografik özelliklerine ait dağılım ortalamaları.**Error! Bookmark not defined.**

Grafik 2: Levotiroksin kullanım sürelerinin yüzdelik dağılımı..... **Error! Bookmark not defined.**

Grafik 3: Levotiroksin kullanım süresine göre gruplarda yaş, vücut ağırlığı, boy ve VKİ parametrelerinin ortalama grafiği. **Error! Bookmark not defined.**

Grafik 4: Levotiroksin kullanım süresine göre oluşturulan gruplarda DEXA parametrelerinin çoklu bar grafiği. **Error! Bookmark not defined.**

Grafik 5 ve 6: fT4 ile FB Z skoru ve L1-4 Z skoru spearman korelasyon analizi sonucu elde edilen saçılma grafiği..... **Error! Bookmark not defined.**

Grafik 7 ve 8: fT4 ile FB KMY ve L1-4 KMY spearman korelasyon analizi sonucu elde edilen saçılma grafiği. **Error! Bookmark not defined.**

Grafik 9: TSH ile fT4 arasında saptanan ters yöndeki korelasyonun saçılma grafiği.**Error! Bookmark not defined.**

Grafik 10: Serum alkalin fosfataz ve L1-4 Z skorları arasındaki saçılma grafiği.**Error! Bookmark not defined.**

Grafik 11: Levotiroksin dozuna göre hastaların dağılım yüzdesi..... **Error! Bookmark not defined.**

Grafik 12: Levotiroksin dozuna göre yaş, vücut ağırlığı, boy ve VKİ parametrelerinin dağılımı.... **Error! Bookmark not defined.**

Grafik 13: Levotiroksin dozuna göre DEXA sonuçlarının çoklu bar grafiği. **Error! Bookmark not defined.**



SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	: Alanin Aminotransferaz
anti-TG	: Tiroglobulin Antikor
anti-TPO	: Tiroid Peroksidaz Antikor
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
BMD	: Bone Mineral Density
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CRP	: C-Reaktif Protein
DEXA	: Dual Enerjili X-Ray Absorbsiometre

DIT	: Diiyodotirozin
FB	: Femur Boynu
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormone
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
HDL	: High Density Lipoprotein
HPT	: Hipotalamik Hipofiz Tiroid
I-	: İyodür
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
L1-4	: Lomber Vertebra L1-4
LDL	: Low Density Lipoprotein
MCT-8	: Mono Karboksilat Taşıyıcı-8
MIT	: Monoiyodotirozin
NIS	: Na ⁺ / I ⁻ Sistemi
OPG	: Osteoprotegerin
Pax8	: Eşleştirilmiş Box Geni
PTH	: Parathormon
PVH	: Paraventriküler Nucleus
RANKL	: Nükleer Faktör Kb Ligandı İçin Reseptör Aktivasyonu
rT3	: Reverse T3
rT4	: Reverse T4
T3	: Triiodotironin
T4	: Tiroksin

TBG	: Tiroid Bağlayıcı Globulin
TNF	: Tümör Nekroz Faktr
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
TSHR	: TSH Reseptör
TTF	: Tiroid Transkripsiyon Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: White Blood Cell

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada hipotiroidi nedeniyle levotiroksin tedavisi alan premenapozal kadınların Dual enerjili X-ray absorbsiometre (DEXA) kullanılarak kemik mineral yoğunluklarının (KMY) analizi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel alışma Kafkas Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları kliniğine başvuran 67 hastanın biyodemografik özellikleri, kan biyokimyası, tiroid peroksidaz, tiroglobulin antikorları ve parathormon gibi hormon düzeyleri belirlenerek yapıldı. Levotiroksin dozu < 100 µg, ≥100 µg olarak ikiye, kullanım süreleri ise 2-4 yıl, 5-9 yıl, ≥10 yıl olarak e bölündü. Lomber vertebra 1-4 (L1-4) ve femur boynunun (FB) Z skorları ile KMY’i ölçüldü. SPSS 20.0 paket programı ile analiz edildi (Anlamlılık düzeyi: p <0.05 ve CI: %95).

Bulgular: Hasta sayısı 67, yaş ortalaması 43±6, vücut kitle indeksi 29±4, levotiroksin dozu ve süresi sırası ile 95 ± 46 µg ve 6,3 ± 3,9 yıl idi. Levotiroksin tedavisi ile optimum TSH sağlanan hastaların %78,7’i daha yüksek fT4 düzeylerine sahip idi (p<0.001). Hastalar levotiroksin dozuna göre <100 µg ve ≥ 100 µg olarak ikiye bölündü. Merkez laboratuvarın normal fT4 düzeyi

referans aralığı (0,61-1,12 ng/dL) idi. Daha sonra fT4 düzeylerinin üst düzeyi olan 1.12 'ye göre one-sample t testi ile her iki gurubun ortalama düzeylerinin istatistiksel karşılaştırılması yapıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p= 0,039$). Yani $\geq 100 \mu\text{g}$ levotiroksin kullananlarda fT4 düzeyleri daha yüksek idi. fT4 ile (FB, L1-4) Z skorları ve KMY ölçümleri arasında (sırası ile $r= -0,325$, $p=0,007$, $r=-0,241$, $p=0,049$, $r= -0,357$, $p=0,003$ ve $r= -0,346$, $p=0,004$) ve L1-4 Z skoru, L1-4 KMY ile serum alkalin fosfataz düzeyleri arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı (sırası ile: $r= -0,377$, $p= 0,002$ ve $r= -0,337$, $p= 0,006$). Levotiroksin kullanım süresi 2-4 yıl ile ≥ 10 yıl olanlar arasında tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO) düzeyleri açısından ise varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (sırası ile anti-TPO: 39,2 ve 21,5 IU/ml, $p= 0.030$). İlâveten FB Z skoru ile L1-4 Z skorları arasında fark vardı (FB Z skoru $=-0.40$ iken L1-4 $= 0.08$, $p<0.001$).

Sonuç: Levotiroksin replasman tedavisi alan premenapozal kadınlarda optimal TSH sağlanmış olanların fT4 düzeyleri yüksek saptandığında KMY ölçümleri önerilir.

Anahtar Kelimeler: premenapozal kadın, hipotiroidi, levotiroksin, kemik mineral yoğunluğu, fT4, TSH

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to analyze using Dual energy X-ray absorptiometer (DEXA) the bone mineral densities (BMD) of premenopausal women who were treated with levothyroxine for hypothyroidism.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, biodemographic characteristics, blood biochemistry, thyroid peroxidase, thyroglobulin antibodies and hormone levels such as parathormone were determined in 67 patients followed in the Internal Medicine Clinic of Kafkas University Hospital. The levothyroxine dose was divided into two as $<100\text{ }\mu\text{g}$, $\geq 100\text{ }\mu\text{g}$, and the duration of use was divided into three as 2-4 years, 5-9 years, and ≥ 10 years. Lumbar vertebra 1-4 (L1-4) and femoral neck (FN) Z scores and bone mineral densities (BMD) were measured. Analyzed with SPSS 20.0 package program (significance level: $p < 0.05$ and CI: 95%).

Results: The number of patients was 67, mean age was 43 ± 6 , body mass index was 29 ± 4 , levothyroxine dose and duration were $95 \pm 46\text{ }\mu\text{g}$ and 6.3 ± 3.9 years, respectively. 78.7% of patients who achieved optimum TSH with levothyroxine treatment had higher fT4 ($p < 0.001$). In the statistical comparison of the mean values of fT4 levels in our patients grouped as levothyroxine dose $<100\text{ }\mu\text{g}$ and $\geq 100\text{ }\mu\text{g}$ compared to 1.12, the upper point of the reference, the mean fT4 values of the patients using $\geq 100\text{ }\mu\text{g}$ dose were higher than the upper point of the reference and showed a statistically significant difference ($p = 0.039$). Between fT4 and FN, L1-4 Z scores and BMD measurements, ($r = -0.325$, $p = 0.007$, $r = -0.241$, $p = 0.049$, $r = -0.357$, $p = 0.003$, and $r = -0.346$, $p = 0.004$, respectively) and L1-4 Z score, L1-4 BMD and serum alkaline phosphatase levels were statistically significant inversely correlated (respectively: $r = -0.377$, $p = 0.002$ and $r = -0.337$, $p = 0.006$). There was a statistically significant difference in the analysis of variance in terms of thyroid peroxidase antibody (anti-TPO) levels between those who used levothyroxine for 2-4 years and ≥ 10 years, anti-TPO: 39.2 and 21.5 IU/ml (respectively, $p = 0.030$). In addition, there was a difference between FB Z score and L1-4 Z scores, while FB Z score $= -0.40$, while L1-4 $= 0.08$, $p < 0.001$).

onclusion: BMD measurements are recommended when fT4 levels are found to be high in premenopausal women receiving levothyroxine replacement therapy.

Keywords: Premenopausal woman, hypothyroidism, levothyroxine, bone mineral density, fT4, TSH



GİRİŞ

Tiroid bezi, boynun ön tarafında yer alan, beşinci servikal vertebra seviyesinden birinci torakal vertebra seviyesine kadar uzanan, son derece kanlanması yüksek bir organdır (1). Normal şartlarda tiroid bezi tarafından salgılanan hormonun %90'ı T4, %10'u ise T3 şeklindedir (2).

Hipotiroidizm, tiroid hormonunun tiroid bezinden yetersiz salgılanması olarak tanımlanan ve laboratuvar testleri ile kolay tanı konulabilen bir hastalıktır. Hastaların kliniği asemptomatik hastalıktan miksödem komasına kadar değişken düzeyde olabilmektedir.

Hipotiroidizm, tiroid bezi yeterli miktarda tiroid hormonu üretmediğinde primer hipotiroidizm olarak adlandırılır iken daha az yaygın olarak görülen sekonder veya merkezi hipotiroidizmde ise tiroid bezinin kendisi normal olmasına rağmen hipofiz bezi veya hipotalamus ile ilgili patoloji yer almaktadır (3).

Primer hipotiroidizmin en yaygın etiyojisi, dünya çapında iyot eksikliği olan coğrafi bölgelerde iyot eksikliğidir. Otoimmün tiroid hastalıkları, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve iyotun yeterli olduğu bölgelerde hipotiroidizmin önde gelen nedenleridir.

Hastalarda belirti ve semptomlar hafif ve nonspesifik olabileceğinden ve farklı hastalarda farklı semptomlar olabileceğinden, hipotiroidi kliniği değişkenlik göstermektedir. Soğuk intoleransı, şişkinlik, terlemede azalma ve cilt değişiklikleri gibi tipik özellikler her zaman mevcut olmayabileceği gibi kuru cilt, ses değişiklikleri, saç dökülmesi, kabızlık, yorgunluk, kas krampları, uyku bozuklukları, adet döngüsü anormallikleri ve kilo alımı da izlenebilmektedir. Ayrıca hiponatremi, hiperkolesterolemi, konjestif kalp yetmezliği ve uzamış QT aralığı gibi daha ciddi klinikler ile hastalar kliniğe başvurabilmektedirler (4, 5).

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi, kemik dokusunun bozulması ve kemik mikromimarisinin bozulması ile karakterize bir hastalıktır. Kemik gücünde azalmaya ve kırık riskinde artışa neden olabilir (6). Osteoporoz, insanlarda en sık görülen kemik hastalığıdır ve önemli bir halk sağlığı sorunudur (7).

Kemik dokusu rezorpsiyon yoluyla sürekli olarak azalır ve yeniden oluşum yoluyla inşa edilir. Rezorpsiyon hızı oluşum hızından fazla ise kemik kaybı oluşur. Menopoz ve ilerleyen yaş,

rezorpsiyon ve oluşum oranları arasında bir dengesizliğe neden olur (rezorpsiyon, yeniden oluşumdan daha yüksek olur). Dolayısıyla kırılma riskini arttırır. Oluşumdan daha fazla rezorpsiyonu arttıran bazı faktörler de kemik kaybını tetikleyerek mikromimariyi bozar. zgn trabeküler kemik plakaları kaybolur ve geriye kütlesi önemli ölçüde azalmış, mimari olarak zayıflamış bir yapı kalır. (8).

Tiroid hormonları, kemik mineral homeostazında ve kemik yoğunluğunda önemli bir rol oynar. Hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizm, artmış kırık riskine yol açan azalmış KMY ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir. Tiroid hormonlarının etkileri hem osteoblast hem de osteoklast aktiviteyi arttırmasına rağmen osteoklastik etki daha baskındır ve osteoklastik aktivite kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olabilmektedir (9). Levotiroksin tedavisinin kadınlarda kemik mineral yoğunluğunu azalttığı ve sekonder osteoporotik değişikliklere sebebiyet verdiği bildirilmiştir. Yayınlanmış raporlarda baskılayıcı dozlarda tiroksin (T4) uygulanan kadınlarda postmenapoz dönemde yılda %1'lik bir kemik kaybının meydana geldiğini gösterilmiştir (10).

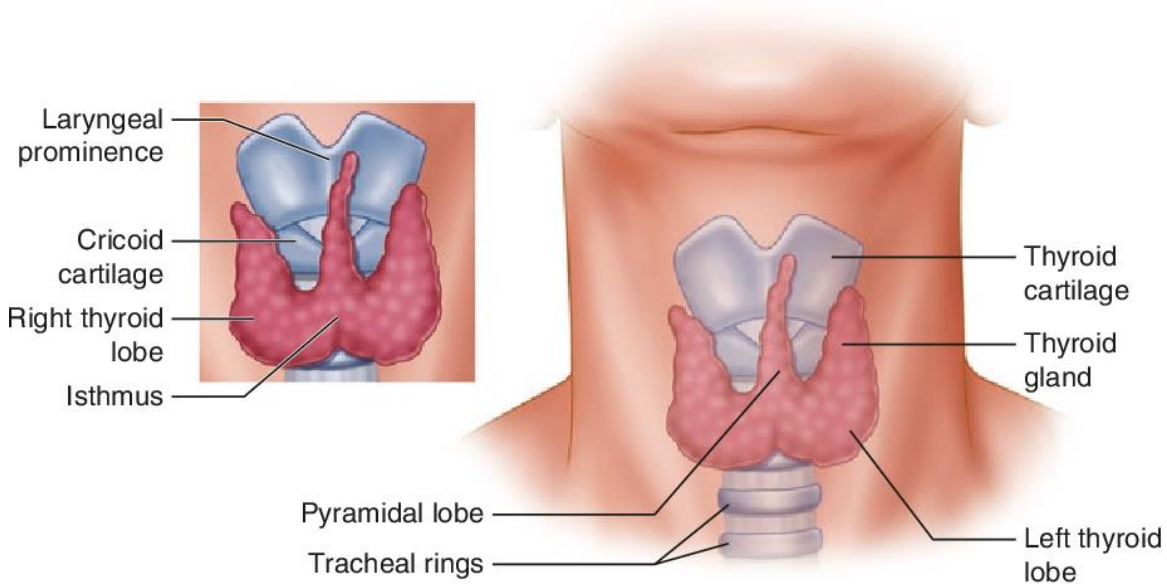
Çalışmamızda hastanemiz İç Hastalıkları polikliniğine başvuran ve hipotiroidi nedeniyle levotiroksin tedavisi alan premenapozal kadınların Dual enerjili X-ray absorbsiometre (DEXA) kullanılarak kemik mineral yoğunluklarının analizi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi, kahverengiden kırmızıya değişen, sert kıvamlı, boynun ön tarafında yer alan, beşinci servikal vertebra seviyesinden birinci torakal vertebra seviyesine kadar uzanan, son derece kanlanması yüksek bir organdır (1). Tiroid bezi bazen H bazen U şeklinde olabilir. Ortalama yüksekliği 12 mm ila 15 mm olan, ikinci ila dördüncü trakeal halkaların üzerinde yer alan, üst ve alt uçları isthmus ile birbirine bağlanan iki lateral lobdan oluşur (Şekil 1). Bazen isthmus olmayabilir ve tiroid bezi iki ayrı lobdan oluşabilir. Tiroid loblarının her biri ortalama 50 ila 60 ml hacme sahip 8 ila 10 mm uzunluğundadır. Tiroid bezinin ağırlığı değişmekle beraber erişkinlerde ortalama 15-30 gr arasındadır ve kadınlarda biraz daha ağırdır (1, 11). Tiroid bezi menstrüasyon siklusunda ve hamilelik esnasında boyut olarak artar (1).

Yaklaşık %50 kişide bulunan bir piramidal lob, genellikle isthmus veya tiroid loblarından birinin bitişik kısmında (genellikle sol tarafta) hyoid kemiğe doğru yükselir (Şekil 1).



Şekil I: Tiroid bezi anatomisi ve piramidal lob (12).

Tiroid bezi, karotis kılıflarına ve sternokleidomastoid kaslarına bitişiktir. Tiroid bezinin lateral yüzü sternotiroid kası ile kaplıdır ve tiroid kıkırdağının laminasının oblik hattına tutunur. Bu tutunma üst kutbun tirohyoid kasın altında superiora doğru uzanmasını engeller (11).

Tiroid bezi, derin servikal fasyanın ön ve arka bölümlere ayrılmasından oluşan gevşek bir fasya ile sarılır (11). Gerçek tiroid kapsülü (Viseral fasya), yalancı lobüller oluşturan, beze invajinasyon yaparak septa gönderen ince, yoğun şekilde yapışkan fibröz bir tabakadır (11). Derin servikal fasyanın bir bölümü olan visseral fasya, tiroid bezini laringeal iskelete bağlar. Bu fasya, ön ve arka süspansiyon olmak üzere iki asıcı ligamanda yoğunlaşır (1). Tiroid bezinin gırtlak iskeletine bu sıkı bağlanması, yutma esnasında tiroid bezinin ve ilgili yapıların hareketinden sorumludur.

Rekürren laringeal sinir larenkse girerken genellikle arka asıcı ligamanın Berry ligamanı) derinlerine veya ana ligaman ile lateral ligaman yaprağı arasından geçer (13). Tiroid lobunun posteromedial kısmının tiroidektomi sırasında gözden kaçma sebebi bağın derininde ve sinirin laterinde olmasıdır.

Tiroid Bezi Fizyolojisi

İyot Metabolizması

İyot, sadece diyet kaynaklarından elde edilebilen hayati bir mikro besindir. Dolaşımda iyonize formda, iyodür (I^-) olarak bulunur ve tiroid hormon sentezi için anahtar bir bileşendir, T_4 'ün tiroksin) moleküler ağırlığının %65'i ve T_3 'ün (triiodotironin) %59'u iyodür oluşturur (14). Erişkin tiroid bezine normal miktarlarda tiroid hormonu sentezlemek için günlük 60 μg I^- ihtiyacı vardır. Bunu karşılamak için besinlerden günlük 150 mikrogram almak gereklidir. Bunun için en sık balık, süt, yumurta gibi besinle ve ekmek, tuz gibi yiyeceklere katkı maddesi olarak sağlanabilir (15). Fizyolojik koşullar altında, tiroid bezi toplam vücut I^- 'nin %90'ından fazlasını içerir ve I^- konsantrasyonu serumdan 20 ila 40 kat daha fazladır (16).

Gastrointestinal sistemde (mide ve jejunum), iyot iyonize formuna, iyodüre (I^-) dönüştürülür ve kan dolaşımına verilir. I^- , adenosin trifosfata (ATP) bağımlı şekilde tiroid foliküler hücrelerine aktif olarak taşınır (17). Tiroid foliküler hücrelerinin (13 transmembran segment içeren) bazolateral plazma membranında yer alan Na^+/I^- sistemi (NIS) aktif taşıma mekanizmasından sorumludur. Na^+ ve I^- 'ün kandan tiroid foliküler hücre sitoplazmasına hareketini birleştirmek için Na^+/K^+ ATPaz tarafından üretilen içe doğru yönlendirilmiş Na^+ gradyanından yararlanır (13). Her I^- için iki Na^+ iyonu girer ve bu 2:1 stokiyometri element ölçüm) pozitif yüklü bir içe doğru

akım oluşturur (14). NIS aktivitesi ve I^- alımı, tiroid uyarıcı hormon TSH) ve I^- ün kendisi tarafından düzenlenir (13). Plazma I^- renal atılım yoluyla temizlenir, alınan iyotun yaklaşık %90'ı idrarla atılır (14).

I^- molekülü tiroid foliküler hücrelerine girdiğinde, elektrokimyasal gradyan, I^- molekülünü tiroid foliküler hücresinin apikal yüzeyine doğru iter. Bir transmembran proteini olan Pendrin'in, Pendred sendromunda mutasyona uğrayan ve iyodür organizasyonunda kısmi bir bozukluğa yol açan apikal I^- transportunda (14) bir rol oynadığına inanılmaktadır. Pendred sendromu, kalıtsal sensörinöral sağırılık ve nadiren ötiroid guatr ile karakterizedir (14, 18).

Tiroglobulin

Tiroglobulin, tiroid foliküler hücreleri tarafından sentezlenir ve tiroid bezinde en yüksek oranda eksprese edilen proteindir. Tiroglobulin, yaklaşık 2750 amino asit kalıntısından oluşan bir sinyal peptit dizisinden oluşur ve moleküler ağırlığı 660 kDa olan insan vücudundaki en büyük proteinlerden biridir (19).

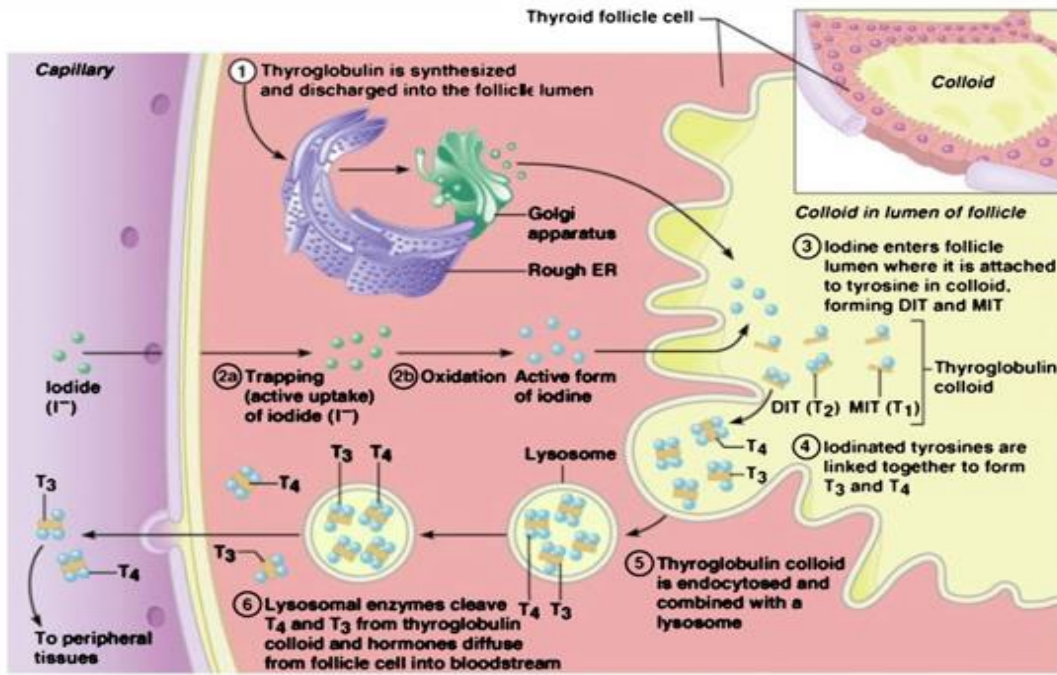
Tiroglobulin sentezi, TSH ve tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF1), TTF2 ve eşleştirilmiş box geni 8 (Pax8) olmak üzere çeşitli transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir. Tiroglobulin molekülleri oksidasyona katlama işleminin bir parçası), glikosilasyona ve dimerizasyona uğrar (19). BiP, GRP94, ERp29, GRP170, ERp72 ve calnexin olmak üzere çeşitli moleküler şaperonlar, tiroglobulinin olgunlaşmasında rol oynar ve yalnızca uygun şekilde katlanmış ve glikosile edilmiş tiroglobulin moleküllerinin nihai olarak salınmasını sağlamak için hücre içi kalite kontrol görevi görür. Yeni sentezlenen tiroglobulinin Golgi kompleksine ulaşması için 90 ila 120 dakika arasında bir yarılanma ömrüne sahiptir. Golgi aygıtına, organizasyon ve birleştirme işleminin gerçekleştiği foliküler hücrelere göç eden ekzositik veziküller dahil edilir (19, 20).

Organifikasyon ve Coupling

Organifikasyon (Tirozinin iyodinasyonu) ve coupling (İyodotirozinlerin kenetlenmesi) genellikle ayrı adımlar olarak tartışılrsa da her iki reaksiyon da tiroid peroksidaz (TPO) tarafından katalize edilir ve aynı anda meydana gelir (13). Oksitlenmiş iyodun tiroglobulin molekülündeki tirozil kalıntılara bağlanma işlemine organifikasyon denir. Bu süreç, tiroglobulin molekülü içinde yer alan monoiyodotirozin (MIT) veya diiyodotirozin (DIT) kalıntılarının oluşumuna yol açar. Her

bir olgun tiroglobulin molekülü 5 ila 50 iyot atomu içermesine rağmen, uzaysal yönelimleri nedeniyle sadece bazı iyotlu bölgeler hormonogeneizde rol alır (20).

MIT ve DIT kalıntılarının oluşumundan sonra, birleştirme reaksiyonu gerçekleşir: iki DIT kalıntısı birleşerek T4'ü (tetraiyodotironin) oluşturur veya bir MIT ile bir DIT birleşerek T3'ü (triiodotironin) oluşturur (20). Şekil 2, T4 ve T3'ün moleküler yapılarını göstermektedir. Yine TPO tarafından katalize edilen ve hidrojen peroksitin (H₂O₂) aracılık ettiği bu reaksiyonda, bir tirozil kalıntısının iyotlu fenil grubu, iyodotironin alıcı bölgesinin dış halkasına bağlanır. Tyrosines 5, 2554 ve 2747 en önemli alıcı yerlerdir, Tyrosines 130, 847 ve 1448 ise baskın vericilerdir (21). Genel olarak T4'ün üçte biri, tirozin 5 ve tirozin 130 çifti tarafından oluşturulur. Birleşme reaksiyonundan sonra, yeni oluşan T3 ve T4 tiroglobulin molekülüne dahil edilir. Normal koşullar altında normal iyot arzı ve normal tiroid fonksiyonu, tipik tiroglobulin molekülü 2.5 T4, 0.7 T3, 4.5 DIT ve 5 MIT kalıntısı içerir (20).



Şekil II: T4 ve T3'ün moleküler yapısı ve tiroid hormon sentezi (13).

Salgılama ve Depolama

Organizasyon ve cupling tamamlanır tamamlanmaz, iyotlu, olgun tiroglobulin, kolloidin %95'inden fazlasını oluşturduğu foliküler lümene salınır. Kolloidde bulunan tiroglobulinin üçte ikisi 660 kDa çözünür dimerize formdadır, ayrıca serbest monomerler ve tetramerler de minimum miktarlarda bulunur (20). Tiroid foliküler hücreleri TSH tarafından uyarıldığında, kolloidden tiroglobulin harekete geçer ve mikropinositoz ile tirosite geri döner. Fiziksel olarak apikal membrana bitişik pozisyonları ve çözünürlükleri nedeniyle, yeni salgılanan tiroglobulin molekülleri ilk önce alınır (22, 23). Tirositlerin apikal zarının luminal tarafında klatrin ile kaplı çukurlar oluşur ve tiroglobulin molekülünün içeriye alınmasına yardımcı olur. Çukurlarda daha sonra hücre içi veziküller oluşur, bunlar klatrin katlarını döker ve erken endozomlarla hızla birleşir (20, 22).

Hücre içi tiroglobulin molekülleri az üç farklı yoldan birini takip edebilir: bileşen parçalarına proteolitik yıkımı, foliküler lümene geri dönüşüm veya transsitoz (20,22). İlk yolda, tiroglobulin endozomal sistemden lizozomlara geçer, burada MIT, DIT, T4 ve T3 kalıntıları seçici olarak molekülden ayrılır (20). Lizozomlardan salınan serbest MIT ve DIT kalıntıları, T4 veya T3'ü sentezlemek için birleşemez; bunun yerine, her ikisi de yeni tiroglobulin sentezi ve organizasyonu için yeniden kullanılan iyodür (I⁻) ve tirozin üretmek için deiyodinlenirler. Sonuç olarak, lizozomal proteazlar olan katepsin D, B ve L, hormonla zenginleştirilmiş polipeptitler üretmek için tiroglobulin üzerindeki spesifik bölünme bölgelerinde hareket eder. Daha sonra ekzopeptidazlar tarafından sitoplazmaya serbest tiroid hormonları salmak için hidrolize edilir (24).

Genel olarak, tiroid hormonlarının kan dolaşımına salgılanması, pasif difüzyonla gerçekleşir, ancak yeni kanıtlar, foliküler tiroid hücresi bazolateral membranında bulunan bir taşıma sistemini desteklemektedir. Transmembran tiroid hormonları taşıyıcıları, özellikle monokarboksilat taşıyıcı 8 (MCT-8) ve sodyumdan bağımsız organik anyon taşıma polipeptit ailesinin bir üyesi (OATP1C1) periferik dokuda tanımlanmıştır. En son çalışmalar, MCT-8'in tirostin bazolateral membranında immünohistokimyasal lokalizasyonunu göstermiştir ve ayrıca MCT 8'in aslında tiroid bezinden normal tiroid hormonu salgılanması için gerekli olduğu öne sürülmüştür (2). Şekil 2, tiroid hormon sentezini ve salgılanmasını göstermektedir.

Tiroid Hormonu Taşınması

Normal şartlarda tiroid bezi tarafından salgılanan hormonun %90'ı T4, %10'u ise T3 şeklindedir (2). Tiroid hormonunun çoğu serum proteinlerine bağlı olarak dolaşır, dolaşımında T3'ün sadece %0.3'ü ve T4'ün %0.03'ü serbesttir. T3'ün yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir ve T4'ün yarılanma ömrü yaklaşık 6-7 gündür. Tiroid hormonlarının çoğu taşıyıcı proteinlere bağlı olarak dolaşır ve %95'i tiroid bağlayıcı globuline (TBG), transtiretin veya albümine bağlıdır. TBG, tiroid hormonlarına en yüksek afiniteye sahiptir, östrojen ve tiroid hormonu tarafından indüklenir. Tiroid hormonların geriye kalan %4-%5'i, lipoproteinler, immünoglobulinler ve lipokalinler gibi diğer minör tiroid hormonu taşıyıcılarına bağlanır. Transtiretin önceden tiroksin bağlayıcı pre-albümin olarak adlandırılır) hem serumda hem de beyin omurilik sıvısında bulunur ve TBG'den biraz daha düşük afiniteye sahiptir. Serum albümini, tiroid hormonu için oldukça düşük bir afiniteye sahiptir, ancak serumda büyük miktarlarda bulunur (25). Taşıyıcı proteinler ekstratiroidal tiroid hormonlarının stabil bir rezervuarı olarak görev görür. (2, 25). Bu dağıtım ve tamponlama yönteminin bir sonucu olarak, T4, herhangi bir hormonun en uzun yarılanma ömrüne (6-7 gün) sahiptir.

TBG'nin sentezi ve salınımı bazı hormonlardan etkilenir. Glukokortikoidler ve androjenler TBG seviyesini azaltırken östrojenler, özellikle hamilelik sırasında TBG seviyelerini artırır (26). Bu nedenle, ekzojen tiroid hormonu seviyeleri diğer hormonların varlığından etkileneceğinden, tiroid hormonu ile tedavi edilen bireyler için bazı klinik açıdan önemlidir. Örneğin, Graves hastalığı olan hastalar, eşzamanlı androjen tedavisi ile metastatik meme kanseri gibi hastalıklar alevlenebilir.

Tiroid Hormon Etki Mekanizması

Dolaşan serbest T4 ve T3, herhangi bir zamanda periferik hücreler tarafından alınabilir ve gerektiğinde serbest hormonun miktarını artırmak için taşıyıcı proteinlerinden hızla ayrılabilir (2).

Tiroid hormonlarının bilinen tüm eylemlerine, steroid hormon reseptörü süper ailesinin bir üyesi olan tiroid hormon reseptörü aracılık ediyor gibi görülmektedir. T3 ve T4, hücrelere pasif difüzyonla girer ve sitoplazmik bağlayıcı bir proteine bağlanır. Hücre içine girdikten sonra, T4, seleno proteinlerinin iyodotironin deiyodinaz ailesi tarafından çekirdeğe hareket eden ve tiroid

hormonu reseptörüne bağlanan T3'e deiyodinlenir (2, 27). T4 prohormonunun dış (5') halka deiyodinasyonu aktif T3 formunu üretirken, iç halka deiyodinasyonu inaktif metaboliti (rT3) üretir (28). Genel olarak, tiroid hormonu reseptörleri, hormon yokluğunda yapısal olarak baskılanmıştır, ancak gen ekspresyonunun baskılanması hormonal olarak da düzenlenebilir (α ve β TSH alt birim genlerinde olduğu gibi (2).

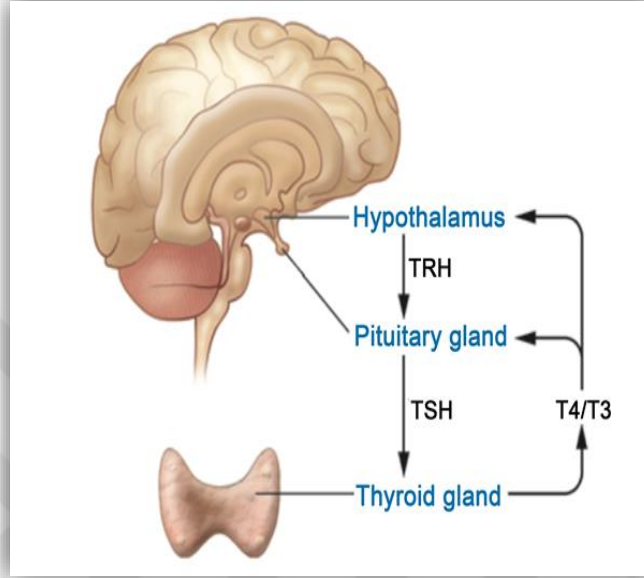
Tiroid Hormonunun Düzenlenmesi

Tiroid hormonu hemostazının genel anlayışı, hipotalamik hipofiz tiroid ekseninin HPT eksenini (Şekil 3) negatif feedback sistemi üzerine kuruludur. Hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde (PVH) bulunan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) nöronları, dolaşımdaki tiroid hormonlarının (T4 ve T3) seviyelerini algılar. Lateral ve ventromedial çekirdekler de dahil olmak üzere hipotalamusun diğer bölgeleri de TRH'yi eksprese ederken, sadece PVH tiroid hormonları (T4 ve T3) tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. T4 ve T3 seviyeleri yüksek olduğunda, TRH ekspresyonu düşüktür ve bunun tersi de geçerlidir (29). Hipofiz portal sistemi daha sonra TRH'yi ön hipofize iletir, burada TSH tirotropin veya tiroid uyarıcı hormon olarak da adlandırılır) sentezlenir ve salgılanır. TSH, ön hipofiz bezinden salındığında, adenilat siklazın aktivasyonu dahil olmak üzere hücre içi birçok kaskadı aktive eden tiroid foliküler hücrelerinin bazal membranındaki TSH reseptörlerine (TSHR) bağlanır (23). Siklik adenosin monofosfattaki cAMP) artış, iyot alımı, tiroglobulin sentezi, organifikasyon ve eşleşme ve kolloidden tiroglobulinin foliküler hücre alımı dahil olmak üzere tiroid hormon sentezindeki hemen hemen her adımı besler (30).

İyot, normal şartlar altında esasen intratiroidal bir negatif feedback sistemi üretir. İyot fazlalığı, tiroid hormonlarının aşırı üretimini önleyen kendi organizasyonunu inhibe eder (14). Bu etkiye Wolff-Chaikoff fenomeni denir. Bu fenomenin, TPO'nun intratiroidal organik iyodo bileşikler tarafından inhibisyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak azalmış intratiroidal deiyodinaz aktivitesinin de bir rol oynadığı görülmektedir (15). Wolff-Chaikoff fenomeni yaklaşık 10 gün sürer ve bunu Wolff-Chaikoff etkisinden kaçış takip eder.

Akut iyot yüklemesinden sonraki 24 saat içinde, tiroidal iyot alımının azalmasına ve normal tiroid hormon sentezinin yeniden başlamasına neden olan NIS ekspresyonunda azalma olur (15).

Wolff-Chaikoff etkisinden kaçış denilen bu durum, iyot kaynaklı hipotiroidizmin gelişmesini engeller.



Şekil III. Hipotalamik Hipofiz Tiroid Ekseni

Kemik Fizyolojisi

İskelet, vücuttaki en büyük organlardan biridir ve başta vücudun yapısal gücü ve bütünlüğü olmak üzere birçok fizyolojik etkiye sahiptir. Normal serum kalsiyum ve fosfat seviyesinin korunmasında önemli bir role sahiptir. Kemik, mineralize bir matriks ve yüksek düzeyde metabolik olarak aktif hücresel bileşenden oluşur. Kortikal kemik, iskelet kütlelerinin %80'ini oluşturan ve uzun kemiklerin shaftlarında (diafiz) bulunan yoğun bir kemiktir. Kemiğin yeniden şekillenme döngüsü, mineralize kemiğe gömülü olan ve dendritik süreçlerin dallanmaları aracılığıyla iletişim kuran osteositler tarafından başlatılır ve yönetilir. Kemiğin yeniden şekillenmesi mekanik yükteki değişikliklerden, yapısal hasardan veya sistemik faktörlere maruz kalmadan kaynaklanabilir. Monosit/makrofaj hemopoietik hücreleri, olgun osteoklastlara farklılaşır ve kemiği resorbe eder (31). Ters faz sırasında, osteoblastik progenitörler, emilim bölgesine alınır, osteoidleri farklılaştırır ve sentezler, kusuru onarmak için yeni kemik matrisini mineralize eder. Kemik oluşturan osteoblastlar ve kemiği absorbe eden osteoklastlar arasındaki denge, kemiğin yeniden şekillenmesini düzenler ve iskelet homeostazını korur (32).

Kemik, iskelet mikroçevresindeki mezenkimal hücrelerden köken alan osteoblastlar tarafından oluşturulur; boşluk bağlantılarıyla (gap junctions) bağlanırlar ve kollajen ve non-kollajen proteinler salgırlar (33). Olgun osteoblastlar apoptoz yoluyla ölebilir veya matrikse gömülü olan veya kemik yüzeyinin büyük bir bölümünü kaplayan osteositler haline dönüşebilir. Osteositler, kollajen ve diğer proteinleri sentezleyebilir ve kemik hasarı bölgesinde kemiğin yeniden şekillenmesini başlatmak için aktif moleküller sağlayarak kemik onarımında önemli oynarlar. Hormonal faktörler de dahil olmak üzere moleküllerin çoğu, kemik erimesini başlatmak için osteoblastlar üzerinde hareket eder. Özellikle osteoblastlar, nükleer faktör κ B ligandı için reseptör aktivasyonu (RANKL), koloni uyarıcı faktör 1 (CSF1), sitokinler, prostaglandinler ve kemik rezorpsiyonunu düzenleyen ve osteoklastogenez için çok önemli olan büyüme faktörü gibi diğer faktörleri salgırlar (34). Osteoklast oluşumun en önemli uyarıcısı, Tümör Nekroz Faktörü (TNF) protein süper ailesinin bir üyesi olan RANKL'dir. Osteoklast oluşumunda yer alan faktörler, osteoblastik hücre hatları ile RANKL'ı uyarır. Osteoklastik oluşum, osteoprotegerin (OPG) tarafından inhibe edilir, böylece RANKL'ın TNF reseptör ailesinin bir üyesi olan RANK reseptörü ile etkileşimi önlenir (35).

Kemik rezorpsiyonu ve oluşumu yaşam boyunca meydana gelir. İskelet gücünü korumak ve kemik mikro hasarını onarmak için aktive olan temel çok hücreli birimler tarafından düzenlenen koordineli bir süreçtir (36). Sistemik hormonlardan ve lokal faktörlerden etkilenen kemiğin yeniden şekillenme döngüsü aktivasyon, emilim, geri dönüş ve oluşum aşamaları ile karakterizedir. Bu dönüşüm, süngerimsi kemikte kortikal kemiğe göre daha aktiftir. Genç erişkinlerde bu döngüde, rezorpsiyon boşluğunda oluşan yeni kemik miktarı, osteoklastlar tarafından rezorbe edilen miktara eşittir. Osteoklastların aktivitesi arttığında ve/veya osteoblastların aktivitesi azaldığında, osteoporoz riskinin artmasıyla net bir kemik kaybı olur (37).

T3'ün osteoblastlar ve kondrositler üzerindeki doğrudan etkisi bilinmesine rağmen, T3'ün osteoklastlar üzerindeki etkisi hala belirsizdir (38). Tiroid hormonlarının osteoklastlar üzerinde doğrudan bir etkisi olabilir veya kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkilerine osteoblastlar veya diğer hücre tipleri aracılık edebilir.

Kemik kütlesini ölçmek için en yaygın kullanılan yöntem Dual Enerji X-ray Absorptiometre = Çift enerjili X-ışını absorbsiyometrisi (DEXA) dır. Teknik, minimum radyasyon maruziyeti ile lomber vertebra, proksimal femur, distal radius ve tüm vücutta kemik mineral içeriği ve KMY için doğru değerler sağlar. KMY, kemik mineral içeriği ve taranan kemik alanından (g/cm^2) hesaplanır. Ultrasonografi ise özellikle kalkaneusta, X-ışınlarını kullanmayan ve kırık riskini öngörebilen hızlı bir işlemdir. Her iki tekniğin verileri, T skoru yani, (genç yetişkin değerlerinden standart sapmalar) veya Z skoru yani, (beklenen normal değerlerden standart sapma) cinsinden rapor edilir. DEXA tarayıcıları ayrıca, kırıkların teşhisinde yüksek derecede doğruluk sunan vertebra kırığı değerlendirmesi için de kullanılabilir (39). Diğer yöntemler, muhtemelen DEXA'dan daha doğru olan kantitatif bilgisayarlı tomografiyi içerir.

Hipertiroidizm

Artmış fT_4 ve/veya fT_3 ile TSH'nin baskılanması olarak tanımlanan aşikar tiroid bozuklukları klinik olarak belirgindir ve genellikle erken dönemde tanı konur. Bu nedenlerle, klinik pratikte artık ciddi uzun süreli hipertiroidi ile nadiren karşılaşmaktadır. Hipertiroidizmin başlıca nedenleri Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr ve toksik adenomdur (Tablo I). Toksik multinodüler guatr, düşük iyot alımı olan bölgelerde spontan hipertiroidizmin en sık nedenidir ve hipertiroidizm, ilaçlardan veya radyografik kontrast ajanlardan aşırı iyot alımı ile de tetiklenebilir. Kardiyovasküler sistem üzerindeki zararlı etkisi nedeniyle, semptomların hızlı bir şekilde giderilmesini sağlamak ve uzun vadeli sonuçlardan kaçınmak için hipertiroidizmin tedavi edilmesi gereklidir. Aşikar hipertiroidizm, hızlanmış kemik yeniden şekillenmesi, azalmış kemik yoğunluğu, osteoporoz ve kırık oranında artış ile ilişkilidir (40).

Tablo I: Hipertiroidi nedenleri (41)

Normal veya artmış radyoaktif iyot tutlumu olan hipertiroidi -Otoimmün tiroid hastalığı: graves hastalığı, hashitoksikoz -Otoimmün tiroid dokusu: toksik adenoma, multinodüler guatr -TSH aracılı hipertiroidizm: TSH salgılayan hipofiz adenoma -Human koryonik gonadotropin artışına bağlı hipertiroidizm: hiperemesis gravidarum, trofoblastik hastalıklar
Azalmış radyoaktif iyot tutulumu olan hipertiroidi -Tiroiditler: subakut granulatöz tiroidit (de Quervian's), sessiz tiroidit, amiodaron, radyasyon -Eksojen tiroid hormone kullanımı -Ektopik hipertiroidizm: struma ovarii, metastatik foliküler kanser

Hızlandırılmış yeniden şekillenme döngüsü, sistemik dolaşımda kalsiyum salınımının artmasına neden olur (42). Yüksek kalsiyum düzeyi, paratiroid hormonu salgısını azaltarak idrarda kalsiyum atılımına ve negatif kalsiyum dengesine neden olur. D vitamininin aktif formuna dönüşümü de düşük parathormon tarafından azaltılır. Aktif D vitaminin azalması gastrointestinal kalsiyum emiliminin azalmasına ve fekal kalsiyum kaybına neden olur

Bazı çalışmalar hipertiroid deneklerin KMY'de azalma olduğunu gösterirken, diğer yazarlar tirotoksik hastalar ile ötiroid denekler arasında hiçbir fark bulamamışlardır. Vestergaard tarafından bildirilen 25 çalışmanın meta-analizi, hipertiroidizmi olan tedavi edilmeyen hastalarda KMY'nin azaldığını ve yaşla birlikte önemli ölçüde artan kalça kırığı riskinin arttığını gösterdi (43). Toksik nodüler guatrli geriatric hastalarda da KMY değerlendirilmiştir (44). Hem kadınlar hem de erkekler, kontrole kıyasla önemli ölçüde azalmış bir KMY'ye sahipti. Toplu olarak, tüm veriler hipertiroidizmin ciddiyetinin kemik kütlelerinin derecesini etkilediğini ve osteoporoz olasılığını artırdığını göstermektedir. Ayrıca, hipertiroidili postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmaların çoğu, KMY'de bir azalma olduğunu göstermiştir. Önceden hipertiroidi öyküsü kalça ve vertebra kırığı için bağımsız bir risk faktörüdür (45). Veriler ayrıca hipertiroidizm tedavisinin

kemik metabolizması üzerinde faydalı bir etkiye sahip olduğunu gösteriyor gibi görünüyor, ancak çalışmalar kesin sonuçlar çıkarmak için çok yetersiz.

Subklinik Hipertiroidizm

Referans değer aralığının altında TSH, normal aralıkta (free=serbest) triiodotironin (fT3) ve (free=serbest) tiroksin (fT4) olarak tanımlanır ve tanısı tarama muayenelerinde tesadüfen konur. Eksojen veya endojen faktörlerden kaynaklanabilir: benign tiroid nodüler hastalığı için L-tiroksin (L-T4) ile aşırı TSH baskılayıcı tedavisi, farklılaşmış tiroid kanseri veya hipotiroidili hastalarda aşırı hormon replasmanı en sık görülen nedenlerdir. Subklinik hipertiroidizm kardiyovasküler sistem üzerinde birçok etkiye sahiptir; yüksek kalp hızı, supraventriküler aritmi riski, diyastolik disfonksiyonu, eforla sistolik performansın azalması ve egzersiz toleransının azalmasının eşlik ettiği artmış sol ventrikül kütlesi ile ilişkilidir. Bu anormalliklerin genellikle şiddetli bir kardiyovasküler hastalığın başlangıcından önce geldiği ve dolayısıyla bu hastalarda gözlenen artmış kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye potansiyel olarak katkıda bulunduğu iyi bilinmektedir. Ek olarak, subklinik hipertiroidizmin osteoporoz gelişimini hızlandırabileceği ve bu nedenle özellikle önceden osteoporoza yatkınlığı olan postmenopozal kadınlarda kemikler travmaya karşı belirgin savunmasız hale gelmektedir. Subklinik hipertiroidizm ve bununla ilişkili klinik belirti ve bulgular geri dönüşlüdür ve zamanında tedavi ile önlenabilir (46).

Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, tiroid hormonunun tiroid bezinden yetersiz salgılanması olarak tanımlanan ve laboratuvar testleri ile kolay tanı konulabilen bir hastalıktır. Hastaların kliniği asemptomatik hastalıktan miksödem komasına kadar değişken düzeyde olabilmektedir.

Hipotiroidizm, tiroid bezinin kendisi yeterli miktarda tiroid hormonu üretemediğinde primer hipotiroidizm olarak adlandırılır iken daha az yaygın olarak görülen sekonder veya merkezi hipotiroidizmde ise tiroid bezinin kendisi normal olmasına rağmen hipofiz bezi veya hipotalamus ile ilgili patoloji yer almaktadır (3).

Primer hipotiroidizmin en yaygın etiyolojisi, dünya çapında iyot eksikliği olan coğrafi bölgelerde iyot eksikliğidir. Otoimmün tiroid hastalıkları, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve iyotun yeterli olduğu bölgelerde hipotiroidizmin önde gelen nedenleridir. Hashimoto tiroiditi Amerika Birleşik

Devletleri'nde en yaygın etiyolojidir ve lenfoma ile güçlü bir ilişkisi vardır. Etiyoloji, yerel olarak iyot takviyesinden ve yeni iyot eksikliği olan alanların ortaya çıkmasından etkilenebilir.

Hastalarda belirti ve semptomlar hafif ve nonspesifik olabileceğinden ve farklı hastalarda farklı semptomlar olabileceğinden, hipotiroidi kliniği değişkenlik göstermektedir. Soğuk intoleransı, şişkinlik, terlemede azalma ve cilt değişiklikleri gibi tipik özellikler her zaman mevcut olmayabileceği gibi kuru cilt, ses değişiklikleri, saç dökülmesi, kabızlık, yorgunluk, kas krampları, uyku bozuklukları, adet döngüsü anormallikleri ve kilo alımı da izlenebilmektedir. Ayrıca hiponatremi, hiperkolesterolemi, konjestif kalp yetmezliği ve uzamış QT aralığı gibi daha ciddi klinikler ile hastalar kliniğe başvurabilirler (4,5).

Aşık hipotiroidizm, referans değer aralığının alt sınırının altında T3 ve T4 ile birlikte artmış TSH olarak tanımlanır. Hem osteoklastik kemik rezorpsiyonunu hem de osteoblastik aktiviteyi azaltarak kemik döngüsünün bozulmasına neden olur. Aşık hipotiroidizmin nedenleri Tablo 2'te gösterilmiştir. Kemik metabolizmasındaki bu değişiklikler kemik mineralizasyonunda bir artışa neden olacaktır. Hipotiroidizmde KMY ve kırık riskine ilişkin veriler yetersiz ve sonuçsuzdur. Şu anda yetişkinlerde KMY ile hipotiroidizm arasında herhangi bir ilişki olduğunu gösteren net bir veri bulunmamaktadır (47).

Tablo II. Hipotiroidi nedenleri (48)

1-Primer hipotiroidizm -Kronik otoimmün tiroidit -Iyatrojenik tiroidektomi, radyokontrast ya da radyoterapi) -Iyot eksikliği -İlaçlar: lityum, tionamidler, amiodaron, interferon alfa, interlökin-2, tirozin kinaz inhibitörleri Infiltratif hastalıklar: fibröz tiroidit, hemokromatozis, sarkoidoz, amiloidoz -Geçici hipotiroidi -Sessiz hipotiroidi: lenfositik subakut granulomatöz tiroidit, postpartum tiroidit, subakut tiroidektomi, graves hastalığında radyoiodot tedavi sonrası, ötiroid hastalarda baskılayıcı tiroid hormon kesilmesi sonrası
2-Santral hipotiroidi -TSH eksikliği, TRH eksikliği
3-Tiroid hormon direnci

Subklinik Hipotiroidizm

Normal seviyelerde fT4 ile yüksek TSH seviyesi olarak tanımlanan subklinik hipotiroidizm, yetişkin popülasyonun %10'unu etkiler. Subklinik hipotiroidizme en sık nedeni otoimmün (Hashimoto) tiroidittir. Bununla birlikte, serum TSH seviyeleri, tiroid hastalığı olmayan kişiler yaşlandıkça yükselir; Serum TSH konsantrasyonları, yaşlı hastalarda 4 ila 5 mU/L'lik geleneksel referrals aralığının üst sınırını geçebilir. Yüksek tiroid peroksidaz antikorlarına sahip hastalarda, subklinikten aşikar hipotiroidizme ilerleme riski daha yüksektir. Subklinik hipotiroidizm, artmış kalp yetmezliği riski, koroner arter hastalığı ve koroner kalp hastalığıyla ilişkili olabilir. Ek olarak, subklinik hipotiroidizmi olan orta yaşlı hastalarda kognitif bozukluklar, yorgunluk ve ruh hali değişikliği gibi spesifik olmayan semptomlar gelişebilir. Bununla birlikte, levotiroksin

tedavisi alan özellikle yaşı hastalarda iyatrojenik tirotoksikoz ile ilişkili olabilir ve 65 yaş ve üzeri kişilerde faydalı olduğuna dair bir kanıt yoktur (49).

Osteoporoz

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi, kemik dokusunun bozulması ve kemik mikromimarisinin bozulması ile karakterize bir hastalıktır. Kemik gücünde azalmaya ve kırık riskinde artışa neden olabilir (6).

Osteoporoz, insanlarda en sık görülen kemik hastalığıdır ve önemli bir halk sağlığı sorunudur. beyaz ırkta, kadınlarda ve yaşlılarda daha fazla görülmektedir. Hipertansiyon inme için nasıl bir risk faktörü ise osteoporoz da kırık için bir risk faktörüdür. Osteoporoz, her iki cinsiyette ve tüm ırklarda çok sayıda insanı etkiler ve nüfus yaşlandıkça prevalansı da artmaktadır (7).

Dünya çapında osteoporotik kalça kırığı olan hasta sayısının 200 milyondan fazla olduğu tahmin edilmektedir (50). Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınların %30'unun osteoporotik olduğu ve menopoza sonrası kadınların % 40'ı ve erkeklerin %30'unun hayatlarının geri kalanında osteoporotik bir kırık yaşayacağı tahmin edilmektedir (51).

Kemik dokusu rezorpsiyon yoluyla sürekli olarak azalır ve yeniden oluşum yoluyla inşa edilir. Rezorpsiyon hızı oluşum hızından fazla ise kemik kaybı oluşur. Kemik kütlesi doğumdan yetişkinliğe kadar şekillenir. Kemik kütlesi ergenlikte zirveye ulaşır (doruk kemik kütlesi olarak adlandırılır), ardından kemik kütlesi kaybı başlar. Doruk kemik kütlesi, büyük ölçüde genetik faktörler, büyüme sırasındaki sağlık, beslenme, endokrin durumu, fiziksel aktivite ve cinsiyet ile belirlenir. Eski kemiğin yeni kemikle değiştirilmesini içeren kemiğin yeniden şekillenmesi, mikrokırıkları onarmak ve makrokırıklara dönüşmelerini önlemek amacıyla kullanılır, böylece sağlıklı bir iskeletin korunmasına yardımcı olur. Menopoz ve ilerleyen yaş, rezorpsiyon ve oluşum oranları arasında bir dengesizliğe neden olur rezorpsiyon, yeniden oluşumdan daha yüksek olur), dolayısıyla kırılma riskini artırır. Oluşumdan daha fazla rezorpsiyonu artıran bazı faktörler de kemik kaybını tetikleyerek mikromimariyi bozar. Özgün trabeküler kemik plakaları kaybolur ve geriye kütlesi önemli ölçüde azalmış, mimari olarak zayıflamış bir yapı kalır (8).

Osteoporozla ilişkili kırık riskinin artmasıyla ilişkili bazı faktörler vardır. Yaşlanma ve seks steroid eksikliği ile ilgili temel faktörlerin yanı sıra glukokortikoidlerin kullanımı (kemik

oluşumunun azalmasına ve kemik kaybına neden olur), düşük kemik kalitesi ve mikromimari bütünlüğün bozulması gibi spesifik risk faktörlerini içerir. Kırıklar, genellikle düşme veya belirli günlük işler nedeniyle zayıflamış kemiğe aşırı yüklendiğinde ortaya çıkabilir (52).

Osteoporoz sınıflandırılması

Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen faktörler dikkate alınarak primer ve sekonder olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir. Primer osteoporoz da osteoporoz tip I ve tip II olmak üzere iki alt gruba ayrılarak değerlendirilebilir.

Osteoporoz Tip I

Esas olarak trabeküler kemiği etkileyen östrojen eksikliğinden kaynaklanan postmenopozal osteoporoz olarak da bilinir; 4/5,7 erkek/kadın oranından da anlaşılacağı gibi, kadınlar osteoporozda erkeklerden daha duyarlıdır.

Osteoporoz Tip II

Senil osteoporoz olarak da adlandırılır ve kortikal ve trabeküler kemiklerin yaşlanması nedeniyle kaybedilen kemik kütlesi ile ilgilidir (7).

Tablo III: Osteoporoz Risk Faktörleri (7)

Yaşam Tarzı Değişiklikleri	Genetik Hastalıklar	Endokrin Bozukluklar
----------------------------	---------------------	----------------------

Vitamin D eksikliği Yüksek tuzlu diyet Sigara, tütün kullanma, maruziyet) Alkol İmmobilizasyon Aşırı düşük vücut ağırlığı Sık düşme Düşük kalsiyum alımı Vitamin A yüksekliği Kilo kaybı	Kistik Fibrosis Glikojen depo hastalıkları Osteogenezis İmperfecta Hemokromatozis Marfan Sendromu Ehler Danlos Gaucher Hastalığı Homosistinüri Hipofosfatazya Porfiriya Ailede kalça kırığı öyküsü	Santral obezite Cushing sendromu Diyabetes mellitus tip 1-2) Hiperparatiroidizm Tirotoksikoz Hipogonadal durumlar Androjen duyarlılığı Erken menapoz Hiperprolaktinemi Panhipopituitarizm Anoreksiya nervroza Turner ve klinefelter sendromu
Gastrointestinal Bozukluklar	Hematolojik Bozukluklar	Nörolojik ve Kas-İskelet Sistem Bozuklukları
Çölyak hastalığı Gastrik bypass Gastrointestinal cerrahi Malabsorbsiyon İnflamatuvar barsak hastalığı Pankreatik hastalıklar Primer bilayer siroz	Hemofiliya Lösemi ve lenfomalar Orak hücreli anemi Multiple myelom Monoklonal gamopatiler Sistemik mastositoz talasemi	Epilepsi Multiple skleroz Musküler distrofi Parkinson hastalığı Spinal kord yaralanması İnme Paroksizmal miyopati
Romatolojik Ve Otoimmün Hastalıklar	İlaçlar	Diğer Nedenler
Ankilozan Spondilit Sistemik Lupus Eritematozis Romatoid Artrit	Tiroid replasman tedavisi Glukokortikoidler Antikoagülanlar Lityum Kemoterapi Gonadotropin salgılayan hormonlar Antikonvülzanlar Fosfat bağlayıcı antasitler SSRİ	AIDS, HIV Amiloidoz KOAH Konjestif kalp yetmezliği Kronik metabolik asidoz Depresyon Son dönem böbrek yetmezliği Hiperkalsiüri Sarkoidoz, skolyoz

Tablo IV: Premenapoz kadınlarda osteoporoz taraması için önerilen hasta grubu (53)

Hipogonadizm ya da erken menapoz

Frajilite kırığı

En az 3 ay ≥ 5 mg/gün prednison ya da eşdeğeri steroid kullanımı

Sigara, tütün kullanımı

Alkol alımı

Düşük vücut kitle indeksi (<20 kg/m²) ya da ciddi kilo kaybı

Romatoid artrit

Menapoz ile ilişkili hastalık öyküsü

Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanımı

Direk grafide kırık varlığı

Sekonder osteoporoz varlığı

GEREÇ ve YÖNTEM

Amaç: Bu çalışmada hipotiroidi nedeniyle levotiroksin tedavisi alan premenapozal kadınların Dual Enerji X-ray Absorptiometre (DEXA) kullanılarak femur boynu ve lomber vertebraların Z skorları ve kemik mineral yoğunluklarının analizi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Kafkas Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları kliniğine başvuran, iki yıl ve daha fazla sürede levotiroksin kullanan premenapozal 67 kadın hasta ile yapıldı. Çalışma kapsamına en az 25 µg levotiroksin kullananmakta olan hastalar alındı. Ortalama levotiroksin dozları ve kullanım süreleri belirlenerek kaydedildi. Hastaların biyodemografik özelliklerine ilaveten biyokimyasal parametreleri, tiroid peroksidaz antikorları, tiroglobulin antikorları, parathormon ve vitamin D gibi hormonlarının düzeyleri belirlendi. Levotiroksin dozları < 100 µg, ≥100 µg olarak iki gruba, kullanım süreleri ise 2-4 yıl, 5-9 yıl, ≥10 yıl olarak üç gruba bölündü. Lomber vertebra 1-4 ve femur boynu Z skorları ile kemik mineral yoğunlukları (KMY) DEXA kullanılarak belirlendi. Minimum radyasyon maruziyeti etkisi nedeni ile lomber vertebra, proksimal femur, tüm vücutta kemik mineral içeriği ve KMY (g/cm²) ölçümlerini belirlemek için DEXA kullanıldı. Her hastanın lomber vertebra ve femur boynu (FB) ölçüldü. Lomber vertebra KMY değerleri, L1–L4 için ölçülen dört değer ortalaması olarak hesaplandı (7). İstatistiksel anlamlılık düzeyi için p değeri <0.05 alınarak SPSS 20.0 paket program ile analiz edildi (Güven aralığı: %95).

Sabah en az 8 saatlik açlıktan sonra kan örnekleri alındı. Serum fT3, fT4 ve TSH seviyeleri, Cobas c601 otoanalizör cihazında (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) otomatik electrochemiluminescent immünolojik testle ölçüldü. TSH düzeyleri merkez laboratuvarın belirlediği alt-üst sınır aralıklarına göre: TSH: 0,38-4,50 optimal, >4,50 mIU/L ise yüksek olarak belirlendi. Hastaların levotiroksin dışında ilaç alıp almadıkları ve ek hastalıklarının olup olmadıkları sorgulanarak kaydedildi. VKİ ölçümleri ise vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplanarak (kg/m²) kaydedildi.

Sunulan çalışma premenapozal kadınlardan oluşması nedeni ile osteoporoz tanısı için Z skoru kullanıldı. Z skoru, hastaların KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olarak tanımlandı (7). Z skoru, -2 SD ve altında olanlar kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi, -2'nin üzerinde ise kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesi olarak belirlendi. KMY ölçümleri g/cm² olarak alındı.

Etik Onay: Çalışmamız 13/02/2020 tarihli Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayından sonra yapılmış olup (Etik Kurul No: 80576354-050-99/97) 01.05.2021-2022 tarihleri

arasında Kafkas Üniversitesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran, iki yıl ve daha fazla sürede levotiroksin kullanan hastalar araştırmaya katılmaları için yazılı onam alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri:

- Hipogonadizm ya da erken menopoz tanısı alan hastalar
- Cushing hastalığı, hiperparatiroidi ve hipertiroidisi olan hastalar
- Frajilite kırığı olan hastalar
- Levotiroksin tedavisini düzensiz ve usulüne uygun kullanmayanlar
- İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalar
- En az 3 ay ≥ 5 mg/gün prednison ya da eşdeğeri steroid kullanımı olan hastalar
- Sigara ve artmış alkol tüketimi olan hastalar
- Antiepileptik ve kemoterapi tedavisi alanlar
- Düşük VKİ ya da ciddi kilo kaybı olan hastalar
- Romatoid artrit tanısı olan hastalar
- Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü olan hastalar
- Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü olan hastalar
- Direk grafilerde kırık varlığı olan hastalar
- Sekonder osteoporoz nedenlerinin varlığı olan hastalar ve tiroid malignitesi olan hastalar, şeklinde idi (7).

İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analiz için SPSS 20.0 programı kullanılmış olup değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grupta ölçüm ile belirlenen değişkenlerin normal dağılım koşuluna uygunluğu sağlandığında Student t testi, normal dağılım koşulunu sağlamadığında Mann Whitney U testi yapılmıştır. Bağımsız üç grupta ise değişkenlerin normal dağılım koşuluna uygunluğu sağlandığında One-way Anova testi, normal dağılım koşulunu sağlamadığında Kruskal – Wallis testi, anlamlı sonuç elde edildiğinde hangi iki gruptan kaynaklandığını belirlemek için ise post-hoc (Tukey's ya da Tamhane's 2) testi yapılmıştır. Ayrıca değişkenler arasında homojenite analizine göre spearman ve pearson korelasyon analizi, sayımla belirlenen verilerin analizinde ise ki-kare testi, iki ortalama değer karşılaştırılmasında simple t testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

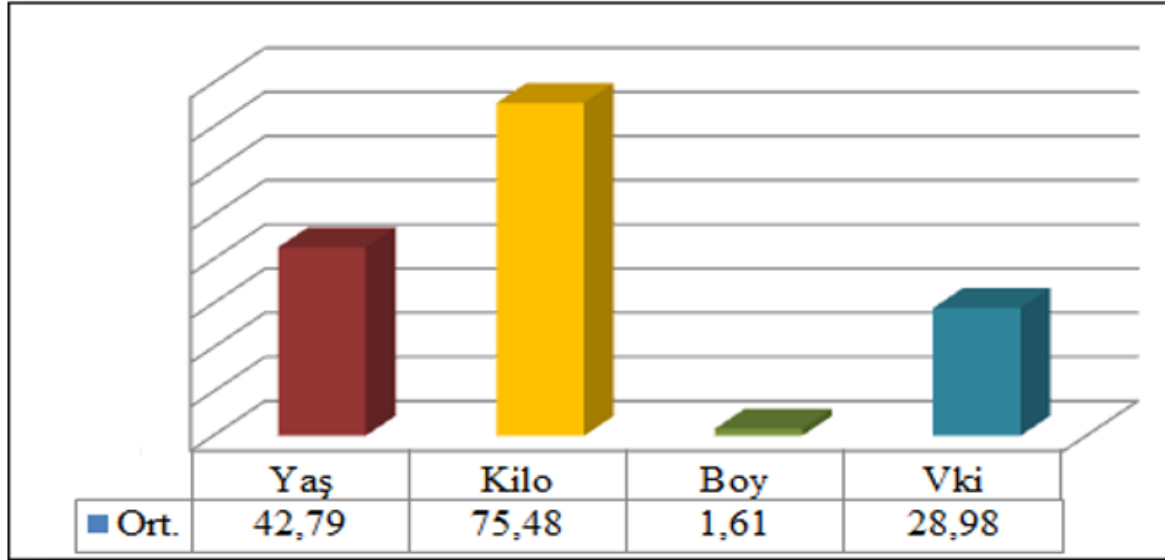
BULGULAR

Çalışmamıza 67 hasta alınmış olup bu hastaların yaş ortalaması $42,79 \pm 6,27$ yıl, VKİ ortalaması $28,98 \pm 4,16$ idi (Tablo 1, Grafik 1).

Tablo 1: Hastaların bazı demografik özelliklerinin tanımlayıcı istatistiği

Parametreler	n	Ort.	SS
Yaş (Yıl)	67	42,79	6,27
Vücut ağırlığı (kg)	66	75,48	11,04
Boy (m)	66	1,61	0,05
VKİ (kg/m^2)	66	28,98	4,16

n= hasta sayısı, ort= ortalama, SS= standart sapma, VKİ= vücut kitle indeksi



Grafik 1: Hastaların bazı biyodemografik özelliklerine ait dağılım ortalamaları

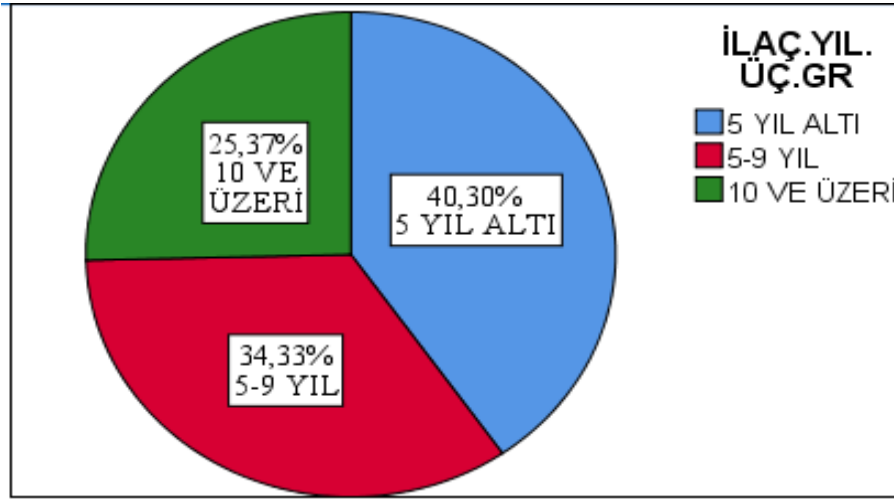
Tablo 2 incelendiğinde hastaların TSH gruplarına göre biyodemografik, biyokimyasal, hormonal antikor düzeyleri ve kemik mineral yoğunluklarının Student t testi ile ikili karşılaştırılması yapılmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 2: TSH gruplarına göre biyodemografik, biyokimyasal, hormonal, antikor düzeyleri ve kemik mineral yoğunluklarının Student t testi ile ikili karşılaştırılması

Parametreler	TSH Düzeyleri (mIU/L)		p
	0,35-4,50	>4,50	
	(n:47)	(n: 19)	
	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş (Yıl)	43,47±6,63	40,84±5,01	0,126
VKI (kg/m ²)	28,59±3,89	29,97±4,84	0,231
Anti-TPO (IU/ml)	183,45±209,48	162,41±198,71	0,720
Anti-TG (IU/mL)	264,96±810,05	127,41±259,80	0,473
FB Z skor	0,04±1,00	0,26±1,33	0,478
L1-4 Z skor	-0,31±0,95	-0,55±1,39	0,416
FB KMY (gr.cm ²)	0,99±0,11	1,05±0,16	0,115
L1-4 KMY (gr.cm ²)	1,13±0,13	1,19±0,18	0,162
Albumin (g/dL)	4,49±0,32	4,53±0,35	0,663
CRP (mg/L)	0,42±0,63	0,71±0,85	0,138
Hemoglobin (g/dL)	13,64±1,34	13,36±1,39	0,445
Kalsiyum (mg/dL)	9,51±0,42	9,37±,57	0,238
Fosfor (mg/dL)	3,50±0,62	3,43±0,45	0,694
ALP (U/L)	75,57±21,84	76,21±26,68	0,920
iPTH (ng/L)	44,45±20,68	44,60±24,58	0,980
Ürik asit (mg/dL)	4,78±2,31	4,12±1,14	0,241
LDL (mg/dL)	111,56±28,09	105,21±28,26	0,427
	Sıra Ortalaması ^a		
Trigliserid (mg/dL)	28,96	35,50	0,183
Vitamin D (ng/dL)	32,06	28,47	0,472

Ort= Ortalama, SS=Standard Sapma, VKI=Vücut Kitle İndeksi, Anti-TPO=, Anti-TG=, FB= Femur Boynu, KMY= Kemik Mineral Yoğunluğu, CRP= C reaktif protein, ALP=alkalen fosfataz, iPTH= intact parathormon, ^a=Mann Whitney U analizi ile, LDL= Low density lipoprotein.

Çalışmamıza alınan hastalar levotiroksin kullanım süresine göre üç guruba ayrılmış olup guruplar 2-4 yıl, 5-9 yıl ve ≥ 10 yıl şeklinde idi (Grafik 2).



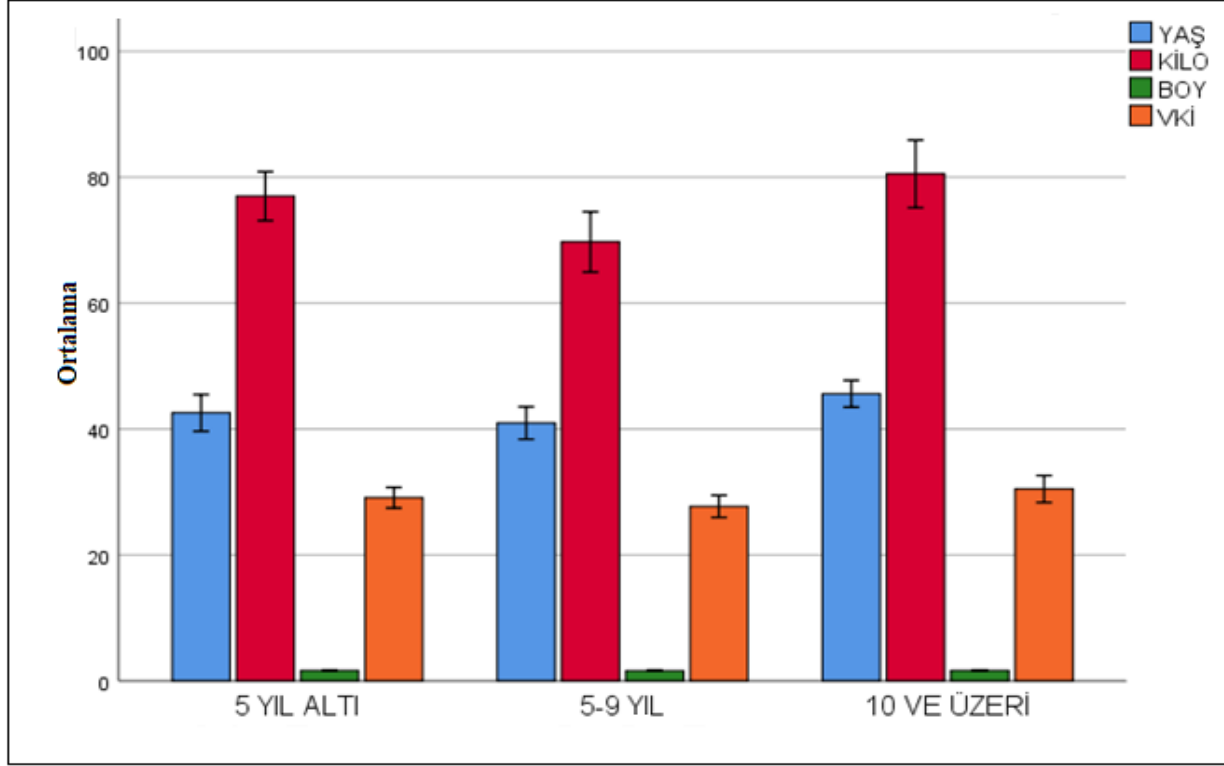
Grafik 2: Levotiroksin kullanım sürelerinin yüzdelik dağılımı

Guruplar arasında yaş, vücut ağırlığı, boy ve VKİ parametrelerinin istatistiksel analizinde yaş değerleri homojen dağılmadığı için Kruskal Wallis, diğeri için ise One Way Anova testi uygulandı. Kilo ve boy değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$, Tablo 3, Grafik 3).

Tablo 3: Levotiroksin kullanım sürelerine göre yaş, kilo, boy ve VKİ parametrelerinin istatistiksel analizi

Parametreler	Levotiroksin Kullanım Süresi			p
	2-4 yıl (n:27)	5-9 yıl (n:23)	≥ 10 yıl (n:17)	
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Yaş ^a	42,56 $\pm$ 7,35	41,00 $\pm$ 5,68	45,59 $\pm$ 4,13	0,076
Vücut ağırlığı ^b	77,00 $\pm$ 9,82	69,73 $\pm$ 10,79	80,53 $\pm$ 10,44	0,005
Boy ^b	1,62 $\pm$ 0,04	1,58 $\pm$ 0,06	1,62 $\pm$ 0,03	0,010
VKİ ^b	29,08 $\pm$ 4,14	27,70 $\pm$ 3,97	30,46 $\pm$ 4,16	0,120

Or= Ortalama, SS: Standart Sapma, n= Hasta Sayısı, VKİ= Vücut Kitle İndeksi ^a=Kruskal Wallis analizi, ^b= One Way ANOVA analizi yapıldı.



Grafik 3: Levotiroksin kullanım süresine göre gruplarda yaş, vücut ağırlığı, boy ve VKİ parametrelerinin ortalama grafiği

Levotiroksin kullanım süresine göre bölünen üç grupta biyokimyasal tetkikler (Glukoz, üre, kreatinin, ALT, AST, alkalen fosfataz, trigliserid, HDL, LDL, albumin, CRP, kalsiyum, magnezyum, fosfor, sodium, potasyum) analiz edildiğinde trigliserid, CRP ve kalsiyum değerleri normal dağılıma uymadığından Kruskal Wallis testi, diğerleri için ise One Way ANOVA testi uygulandı. Buna göre gruplar arasında biyokimyasal tetkikler açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$, Tablo 4-5).

Tablo 4: Levotiroksin kullanım süresine göre biyokimyasal parametrelerin varyans analizi sonuçları

Parametreler	Levotiroksin Kullanım Süresi			p
	2-4 yıl (n:27)	5-9 yıl (n:23)	≥ 10 yıl (n:17)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
Glukoz (mg/dL)	96,44 ± 11,09	98,04 ± 15,17	99,59 ± 9,25	0,706
Üre (mg/dL)	25,67 ± 6,91	28,26 ± 6,84	29,71 ± 11,22	0,256
Kreatinin (mg/dL)	0,68 ± 0,09	0,73 ± 0,12	0,71 ± 0,11	0,286
AST (U/L)	17,19 ± 4,27	19,22 ± 5,14	16,35 ± 6,18	0,183
ALT (U/L)	16,67 ± 7,92	16,09 ± 7,47	15,53 ± 8,07	0,893
Alkalen fosfataz (U/L)	80,96 ± 24,87	69,00 ± 18,92	79,35 ± 26,89	0,189
HDL (mg/dL)	52,04 ± 8,63	54,09 ± 12,11	49,27 ± 11,57	0,407
LDL (mg/dL)	115,14 ± 30,12	101,65 ± 26,20	108,76 ± 28,75	0,276
Albumin (g/dL)	4,54 ± 0,30	4,51 ± 0,34	4,42 ± 0,34	0,477
Magnezyum (mg/dL)	2,07 ± 0,15	2,02 ± 0,16	2,12 ± 0,15	0,199
Fosfor (mg/dL)	3,49 ± 0,50	3,56 ± 0,62	3,34 ± 0,63	0,510

Ort= Ortalama, SS= Standart Sapma, n= Hasta Sayısı, AST= Aspartat Transaminaz, ALT= Alanin transaminaz, HDL= High Density Lipoprotein, LDL= Low Density Lipoprotein.

Tablo 5: Levotiroksin kullanım süresine göre trigliserid, CRP, kalsiyum düzeylerinin Kruskal Wallis testi analizi sonuçları

Parametreler	Levotiroksin Kullanım Süresi			p
	2-4 yıl (n:27)	5-9 yıl (n:23)	≥ 10 yıl (n:17)	
	Sıra ort.	Sıra ort.	Sıra ort.	
Trigliserid	29,98	29,57	37,36	0,384
CRP	28,07	38,17	35,94	0,151
Kalsiyum	37,89	28,80	34,85	0,251

Ort= Ortalama, n= Hasta Sayısı, CRP= C reaktif protein.

Yine benzer olarak levotiroksin kullanım sürelerine göre gruplar arasında tam kan sayımı parametreleri (WBC, hemoglobin, nötrofil, lenfosit, eozinofil, platelet sayısı) normal dağılıma uydukları için One Way ANOVA testi ile değerlendirildi. Buna göre gruplar arasında sadece WBC değerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$, Tablo 6).

Tablo 6: Levotiroksin kullanım süresine göre tam kan sayımı parametrelerinin varyans analizi sonuçları

Parametreler	Levotiroksin Kullanım süresi			p
	2-4 yıl (n:27)	5-9 yıl (n:23)	≥ 10 yıl (n:17)	
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
WBC	5,80 $\pm$ 1,17	6,53 $\pm$ 1,67	6,93 $\pm$ 1,51	0,037
HGB	13,55 $\pm$ 1,41	13,58 $\pm$ 1,28	13,51 $\pm$ 1,40	0,988
MCV	86,15 $\pm$ 6,59	85,13 $\pm$ 5,92	85,94 $\pm$ 6,44	0,843
NEU	3,12 $\pm$ 0,76	5,81 $\pm$ 9,02	4,19 $\pm$ 1,42	0,216
LYM	2,08 $\pm$ 0,49	3,38 $\pm$ 6,62	3,55 $\pm$ 5,98	0,533
PLT	266,93 $\pm$ 73,51	283,78 $\pm$ 65,20	286,88 $\pm$ 57,82	0,550

Ort= Ortalama, SS= Standart Sapma, n= Hasta Sayısı, WBC= White blood cell, HGB= Hemoglobin, MCV= Mean corpuskuler volüm, NEU= nötrofil sayısı, LYM= lenfosit sayısı, PLT= Platelet sayısı

Folik asit, ferritin, 25-OH vitamin D, vitamin B12 düzeyleri istatistiksel olarak incelendiğinde herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$, Tablo 7).

Tablo 7: Levotiroksin kullanım sürelerine göre Folik asit, ferritin, 25-OH vitamin D, vitamin B12 düzeylerinin varyans analizi

Parametreler	Levotiroksin Kullanım süresi			p
	2-4 yıl (n:27)	5-9 yıl (n:23)	≥ 10 yıl (n:17)	
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Folik Asit ^a ($\mu\text{g/L}$)	6,46 $\pm$ 3,25	8,06 $\pm$ 2,95	7,97 $\pm$ 2,29	0,125
Ferritin ^a ($\mu\text{g/L}$)	40,64 $\pm$ 40,01	32,33 $\pm$ 33,47	51,921 $\pm$ 47,63	0,327
25-OH Vitamin D ^a (ng/mL)	17,51 $\pm$ 6,64	15,62 $\pm$ 4,98	17,086 $\pm$ 6,7731	0,565
	Sıra Ort.	Sıra Ort.	Sıra Ort.	
Vitamin B12 ^b (ng/L)	30,56	30,09	41,16	0,132

Ort=Ortalama, SS=Standart Sapma, n=Hasta Sayısı, ^a=One Way ANOVA analizi, ^b=Kruskal Wallis analizi yapıldı.

Benzer olarak levotiroksin kullanım süreleri ile tiroid fonksiyon testleri ve antikorları (fT3, fT4, TSH, anti-TG ve anti-TPO) analiz edilmiş olup anti-TPO ve anti-TG düzeyleri normal dağılıma uymadığı için Kruskal Wallis, diğerleri için ise One Way ANOVA testi uygulandı. Buna göre gruplar arasında sadece anti-TPO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Bu anlamlı farklılığın tespiti için Tamhane's T2 testi ile değerlendirildi. Buna göre 2-4 yıl levotiroksin kullanan grup ile 10 yıl ve üzeri levotiroksin kullanan grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu tespit edildi (2-4 yıl: anti-TPO=39,19 IU/ml, ≥ 10 yıl: anti-TPO= 21,50 IU/ml) (Tablo 8-10).

Tablo 8: Levotiroksin kullanım sürelerine göre ani-TPO ve anti- TG düzeylerinin Kruskal Wallis analizi sonuçları

Parametreler	Levotiroksin kullanım süresi			p
	2-4 yıl (n:27)	5-9 yıl (n:23)	≥ 10 yıl (n:17)	
	Sıra Ort.	Sıra Ort.	Sıra Ort.	
Anti-TPO normal aralık: (0-9 IU/ml)	39,19	34,57	21,50	0,010
Anti-TG (0-4 IU/mL)	39,33	31,67	28,68	0,164

Ort= Ortalama, Anti-TPO= tiroid peroksidaz antikor, Anti-TG= tiroglobulin antikor, n= hasta sayısı

Tablo 9: Anti-TPO düzeylerinin post-hoc analizi sonucu (Tamhane's T2 ile).

parametreler	Levotiroksin kullanım süresi		p
Anti-TG	< 5 yıl	5-9 yıl	0,676
		≥ 10 yıl	0,302
	5-9 yıl	< 5 yıl	0,676
		≥ 10 yıl	0,207
	≥ 10 yıl	< 5 yıl	0,302
		5-9 yıl	0,207
Anti-TPO	< 5 yıl	5-9 yıl	0,954
		≥ 10 yıl	0,030
	5-9 yıl	< 5 yıl	0,954
		≥ 10 yıl	0,135
	≥ 10 yıl	< 5 yıl	0,030
		5-9 yıl	0,135

Anti-TPO= tiroid peroksidaz antikor, Anti-TG= tiroglobulin antikor,

Tablo 10: Levotiroksin kullanım süresine fT3, fT4, TSH düzeylerinin varyans analizi sonuçları

Parametreler	Levotiroksin kullanım süresi			p
	2-4 yıl (n:27)	5-9 yıl (n:23)	≥ 10 yıl (n:17)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
fT3 (ng/L)	2,79±0,79	2,90±0,44	2,70±0,49	0,587
fT4 (ng/dL)	1,16±0,26	1,22±0,28	1,17±0,33	0,778
TSH (mIU/L)	4,70±6,33	3,14±2,45	6,42±10,64	0,330

Ort= Ortalama, SS= Standard Sapma, n= hasta sayısı

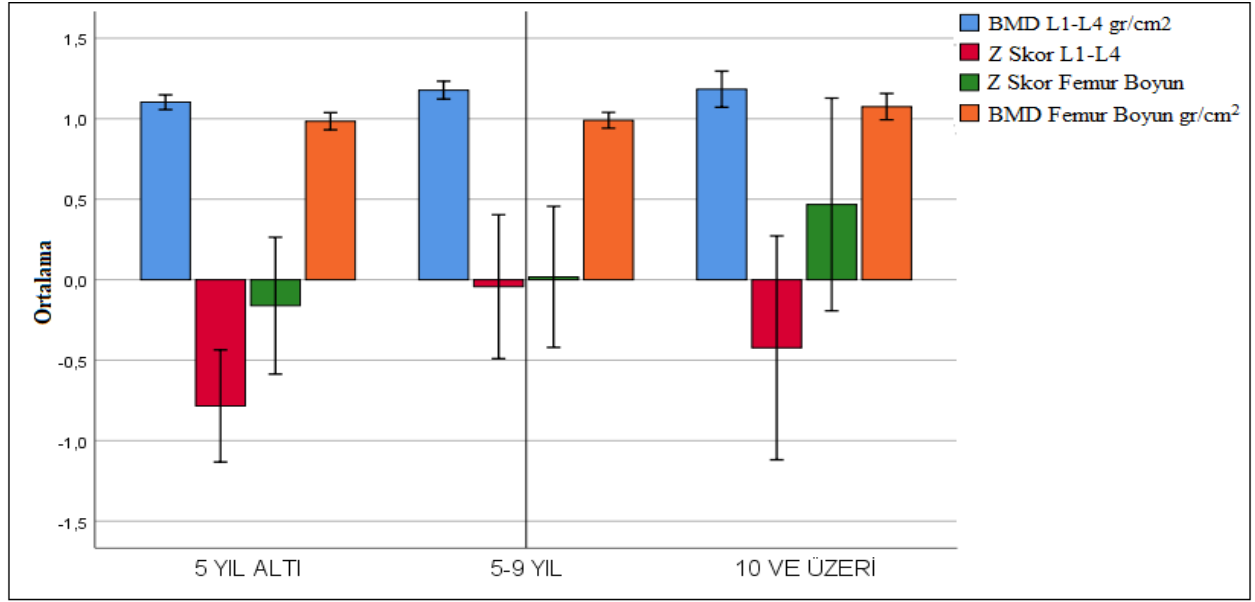
Gurupların, L1-4 KMY değerleri normal dağılıma uymadığı için Kruskal Wallis, FB KMY, FB Z Skor, L1-4 Z Skor için ise One Way ANOVA testi uygulandı. Buna göre guruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$, Tablo 11, Grafik 4)

Tablo 11: Levotiroksin kullanım süresine göre KMY ve Z skorlarının varyans analizi

Parametreler	Levotiroksin Kullanım Süresi			p
	2-4 yıl (n:27)	5-9 yıl (n:23)	≥ 10 yıl (n:17)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
KMY Femur Boyun ^a gr/cm ²	0,98 ± 0,13	0,99 ± 0,11	1,07 ± 0,15	0,071
Z Skor Femur Boyun ^a	-0,10 ± 1,07	0,01 ± 1,01	0,46 ± 1,28	0,246
Z Skor L1-L4 ^a	-0,70 ± 0,93	-0,04 ± 1,03	-0,42 ± 1,35	0,106
	Sıra Ort.	Sıra Ort.	Sıra Ort.	
KMY ^b L1-L4 gr/cm ²	27,02	37,96	37,38	0,086

Ort=Ortalama, SS= Standart Sapma, n=Hasta Sayısı, KMY= kemik mineral yoğunluğu, ^a=One Way ANOVA

yapıldı, ^b=Kruskal Wallis analizi yapıldı.



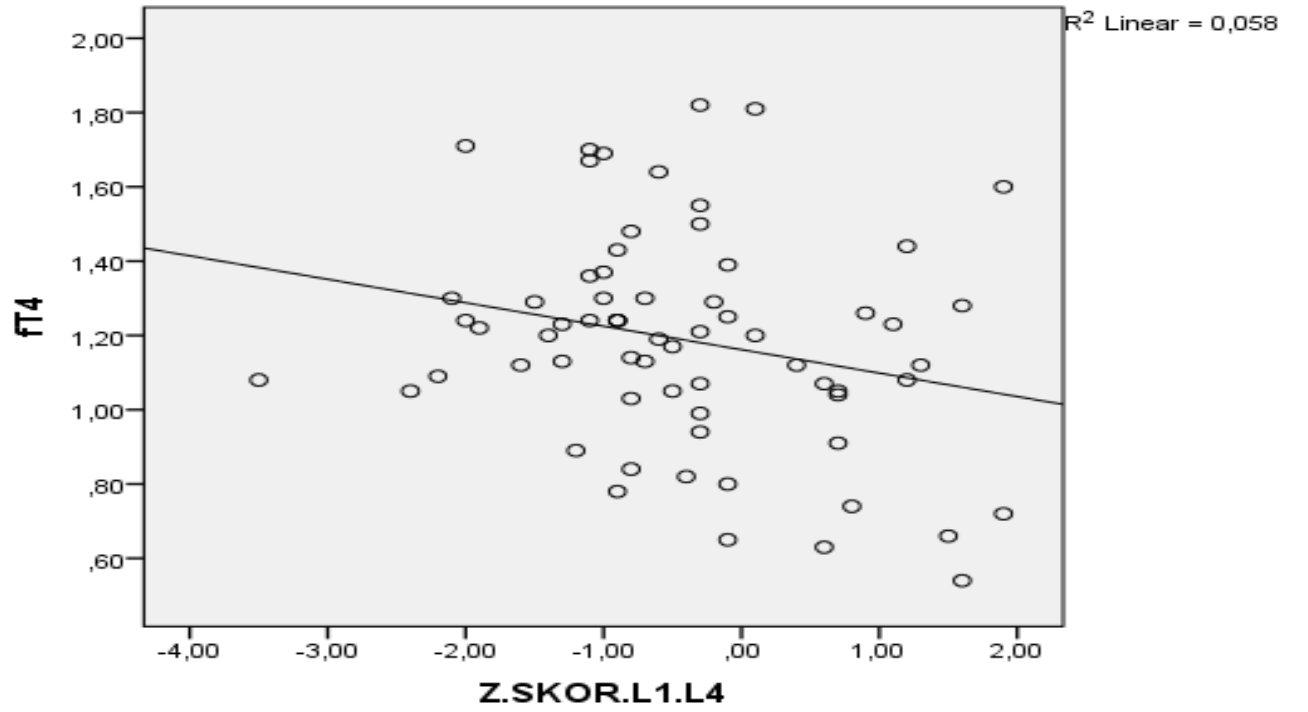
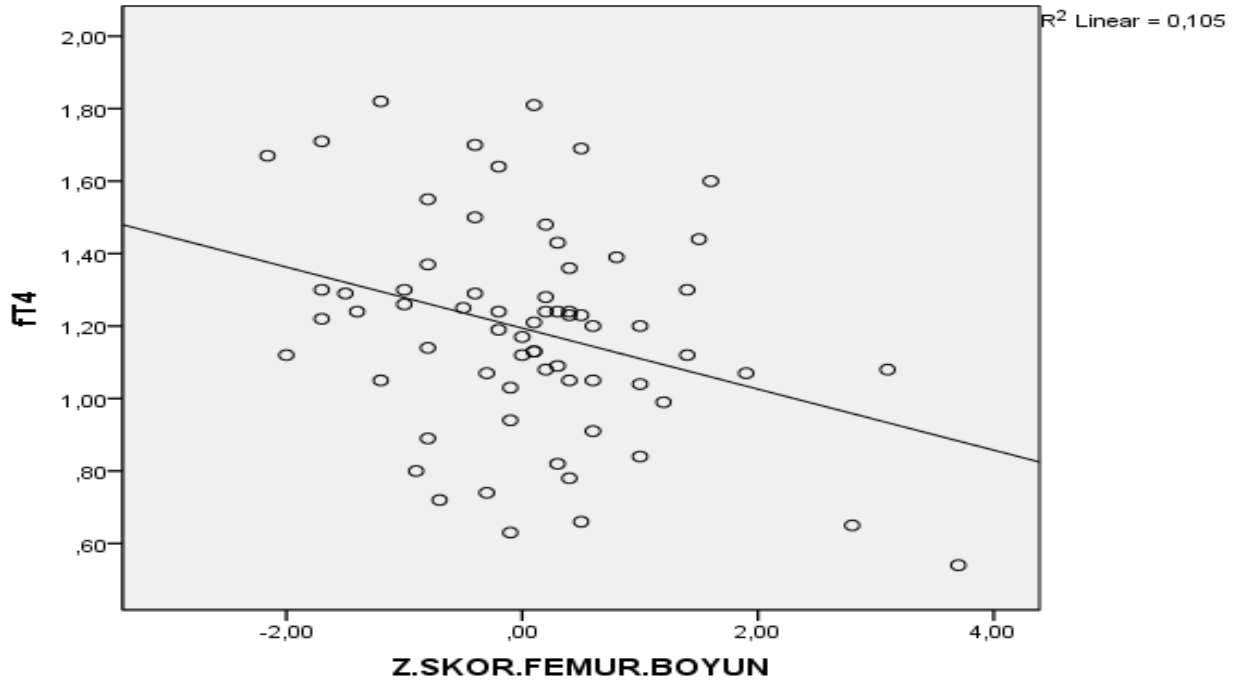
Grafik 4: Levotiroksin kullanım süresine göre oluşturulan gruplarda DEXA parametrelerinin çoklu bar grafiği

Tablo 12 incelendiğinde ft3, ft4, TSH, düzeyleri ile DEXA ölçümleri (FB Z skoru, FB KMY, L1-4 Z skoru ve L1-4 KMY) arasındaki korelasyon analizi görülmektedir. Buna göre ft4 ile L1-4 KMY, FB KMY, L1-4 Z skor, FB Z skor arasında ters yönde, orta düzeyde fakat istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla r: -0,346, -0,357, -0,241, -0,325 ve yine sırasıyla p= 0,004, 0,003, 0,049, 0,007).

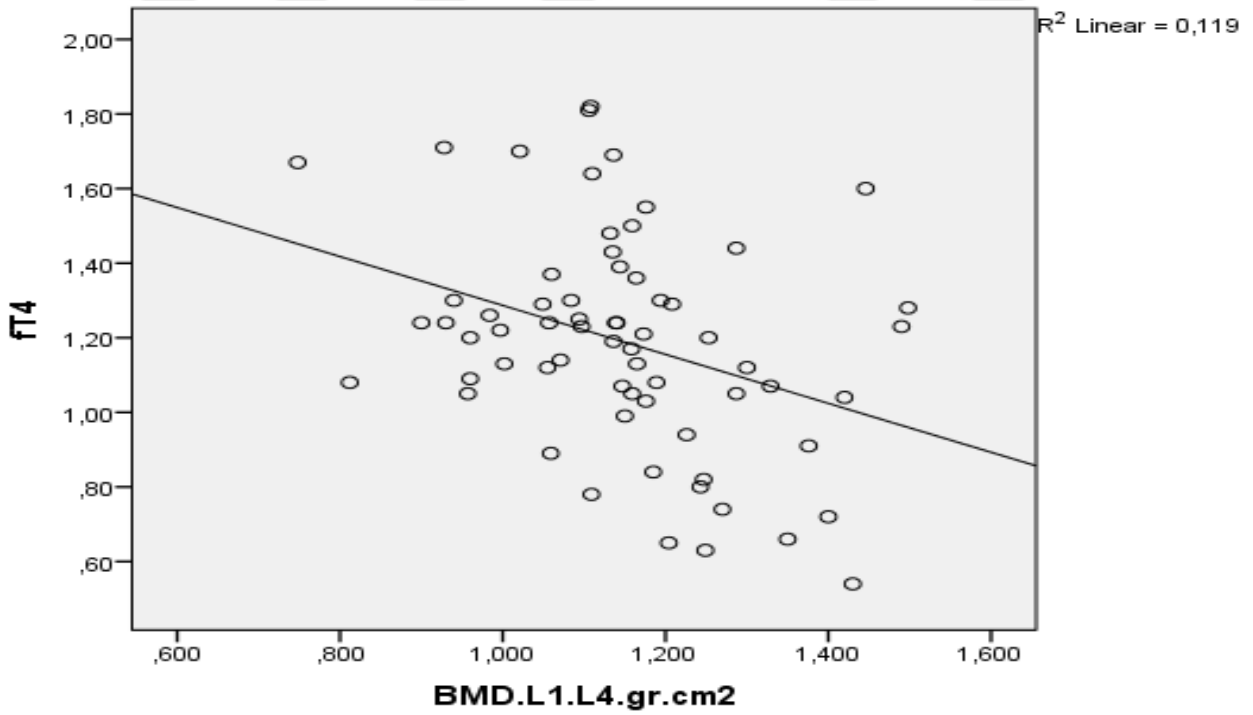
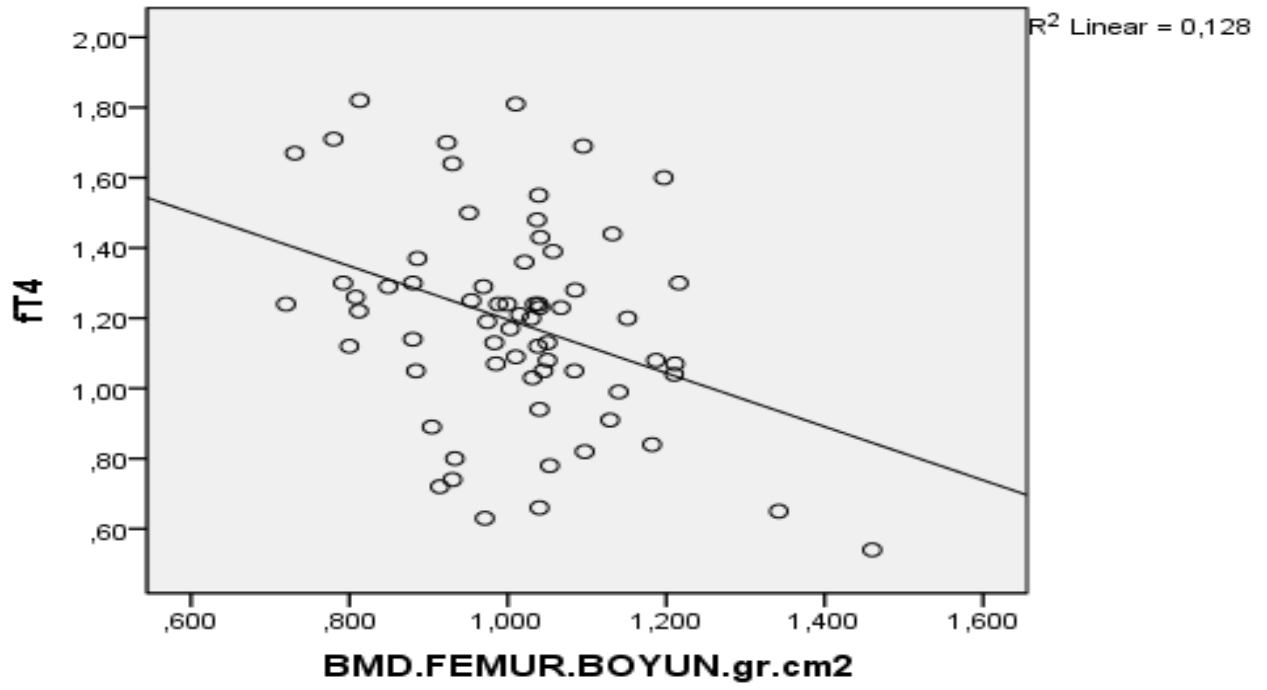
Tablo 12: ft3, TSH, ft4 düzeyleri ile dextra arasındaki korelasyon analizi

Parametreler	ft4 ^a		ft3 ^b		TSH ^b	
	r	p	r	p	r	p
KMY L1-L4 (gr/cm ²)	-0,346	0,004	-0,150	0,228	0,106	0,399
KMY Femur Boyun (gr/cm ²)	-0,357	0,003	-0,107	0,393	0,036	0,776
Z skor L1-L4	-0,241	0,049	0,005	0,965	-0,088	0,478
Z skor Femur Boyun	-0,325	0,007	-0,038	0,761	-0,034	0,787

^a= ft4 person, ^b= ft3 ve TSH spearman yapıldı, KMY= kemik mineral yoğunluğu.



Grafik 5 ve 6: ft4 ile FB Z skoru ve L1-4 Z skoru pearson korelasyon analizi sonucu elde edilen saçılma grafiği



Grafik 7 ve 8: $ft4$ ile FB KMY ve L1-4 KMY pearson korelasyon analizi sonucu elde edilen saçılma grafiği

Tablo 13 incelendiğinde FB Z skoru L1-4 Z skorunun simple t testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (FB Z skoru = -0.40 iken L1-4= 0.08, $p<0.001$).

Tablo 13: FB Z skoru L1-4 Z skorunun -2 cut-off değerine göre simple t testi ile karşılaştırılması.

FB Z skoru (n=67)	L1-4 Z skoru (n=67)	p
Ort ± SS	Ort ± SS	
-0,40±1,10	0,08±1,11	<0,001

Ort=Ortalama, SS= Standart Sapma, n=Hasta Sayısı.

Tablo 14 incelendiğinde TSH düzeyleri normal aralıkta olanların %78,7’de fT4 düzeyleri yüksek iken, TSH düzeyleri yüksek olanlarda bu oran %11,1 idi. Bu durum TSH düzeylerini normal aralıkta tutabilmek için daha yüksek dozlarda levotiroksin ihtiyacını göstermektedir. Böylece daha yüksek dozda levotiroksin kullanımı da tablo 12’de görüldüğü gibi fT4 ile L1-4 KMY, FB KMY, L1-4 Z skor, FB Z skor arasında ters yönde, orta düzeyde fakat istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla r: -0,346, -0,357, -0,241, -0,325 ve yine sırasıyla $p= 0,004, 0,003, 0,049, 0,007$).

Tablo 14: Hastaların TSH düzeyleri ile fT4 düzeylerinin ki-kare analizi sonuçları.

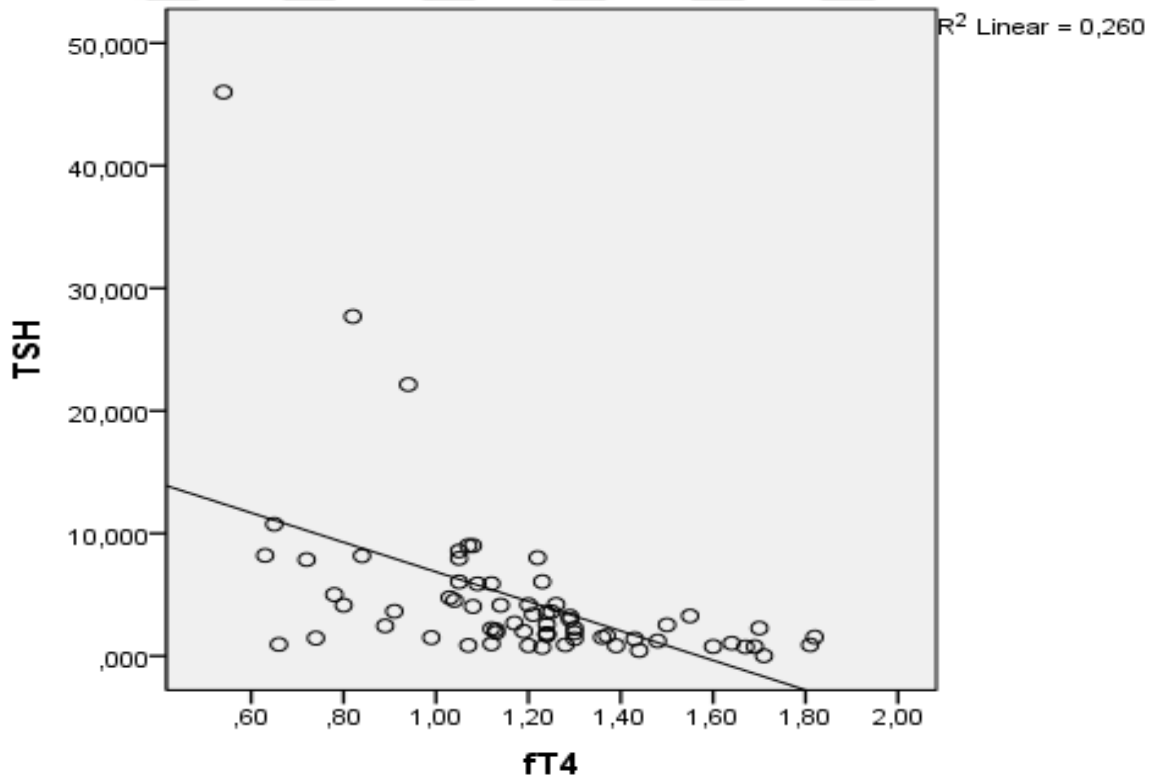
Parametre: fT4	TSH (mIU/L)		p
	0,38-4.50	>4.50	
	(n %)	(n %)	
(Normal aralık: 0,61-1,12 ng/dL)	10 (21,3)	16(88,9)	<0,001
$\geq 1,13$	37(78,7)	2(11,1)	

n=Hasta Sayısı.

Tablo 15 incelendiğinde TSH ile fT4 arasında yüksek düzeyde ters yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r = -0,620$, $p < 0,05$).

Tablo 15: TSH ile fT4 arasındaki spearman's korelasyon analizi sonucu

Parametre	fT4	
	r	p
TSH	-0,620	<0,05



Grafik 9: TSH ile fT4 arasında saptanan ters yöndeki korelasyonun saçılma grafiği

Tablo 16 incelendiğinde fT4 ile L1-4 KMY, FB KMY, L1-4 Z skor, FB Z skor arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ayrıca student t testi yapıldığında da FB Z skor haricinde diğer parametrelerde korelasyon analizine benzer olarak istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı.

Tablo 16: fT4 düzeylerinin L1-4 KMY, FB KMY, L1-4 Z skor, FB Z skor arasındaki student t testi analizi

Parametreler	fT4 düzeyleri (0,61-1,12 ng/dL)		P
	0,61-1,12	>1.13	
	Sayı (n=25)	Sayı (n=40)	
	Ort±SS	Ort±SS	
KMY L1-L4 gr/cm ²	1,19±0.14	1,11±0.14	0,037
KMY Femur Boyun gr/cm ²	1,04±0.12	0,97±0.12	0,020
Z SKOR L1-L4	-0,19±1.27	-0,59±0.92	0,141
Z SKOR Femur Boyun	0,35±1.13	-0,18±0.91	0,038

Ort=Ortalama, SS= Standart Sapma, n=Hasta Sayısı, KMY= kemik mineral yoğunluğu/

Tablo 17 incelendiğinde fT4 düzeyleri ile hastaların biyodemografik ve biyokimyasal parametreleri arasında Student t testi kullanıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 17: fT4 düzeyleri ile hastaların biyodemografik ve biyokimyasal parametrelerinin analizi sonuçları

Parametreler	fT4 düzeyleri (0,61-1,12 ng/dL)		P
	0,61-1,12	≥1.13	
	(n: 25)	(n: 40)	
	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş (Yıl)	41,58±5,35	43,65±6,80	0,195
VKİ (kg/m ²)	29,87±4,38	28,23±3,86	0,118
Kalsiyum (mg/dL)	9,48±0,51	9,47±0,44	0,929
Fosfor (mg/dL)	3,44±0,46	3,50±0,64	0,709
ALP (U/L)	81,20±29,38	74,35±19,52	0,263
CRP (mg/dL)	0,65±0,74	0,42±0,68	0,209
Albumin (g/dL)	4,5±0,27	4,51±0,36	0,848
Ferritin (ml/ng)	40,89±41,12	40,78±40,14	0,991

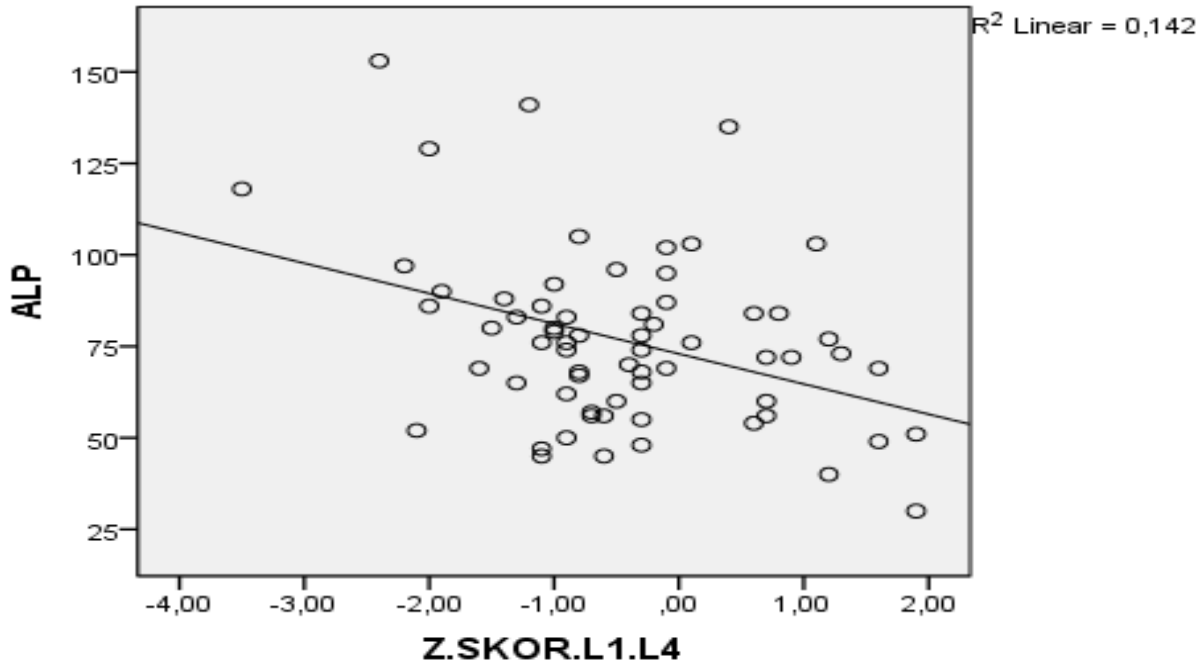
Ort= Ortalama, SS= Standart Sapma, n= Hasta Sayısı, VKİ= vücut kitle indeksi, ALP= alkalen fosfataz, CRP=C-reaktif protein

Tablo 18 incelendiğinde serum ALP (U/L) düzeyi ile L1-4 KMY ve L1-4 Z skoru arasında istatistiksel anlamlı farklılık görüldü ($p < 0.05$).. Grafik 5'te ALP düzeyi ile L1-4 Z skor arasındaki ilişkinin saçılma grafiği görülmektedir

Tablo 18: Hastaların serum alkalen fostafaz, kalsiyum ve fosfor değerlerinin DEXA sonuçları ile korelasyonu

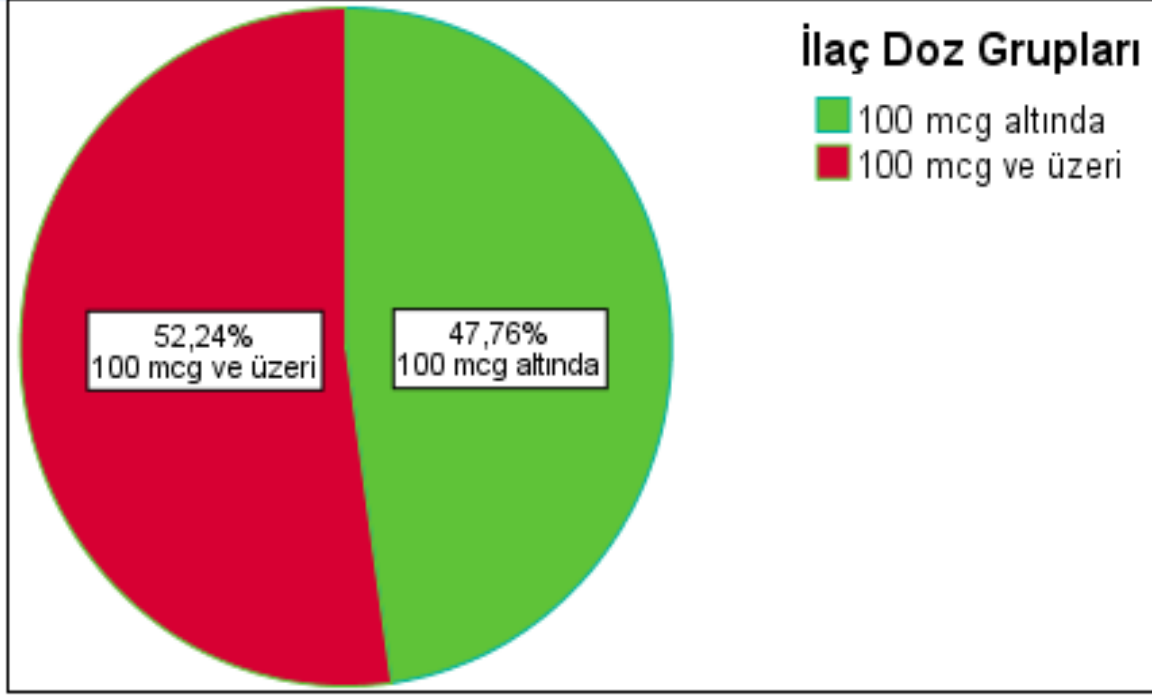
Parametreler	ALP		Kalsiyum		Fosfor	
	r	p	r	p	r	p
L1-4 KMY gr/cm ²	-0,337	0,006	0,039	0,757	0,010	0,939
FB KMY gr/cm ²	-0,194	0,121	0,099	0,430	0,014	0,911
L1-4 Z skor	-0,377	0,002	0,097	0,436	0,131	0,301
FB Z Skor	-0,239	0,053	0,089	0,474	-0,008	0,948

ALP= alkalen fosfataz, KMY= kemik mineral yoğunluğu.



Grafik 10: Serum alkalen fosfataz ve L1-4 Z skorları arasındaki saçılma grafiği

Çalışmadaki hastalar levotiroksin dozuna göre iki guruba ayrılmış olup <100 ve ≥ 100 μg şeklinde idi (Grafik 11).



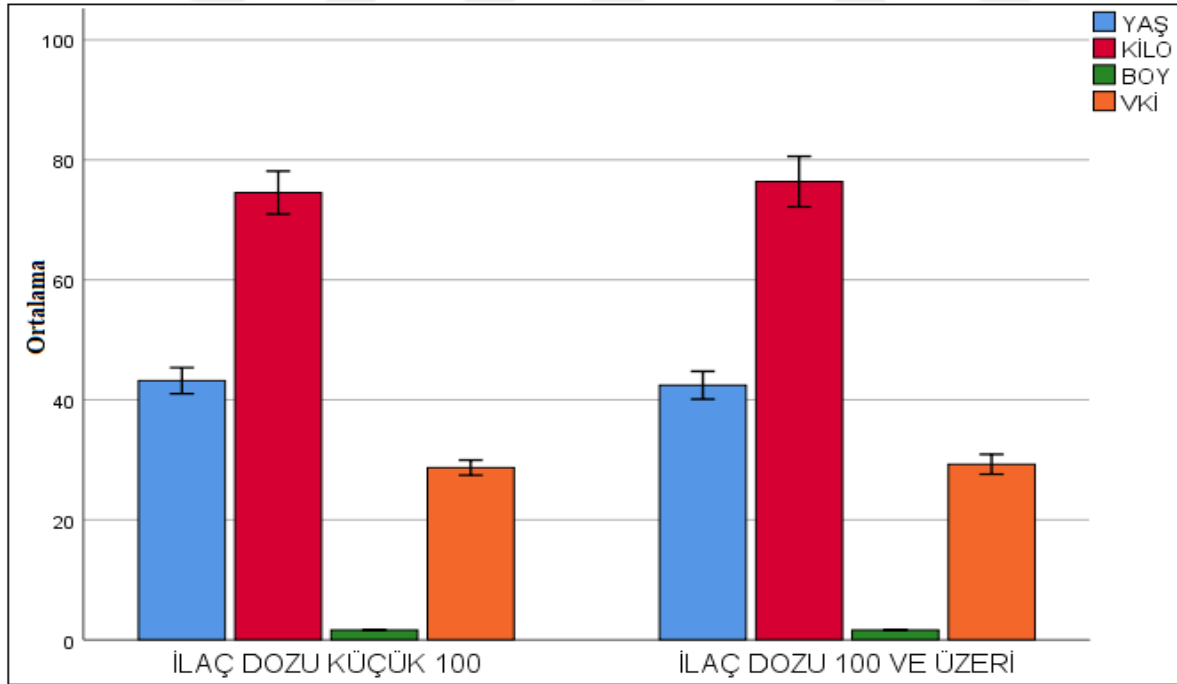
Grafik 11: Levotiroksin dozuna göre hastaların dağılım yüzdesi

Levotiroksin dozuna göre belirlenen gruplar ile yaş, vücut ağırlığı, boy ve VKİ düzeylerinin istatistiksel analizi yapıldı. Buna göre normal dağılım koşulunu sağlamayan VKİ düzeyleri için Mann Whitney U testi, diğerleri için ise Student T testi yapıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$, Tablo 19, Grafik 12).

Tablo 19: Levotiroksin kullanım dozuna göre grupların yaş, vücut ağırlığı, boy ve VKİ gibi biyodemografik özelliklerinin Student t testi ile analizi

Parametreler	Levotiroksin dozu		p
	<100 µg (n:32)	≥ 100 µg (n:34)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Yaş ^a	43,19 ± 6,02	42,43 ± 6,55	0,625
vücut ağırlığı ^a	74,53 ± 9,91	76,38 ± 12,08	0,500
Boy ^a	1,61 ± 0,06	1,61 ± 0,04	0,716
	Sıra Ort.	Sıra Ort.	
VKİ ^b	33,42	33,57	0,974

Ort= Ortalama, SS= Standart Sapma, n= Hasta Sayısı, VKİ=vücut kitle indeksi, ^a= Student T testi, ^b= Mann Whitney U testi ile analiz yapıldı.



Grafik 12: Levotiroksin dozuna göre yaş, vücut ağırlığı, boy ve VKİ parametrelerinin dağılımı

Çalışmamıza alınan hastalar arasında levotiroksin dozuna göre gruplar arasında biyokimyasal parametreler (Glukoz, üre, kreatinin, ALT, AST, alkalen fosfataz, trigliserit, HDL, LDL, albumin, CRP, kalsiyum, magnezyum, fosfor, sodium, potasyum) istatistiksel olarak araştırılmış olup CRP ve glukoz değerleri normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney U testi, diğerleri için ise Student T testi uygulandı. Buna göre gruplar arasında biyokimyasal parametreler açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$, Tablo 20-21).

Tablo 20: Levotiroksin dozuna göre oluşturulan gruplar ile biyokimyasal tetkiklerin Student T testi analizi

Parametreler	Levotiroksin dozu		p
	<100 µg (n:32)	≥100 µg (n:35)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Üre (mg/dL)	26,25 ± 6,55	28,80 ± 9,44	0,208
Kreatinin (mg/dL)	0,70 ± 0,10	0,71 ± 0,11	0,640
AST (U/L)	17,97 ± 5,84	17,40 ± 4,52	0,656
ALT (U/L)	15,91 ± 7,35	16,43 ± 8,11	0,784
Alkalen fosfataz (U/L)	82,61 ± 24,00	71,20 ± 22,79	0,052
Albumin (g/L)	4,50 ± 0,30	4,50 ± 0,35	0,926
Kalsiyum (mg/dL)	9,56 ± 0,36	9,38 ± 0,53	0,131
Magnezyum (mg/dL)	2,07 ± 0,15	2,06 ± 0,17	0,878
Fosfor (mg/dL)	3,55 ± 0,43	3,41 ± 0,68	0,328
Trigliserid (mg/dL)	116,06 ± 54,9	122,84 ± 43,13	0,590
HDL (mg/dL)	52,00 ± 12,50	52,18 ± 8,82	0,947
LDL (mg/dL)	112,52 ± 28,47	105,21 ± 28,72	0,323

Ort= Ortalama, SS= Standart Sapma, n= Hasta Sayısı, AST= Aspartat Transaminaz, ALT= Alanin transaminaz, HDL= High Density Lipoprotein, LDL= Low Density Lipoprotein

Tablo 21: Levotiroksin dozuna göre grupların serum Glukoz ve CRP düzeylerinin Mann Whitney U testi ile analizi

Parametreler	Levotiroksin dozu		p
	<100 µg (n:32)	≥100 µg (n:35)	
	Sıra Ort.	Sıra Ort.	
Glukoz	34,86	33,21	0,730
CRP	33,67	33,34	0,944

Ort= Ortalama, SS= Standart Sapma, n= Hasta Sayısı, CRP= C-reaktif protein.

Benzer olarak tam kan sayımı parametreleri (WBC, hemoglobin, nötrofil, lenfosit, eozinofil, platelet sayısı) istatistiksel olarak araştırıldı. Hastaların WBC düzeyleri normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney U testi ile, diğerleri için ise Student T testi yapıldı. Buna göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$, Tablo 22).

Ayrıca hormonal parametrelerin (folik asit, ferritin, 25 OH vitamin D ve vitamin B12) analizi yapıldığında, vitamin B12 düzeyleri normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney U testi ile, diğerleri için ise Student t testi uygulandı ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,05$, Tablo 22).

Tablo 22: Levotiroksin dozuna göre tam kan sayımı ve hormonal parametrelerin analizi

Parametreler	Levotiroksin dozu		p
	<100 µg (n:32)	≥100 µg (n:35)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Folik Asit ^a	7,90±3,435	6,87±2,45	0,172
Ferritin ^a	42,07±42,25	38,98±38,31	0,757
Vitamin D ^a	16,17±6,19	17,19±6,07	0,514
HGB ^a	13,64±1,22	13,47±1,46	0,614
MCV ^a	86,00±6,09	85,51±6,47	0,753
NEU ^a	4,92±7,68	3,76±1,50	0,384
LYM ^a	2,12±0,47	3,61±6,71	0,214
PLT ^a	273,69±72,51	281,51±61,58	0,635
	Sıra Ort.	Sıra Ort.	
WBC ^b	34,86	33,21	0,730
Vitamin B12 ^b	28,90	36,74	0,095

Ort= Ortalama, SS= Standart Sapma, n= Hasta Sayısı, WBC= White blood cell, HGB= Hemoglobin, MCV=Mean corpuskuler

volüm, NEU= nötrofil sayısı, LYM= lenfosit sayısı, PLT= Platelet sayısı, ^a=Student T testi, ^b= Mann Whitney U testi ile analizi

Levotiroksin dozları ile fT3, fT4, TSH, anti-TG ve anti-TPO düzeyleri incelendiğinde TSH değerleri normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney U testi ile, diğerleri için ise Student T testi uygulandı. Buna göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05, Tablo 23).

Tablo 23: Levotiroksin dozuna göre fT3, fT4, TSH, anti-TPO ve anti-TG değerlerinin istatistiksel analizi

Parametreler	Levotiroksin dozu		p
	<100 µg (n:32)	≥100 µg (n:35)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	
fT3 ^a (2,6-4,37 ng/L)	2,87 ± 0,74	2,74 ± 0,40	0,390
fT4 ^a (0,61-1,12 ng/dL)	1,13 ± 0,24	1,23 ± 0,32	0,147
Anti-TPO ^a (IU/ml)	212,94 ± 214,98	150,89 ± 193,49	0,225
Anti-TG ^a (IU/mL)	242,94 ± 716,55	204,46 ± 680,44	0,822
	Sıra Ort.	Sıra Ort.	
TSH ^b (mIU/L)	35,59	32,54	0,522

Ort= Ortalama, SS= Standart Sapma, n= Hasta Sayısı, anti-TPO= tiroid peroksidaz antikor, Anti-TG= tiroglobulin antikor, TSH= Tiroid Stimulan Hormon, ^a=Student T testi, ^b= Mann Whitney U testi ile analizi

Hastalar levotiroksin dozuna göre <100 µg ve ≥ 100 µg olarak ikiye bölündü. Merkez laboratuvarın normal fT4 düzeyi referans aralığı (0,61-1,12 ng/dL) idi. Daha sonra fT4 düzeylerinin üst düzeyi olan 1.12 'ye göre One-Sample T testi ile her iki gurubun ortalama düzeylerinin istatistiksel karşılaştırılması yapıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p= **0,039**). Yani ≥ 100 µg levotiroksin kullananlarda fT4 düzeyleri daha yüksek idi.

Tablo 24. Levotiroksin dozlarının serum T4 üst sınırı ile karşılaştırılmasının sonuçları

Parametre	Levotiroksin dozu	
	<100 µg (n:32)	≥ 100 µg (n:34)
fT4	1,13 ± 0,24	1,23 ± 0,32
Normal range (0,61-1,12 ng/dL)	p= 0,759	p= 0,039

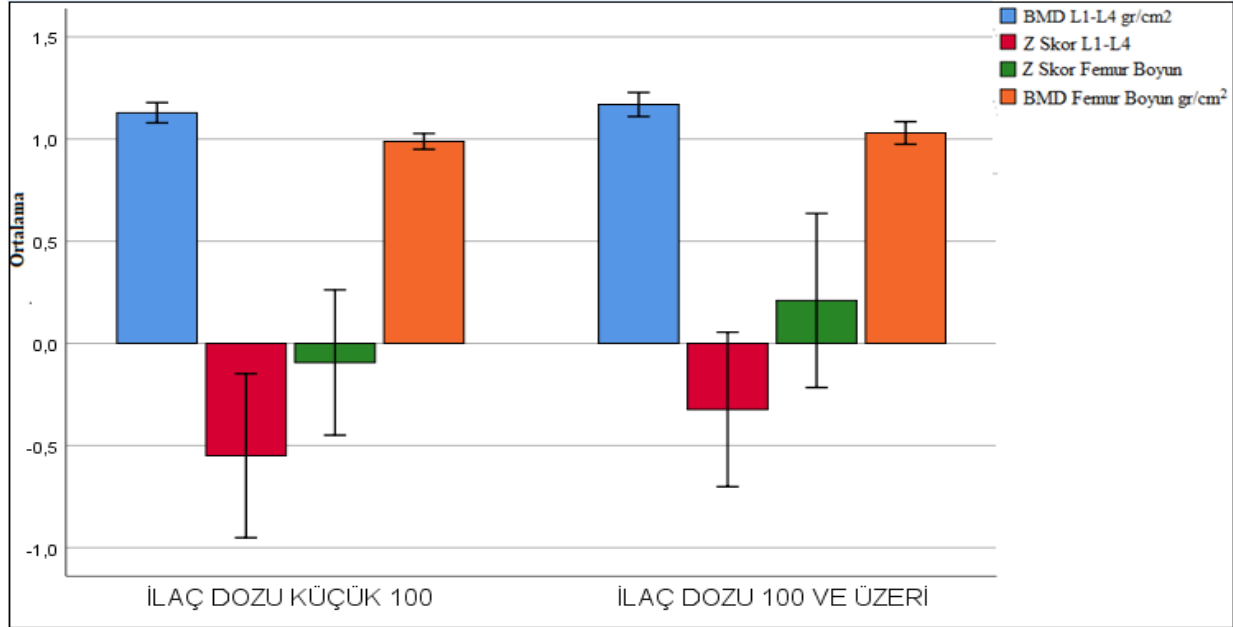
Levotiroksin dozuna göre ikiye ayrılan grupların kemik mineral yoğunluğu karşılaştırıldı. Buna göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$, Tablo 25).

Tablo 25: Levotiroksin dozuna göre DEXA sonuçlarının Student T testi ile analizi.

Parametreler	Levotiroksin dozu		p
	<100 µg (n:32)	≥100 µg (n:35)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	
KMY Femur Boyun gr/cm ²	0,98 ± 0,10	1,02 ± 0,15	0,222
Z Skor Femur Boyun	-0,09 ± 0,98	0,24 ± 1,21	0,220
Z Skor L1-L4	-0,55 ± 1,11	-0,27 ± 1,10	0,318
KMY L1-L4 gr/cm ²	1,12 ± 0,13	1,16 ± 0,16	0,289

Ort= Ortalama, SS= Standart Sapma, n= Hasta Sayısı, KMY= kemik mineral yoğunluğu.

Grafik 13 incelendiğinde levotiroksin kullanım dozuna göre hastaların kemik mineral yoğunluklarının düzeyleri görülmektedir.



Grafik 13: Levotiroksin dozuna göre DEXA sonuçlarının çoklu bar grafiği

Tablo 26: Levotiroksin dozları ile kemik mineral yoğunlukları düzeyinin Spearman korelasyon analizi

Parametreler	Levotiroksin dozu (n:67)	
	r	p
KMY L1-L4 gr/cm2	0,209	0,093
KMY Femur Boyun gr/cm2	0,190	0,127
Z SKOR L1-L4	0,102	0,411
Z SKOR Femur Boyun	0,175	0,156

n= hasta sayısı, KMY= kemik mineral yoğunluğu.

TARTIŞMA

Hipotiroidi, tiroid sentezinde veya salımında ortaya çıkan, özellikle kadınlarda insidansı yüksek olan yaygın bir hastalıktır. Dünya genelinde prevalansı %2-15 arasında değişir (54). Tiroid bozukluklarının kemik metabolizması üzerinde negatif etkisi yıllardır tartışılan bir konu olmuştur. Tiroid etkileri hem osteoblast hem de osteoklast aktiviteyi artırmasına rağmen osteoklastik etki daha baskındır ve osteoklastik aktivite kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olur (9). Levotiroksin tedavisinin kadınlarda kemik mineral yoğunluğunu azalttığı ve sekonder osteoporotik değişikliklere sebebiyet verdiği bildirilmiştir. Yayınlanmış raporlarda baskılayıcı dozlarda tiroksin (T4) uygulanan kadınlarda postmenapoz döneminde yılda %1'lik bir kemik kaybının meydana geldiğini göstermiştir (10).

Önceki çalışmalarda primer hipotiroidizmin kadınlarda erkeklere göre 8-9 kat daha sık olarak izlendiği ve prevalansının yaşla birlikte arttığı bildirilmektedir. Ayrıca en yüksek insidansın ise 30-50 yaşları arasında görüldüğü raporlanmaktadır (55,56). Çalışmamıza dahil edilen hastalar premenapozda olup yaş ortalaması literatürdeki sık görülen yaş aralığı ile zaten örtüşmekte idi ($42,79 \pm 6,27$ yıl).

Osteoporoz, kemik gücünde azalma ile karakterize ve daha çok postmenapozal kadınlarda görülen yaygın bir hastalıktır. Hormon eksiklikleri ve kemik demineralizasyonu ile ilişkili diğer risk faktörleri gibi altta yatan koşulları olan kadın ve erkeklerde de ortaya çıkabilir (10). Premenopozal kadınlarda levotiroksin replasman tedavisinin etkisine ilişkin veriler çok sınırlıdır. Bu nedenle, çalışmamızda levotiroksin tedavisi alan premenopozal hipotiroidik kadınlarda levotiroksin dozu, kullanım süresi, TSH, fT4 ve fT3 düzeylerinin kemik mineral yoğunluğuna etkisi incelenmiştir.

Çalışmaya en az iki yıl ve en düşük 25 µg levotiroksin alan premenapozdaki hipotiroidik kadın hastalar alındı. Hastaların hipotiroidi dışında ek bir hastalık öyküsü yoktu ve bütün hastalar otoimmün tiroidit (hashimoto) idi.

Hastalarımızın ortalama levotiroksin dozu 95 ± 46 µg idi. Ortalama fT4 düzeyi analiz edildiğinde ise $1,18 \pm 0,29$ olarak saptanmış olup normal aralığın üzerinde idi (normal aralık: 0,61-1,12 ng/dL).

Tablo 23’de hastaların levotiroksin dozları ile fT4 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok idi (0,147). Aslında levotiroksin dozları ile fT4 düzeylerinin ilişkili olması beklenirdi. Bu durum rölatif olarak hasta sayısının düşük olması veya fT4 normal düzeylerinin dar aralıkta olmasından kayanaklanabileceği düşünüldü. Bunun üzerine levotiroksin dozu <100 µg ve ≥100 µg olarak gruplandırılan hastaların ortalama fT4 düzeyleri, fT4 referans üst düzeyi olan 1,12’ye göre istatistiksel karşılaştırması yapıldı. Buna göre ≥100 µg doz levotiroksin kullanan hastaların fT4 ortalama değerleri referansın üst düzeyinden daha yüksek idi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermişti (Tablo 24, p=0,039). Ayrıca fT4 düzeyleri ile FB, L1-4 Z skorları ve KMY ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı (sırası ile r= -0,325, p=0,007, r=-0,241, p=0,049, r= -0,357, p=0,003 ve r= -0,346, p=0,004). Dolayısıyla levotiroksin dozlarının artışlarının kemik mineral yoğunlukları üzerine olumsuz katkı sağladığı söylenebilir. Benzer olarak önceki bir çalışmada 171 ±35 µg levotiroksin alan 28 beyaz premenapozal kadın hastada fT4 seviyesi normalin üzerinde saptanmış olup kemik mineral yoğunlukları düşük saptanmıştır (48). Bizim çalışmamızda TSH düzeyleri ile FB ve L1-4 Z skorları ve ayrıca KMY ölçümleri arasında yapılan analizde ise istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı fark saptanmadı (sırası ile Z skorları için p=0,478, p= 0,416 ve KMY için p=0,115, 0,162). Serum TSH düzeylerini baskılamak için kullanılan en düşük dozda levotriksin kullanımının premenpozdaki kadınlarda kemik mineral yoğunlu üzerine etkisi olmadığı daha önceki çalışmalarda ileri sürülmüştür (57). Buna mukabil postmenapozal ötiroid kadınlarla yapılan başka bir çalışmada KMY’nin TSH ile değil fT4 düzeyi ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (58)

Tiroid bozukluklarının kemik mineral dansitesi üzerindeki olumsuz etkileri birçok farklı mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bazı görüşler TSH’nın osteoblast ve osteoklast üzerinde TSH reseptörleri aracılığıyla hem kemik oluşumu hem de kemik resopsiyonu üzerine etkisi olabileceğini savunmaktadır. (59,60). İleri sürülen diğer bir görüşe göre ise TSH’nın osteoporoza direk neden olmadığı, tiroid hormonlarının buna neden olduğu öne sürülmüştür. İnsan ve ratlarda osteoklastoma kökenli osteoklast ve osteoblast hücre dizilerine nükleer tirotropinin etkisi aracılığı ile osteoporoz olabileceği ileri sürülmüştür. Belki de tiroid hormonları sitokinler, prostoglandinler ve RANKL reseptör aktivatörünün ekspresyonu ile indüklenerek osteoklastik aktivasyonunu dolaylı yoldan etkileyebilir (61,62). Yine benzer şekilde önceki bir deneysel araştırmada tiroid reseptörü -α ve -β reseptörü içermeyen farelerde

tiroid reseptörünün kemik kaybına neden olduğu ileri sürülmüştür (63-65). Her ne kadar karşıt görüşler olsa da bazı meta-analiz çalışmalarında premenapozal kadınlarda levotiroksin replasman tedavisinin daha yüksek düzeylerde T4 konsantrasyonlarına yol açarak kemik mineral yoğunluğunu azalttığı gösterilmiştir (66). Nitekim aşikar hipertiroidi hastalarında da osteid dokunun hızlanmış yeniden şekillenmesi, azalmış kemik yoğunluğu, osteoporoz ve kırık oranında artış ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (67). Bazı çalışmalar hipertiroid deneklerin KMY'de azalma olduğunu gösterirken, bir kısmında ise tirotoksik hastalar ile ötiroid denekler arasında KMY'de hiçbir fark bulunamamıştır. Vestergaard tarafından bildirilen 25 çalışmanın meta-analizi, hipertiroidizmi olan, tedavi edilmeyen hastalarda KMY'nin azaldığını ve yaşla birlikte önemli ölçüde artan kalça kırığı riskinin arttığını göstermektedir (43). Toksik nodüler guatrli geriatrik hastalarda da KMY değerlendirilmiş olup hem kadınlar hem de erkekler, kontrole kıyasla önemli ölçüde azalmış bir KMY'ye sahipti (44). KMY değerlendirilirken FB ve L1-4 vertebraların ölçümleri çoğunlukla vücudun diğer bölgelerinde de osteoporoz olabileceğini gösterse de ırk özelliği ve yaşa bağlı olarak vücudun başka bölgelerinde osteoporoz varlığı gözden kaçabilir (68). Sunduğumuz çalışmada Kuzeydoğu Anadolu bölgesinde olup premenapozal kadınlardan oluşmakta idi. Çalışmamıza göre FB ve L1-4 z skorları arasında simple t testi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı FB Z skoru = -0.40 iken L1-4= 0.08, $p < 0.001$). Çalışmamızda TSH düzeyleri normal aralıkta olanların %78,7'de fT4 düzeyleri yüksek iken, TSH düzeyleri yüksek olanların %11,1'de fT4 düzeyleri yüksek idi. Ayrıca ≥ 100 μg levotiroksin kullananlarda fT4 düzeyi daha yüksekti ($1,23 \pm 0,32$ ng/dL, $p = 0,039$). Bu durum TSH düzeylerini normal aralıkta tutabilmek için daha yüksek dozlarda levotiroksin ihtiyacını göstermektedir. Yapılan bir çalışmada, hipotiroidi hastalarında, normal serum TSH seviyelerine getirmek için yeterli olan levotiroksin replasmanına, tedavi edilmemiş ötiroid hastalardaki veya normal bireylerdekinden daha yüksek serum fT4'ün eşlik ettiğini göstermektedir (69). Hastalarımızın anti-TPO ortalama düzeyi 5 yıldan az levotiroksin kullananlarda 39,19 iken 10 yıldan uzun süre levotiroksin kullananlarda 21,50 idi ($p = 0,010$). Bizim bulgularımıza benzer olarak bir çalışmada levotiroksin tedavisinin, lenfosit infiltrasyonunu ve hastalık sürecinin ilerlemesini azalttığı, dolayısı ile hipotiroidi aktivitesini modüle edebileceği, bu nedenle de anti-TPO titresinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (70)

Hastalarımızın ALP düzeyi ile L1-4 KMY ve Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon vardı sırası ile $r = -0,337$, $p = 0,006$, $r = -0,377$, $p = 0,002$). 2022 yılında Shu ve ark'nın

6331 katılımcı ile yapılan analizde serum ALP düzeyi ile lomber KMY skoru arasında çalışmamıza benzer korelasyon saptandı. Bu durum ilk olarak, osteoporozun kemik kütlesi ve kemik kalitesi tarafından belirlenen kemik gücünde bir düşüşe yol açması ve serum ALP dahil olmak üzere osteojenik aktivitelerin, kemik döngüsü sürecindeki osteoklastik aktivitelerden tamamen bağımsız olmaması ile açıklanabileceğini yorumlanabilir (71).

SONUÇ

Sonuç olarak sunulan çalışmada optimum TSH düzeyleri sağlanan premenapozal hipotiroidili kadınlarda daha yüksek fT4 düzeyleri var idi. fT4 düzeyleri incelendiğinde levotiroksin dozları $<100 \mu\text{g}$ ve $\geq 100 \mu\text{g}$ olan gruplar sırasıyla $1,13 \pm 0,24$ ve $1,23 \pm 0,32 \text{ ng/dL}$ olup ikinci grupta fT4 düzeyleri daha yüksek idi Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da). Buna mukabil artan FT4 düzeyleri, femur boynu ve lomber vertebra 1-4 Z skorları ile kemik mineral yoğunluklarıda azalma ile sonuçlandığı görüldü. Ayrıca sunulan çalışmada hastaların femur boynu Z skorları lomber vertebra 1-4 Z skorlarına göre daha düşük idi. Çalışmamızdaki hasta sayısının rölatif olarak düşük olması nedeni ile bu bulguların daha geniş sayıda premenapozal kadın hastaları kapsayan çalışmalar ile desteklenmesi gerekir.

KAYNAKLAR

- 1-Cummings CW, Frederickson JM, Harker LA, Krause CJ & Schuller DE. Thyroid anatomy. Otolaryngology–Head and Neck Surgery. Mosby, St. Louis, 1998, 2445-2449.
- 2- Stathatos N. Thyroid Physiology. Medical Clinics of North America. 2012, 96, 165-173.
- 3- Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, Okosieme OE. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol. 2018, 14:301-316.
- 4- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA., American Association Of Clinical Endocrinologists And American Thyroid Association Taskforce On Hypothyroidism In Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid. 2012, 22:1200-1235.
- 5- Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. Lancet. 2017, 390:1550-1562.
- 6- Klibanski A, Adams-Campbell L, Bassford T, Blair SN, Boden SD, et al. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Journal of the American Medical Association. 2001 285(6), 785-795.
- 7- Cosman F, DeBeur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, et al. Clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporosis international. 2014, 25(10), 2359-2381.
- 8- Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. European journal of rheumatology. 2017, 4(1), 46

- 9- Büchi AE, Feller M, Netzer S, Blum MR, Rodriguez EG, Collet TH. Bone geometry in older adults with subclinical hypothyroidism upon levothyroxine therapy: A nested study within a randomized placebo controlled trial. *Bone*, 20221; 16404.
- 10- Sijanovi S, Karner I. Bone loss in premenopausal women on long term suppressive therapy with thyroid hormone. *Med Gen Med*. 2001; 34: 10–15.
- 11- Fancy T, Gallagher D, & Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2010, 432), 221-227.
- 12- Parsa AA and Gharib H. Chapter 1 Epidemiology of Thyroid Nodules. In: *Thyroid Nodules*, Springer International Publishing, Cham. 2018.
- 13- Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz M, Moreno E & de León E L. Comprehensive review of thyroid embryology, anatomy, histology, and physiology for surgeons. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2018, 74), 160-188.
- 14- Portulano C, Paroder-Belenitsky M, & Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter NIS): mechanism and medical impact. *Endocrine reviews*. 2014, 351), 106-149.
- 15- Leung AM & Braverman LE. Iodine-induced thyroid dysfunction. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2012, 195), 414.
- 16- Werner SC, Ingbar SH, Braverman LE & Utiger RD. Eds.). *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text Vol. 549*). 2005
- 17- Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset diabetes of the young MODY3). *Nature*. 1996, 3846608), 455-458.
- 18- Fong P. Thyroid iodide efflux: a team effort? *The Journal of physiology*. 2011, 58924), 5929-5939.
- 19- Arvan P & DiJeso B. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 2005.
- 20- Dunn JT, & Dunn A. DUpdate on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid*, 2001, 115, 407-414.

- 21- Xiao S, Dorris ML, Rawitch AB, & Taurog A. Selectivity in tyrosyl iodination sites in human thyroglobulin. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1996, 3342, 284-294
- 22- Marinò M & McCluskey RT. Role of thyroglobulin endocytic pathways in the control of thyroid hormone release. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2000, 2795, C1295-C1306.
- 23- Colin IM, Denef JF, Lengelé B, Many MC & Gérard AC. Recent insights into the cell biology of thyroid angiofollicular units. *Endocrine reviews*. 2013, 34(2), 209-238.
- 24- Dunn AD, Myers HE & Dunn JT. The combined action of two thyroidal proteases releases T4 from the dominant hormone-forming site of thyroglobulin. *Endocrinology*. 1996, 137(8), 3279-3285.
- 25- Binding OH. *Peripheral Hormone Metabolism*. Werner & Ingbar's *the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 2005, 549, 97.
- 26- Schussler GC. The Thyroxine-Binding Proteins. *Thyroid*. 2000, 10, 141-149.
- 27- Randolph GW. The Thyroid Gland. In: Randolph GW, Ed, *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*, Vol. 1, Elsevier Sanders, Philadelphia, 2nd Edition. 2013, 702.
- 28- Dentice M, Marsili A, Zavacki A, Larsen PR & Salvatore D. The deiodinases and the control of intracellular thyroid hormone signaling during cellular differentiation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2013, 1830(7), 3937-3945.
- 29- Hollenberg AN. The role of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) neuron as a metabolic sensor. *Thyroid*. 2008, 18(2), 131-139.
- 30- Zoeller RT, Tan SW & Tyl RW. General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. *Critical reviews in toxicology*. 2007, 37(1-2), 11-53.
- 31- Hutchings G, Moncrieff L, Dompe C, Janowicz K, et al. Bone regeneration, reconstruction and use of osteogenic cells; from basic knowledge, animal models to clinical trials. *Journal of clinical medicine*. 2020, 9(1), 139

- 32- Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR & Bassett JH. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *The Journal of endocrinology*. 2012, 2133), 209-221
- 33- Owen M. Marrow stromal stem cells. *Journal of cell science*. 1988, Supplement_10), 63-76.
- 34- Arai F, Miyamoto T, Ohneda O, Inada T, Sudo T, Brasel K, et al. Commitment and differentiation of osteoclast precursor cells by the sequential expression of c-Fms and receptor activator of nuclear factor κ B (RANK) receptors. *The Journal of experimental medicine*. 1999, 19012), 1741-1754.
- 35- Li J, Sarosi I, Yan XQ, Morony S, Capparelli C, et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2000, 974), 1566-1571.
- 36- Parfitt AM, Travers R, Rauch F, & Glorieux FH. Structural and cellular changes during bone growth in healthy children. *Bone*. 2000, 274), 487-494.
- 37- Recker R, Lappe J, Davies KM, Heaney R. Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004, 1910), 1628-1633.
- 38- Waung JA, Bassett JD, Williams GR. Thyroid hormone metabolism in skeletal development and adult bone maintenance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2012, 234), 155-162.
- 39- Eller-Vainicher C, Falchetti A, Gennari L, Cairoli E, Bertoldo F, Vescini F, et al. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Evaluation of bone fragility in endocrine disorders. *European Journal of Endocrinology*. 2019, 1806), R213-R232.
- 40- Delitala AP, Orrù M, Filigheddu F, Pilia MG, Delitala G, et al. Serum free thyroxine levels are positively associated with arterial stiffness in the Sardi NIA study. *Clinical endocrinology*. 2015, 824), 592-597.
- 41- Ross DS. Subclinical hyperthyroidism in nonpregnant adults. UpToDate.2021

- 42- Harvey CB, O'Shea PJ, Scott AJ, Robson H, Siebler T, et al. Molecular mechanisms of thyroid hormone effects on bone growth and function. *Molecular genetics and metabolism*. 2002, 75(1), 17-30.
- 43- Vestergaard P, & Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk—a meta-analysis. *Thyroid*. 2003, 13(6), 585-593.
- 44- Sahin SB, Ayaz T, Sumer F, Ilkkilic K, Algun E. Bone mineral density in geriatric patients with toxic nodular goiter. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2015, 27(2), 221-226.
- 45- Ahmed LA, Schirmer H, Berntsen GK, Fønnebø V, Joakimsen RM. Self-reported diseases and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study. *Osteoporosis international*. 2006, 17(1), 46-53.
- 46- Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *European Journal of Endocrinology*. 2005, 152(1), 1-9.
- 47- Dhanwal DK. Thyroid disorders and bone mineral metabolism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011, 15(Suppl 2): S107-S112.
- 48- Ross, Douglas S. "Disorders that cause hypothyroidism." UpToDate. Waltham, MA: UpToDate (2009).
- 49- Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism: a review. *Jama*. 2019 322(2), 153-160.
- 50- Sindel D, & Gula G. Osteoporozda Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Osteoporosis/Turk Osteoporoz Dergisi*. 2015, (211).
- 51- Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: executive summary of recommendations. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2010, 16(6), 1016.

- 52- Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, Offord KP, Dunn WL, Mazess RB, Melton LJ. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging: differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *The Journal of clinical investigation*. 1982, 70(4), 716-723.
- 53- Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005, 353:164.
- 54- Demers L, Spencer C. The thyroid: pathophysiology and thyroid function testing. In: Burtis CA, Edward R, Ashwood E, David R, Bruns D, eds. *Tietz Text Book of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th ed. Philadelphia: W.B Saunders Company. 2005, 2068–2072.
- 55- Malaty W. Primary hypothyroidism. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/535/pdf/535.pdf>. Accessed 4 Jun 2022
- 56- Aoki Y, Belin RM., Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahaffey KR. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). *Thyroid*. 2007, 17(12), 1211-1223.
- 57- Marcocci C, Golia F, Bruno-Bossio G, Vignali E, Pinchera A. Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994, Apr;78(4):818-23.
- 58- Chuang TL, Chuang MH, Lin CH, Chou SC, Wang YF. Significant association factors of bone mineral density in Taiwan adults. *Tzu-Chi Medical Journal*. 2020 32(4), 367.
- 59- Mazziotti G, Porcelli T, Patelli I, Vescovi PP, Giustina A. Serum TSH values and risk of vertebral fractures in euthyroid post-menopausal women with low bone mineral density. *Bone*. 2010, 46(3), 747-751.
- 60- Schoutens A, Laurent E, Markowicz E, Lisart J, DeMaertelaer V. Serum triiodothyronine, bone turnover, and bone mass changes in euthyroid pre-and postmenopausal women. *Calcified tissue international*. 1991, 49(2), 95-100.

- 61- Basset P, Okada A, Chenard MP, Kannan R, Stoll I, Anglard P, Rio MC. Matrix metalloproteinases as stromal effectors of human carcinoma progression: therapeutic implications. *Matrix Biology*. 1997, 15(8-9), 535-541.
- 62- Miura M, Tanaka K, Komatsu Y, Suda M, Yasoda A, Sakuma Y, Nakao K. A novel interaction between thyroid hormones and 1, 25 (OH) 2D3 in osteoclast formation. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002, 291(4), 987-994
- 63- Abu EO, Bord S, Horner A, Chatterjee VKK, Compston JE. The expression of thyroid hormone receptors in human bone. *Bone*. 1997, 21(2), 137-142.
- 64- Reddy PA, Harinarayan C, Sachan A. Review. Effects of thyrotoxicosis on bone. *Indian J Med Res*. 2012, 135: 277–282
- 65- Garton M, Reid I, Loveridge N, Robins S, Murchison, Beckett G, Reid D. Bone mineral density and metabolism in premenopausal women taking l-thyroxine replacement therapy. *Clinical endocrinology*. 1994, 41(6), 747-755.
- 66- Meier C, Beat M, Guglielmetti M, Christ-Crain M, Staub JJ, Kraenzlin M. Restoration of euthyroidism accelerates bone turnover in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized controlled trial. *Osteoporosis international*. 2004, 15(3), 209-216.
- 67- Nicholls JJ, Brassill MJ, William GR, Bassett JH. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *The Journal of endocrinology*. 2012, 213(3), 209-221
- 68- Looker AC, Melton LJ, Borrud LG, Shepherd JA. Lumbar spine bone mineral density in US adults: demographic patterns and relationship with femur neck skeletal status. *Osteoporosis International*. 2012, 23(4), 1351-1360.
- 69- Looker AC, Melton LJ, Borrud LG, Shepherd JA. Lumbar spine bone mineral density in US adults: demographic patterns and relationship with femur neck skeletal status. *Osteoporosis International*. 2012, 23(4), 1351-1360.

70- Okuroglu N, Ozdemir A, Sertbas Y, Sancak S. The relationship between thyroid antibody titer and levothyroxine dose in patients with overt primary hypothyroidism. *Ann Saudi Med.* 2017, 37(3):189-193.

71- Shu J, Tan A, Li Y, Huang H, Yang J. The correlation between serum total alkaline phosphatase and bone mineral density in young adults. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2022, 23(1), 1-8.

