

# Hipertiroidi ve subklinik hipertiroidide kemik ve mineral metabolizmasının idrar piridinyum çapraz bağlarıyla değerlendirilmesi

Özlem Öztürk, Ali Güçtekin, Zeynep Giniş, Serpil Erdoğan

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı

**Amaç:** Hipertiroidili ve subklinik hipertiroidili hastalarda kemik turnover'ının idrar piridinolin, deoksipiridinolin ve serum kemik spesifik alkalen fosfataz (ALP) düzeyleriyle değerlendirilmesi. **Yöntem:** Hipertiroidili gruba 33 hasta, subklinik hipertiroidili gruba 15 hasta alındı. Kontrol grubu 30 sağlıklı kişiden oluşuyordu. Hasta ve kontrollerde kemik turnover'ı, idrar piridinolin (Pyd), deoksipiridinolin (Dpd) ve serum kemik spesifik ALP düzeyleri ile karşılaştırıldı. ROC eğrisi kullanılarak hastalarda kemik turnover artışını göstermede Pyd, Dpd ve BALP düzeylerinin anlamlılık derecelerine bakıldı. **Bulgular:** Serum Ca, İdrar Ca/Cre, serum ALP ve BALP sadece hipertiroidili grupta anlamlı artış gösteriyordu. İdrar Pyd ve Dpd ise her iki grupta da kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştı. Hipertiroidili hastalarda sT3 ve sT4 değerleriyle Dpd ve Pyd arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı. Hastalarda ROC eğrisi kullanılarak eğri altındaki alanlara göre Dpd, Pyd, BALP'in kemik turnover artışını tanımda anlamlı oldukları gözlemlendi. **Sonuç:** Hipertiroidililerde Dpd, Pyd, BALP, idrar Ca/Cre kemik turnover durumunu yansıtmada kullanılabilir. Subklinik hipertiroidili hastalarda ise idrar Dpd ve Pyd düzeylerinde anlamlı artış olması subklinik hipertiroidide de kemik turnover'ının artmış olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Hipertiroidi, subklinik hipertiroidi, osteoporoz, piridinolin, deoksipiridinolin, kemik spesifik ALP

## The assessment of bone and mineral metabolism with urine pyridinium cross links in hyperthyroidism and subclinical hyperthyroidism

**Objective:** The evaluation of bone turnover with urine pyridinoline, deoxyypyridinoline and serum bone specific alkaline phosphatase (ALP) in hyperthyroid and subclinical hyperthyroid patients. **Methods:** 33 patients to hyperthyroid group and 15 patients to subclinical hyperthyroid group were taken. Control group was consisted of 30 healthy participants. Bone turnover in patients and control groups were compared with each other by using urine pyridinoline (Pyd), deoxyypyridinoline (Dpd) and serum bone specific alkaline phosphatase (BALP). In patients groups for mentioning the increase of bone turnover; Pyd, Dpd and BALP levels' degrees of significancies were evaluated by using ROC curves. **Results:** Serum Ca, urine Ca/Cre, ALP and BALP ratios were significantly higher only in the hyperthyroid group. But urine Dpd and Pyd concentrations were observed significantly higher in both patient groups. There were significant positive correlations between serum sT<sub>3</sub>, sT<sub>4</sub> and Dpd, Pyd in hyperthyroid group. In patients by using the areas under the ROC curves, it is observed that Dpd, Pyd and BALP were important for mentioning the increase of bone turnover. **Conclusions:** Dpd, Pyd, BALP, urine Ca/Cre ratios can be used for reflecting bone turnover balance in hyperthyroid patients. But in subclinical hyperthyroid patients, the significant increases of urine Dpd and Pyd preoccupied that bone turnover can be risen in subclinical hyperthyroid too.

Key words: Hyperthyroidism, subclinical hyperthyroidism, osteoporosis, pyridinoline, deoxyypyridinoline, bone specific ALP

## Genel Tıp Derg 2007;17(2): 71-76

Tiroid hormonları fetal hayatta kemik gelişiminde, çocuklukta kemik şekillenmesinde ve yetişkin dönemde yeniden şekillenme siklusunda oldukça önemlidir (1). Hipertiroidide kemik yıkımı kemik

turnoverı lehine artmıştır ve yıkım oranı tiroid hormon seviyeleriyle ilişkilidir (2). Hipertiroidili hastalarda remodelling siklusunun kemik yapım fazı kısalmıştır ve bu durum mineralize osteoidin incelenmesi ile sonuçlanır (1). T<sub>3</sub>'ün nükleer reseptörlere bağlanması osteoblastları stimüle eder ve alkalen fosfataz (ALP), osteokalsin ve propeptid tip I kollajen (PICP) gibi kemik yapım belirteçlerinin üretimine neden olur. Bu osteoblastik aktivite,

Yazışma adresi: Dr. Özlem Öztürk, Ankara Numune ve Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara

e-posta: ozlem24@msn.com

osteoklastların T<sub>3</sub> aktivasyonuna aracılık eder ve böylece kemik yıkımına ve yıkım belirteçlerinin (kollajen çapraz bağları gibi) salınmasına neden olur (3).

Artmış osteoklastik aktivite, kortikal ve trabeküler kemik kaybına neden olur ve sekonder osteoporoz gelişir. Kemik turnover'ı, kemik yapımı ve yıkımının spesifik serum ve idrar belirteçlerine bakılarak noninvazif yöntemlerle değerlendirilebilir. Ancak kemiğin yeniden yapılanma süreci karmaşık bir yapıya sahip olduğu için, bir tek testin kemik yapım ve yıkımı konusunda net bilgi vermesi mümkün değildir. Yapım yıkım belirteçlerinin beraber kullanımı kemik döngüsünün değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlamaktadır (4,5).

Pyd ve Dpd, olgun kollajende bulunan çapraz bağlardır (6,7). Diyetten etkilenmezler ve metabolize edilmeden idrarla atılırlar. Kollajenöz dokularda (özellikle kıkırdak ve kemikte) dağılmışlardır. Pek çok çalışmada, kemik turnover'ını artıran hipertiroide bu kemik kollajen yapısında yer alan piridinyum çapraz bağlarının idrardaki düzeylerinin artmış olduğu gözlenmiştir (7-11).

Subklinik hipertiroidin, kemik metabolizması üzerine etkisinin değişken olmasına rağmen kemik yıkımına neden olduğunu gösteren çalışmalar söz konusudur (2).

Bu çalışmada hipertiroidili ve subklinik hipertiroidili hasta gruplarında kemik turnover'ı, kemik yıkım belirteçleri olan idrar piridinolin, deoksipiridinolin ve yapım belirteçlerinden serum kemik spesifik ALP (BALP) düzeyleri ölçülerek değerlendirildi. Ayrıca bu kemik turnover belirteçlerinden hangisinin daha iyi bir belirteç olarak kullanılabileceği araştırıldı.

## Yöntem

### Çalışma grupları

Hipertiroidili hasta grubuna sT<sub>3</sub>, sT<sub>4</sub> seviyeleri yüksek, TSH seviyeleri baskılı, yaş dağılımları 17-63 (32.88 ± 12.16) yıl olan 14 erkek ve 19 premenopozal kadın hasta alındı. Subklinik hipertiroidili hasta grubuna ise sT<sub>3</sub>, sT<sub>4</sub> seviyeleri normal, TSH seviyeleri baskılı (<0.1 mIU/L), yaş dağılımları 22-59 (39.27 ± 11.25) olan 8 erkek ve 7 premenopozal kadın hasta dahil edildi. Kontrol

grubunu oluşturan 30 kişilik grubun 12'si erkek, 18'i kadın idi ve yaşları 25-51 (35.5 ± 5.3) arasındaydı.

Hasta ve kontrol gruplarının yaş, ağırlık, boy, vücut kitle indeksleri, bugüne kadar görmüş oldukları tedaviler, diyet alışkanlıkları, devamlı kullandıkları ilaçlar, geçirdikleri operasyonlar, ailede guatr ve metabolik kemik hastalığı öyküleri kaydedildi. Farklı diyet alışkanlıkları olan, normal fizik aktivitesini engelleyen durumu bulunan, sekonder osteoporozu sebep olabilecek hastalığı olanlar (kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, hiperparatiroidi, hematolojik hastalıklar, Cushing Sendromu, Diabetes Mellitus, malabsorbsiyon vb.) ile ailede osteoporoz anamnezi verenler çalışma dışında bırakıldı.

### Laboratuvar analizi

Serum TSH düzeyleri 0.1 mIU/L altında olan hastaların TSH, sT<sub>3</sub> ve sT<sub>4</sub> düzeyleri kaydedildi ve bu hastalardan 12 saatlik açlık sonrası alınan kanlarda serum kalsiyum, total ALP ve BALP düzeyleri ölçüldü. İdrar, kalsiyum, kreatinin, Dpd, Pyd ölçümleri için 12 saatlik açlık sonrası sabah ikinci idrar örnekleri alındı. Örneklerin bir kısmı Dpd ve Pyd ölçümleri için -20 °C'de donduruldu. Serum kalsiyum, ALP ölçümleri ve idrar kalsiyum ve kreatinin ölçümleri Abbott Aeroset otoanalizöründe yapıldı. Serum BALP ise agaroz jel elektroforez yöntemi ile aynı seride çalışıldı. Pyd ve Dpd HPLC ile belirlendi. HPLC sisteminde isokrotik pompa, kolon sıcaklığı 20-25 °C'de, floresan dedektör bulunmaktadır. İnjektion hacmi 50 µl, çalışma süresi 15 dakika, akış hızı 1.2 ml/dakikadır. Referans aralıkları; piridinolin için spot idrarda kadınlarda 25-83 pmol/µmol kreatinin, erkeklerde 23-65 pmol/µmol kreatinindir. Deoksipiridinolin için spot idrarda kadınlarda 6-23 pmol/µmol kreatinin, erkeklerde 6-26 pmol/µmol kreatinindir. Pyr için linearite 3200 pmol/ml; Dpd için linearite 1200 pmol/ml'dir.

### İstatistiksel analiz

Çalışma sonuçları istatistiksel olarak SPSS standart version 13 programıyla değerlendirildi. Tüm sonuçlar ortalama ± SD olarak belirlendi. Grupların dağılımlarına Kolmogrov Smirnov testiyle bakıldı ve normal dağılım gösteren her parametre için parametrik bir test olan student t testi uygulandı. Grup içi değişkenler arasındaki korelasyon varlığı

Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. Hastalarda (TSH<0.1) Pyd, Dpd ve BALP için ROC eğrileri oluşturularak eğri altındaki alanlar hesaplandı.

Tüm testler için anlamlılık düzeyleri P<0.05 olarak kabul edildi.

## Bulgular

Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve laboratuvar karakteristikleri ve gruplar arası (hipertiroidi-kontrol ve subklinik hipertiroidi-kontrol) istatistiksel farklar Tablo 1’de gösterildi. sT<sub>3</sub> her iki grupta da anlamlı artış gösterirken (P<0.001, P=0.018) sT<sub>4</sub> sadece klinik hipertiroidili grupta anlamlı artış (P<0.001) gösteriyordu. Her iki grup TSH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştı (P<0.001, P<0.001). Serum Ca değerleri ve İdrar Ca/Cre oranı sadece hipertiroidili hasta grubunda anlamlı artış gösteriyordu (P<sub>Ca</sub>=0.005, P=0.015). Yine ALP ve BALP düzeylerinin sadece hipertiroidili hasta grubundaki artış derecesi oldukça anlamlıydı (P<0.001). İdrar Pyd düzeyleri her iki hasta grubunda da anlamlı olarak artış gösteriyordu (P<0.001, P=0.02). İdrar Dpd düzeylerinin de her iki grupta kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede artmış olduğu tespit edildi (P<0.001, P=0.011).

Hipertiroidili hasta grubundaki tiroid hormonları ve kemik yapım yıkım markerları olan BALP, Dpd, Pyd ve idrar Ca/Cre arasındaki korelasyon katsayıları ve anlamlılık dereceleri Tablo 2’de gösterildi. Buna göre hipertiroidili hasta grubunda serum sT<sub>3</sub> ve sT<sub>4</sub> değerleriyle kemik yıkım belirteçleri olan Dpd ve Pyd arasında oldukça anlamlı bir düzeyde pozitif korelasyon vardı (P<0.01). Kemik yıkım belirteci olan idrar Ca/Cre düzeylerinin sadece hipertiroidili hasta grubunda serum TSH düzeyleriyle pozitif bir korelasyonu (P<0.01) olduğu tespit edildi. Subklinik hipertiroidili hasta grubunda tiroid hormonlarıyla kemik turnover belirteçleri arasında herhangi bir anlamlı korelasyon gözlenmedi.

ROC (receiver-operating characteristic) eğrisi kullanılarak hasta gruplarında (TSH<0.1) Pyd, Dpd ve BALP düzeylerinin anlamlılık derecelerine bakıldı. Parametrenin tanı değerini ROC eğrisi altında kalan alan belirlemektedir. Eğri altındaki alanlar, anlamlılık dereceleri ve güven aralıkları Tablo 3’te gösterilmiştir. Buna göre eğri altındaki alan değerlerine göre hasta grubunun kemik

turnover’ında parametrelerin önemlilik dereceleri sırasıyla Dpd, Pyd, BALP olarak gözlendi.

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının karakteristikleri

	Kontrol (n=30)	Klinik hipertiroidi (n=33)	Subklinik hipertiroidi (n=15)
Yaş	35.5 (25-51)	33.24 (17-63)	39.27 (22-59)
FT3 pg/ml	3.026 (1,72-3.73)	12.198 <sup>a</sup> (3.01-16.05)	3.34 <sup>b</sup> (2.75-4.74)
FT4 ng/dl	1.108 (0.72-1.55)	2.87 <sup>a</sup> (1.31- 4.62)	1.15 (0.79-1.92)
TSH (µIU/ ml)	1.708 (0.32-4.45)	0.0197 <sup>a</sup> (0.001-0.029)	0.034 <sup>a</sup> (0.001-0.083)
Ca (serum mg/dl)	9.275 (8.95-10.23)	9.696 <sup>b</sup> (9.21-11.07)	9.094 (8.95-10.51)
Ca/Cre (idrar µmol/mmol)	0.092 (0.076-0.21)	0.155 <sup>b</sup> (0.142-0,306)	0.089 (0.074-0,098)
ALP	67.74 (54.21-74.34)	114.28 (61.27-179.61)	79.87 (60.47-129.32)
BALP	27.94 (19.56-37.14)	55.08 <sup>a</sup> (32.56-91.59)	33.17 (21.55-69.47)
PYD (idrar pmol/µmol) kreatinin	38.83 (21.54-61.75)	167.91 <sup>a</sup> (61,54-306.26)	100.7 <sup>b</sup> (31.15-271.28)
DPD (idrar pmol/µmol) kreatinin	9.41 (6.22-15.64)	46.29 <sup>a</sup> (11.56-103.26)	25.65 <sup>b</sup> (17.63-89.57)

a Kontrol grubu ile kıyaslandığında P<0,001

b Kontrol grubu ile kıyaslandığında P<0,05

Tablo 2: Hipertiroidili hasta grubunda Pearson korelasyon tablosu

	Dpd (r <sup>2</sup> )	Pyd (r <sup>2</sup> )	BALP (r <sup>2</sup> )	İdCa/Cre (r <sup>2</sup> )
sT <sub>3</sub>	0,730**	0,558**	0,319	0,170
sT <sub>4</sub>	0,616**	0,515**	0,312	0,196
TSH	-0,137	-0,170	0,138	0,501**

Tablo 3. Dpd, Pyd ve BALP için eğri altında kalan alan, P değerleri ve güven aralıkları

Parametreler	(Eğri altındaki alan ± SE) %	P	Güven aralığı (% 95)
Dpd	87.3 ± 4.1	0,000	79.3 – 95.3
Pyd	86 ± 4.3	0,000	77.6 – 94.5
BALP	76.9 ± 5.3	0,000	66.6 – 87.3

## Tartışma

Osteoporoz, düşük kemik dansitesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulmasıyla karakterize olan bir iskelet sistemi hastalığıdır. Kırık riskinin artışıyla sonuçlanır (12,13). Hipertiroidi, büyük bir halk sağlığı problemi olan osteoporoz hastalığının etkenlerinden birisidir.

Kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin (osteokalsin, kemik ALP, NTx, piridinolin vb.) birlikte kullanımı, kemik döngüsü durumunun, dengesinin değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlamaktadır (4).

Biz çalışmamızda hipertiroidi ve subklinik hipertiroidili hasta gruplarındaki kemik turnover'ını biyokimyasal belirteçleri kullanarak inceledik. Kemik turnover biyokimyasal belirteçleri olarak BALP, idrar Pyd, idrar Dpd, idrar Ca/Cre oranlarını hipertiroidi, subklinik hipertiroidi ve kontrol gruplarında inceleyerek birbirleriyle karşılaştırdık.

Serumda kantitatif BALP aktivitesi ölçümü kemik yapım oranıyla ilgili bir indeks sağlar. Artmış BALP aktivitesi kemik hastalıkları açısından bir göstergedir. Çalışmamızda BALP düzeyleri hipertiroidili hastalarda kontrol grubundan oldukça anlamlı bir yükseklik gösterirken, subklinik hipertiroidili hasta grubunda bu yüksekliğin anlamlı düzeyde olmadığı gözlemlendi. Aynı zamanda hipertiroidi ve subklinik hipertiroidili hasta gruplarında sT<sub>3</sub>, sT<sub>4</sub> ve TSH düzeyleriyle BALP arasında anlamlı bir korelasyon saptanamadı.

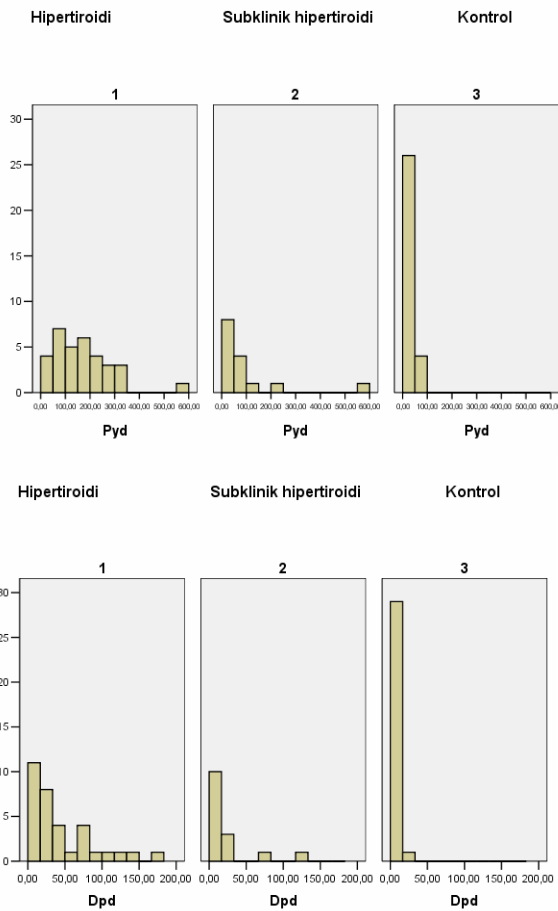
Garnero ve arkadaşları (14) hipertiroidizmde BALP'ın artmış kemik turnover belirteci olduğunu, fakat en sensitif belirtecin bu olmadığını belirtmişlerdir. Hipertiroidili hastaların % 45'inde BALP seviyelerini yüksek bulmuş, fakat hipertiroidi derecesiyle bir korelasyonu olmadığını gözlemişlerdir. Engler ve arkadaşları (8) hipertiroidi, TSH baskılı grup (subklinik hipertiroidi), ötiroid ve hipotiroidili dört grup arasında, Shlomo ve arkadaşları (1) da ötiroid, hipertiroid ve hipotiroidili hasta grupları arasında BALP düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulamamışlardır.

Hipertiroidili gruba kontrol grubu arasında idrar Ca/Cre oranlarında anlamlı bir artış varken, subklinik hipertiroidi grubunda anlamlı bir farklılık gözlenemedi. Aynı zamanda tiroid hormonlarıyla

idrara Ca/Cre düzeyleri arasında sadece hipertiroidili hasta grubunda TSH ile anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı. Hipertiroidili hastalarda artmış idrar Ca/Cre düzeyleri, artmış kemik turnover'ı ve negatif kalsiyum ve fosfor balansını göstermektedir. Fakat yapılan çalışmalarda tiroid hormonlarıyla idrar Ca/Cre oranları arasında değişik sonuçlar elde edilmiştir. Barsal ve arkadaşları çalışmalarında hipertiroidili hastalarda idrar Ca/Cre düzeylerinin artmış olduğunu saptamışlardır (15). Bizim çalışmamızdan farklı olarak Kısakol ve arkadaşları (2) subklinik Graves hastalığı olanlarda idrar Ca/Cre oranlarında anlamlı artış tespit etmişlerdir. Kumeda ve arkadaşları (16) ise tedavi sonrası TSH düzeyleri baskılanmış (subklinik hipertiroidili grup) ve normal (ötiroid) olan Graves hastaları arasında Ca ekskresyonu açısından anlamlı farklılık bulamamışlardır. Mosekilde ve arkadaşları (17) antitiroid tedavi ile kemik turnover'ının azaldığını ve mineral dengesinin pozitif döndüğünü tespit etmişlerdir. Yine benzer şekilde Mudde ve arkadaşları (18) da antitiroid tedavinin, endojen subklinik hipertiroidili hastalarda kemik kaybını önlediğini görmüşlerdir. Bu nedenle Kısakol ve arkadaşları subklinik hipertiroidili hasta grubundaki Ca ekskresyon artışını hastaların tedavi görmemesine bağlamışlardır. Engler ve arkadaşları hipertiroidili, TSH baskılı grup, ötiroid ve hipotiroidili gruplar arasında idrar Ca/Cre düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulamamışlardır (8).

İdrar Pyd ve Dpd düzeylerinin histomorfometrik kemik biyopsileri ve radyoizotop kinetiklerle olan korelasyonu kemik yıkım belirteçleri oldukları doğrulanmıştır (19). Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarındaki Pyd ve Dpd düzeylerinin dağılımları şekilde gösterildi. Sağlıklı grupta Dpd ve Pyd ortalamaları oldukça düşükken tiroit hormon düzeyleri arttıkça bu parametrelerin de artmış olduğu gözlemlendi. Pyd ve Dpd düzeylerini hipertiroidili grupta oldukça anlamlı düzeyde yüksek bulduk (p<0,001). Subklinik gruptaki Pyd ve Dpd'lerin kontrol grubuna göre artış oranı da anlamlı düzeydeydi (p<0,05). Ayrıca yeni tanı hipertiroidili hasta grubunda idrar Pyd ve Dpd düzeyleri ile serum sT<sub>3</sub> ve sT<sub>4</sub> düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenirken, bu korelasyon subklinik hipertiroidili hasta grubunda yoktu. Ohishi ve ark (10) ile Engler ve ark (8), idrar Pyd ve Dpd düzeylerinin hipertiroidili hastalarda artmış kemik yıkımının göstergeleri olduğunu

çalışmalarında doğrulamışlardır. Yine Isaa ve ark (7) ve Nagasaka ve ark (11) gibi araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda hipertiroidili hastalarda Dpd düzeylerinin anlamlı derecede yükselmiş olduğunu ve antitiroid tedavi sonrasında ise anlamlı bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Harvey ve arkadaşları (9) yeni tanı hipertiroidili hasta grubunda yaptıkları çalışmada idrar Dpd ve Pyd ekskresyonlarının kontrol grubuna göre artmış olduğunu, ayrıca piridinium çapraz bağlarıyla  $sT_3$  arasında anlamlı korelasyon olduğunu saptamışlardır. Shlomo ve arkadaşları (1) hipertiroidide erken postmenopozal kemik kaybı konusunda yaptıkları çalışmada BALP ve Dpd ile  $sT_4$  ve  $TT_3$  arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemişlerdir. Tiroid hormonları ile Pyd ve Dpd düzeyleri arasındaki korelasyon hipertiroidi derecesi ve kemik yıkım seviyesi arasındaki nedensel bir ilişkiyi ortaya koymaktadır.



Şekil. Gruplardaki Pyd ve Dpd düzeyleri histogramları

Subklinik hipertiroidili hastalarda kemik turnover'ıyla ilgili yapılan oldukça az sayıdaki çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Kısakol ve arkadaşları (2) bizim çalışmamızda olduğu gibi subklinik hipertiroidili hasta grubunda idrar Dpd düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Yine Faber ve arkadaşları (20) nodüler guatrılı, serum TSH düzeyleri baskılanmış subklinik hipertiroidili hastaların yılda yaklaşık % 2 oranında artmış kemik yıkımı gösterdiklerini saptamışlardır. Buna rağmen Gürlek ve Gedik (21) endojen subklinik hipertiroidinin artmış kemik turnover'ı ile ilişkisinin olmadığını öne sürmüşlerdir. Aynı şekilde De Menis ve arkadaşları (22) hipertiroidili hasta grubunda kemik yapım (osteokalsin, ALP) ve yıkım (serum Ca, idrar hidroksipirolin) belirteçlerinde artış saptamalarına rağmen subklinik hipertiroidi grubunda kemik metabolizması ürünlerinde anlamlı bir değişim gözlemlenmemişlerdir. Bizim çalışmamızı da bu şekilde değerlendirirsek, hipertiroidili hasta grubunda kemik yapım belirteci olan BALP konsantrasyonları ve kemik yıkım belirteçleri olan serum Ca, idrar Ca/Cre, Pyd, Dpd konsantrasyonlarının anlamlı düzeyde artması, kemik turnover'ının hipertiroidili hastalarda arttığı sonucuna ulaştırdı. Subklinik hipertiroidili hasta grubunda ise kemik yıkım belirteçlerinden idrar Dpd ve Pyd düzeylerinde anlamlı artış olması subklinik hipertiroidide de kemik turnover'ının artmış olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda ROC eğrileri altında kalan alanlar göstermiştir ki hasta gruplarımızda kemik turnover belirteçlerinden özellikle yıkım ürünleri olan Dpd ve Pyd, yapım ürünü olan BALP'a göre daha iyi tanı değerine sahiptir. Dpd ve Pyd'in eğri altındaki alan ve güven aralığı değerleri birbirine çok yakın olduğundan dolayı en iyi tanı değeri açısından bu iki parametreden herhangi biri diğerine üstün değildir. Ohishi ve arkadaşları (10) ise kemik yıkım belirteçleriyle (Dpd, Pyd ve hidroksiprolin) yaptıkları çalışmada Pyd'in Dpd'e göre daha yüksek tanı değerine sahip olduğunu saptamışlardır.

Sonuç olarak; hipertiroidililerde Dpd, Pyd, BALP, idrar Ca/Cre oranları gibi kemik yapım ve yıkım belirteçleri, kemik turnover durumu ve dengesini yansıtmada kullanılacak biyokimyasal parametrelerdir. Subklinik hipertiroidililerde ise kullandığımız parametreler açısından kemik

turnover'ındaki artışın hipertiroidili hastalara göre çok daha az olduğu söylenebilir. Özellikle bu tip yapım ve yıkım belirteçlerinin beraber kullanımı, daha ileri tetkiklerin olmadığı durumlarda (BMD gibi) ve daha ucuz, daha kolay ulaşılabilir ve noninvazif olmaları nedeniyle kemik metabolik durumunun izlenmesinde daha avantajlı görünmektedir. Ancak bu parametrelerin bu amaçlarla kullanılabilmesi için, tanıda duyarlılık ve özgüllüğünü artıracak diğer kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin de eklenerek bir osteoporoz biyokimyasal test panelinin oluşturulması gerekmektedir.

### Kaynaklar

1. Shlomo AB, Hagag P, Sandra E, Mordechai W. Early postmenopausal bone loss in hyperthyroidism. *Maturitas*. 2001; 39:19-27.
2. Kısakol G, Kaya A, Gönen S, Tunç R. Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrin J* 2003; 50:657-61.
3. Siddiqi A, Burrin JM, Noonan K, Wood DF, Price CP, Monson JP. A longitudinal study of markers of bone turnover in Grave's disease and their value in predicting bone mineral density. *J Clinical Endocrinol Metab* 1997;82:753-9.
4. Takahashi JA, Kushida K, Hoshino H, Ohishi T, Inoue T. Evaluation of bone turnover in postmenopause, vertebral fracture, and hip fracture using biochemical markers for bone formation and resorption. *J Endocrinol Invest*,1997;20:112-7.
5. Tüzün F. Osteoporozda tanı yöntemleri, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Osteoporoz sempozyumu, İstanbul, 1999,41-50.
6. Watts NB. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clin Chem* 1999;45:1359-68.
7. Isaa GC, Roggia C, Gola D, Stefano MD, Gallone G, Aimo G, et al. Bone turnover in hyperthyroidism before and after thyrostatic management. *J Endocrinol Invest* 2000;23:727-31.
8. Engler H, Oettli RE, Riesen WF, Biochemical markers of bone turnover in patients with thyroid dysfunctions and in euthyroid controls: A cross-sectional study. *Clin Chim Acta* 1999; 289:159-72.
9. Harvey RD, McHardy KC, Reid IW, Paterson F, Bewsher PD, Duncan A, et al. Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers. *J Clin Endoc Metab* 1991;72:1189-94.
10. Ohishi T, Kushida K, Takahashi M, Kawana K, Yagi K, Kawakami K, et al., Urinary bone resorption markers in patients with metabolic bone disorders. *Bone* 1994;15,15-20.
11. Nagasaka S, Sugimoto H, Nakamura T, Kusaka I, Fujisawa G, Sakuma N, et al. Antithyroid therapy improves bony manifestations and bone metabolic markers in patients with Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol* 1997;47:215-21.
12. Tuck SP, Francis RM. Osteoporosis. *Postgrad Med J* 2002; 78;526-32.
13. Christodoulou C, Cooper C. What is osteoporosis? *Postgrad Med J* 2003;79:133-8.
14. Garnero P, Vassy V, Bertholin J, Riou JP, Delmas PD. Markers of bone turnover in hyperthyroidism and the effects of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:995-9.
15. Barsal G, Taneli F, Atay A, Hekimsoy Z, Erciyas F. Serum osteocalcin levels in hyperthyroidism before and after antithyroid therapy. *Tohoku J Exp Med*. 2004;203:183-8.
16. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, Kurioka Y, Ishikawa T, Morii H, et al. Persistent increase in bone turnover in Grave's patients with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4157-61.
17. Mosekilde L, Heriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:35-63.
18. Mudde AH, Houbent AJHM, Nieuwenhuijzen KAC. Bone metabolism during antithyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 1994;41:421-4.
19. Gomez B, Ardakani S, Ju J, Jenkins D, Cerelli MJ, Daniloff GY, et al. Monoclonal antibody assay for measuring bone-specific alkaline phosphatase activity in serum. *Clin Chem* 1995;41:1560-6.
20. Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedus L, Siersbaek-Nielsen K. Normalization of serum thyrotropin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: Effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1998;48:285-90.
21. Gurlek A, Gedik O. Effect of endogenous subclinical hyperthyroidism on bone metabolism and bone mineral density in premenopausal women. *Thyroid* 1999; 9:539-43.
22. De Menis E, Da Rin G, Roiter I, Legovini P, Foscolo G, Conte N. Bone turnover in overt and subclinical hyperthyroidism due to autonomous thyroid adenoma *Horm Res* 1992;37:217-20.