



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**POSTMENOPOZAL KADINLARDA GÖRÜLEN SERUM PARATHORMON
YÜKSEKLİĞİNİN NEDENLERİ**

Dr. İrfan ESEN

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2012



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

POSTMENOPOZAL KADINLARDA GÖRÜLEN SERUM PARATHORMON
YÜKSEKLİĞİNİN NEDENLERİ

Dr. İrfan ESEN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Erdinç ERTÜRK

Bursa-2012

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	14
Bulgular.....	18
Tartışma ve Sonuç.....	24
Kaynaklar.....	38
Ekler.....	46
Teşekkür.....	47
Özgeçmiş.....	48

ÖZET

Bu çalışmada postmenopozal kadınlarda hiperparatiroidemi nedenleri ve ilişkili faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya serum parathormon seviyesi yüksek 113 postmenopozal kadın ve serum parathormon seviyesi normal olan 43 postmenopozal kadın alındı. Çalışma ve kontrol grubundaki kadınlar; serum 25-OH vitamin D, kalsiyum ve fosfor düzeyi, 24 saatlik idrarda kalsiyum, fosfor ve kalsiyum / kreatinin düzeyi, kemik mineral yoğunluğu, menopoz yaşı, eğitim düzeyi, meslek, giyim tarzı, güneşe maruziyet dereceleri ve günlük diyetle aldıkları kalsiyum miktarları açısından karşılaştırıldı. Ayrıca bu parametrelerin birbirleri arasındaki ilişkiler araştırıldı.

Çalışma grubunda serum parathormon yüksekliğinin en sık nedeninin (%92.9) serum 25-OH vitamin D eksikliği olduğu ve primer hiperparatiroidi oranının %4.4 olduğu saptandı. D vitamini eksikliğinin sadece hiperparatiroidemili kadınlarda değil kontrol grubundaki kadınlarda da çok sık olduğu görüldü. Tüm olgular beraber değerlendirildiğinde; ev hanımı olan olgularda, dış ortamlarda baş ve kolları kapalı kalacak şekilde örtülü olanlarda ve eğitim düzeyi orta öğretim düzeyinden az olanlarda serum PTH düzeylerinin istatistiksel olarak daha yüksek ($p<0.05$) ve serum D vitamini düzeylerinin de daha düşük ($p<0.05$) olduğu saptandı. Olguların serum PTH seviyelerinin logaritmik değeriyle; serum 25-OH vitamin D seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r= -0.188$; $p= 0.019$).

Postmenopozal kadınlarda hiperparatiroideminin en sık nedeninin D vitamini eksikliği olduğu, özellikle örtülü ve eğitim düzeyi düşük kadınlarda daha fazla olmak üzere tüm postmenopozal kadınlarda D vitamini eksikliğinin yaygın olduğu gözlemlendi. Bu yaş grubundaki kadınların D vitamini eksikliği açısından değerlendirilmeleri, bu kişilerin güneş ışığına maruziyetlerinin artırılması için eğitilmeleri gerekliliği gösterildi. D vitamini ile zenginleştirilmiş besinlerin topluma sunulması gerekliliği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Primer hiperparatiroidi, sekonder hiperparatiroidi, D vitamini yetersizliği, postmenopozal kadınlar

SUMMARY

Causes of Elevated Parathyroid Hormone Levels in Postmenopausal Women

In this study we aimed to investigate causes of hyperparathyroidism and related factors in postmenopausal women. The study was conducted on 43 postmenopausal women with normal serum parathyroid hormone levels and 113 postmenopausal women with elevated serum parathyroid hormone levels. Serum levels of 25-OH vitamin D, calcium and phosphorus, 24-hour urine levels of calcium, phosphorus and calcium/creatinine ratio were compared between study groups. Some features of subjects such as bone mineral density, age of menopause, educational level, profession, clothing style, daylight exposure and daily dietary calcium consumption and relationships between these parameters were investigated.

In the study group it was found that cause of high level of serum parathormon was vitamin D deficiency in 92.9% and primary hyperparathyroidism in 4.4% of patients. Vitamin D deficiency was a common issue not only in hyperparathyroid postmenopausal women but also postmenopausal women in control group. Considering all cases, women whom are defined as housewife, dressed up covering their head and arms and with education level less than high school have statistically significant elevated parathyroid hormone levels ($p < 0.05$) and low vitamin D levels ($p < 0.05$). When serum 25-OH vitamin D levels compared to the logarithmic value of serum parathyroid hormone, statistically significant negative correlation was detected ($r = -0.188$; $p = 0.019$).

The most common cause of hyperparathyroidism in postmenopausal women was found to be vitamin D deficiency. Vitamin D deficiency was

common in all postmenopausal women but especially in those with lower education level and dressed up that limits sunshine exposure. Women in this age group should be surveyed for vitamin D deficiency and educated to benefit more from sunshine. It is concluded that vitamin D enriched foods should be released to market.

Key words: Primary hyperparathyroidism, secondary hyperparathyroidism, vitamin D deficiency, postmenopausal women

GİRİŞ

1. Parathormon Tanımı ve Klinik Önemi

Parathormon (PTH), biyolojik olarak aktif olan amin (N) terminal ile karboksi (C) terminal bulunduran 84 aminoasitlik bir proteindir. Paratiroid bezleri içerisindeki şef (chief) hücrelerinde üretilip depolanmakta ve serum kalsiyum seviyesinde azalma eğilimi olması halinde fizyolojik olarak salgılanmaktadır (1). Serum kalsiyum seviyesinin dar limitler arasında tutulmasını sağlayan en önemli hormondur (2).

Parathormon ve aktif fragmanlarının dolaşımında sadece birkaç dakikalık yarı ömrü olup karaciğer ve böbrekler tarafından yıkılır. Bu yıkım süreci sonucunda C-terminal fragmanları dolaşıma salınır. Ek olarak hiperkalsemiye yanıt olarak paratiroid sekretuar granüllerin içinde bulunan proteazlar PTH'nun amino-terminal kısmını sindirir ve inaktif C-terminal fragmanlarını da salgılar. Bu nedenle dolaşımdaki inaktif C-terminal türevleri hem paratiroid hücre sekresyonunun hem de tam uzunluktaki PTH'nun periferik metabolizmasının bir ürünüdür. İmmünolojik aktivitesi olan fakat biyolojik aktivitesi olmayan bu fragmanlar böbrekler tarafından temizlenir ve böbrek yetmezliğinde dolaşımda birikir (3-5).

Parathormon sekresyonu gece yarısı en yüksek seviyede olmak üzere diurnal bir ritim göstermektedir (5). Parathormon salgılanmasını kontrol eden bir tropik hormon yoktur. PTH sekresyonu primer olarak ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonuna bağlıdır. Primer uyarı kan kalsiyum seviyesidir. Serum PTH ve kalsiyum seviyeleri arasında ters sigmoidal bir ilişki mevcuttur ve serum kalsiyum seviyesindeki küçük değişiklikler sonrasında PTH sekresyonu artar veya azalır (6). Bu nedenle hipokalsemiye cevap olarak PTH sekresyonu artmakta ve hiperkalsemi varlığında ise PTH sekresyonu baskılanmaktadır (7, 8).

Serum inorganik fosfat seviyesinden PTH sekresyonu direkt olarak etkilenmemesine rağmen, artışı halinde ekstrasellüler sıvıdan kalsiyum iyonunun ayrılması ile kalsiyum konsantrasyonunda azalmaya neden olarak PTH sekresyonunu artırır. Özellikle D vitamininin PTH sekresyonunu modüle edici etkisi önemlidir. D vitamini metabolitleri ile PTH arasında negatif feedback olduğu bilinmektedir. Paratiroid bezi hücrelerinde 1.25 dihidroksikolekalsiferol [1.25(OH)₂D] reseptörlerinin bulunması, bu metabolitin PTH salgılanmasında önemli bir işlevi olduğunu düşündürmektedir (9, 10).

Serum PTH ölçümü için kullanılan ilk yöntem radioimmünassay'dir. Bu yolla PTH ölçümü ilk kez 1963'te Berson tarafından tanımlanmış olmakla beraber, ancak son yıllarda yaygın klinik uygulama bulmuştur. Bu gecikmede dolaşımdaki PTH'un heterojen tabiatı, uygun spesifik antiserumların kısıtlılığı gibi bazı teknik problemler rol oynamıştır. Ayrıca standart olarak kullanılan PTH preparatlarının cinsi ve saflığı da serum intakt PTH değerlerinin laboratuvarlar arasında farklı bulunmasına neden olur. Dolayısıyla serum intakt PTH düzeyleri her bir assay sistemin normal değerlerine göre değerlendirilmelidir. PTH'nun kanda dolaşan farklı formlarının azalan ve artan PTH sekresyonu sonucu farklı serum PTH düzeylerinin tespit edilmesine yol açtığından bu testlerin tekrar değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya çıkardı. Sonraki yıllarda intakt 1-84 PTH ölçümü yapan ikinci nesil immünoradyometrik (IRMA) testler kullanılmaya başlandı. Ancak bazı yayınlarda ise intakt PTH testleri ile normal olarak tanımlanan böbrek yetmezliği hastalarında yeni nesil testlerle tanı koymanın daha da kolaylaştığını ortaya koymaktadır (11-13). Sadece biyolojik olarak aktif PTH'nu tespit eden üçüncü nesil PTH kitlerinin ortaya çıkması ile bu sorunun önüne geçilmiş oldu. Elde edilen kanıtlar biyoaktif ve intakt PTH testleri ile primer hiperparatiroidizm tanısının konmasını kısmen kolaylaştırmıştır. Böylece immünoradyometrik ve immunochemiluminescent testlerinin kullanılması ile serum PTH ölçümleri daha güvenilir yapılmaya başlanmıştır (14).

PTH kemikler üzerine doğrudan osteoblastların farklılaşmasını artırarak ve apoptozisi azaltarak etki etmektedir. Böylelikle PTH'nun osteoblastlar üzerine etkisi ile kemik formasyonuna anabolik yönde katkı oluşturur. Osteoklastların PTH reseptörleri bulunmamaktadır. PTH'nun kemikte resorpsiyon etkisi büyük ihtimalle direkt osteoklast aktivasyonu ile olmamakta; kemikte osteoklast farklılaşmasını sağlayan hücre uyarıcı molekülleri (cell signalling molecules) artırarak sağlanmaktadır. Bu konuda en iyi tanımlanmış mekanizma RANKL sistemidir. RANKL tümör nekrosiz ailesinden bir ligandır (15). Osteoblastların prekürsörleri tarafından sentezlenip osteoklastlar üzerindeki RANK reseptörleri üzerine bağlanırlar. Böylelikle osteoklastların farklılaşmasını sağlarlar. PTH eksikliğinde RANKL sisteminde "upregulation" olarak kemik rezorpsiyonu artar. PTH ayrıca makrofaj koloni uyarıcı faktörü de uyarması ile RANKL sistemine benzer şekilde osteoklastojenezi hızlandırır (16). Bu yolla PTH hem osteoklast sayısını ve rezorpsiyonu hemde osteoblast aktivasyonu yoluyla kemik yapımını uyararak kemik döngüsünü artırır (17).

PTH kemiklerde ayrıca kemik ile ekstraselüler sıvı arasında kalsiyum hareketlerini dengeleyerek etki gösterir. PTH kemikten mineral açığa çıkışını osteositik ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu uyararak ve kemik ekstraselüler sıvısından sistemik dolaşıma kalsiyum taşınmasını artırarak desteklemektedir. Bu mineral dengeleme sistemi için PTH'na ek olarak [1.25(OH)2D]'de gereklidir (18, 19).

PTH böbreklerde proksimal renal tubülüsler üzerinden kalsiyum, sodyum, monohidrojen fosfatın reabsorpsiyonunu inhibe eder; distal renal tubülüsler üzerinden de kalsiyum, magnezyum, sodyum ve hidrojen iyonu absorpsiyonunu arttırır. Bu etkiler monohidrojen fosfat, sodyum, potasyum ve bikarbonatın renal klirensinde artış; kalsiyum, magnezyum ve hidrojen iyonlarının renal klirensinde ise azalma sağlar (20, 21). Filtre edilen kalsiyumun yarıdan fazlası proksimal tubülüslerden emilmesine ve proksimal tubülüs hücrelerinin PTH reseptörü eksprese etmelerine karşın, PTH'nun kalsiyum reabsorpsiyonunu uyarması, distal tubülüslerde olur. PTH'nun net

etkisi kalsiyumun tubüler geri emilimini arttırarak, kalsiyum atılımını azaltmak, fosfor emilimini azaltarak fosfor atılımını arttırmaktır (21).

PTH'nun böbrekler üzerinde yerine getirdiği diğer önemli bir fonksiyon ise [1.25(OH)2D] sentezi ve metabolizması için 1- α hidroksilaz aktivasyonudur (17).

Normalde günde yaklaşık 1000 mg kalsiyum alınır ve 600 mg'ı üst gastrointestinal sistemden absorbe olur. PTH'nun 25-OH vitamin D'nin barsaktan kalsiyum emilimini doğrudan etkileyen [1.25(OH)2D]'e dönüşümünü arttırması, bu hormonun barsak üzerine etkilerini açıklamaktadır. D vitamini eksikliğinde PTH'nun barsak ve kemik üzerindeki etkisi kısıtlanır. Buna karşın renal tubüler etki D vitamininden bağımsız görünmektedir (22, 23). İntestinal hücre düzeyinde PTH'nun direkt olarak kalsiyum transportunu arttırıcı etkisi olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur (24).

2. Hiperparatiroidi Tanımı ve Sınıflandırılması

PTH'nun bir veya birden fazla paratiroid bezinden aşırı salgılanması sonucu ortaya çıkan tabloya hiperparatiroidi denir. Hiperparatiroidi primer, sekonder ve tersiyer hiperparatiroidi olarak üçe ayrılır.

2.1.Primer Hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi bilinen ve tanımlanan herhangi bir uyarana bağlı olmaksızın paratiroid bezlerinden aşırı PTH üretimi sonrasında ortaya çıkan kalsiyum metabolizması bozukluğudur. Dolaşımdaki PTH ve kalsiyum düzeylerinin yüksekliği ile karakterizedir (25, 26)

Hiperparatiroidizm tüm yaş gruplarında görülebmesine rağmen daha çok yaşlı insanlarda daha sık tespit edilir ve doruk insidansına altıncı dekatta rastlanır. Kadınlarda daha sık görülür ve ileri yaş gurubunda kadın/erkek oranı 3/1'dir. Primer hiperparatiroidemi toplumda 3/1000 sıklığında izlenirken postmenopozal kadınlarda 21/1000 sıklığında saptanmaktadır (27). Bu istatistiklerden anlaşılacağı üzere primer olarak postmenopozal kadınlarda sık görülen bir hastalıktır. Serum kalsiyum düzeyi ölçümünün giderek daha

yaygın kullanıldığı günümüzde herhangi bir belirti, bulgu olmaksızın primer hiperparatiroidizm tanısı alan olguların sayısı artmaktadır (28).

Primer hiperparatiroidizm nedenleri kesin olarak bilinmemektedir. Ancak iyonize radyasyonla ilişkili olabilir. Akne tedavisinde ışın kullanıldığından beri bu hastalarda hiperparatiroidi sıklığında 2-3 kat, atom bombası mağdurlarında ise 4 kat artış olduğu saptanmıştır (29, 30). Onaltı yaş altı çocuklarda herhangi bir nedenle boyun bölgesine radyoterapi alan hastalarda da görülme sıklığı artmıştır (31).

Multiple endokrin neoplazi sendromları (MEN-1, MEN-2) ve radyasyona maruz kalan hastalarda tanımlanan MEN-1 geni (Menin) primer hiperparatiroidizmin genetik nedenleri olarak bilinmektedir (32). Tirotoksikozla ilişkili olarak verilen radyoaktif tedavinin primer hiperparatiroidizmle ilişkisi yoktur (33).

Primer hiperparatiroidi vakalarının %80-85'inden tek paratiroid adenomu, %10-15'inden paratiroid hiperplazisi, %2-3'ünden birden fazla paratiroid adenomu, %1'inden paratiroid karsinomu sorumludur (34, 35).

Primer hiperparatiroidizimli hastaların %70-80'inde hiçbir belirti ve bulgu olmadan tesadüfi olarak tespit edilen hiperkalsemi sonrası tanı alır. Belirti ve klinik bulgular genellikle kronik hiperkalsemiden ziyade artan parathormon ile ilgilidir (36, 37). Semptomatik hastaların %20-30'unda nefrolitiazis yaygın bir belirtidir. Aşıkâr iskelet hastalığı nadirdir ancak kırığa neden olan osteoporoz görülme sıklığı artmıştır (38). Klinik olarak belirgin nöromüsküler hastalık bulguları nadirdir, ancak proksimal kas güçsüzlüğü, şiddetli kemik hastalığı (osteitis fibroza cystica) ile birlikte görülebilir. Psikiyatrik bozukluklardan depresyon, demans, konfüzyon ve sersemlik hissine neden olabilir (39). Hiperparatiroidizm hipertansiyon, diyabet, gastrointestinal ülserasyon, gut, kilo artışı ve hiperlipidemiye de neden olabilir (40).

Anamnez ve fizik muayene primer hiperparatiroidizmin tanısını koymada yeterli olmamakla beraber, hastalıkla ilgili faydalı bilgiler verebilir. Hiperparatiroidizm tanısı böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda dolaşımdaki kalsiyum ve PTH düzeylerinin aynı anda arttığı gösterilmesi

ile konur. Eğer serum proteinlerinde anormallik saptanırsa hiperkalseminin varlığından emin olmak için iyonize kalsiyumun ölçülmesi gerekebilir. Devamlı veya aralıklı hiperkalsemi hemen her zaman tespit edilir. Hiperkalsiüri hiperparatiroidizmde beklenen bir bulgudur. Serum fosfor düzeyi normalin alt sınırındadır. Fosfor düzeyi hastaların yaklaşık üçte birinde belirgin düşük olarak bulunur. Serum alkalen fosfataz değeri yüksek olabilir. Kemik yapımını (kemik spesifik alkalen fosfataz, osteokalsin) ve kemik yıkımını (idrarda pridinolin, deokspiridonilin ve tip I kollajen N-telopeptidi) gösteren spesifik göstergeler aşıkır kemik bulgusu olmadan yüksek bulunabilir. PTH'nun böbrek asit-baz metabolizmasına etkisi ile serum klorür düzeyinde hafif artış ve serum bikarbonat düzeyinde azalma saptanabilir (3).

Hiperparatiroidizm tanısı konulduktan sonra hastalar son-organ komplikasyonları açısından araştırılmalıdır. Böbrek taşlarının araştırılması için renal ultrasonografi veya spiral bilgisayarlı tomografi kullanılabilir. İskelet hastalığını saptamak için, tercihen dual enerji x-ray absorbometri (DEXA) kullanılarak omurga, kalça ve el bileğinde kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapılmalıdır. Hiperparatiroid myopati elektromiyografi ile tespit edilebilir (41).

Semptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda paratiroid cerrahisi tercih edilecek tedavi biçimidir. Ancak asemptomatik, son organ hasarına yönelik bulguları olmayan hastaların cerrahi tedavisi sonuçları itibariyle tartışmalıdır (42, 43). Bu alanda devam eden belirsizlik nedeniyle bir grup 2008 yılında üçüncü uluslararası asemptomatik hiperparatiroidi çalıştayında en son 2002 yılında bir konferansta ortaya konan paratiroidektomi kılavuzlarını tekrar gözden geçirerek paratiroidektomi endikasyonları ve bu hastaların takip şekli için önerilerde bulunmuşlardır (Tablo 1-2) (44).

Tablo-1: Asemptomatik primer hiperparatiroidizmde cerrahi müdahale kılavuzu.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Serum kalsiyum düzeyinin üst normal sınırdan > 1.0 mg/dl daha yüksek olması• Kreatinin klirensinin 60 ml/dk'nın altında olması• Herhangi bir bölgede kemik mineral yoğunluğunun T-skorunun < -2.5 olması ve/veya frajil kırık olması• Yaşın 50'nin altında olması |
|--|

Tablo-2: Cerrahi müdahale kriterlerini karşılamayan asemptomatik hiperparatiroidizmlı hastalarda takip kılavuzu.

- Yılda bir kez serum kalsiyum ölçümü
- 1-2 yılda bir kez omurga, kalça ve ön kolda kemik yoğunluğu ölçümü

Primer hiperparatiroidi ayırıcı tanısında öncelikli olarak dışlanması gereken diğer bir hastalık familial hipokalsiürik hiperkalsemidir.

2.2.Famıyal Hipokalsiürik Hiperkalsemi

Famıyal hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) otozomal dominant kalıtım gösteren orta derecede hiperkalsemi ve hipokalsiüri ile seyreden bir hastalıktır. FHH'de primer bozukluk paratiroid dokusu ve renal tübülüslerde kalsiyum reseptör hassasiyet kusurudur. FHH'de hafif hiperkalsemi varlığına eşlik eden vitamin D eksikliğine bağılı olarak PTH konsantrasyonu uyumsuz olarak normal veya hafif yüksek olabilir (45). FHH'nin primer hiperparatiroiden ayırımı için kalsiyum ve kreatinin klirenslerinin oranı kullanılır. Bu oran FHH 'de 0.01'in altında bulunurken, primer hiperparatiroidi' de genellikle 0.02'inin üzerinde bulunur (46) .

2.3. Sekonder Hiperparatiroidi

Serum kalsiyumunun dengesi için paratiroid bezler dışında gerekli olan homeostatik mekanizmalardan bir veya birkaçının bozulması sonucu ortaya çıkan klinik durumdur. Serum kalsiyumunun düşmesine bağılı olarak kalsiyum sensitif reseptörlerin uyarılması sonrası fizyolojik olarak PTH sekresyon artışına bağılı saptanan hiperparatiroidemi durumudur. Normal şartlarda sekonder hiperparatiroidizm geçici bir durumdur. Sağlıklı insanlarla yapılan çalışmalarla popülasyonda %1-2 sıklığında sekonder hiperparatiroidi görüldüğü ve çok sıklıkla nedeninin düşük oral kalsiyum alımı ve vitamin D eksikliği olduğı saptanmıştır (47).

Sekonder hiperparatiroidi tanısı klinik hikâye ve muayene, düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, PTH, 25-OH vitamin D ve total alkalen fosfataz düzeyinin ölçümü ile konulabilir. Vitamin D eksikliği ve kronik böbrek yetmezliği sekonder hiperparatiroidinin en önemli iki nedeni olmakla birlikte ayrıntılı

ayırıcı tanı yapılmalıdır (40). Tablo 3’de sekonder hiperparatiroidi nedenleri gösterilmiştir.

Tablo-3: Sekonder hiperparatiroidi nedenleri.

<ul style="list-style-type: none">● Gastrointestinal nedenler<ul style="list-style-type: none">• Yetersiz besin alımı<ul style="list-style-type: none">-İntolerans-Kısıtlı diyet• Malabsorpsiyon<ul style="list-style-type: none">- Çölyak hastalığı- Pankreas hastalığı- İnflamatuvar barsak hastalığı- Kistik fibroz- Gastrik by-pass cerrahisi- Kortikosteroid tedavisi- Yaşlılık● Vitamin D ilişkili nedenler<ul style="list-style-type: none">• Güneş ışığından yoksunluk<ul style="list-style-type: none">- Kuzey yarımkürede koyu renkli cilt rengine sahip olmak- Kültürel etkiler ve giyim tarzı• Kısıtlı diyet<ul style="list-style-type: none">- Sıkı vegan ve vejeteryenlik• Karaciğer ve biliyer hastalıklar<ul style="list-style-type: none">- Malabsorbsiyon, 25- hidroksilaz eksikliği• Antikonvülzan tedavi• Vitamin D bağımlılığı, dirençli rikets ve osteomalazi● Böbrek<ul style="list-style-type: none">• Kronik böbrek hastalığı<ul style="list-style-type: none">- Hiperfosfatemi- 1 α- hidroksilaz eksikliği- 1.25- dihidroksivitamin D eksikliği- Parathormon yıkım klirensinin azalması	<ul style="list-style-type: none">● Hüresel ve dokuyla ilişkili nedenler<ul style="list-style-type: none">• Kemik<ul style="list-style-type: none">- Büyüme● Genetik<ul style="list-style-type: none">• Psödohiperparatiroidizm<ul style="list-style-type: none">- parathormon rezistansı● Aç kemik sendromu● Bisfosfonat tedavisi● Laktasyon ve post laktasyon● Metastatik prostat kanseri● Kalsiyum kaybı<ul style="list-style-type: none">• Böbrek<ul style="list-style-type: none">- Diüretik- Artmış natriürez- İdiyopatik hiperkalsiüri● Yumuşak doku<ul style="list-style-type: none">- Rabdomiyoliz- Akut pankreatit- Sepsis- Yanık
--	---

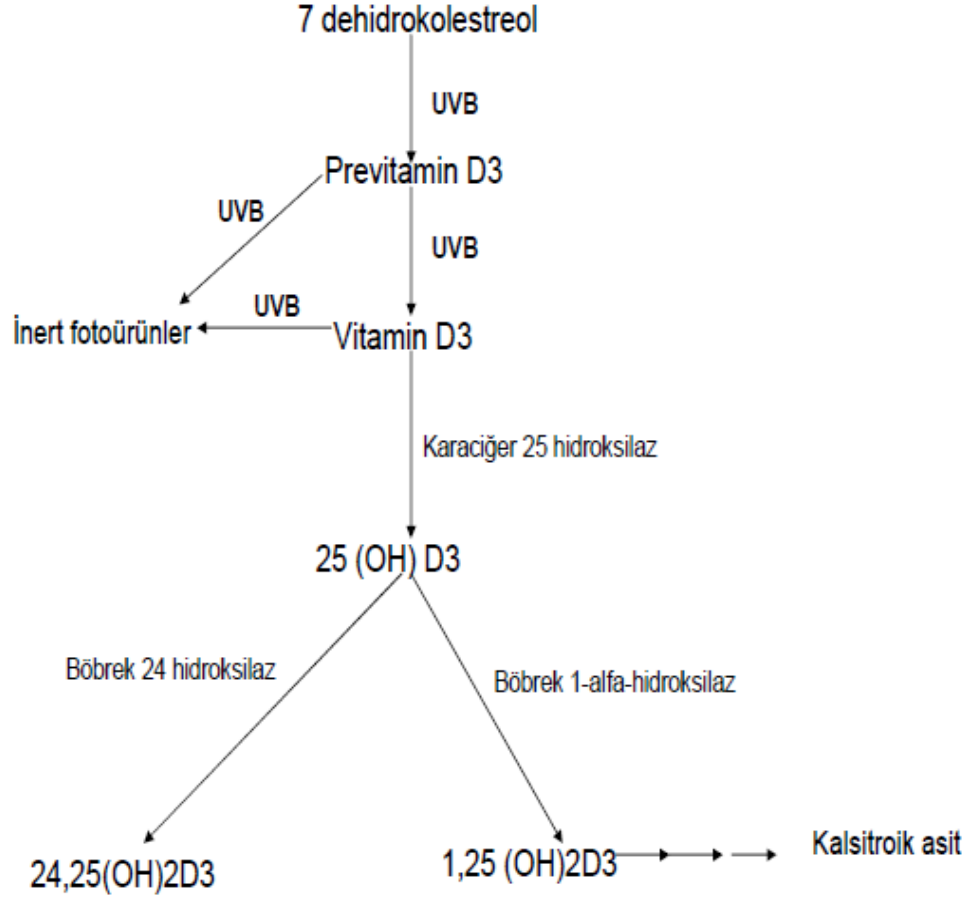
2.3.A. Vitamin D Eksikliği

Vitaminler vücut için esansiyel olup, vücutta üretilmeyen ve gıdalarla alınması zorunlu olan maddelere verilen ortak isimdir. Bu vitaminler arasında en önemlilerinden biri de D vitaminidir (3). İnsan vücudunda bulunan D vitamininin büyük bir kısmı güneş ışınlarındaki 290-315 nm dalga boyundaki mor ötesi ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Güneş ışığına maruz kalma engellenmedikçe vücudun tüm ihtiyacı deride sentez edilmek suretiyle karşılanabilir (48).

Hayvansal besinlerden alınan D3 vitamini veya bitkisel besinlerden alınan D2 vitamini ince barsaklardan absorbe edilir ve emilimi safra asitlerinin varlığını gerektirir. Gerek deride sentezlenen, gerekse sindirim sisteminden emilen vitamin D'nin karaciğere geldikten sonra metabolizmaları aynıdır. Karaciğere gelen vitamin D, hepatosit mitokondriyal ve/veya mikrozomlarında bulunan 25-hidroksilaz enzimi aracılığı ile 25 hidroksiergokalsiferole [25(OH)D₂] veya 25 hidroksikolekalsiferole [25(OH)D₃] dönüşür. Bu madde kalsidiol olarak da bilinir. D vitamininin karaciğerde 25- hidroksilasyonu ürün feedback mekanizması ile düzenlenir (49).

Kalsidiol, D Vitamini Bağlayıcı Proteinine bağlanarak kan yoluyla böbreğe gelir ve böbreklerde proksimal tübüler hücrelerin membranında bulunan megaline bağlanarak hücre içine geçer. Hücre içinde serbestleşerek mitokondride 1- α hidroksilaz enzimi ile ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak, 1.25 dihidroksikolekalsiferol'e [1.25(OH)₂D] dönüşür. Kalsiyum ve fosfor homeostazında sorumlu D vitamininin biyolojik olarak en aktif şekli [1.25(OH)₂D] vitamindir. Bu madde kalsitriol olarak da bilinir (50).

Fizyolojik olarak 25-OH vitamin D hidroksilasyonunun büyük kısmı böbrek proksimal tübülüslerinde olur. 1- α hidroksilaz enziminin en önemli regülatörü paratiroid hormonudur. Östrojen, prolaktin ve büyüme hormonu [1.25(OH)₂D] vitamini üretimini arttıran diğer faktörlerdir. [1.25(OH)₂D] vitamininin plazma yarılanma süresi 3- 6 saattir (3). Şekil 1'de D vitamininin sentez aşamaları gösterilmiştir.



Şekil-1: D vitamini sentezi.

D vitaminin aktif metabolitleri, etkilerini hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleus içinde bulunan vitamin D reseptörleri (VDR) aracılığıyla göstermektedir. VDR'ler barsak, kemik, cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerde de bulunmaktadır. VDR içeren bu dokular aynı zamanda [1.25(OH)2D] üreten yerlerdir (8).

İnsanlarda D vitamininin her iki şekli (D2-D3) bulunmaktadır ve eksiklik, yetersizlik yada zehirlenme için dolaşımdaki 25-OH vitamin D düzeyi ölçümü anlamlıdır. D vitamininin dolaşımdaki en önemli şekli ve aynı zamanda vücuttaki D vitamini durumu için en iyi gösterge 25-OH vitamin D olup, yarılanma ömrü yaklaşık 2 haftadır (50).

D vitamini ölçümündeki çeşitlilik sekonder hiperparatiroidizm yapacak 25-OH vitamin D düzeyinin belirlenmesinde karışıklığa neden olmaktadır. Immunoassay yöntemi kullanımı kolay, hızlı ve otomatik makinalarla olabilen bir yöntemdir. Ancak standardizasyon sıkıntısı ve alete özgü referans aralıklarının değişkenliğinden dolayı; immunoassay yöntemi yerine yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemiyle ölçüm önerilmektedir (51, 52).

Önceleri serum 25-OH vitamin D seviyesinin 12 ng/ml ve üzerindeki değerleri normal olarak kabul edilirken günümüzde bu seviyenin en az 20 ng/ml olması gerektiği genel olarak kabul edilmektedir (53-55). Paratiroid hormon düzeyinde önemli değişiklikler olmaması için 25-OH vitamin D değerlerinin 20-24 ng/ml (50-60 nmol/l) arasında olması gerektiği ileri sürülmektedir. Serum PTH seviyesinin yükselmeye başladığı D vitamini düzeyi, olması gereken minimum seviye olarak kabul edilmektedir (56). Bir başka çalışmada yükselen PTH'na bağlı olarak artan kemik döngüsünü normale çevirmek için gerekli minimal 25-OH vitamin D düzeyi 32 ng/ml (80 nmol/l) olarak bildirilmektedir (57, 58). Ancak bazı otörler son zamanlarda yapılan yayınlarda bu değerleri <20 ng/ml eksiklik, 21-29 ng/ml arası yetersizlik, >30 ng/ml normal olarak kabul etmektedir (59). Bu çalışmalar ışığında serum 25-OH vitamin D değerine göre D vitamini için klinik tanımlamalar toplu olarak tablo 4 de gösterilmiştir.

Tablo-4: Serum 25-OH vitamin D seviyesine göre vitamin D durumu.

25-OH vitamin D (ng/ml)	25-OH vitamin D (nmol/L)	Tanım
<10	<25	Ciddi eksiklik
<20	<50	Eksiklik
20-30	50-75	Yetersizlik
30-150	75-375	Yeterli
>150	>375	İntoksikasyon

Vitamin D eksikliği dünya çapında yaygın epidemik olarak görülen ve daha sıklıkla orta ve yaşlı kadınlarda görülen bir sağlık sorunudur (60). Çalışmalarda Suudi Arabistan, Bileşik Arap Emirlikleri, Avustralya, Türkiye, Hindistan, Lübnan gibi ülkelerde çocukların ve yetişkinlerin % 30 ila 50'sinde 25-OH vitamin D düzeyi 20 ng/ml 'nin altında bulunmuştur (61-63).

Vitamin D eksikliği gıdalarla alım azlığı ile beraber çeşitli sosyal, kültürel ve çevresel faktörler nedeniyle güneş ışığından yetersiz faydalanma ve sonucunda ciltte D vitamin yapımının engellenmesi sonucu ortaya çıkar. Cilde ulaşan güneş ışığını belirleyen etkenler dış veya kişisel etkenler olarak iki grupta toplanabilir. Dış etkenler olarak; enlem, deniz seviyesi, mevsim, günün saati (11:00-15:00 arası en etkili saatlerdir), atmosferdeki ozon miktarı, bulutlar, aerosoler ve albedo (yüzeyden ışınların yansımaları) olarak sıralanabilir. Kişisel etkenlerden ise; cilt tipi, yaş, giyim, ciltte güneş koruyucuların kullanımı gibi nedenler sayılabilir (64).

Morbid obez kişilerde serum D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur. Bunun sebebi olarak yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin yağlı dokuda birikmesi gösterilmektedir. Şişman yetişkinlerde karın yağlarında 4-400 ng/gr D vitamin olduğu bildirilmektedir (65, 66). D vitamini eksikliği yapan nedenler tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo-5: Vitamin D eksiklik nedenleri.

- **Emilim yetersizliği**
 - Diyetteki yetersizlik
 - Emilim bozukluğu (inflamatuar barsak hastalığı, çölyak hastalığı, gastrektomi / barsak cerrahisi, pankreatik yetmezlik)
- **Gün ışığından yeterli yararlanamama**
- **25-OH vitamin D oluşumunda bozukluk**
 - Karaciğer hastalıkları (siroz, alkolik karaciğer hastalığı)
 - İlaçlar (antikonvülsanlar ve rifampin)
- **1- α hidroksilasyonda bozukluk**
 - Hipoparatiroidi
 - Böbrek yetmezliği
- **Serum vitamin D bağlayıcı protein seviyesinde azalma**
 - Böbrek yetmezliği
 - Nefrotik sendrom
- **Obezite**
- **Yaşlanma**

Pek çok olguda D vitamini eksikliği bulgu vermez ve “D vitamini eksikliği” tanımı D vitamini seviyesinin çok düşük saptandığı hastalar için kullanılır. Erişkinlerde; süregen eksiklik iskelet sisteminde ağrı ve proksimal kas güçsüzlüğü ile ortaya çıkan osteomalazi ile karmaşık bir hal alabilir. Serum D vitamini, kalsiyum ve fosfor seviyesi düşük; alkalin fosfataz ve PTH düzeyi genellikle yüksektir. DEXA ve direkt grafilerle yapılan radyolojik incelemeler azalmış kemik yoğunluğunu, kırıkları ve yalancı kırıkları (Looser zonu) gösterir. Kemik biyopsisi ile azalmış mineralizasyon gösterilebilir. Bununla birlikte klinik ve biyokimyasal açıdan kemik biyopsisi gerektiren durumlar nadirdir (67).

Erişkinlerde görülen D vitamin eksikliğine bağlı ortaya çıkan sekonder hiperparatiroidi kemiklerde mineralizasyon bozukluklarına, düşük kemik mineral yoğunluğuna, osteoporoza ve sonuçta artmış kırık riskine neden olur (68).

Amerika Birleşik Devletleri’nde yenidoğan, çocuklar ve 50 yaşına kadar olan yetişkinlere 200 IU/gün, 51- 70 yaş arasına 400 IU/gün ve 70 yaş üzeri olan yetişkinlere 600 IU/gün D vitamini önerilmektedir (69). Kanada Osteoporoz Cemiyeti ise 50 yaş üzeri kadın ve erkeklerde 800 IU/gün D vitamin desteği önermektedir (70). Kalsiyum ve D vitamini ile birlikte yapılan tedavilerle yaşlı insanlarda kırık insidansında azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak yalnız D vitamini ile yapılan tedavilerin belirgin fayda sağlamadığı gösterilmiştir (71).

Bu çalışmada serum paratiroid hormon seviyesini etkileyecek ilaç kullanmayan ve hastalığı olmayan postmenapozal kadınlarda saptanan serum PTH yüksekliği nedenlerini araştırmayı amaçladık. Ayrıca bu yaş grubundaki hiperparatiroidemili kadınlarda klinik belirti vermeyen primer hiperparatiroidi oranını, sekonder hiperparatiroidi nedenlerini ve toplumsal risk faktörlerini saptayarak; toplum sağlığı açısından bu klinik durumun önlenmesi ve komplikasyonlarından korunmak için alınabilecek önlemleri tespit etmek ve yapılacak önerileri bulmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran postmenopozal kadınlar üzerinde Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik kurulu'nun 28.09.2010 tarihli, 2010-9/15 karar numaralı onayı ile yapıldı. Kadınların 50 yaşlarını doldurmuş olmaları, en az 2 yıl süre ile adet görmemiş olmaları ve kalsiyum metabolizmasını etkilediği bilinen bir hastalıklarının olmamasına dikkat edildi. Ekim 2010-Mayıs 2011 tarihleri arasında başvuran kadınlar taranarak çalışmaya alınma kriterleri ve alınmama kriterlerine uyan kadınlar seçildi. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan serum PTH seviyesi yüksek olarak saptanan 113 ve serum PTH seviyesi normal olarak saptanan 43 postmenopozal kadın çalışmaya alındı.

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri:

- 1) < 50 yaş kadınlar
- 2) Premenopozal kadınlar
- 3) ≥ 75 yaş senil postmenopozal kadınlar
- 4) Paratiroid bezi hastalığı olanlar
- 5) Kronik renal yetmezliği olanlar
- 6) Malabsorbsiyon tanımlayanlar
- 7) Bisfosfanat grubu veya tiazide grubu ilaç kullananlar
- 8) Kortikosteroid kullanımı olan hastalar
- 9) Onam formu imzalamayanlar

Çalışma kriterlerine uygun olan hastalar çalışma koşulları hakkında bilgilendirildikten sonra olurları alınarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar aynı araştırmacı tarafından sorgulandı. Eğitim durumları, meslekleri, giyim tarzları, yaz ve kış aylarında ortalama olarak günlük güneş ışığına maruz kalma süreleri, kalsiyumdan zengin besin tüketme alışkanlıkları, sigara

alışkanlıkları sorgulanarak çeşitli derecelerde sınıflandırıldı (Ek-1). Eğitim durumu okuryazar olmayanlar, ilköğretim, lise veya yüksekokul mezunu olanlar şeklinde gruplandırılarak değerlendirildi. Meslek değerlendirmesinde ev hanımı, çalışıyor veya çalışmış-emekli olarak gruplandırıldı. Giyim tarzı açısından dini inanışlarına göre örtülü olanlar ve olmayanlar olarak 2 grupta değerlendirildi. Güneşe maruziyet derecesi hasta ile konuşularak 3 seviye olarak belirlendi. Sosyal yaşamın içinde sürekli olan kişiler yeterli, sıklıkla kapalı ortamlarda bulunan ve dışarıya az çıkan kişiler orta derecede ve nadiren dışarı çıkan kişiler ise güneş ışığı maruziyeti yetersiz kişiler olarak değerlendirildi. Olguların kalsiyumdan zengin besin tüketme alışkanlıkları; süt, peynir ve yoğurt tüketme miktar ve sıklıkları sorgulanarak kaydedildi. Olguların aldıkları günlük kalsiyum miktarı Türk Diyetisyenler Birliği tarafından belirlenmiş porsiyon ve mg olarak kalsiyum içeriklerini göz önüne alınarak hazırlanan kalsiyum tüketimi sorgulama formu kullanılarak hesaplandı. Olgular 500 mg'ın üstü kalsiyum alan ve 500 mg'ın altında kalsiyum alanlar olarak iki gruba ayrıldı.

Hastalar sorgulanarak ve hastane kayıtları incelenerek hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar değerlendirildi. Hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitus, ötiroidik nodüler guatr, peptik ulkus, depresyon, obezite tanıları ile izlenen hastalar dışlanma kriterlerinde belirtilen ilaçları almıyorlar ise çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların genel durumlarının iyi olmasına dikkat edildi, akut enfeksiyonları olanlar veya hastalığına bağlı olarak şiddetli yakınmaları olanlar çalışmaya dâhil edilmedi. Hastaların boy ve kiloları alındıktan sonra kan basınçları ölçüldü, sistemik muayeneleri tamamlandı. Boy uzunlukları ve ağırlıkları standart ölçüm cihazları ile değerlendirildi. Vücut kütle indeksleri (VKİ) Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy²- kg/m²) hesaplandı.

Tüm olgulardan laboratuvar incelemesi için 10 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00-10:00 saatleri arasında kan örneği alındı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında hemen santrifüj edilen kanlardan elde edilen serumlarda kalsiyum, fosfor, kreatinin, alkalin fosfataz, albumin, PTH, 25-OH vitamin D, FSH, demir seviyesi ve demir bağlama

kapasitesi ölçümü yapıldı. Ayrıca bu örneklerde antiigliadin ve antiendomisyum antikor varlığı araştırıldı.

Biyokimyasal analizler Abbott Architect C16000 cihazı kullanılarak standart laboratuvar yöntemleri ile yapıldı. PTH düzeyi ölçümü Abbott Architect i2000sr cihazıyla Abbott İ200 kiti kullanılarak radioimmunoassay yöntemiyle yapıldı. 25-OH vitamin D ölçümü Clinref marka kit kullanılarak THERMO HPLC cihazı kullanılarak çalışıldı. Antiigliadin ve antiendomisyum antikor ölçümü ELISA yöntemiyle yapıldı. Yüksek serum kreatinin seviyesi olanlar, FSH seviyesi 20 IU/ml altında olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm olgulardan 24 saat süre ile idrarlarını toplamaları ve laboratuvara getirmeleri istendi. Bu amaçla hastalar idrar toplama yöntemi konusunda ayrıntılı bilgilendirildi. 24 saatlik idrar örneklerinden kalsiyum, fosfor ve kreatinin ölçümleri yapıldı. Kreatinin atılımı yetersiz saptanan olgulardan 24 saatlik idrar toplama yetersizliği olarak kabul edilerek tekrar idrar toplamaları istendi.

Tüm olguların kemik mineral yoğunluk ölçümleri “dual-energy x-ray absorptiometry” DEXA yöntemi ile Hologic QDR-4500A S/N 45130 cihazı ile (Hologic Inc. Bedford, MA, USA) yapıldı. Lomber ve sol femur bölge ölçümleri kaydedildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda ikinci lomber vertebra ve lomber 1-4 vertebralalarının ortalama mineral yoğunluğu (gr/cm²) ile sol femur boynu ve femur bölgesinde ölçümü yapılan boyun, trokanter ve intertrokanter bölgelerinin ortalama mineral yoğunluğu (gr/cm²) ölçümleri karşılaştırıldı.

Serum PTH seviyesi > 68,3 pg/ml olanlar hiperparatiroidemili olarak kabul edildi. Serum PTH seviyesi yüksek olanlardan renal yetmezliğe bağlı sekonder hiperparatiroidi saptanmaların haricindeki olgular çalışmaya dahil edildi.

Serum PTH seviyesi yüksek olanlar ile normal seviyede olanlar 2 grup olarak istatistiksel karşılaştırma yapıldı. Karşılaştırma için sorgulanan veya ölçülen tüm parametreler kullanıldı.

Çalışmaya toplam 156 postmenapozal kadın alındı. Bu olgulardan 113'ü hiperparatiroidemi saptananlardan (Çalışma grubu), 43'ü ise serum PTH seviyesi normal saptananlardan (Kontrol grubu) oluşmakta idi. Tüm

olguların bazı klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 6'da verilmiştir. Hiperparatiroidemili grupta yaş ortalamasının 56.9 ± 0.5 yıl (50-74), kontrol grubunda yaş ortalamasının 57.9 ± 0.8 yıl (50-72) olduğu gözlemlendi. Gruplar arasında menapoz yaşı, vücut kütle indeksi açısından farklılık saptanmadı.

Tablo-6: Olguların bazı klinik ve laboratuvar özellikleri*

	Çalışma grubu (n=113)	Kontrol grubu (n=43)	Tüm olgular (n=156)
Yaş (yıl)	56.9 ± 0.5	57.9 ± 0.7	57.2 ± 0.4
Menapoz yaşı (yıl)	10.2 ± 0.6	9.7 ± 0.9	10.1 ± 0.5
VKİ (kg/m^2)	30.2 ± 0.5	29.4 ± 0.5	30.0 ± 0.3
Kreatinin(mg/dl)	0.7 ± 0.0	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.0
Klor (mmol/l)	104.2 ± 0.2	104.2 ± 0.3	104.0 ± 0.2
ALP (IU/l)	83.6 ± 2.3	81.3 ± 3.1	83.0 ± 1.8

*Veriler ortalama \pm SH şeklinde verilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri için SPSS 13.0 (Chicago, IL.) bilgisayar programı kullanıldı. Çalışmada sürekli değişkenler ortalama, standart hata, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verildi. Sürekli değişkenleri normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup test sonucuna göre normal dağılıma uygunluğun gözlemlendiği durumlarda gruplar arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız çift örneklem t testi, değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermediği durumlarda Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testleri kullanıldı. Sürekli değer alan değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi amacıyla korelasyon analizi yapıldı ve Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı. Bu çalışmada 0.05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

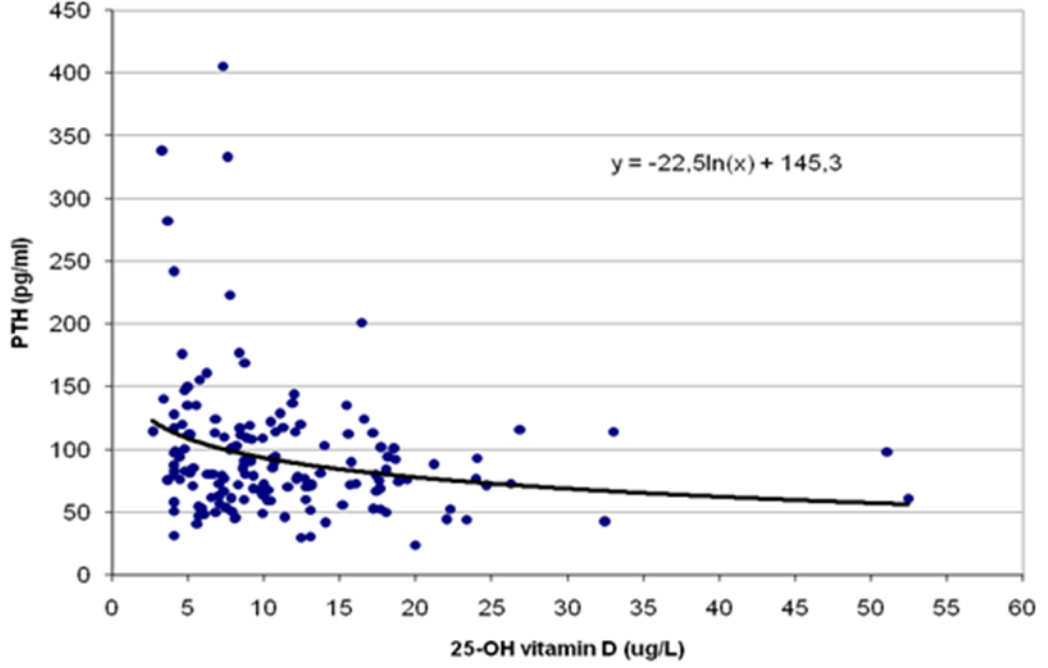
Serum PTH seviyesi yüksek olan çalışma grubu (113 kadın) ile PTH seviyesi normal aralıkta olan kontrol grubundaki (43 kadın) olguların biyokimyasal verileri karşılaştırıldı (Tablo 7). Kalsiyum metabolizması ile ilgili olan bazı biyokimyasal parametreler incelendiğinde gruplar arasında serum kalsiyum seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmazken, çalışma grubunda serum fosfor seviyesinin anlamlı olarak düşük seviyede olduğu görüldü. İdrar atılımları açısından değerlendirildiğinde 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının çalışma grubunda azalmış olduğu, fosfor atılımının ise kontrol grubundan farklı olmadığı görüldü. Serum 25-OH vitamin D seviyesinin her iki grupta düşük olduğu, ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Tablo-7: Çalışma grubundaki olgular ile kontrol grubundaki olguların bazı laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.

	Çalışma grubu (n=113)	Kontrol grubu (n=43)	P
Kalsiyum (mg/dl)	9.5 ± 0.04	9.5 ± 0.05	0.588
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dl)	9.6 ± 0.04	9.6 ± 0.05	0.355
Fosfor (mg/dl)	3.3 ± 0.04	3.6 ± 0.7	< 0.001
Kreatinin klirensi (ml/dk)	110.6 ± 2.2	108 ± 3.5	0.53
24sU _{Ca} (mg/24s)	132.3 ±7.3	168.5 ± 11.8	0.006
24sU _p (mg /24s)	637.6 ± 23.4	653.4 ± 42.7	0.956
TRp (%)	86.0 ± 0.4	86.7 ± 0.6	0.478
25-OH vitamin D (µg/l)	10.7 ± 0.6	12.1 ± 1.3	0.439
U _{ca} /U _{cr}	0.009 ± 0.004	0.012 ± 0.004	0.001

24sU_{Ca}: 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı, **24sU_p:** 24 saatlik idrarda fosfor atılımı, **TRp:** tübüler fosfor reabsorpsiyonu, **U_{ca} /U_{cr}:** idrarda kalsiyum kreatinin oranı

Tüm olgular beraber değerlendirildiğinde olguların serum PTH seviyelerinin logaritmik değerleri ile serum 25-OH vitamin D seviyelerini karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r = -0.188$; $p = 0.019$). Bu ilişki şekil 2 de gösterilmiştir.



Şekil-2: Olguların serum PTH seviyelerinin logaritmik değerleri ile serum 25-OH vitamin D seviyeleri arasındaki ilişki.

Çalışma grubu ile kontrol grubu kemik mineral yoğunluğu açısından karşılaştırıldı (Tablo-8). Bu amaçla ikinci lomber vertebranın kemik mineral yoğunluğu ve lomber 1-4 vertebraların kemik mineral yoğunlukları ortalaması karşılaştırıldı. Femur seviyesinde wards üçgeni, trokanterik alan ve femur boynundan yapılan ölçümlerin ortalamaları ile femur boynu kemik mineral yoğunluğu ölçümü karşılaştırıldı. Kemik mineral yoğunlukları bakımından her iki bölgede de anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak tüm olgular beraber değerlendirildiğinde serum PTH düzeyi ile lomber 1-4 vertebraların kemik mineral yoğunlukları ortalaması karşılaştırıldığında serum PTH düzeyi arttıkça lomber 1-4 vertebraların kemik mineral yoğunluk ortalamasının azaldığı tespit edildi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı

bulundu ($r = -0.175$; $p = 0.029$). Serum PTH düzeyi ile femur seviyesinde wards üçgeni, trokanterik alan ve femur boynundan yapılan ölçümlerin ortalamaları arasında bir farklılık saptanmadı.

Tablo-8: Çalışma grubundaki olgularla kontrol grubundaki olguların kemik mineral yoğunluklarının karşılaştırılması.

	Çalışma grubu (n=113)	Kontrol grubu (n=43)	P
L2 (g/cm^2)	0.90 ± 0.12	0.89 ± 0.12	0.84
L1-L4 _{total} (g/cm^2)	0.90 ± 0.12	0.92 ± 0.02	0.36
Femur boynu (g/cm^2)	0.75 ± 0.11	0.75 ± 0.01	0.68
Femur _{total} (g/cm^2)	0.95 ± 0.01	0.95 ± 0.01	0.97

Tüm olgular bir arada olarak eğitim, beslenme ve sosyal yaşantı biçimlerine göre serum PTH seviyeleri değerlendirildi. Bu amaçla eğitim düzeyi orta öğretim seviyesinden az olanlar ile daha fazla olanlar, tek başına yaşayanlar ile eşi ve/veya çocukları ile yaşayanlar, ev kadını olanlar ile daha önce çalışmış veya aktif olarak çalışmakta olanlar, sigara içenler veya içmeyenler, örtülü olanlar veya olmayanlar, güneş ışığından yeterince faydalananlar veya faydalanmayanlar veya yeterli kalsiyum tüketimi yapanlar ve yapmayanlar olarak ikili gruplara ayrılarak serum parathormon seviye ortalamaları alındı ve karşılaştırıldı (Tablo-9).

Tüm olgular beraber değerlendirildiğinde olgulardan mesleği ev hanımı olan olgular ile çalışan ve/veya emekli olan olgular karşılaştırıldığında ev hanımı olan olguların serum PTH düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu saptandı ($p < 0.001$). Örtülü olanların serum PTH düzeylerinin örtülü olmayan olgulara göre daha yüksek olduğu saptandı ($p = 0.025$). Eğitim düzeyi orta öğretim düzeyinden az olan grupta olguların ortalama serum PTH düzeylerinin eğitim düzeyi orta öğretimden fazla olan gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p = 0.008$).

Olguların tek başına yaşıyor olması, ev kadını olması, sigara içiyor olmasının serum PTH seviyesinde etkili olmadığı saptandı. Anket

sorgulaması ile elde edilen verilere göre ayrılan gruplarda kalsiyum tüketimi az olanların veya yeterli güneşe maruz kalmayanların serum PTH seviyesi farklı bulunmadı.

Tablo-9: Tüm olgular klinik özelliklerine göre gruplandırıldığındaki serum parathormon seviyeleri.

		Parathormon (pg/ml)	P
Sosyal hayat	Tek başına yaşayan (n=21) Eşi/ çocukları ile (n=135)	84.8 ± 8.8 95.5 ± 4.8	0.478
Eğitim düzeyi	Orta öğretimden az (n=118) Orta öğretimden fazla (n=38)	101.4 ± 5.4 75.1 ± 4.5	0.008
Meslek	Ev kadını (n=95) Çalışıyor/emekli (n=61)	99.4 ± 5.7 88.0 ± 6.5	<0.001
Sigara	İçiyor (n=25) İçmiyor (n=131)	88.0 ± 7.9 96.3 ± 4.9	0.544
Örtülü	Evet (n=100) Hayır (n=56)	103.2 ± 6.1 80.2 ± 4.1	0,025
Güneşe maruziyet	Yeterli (n=60) Çok az (n=96)	90.2 ± 6.2 97.9 ± 5.8	0.387
Kalsiyum tüketimi	Yeterli (n=49) Yetersiz (n=107)	94.7 ± 6.4 95.1 ± 4.3	0.680

Çalışmaya alınan tüm olgular eğitim, beslenme ve sosyal yaşantı biçimlerine göre ikili gruplara ayrılarak serum 25-OH vitamin D seviyeleri karşılaştırıldı (Tablo-10). Olgulardan dini inanışlarına göre örtülü olan olgular ile örtülü olmayan olgular karşılaştırıldığında örtülü olan olguların serum 25-

OH vitamin D düzeylerin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük olduğu saptandı (p<0.001). Aynı şekilde eğitim düzeyi ortaöğretimden az olan olgular ile eğitim düzeyi orta öğretimden fazla olan olguların serum 25-OH vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında eğitim düzeyi ortaöğretimden az olan olguların 25-OH vitamin D düzeyleri daha düşük olarak saptandı. Olguların tek başına yaşıyor olmaları, ev kadını veya çalışıyor olmaları, kendi tanımlamalarına göre güneşe maruziyet oranları ve kalsiyum tüketimine göre serum D vitamini düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo-10: Tüm olgular bazı klinik özelliklerine göre gruplandırıldığında serum 25-OH vitamin D seviyelerinin karşılaştırılması.

		25-OH vitamin D (µg/l)	P
Sosyal hayat	Tek başına yaşıyan (n=21) Eşi/ çocukları ile (n=135)	12.4 ± 1.6 10.9 ± 0.6	0.242
Eğitim düzeyi	Orta öğretimden az (n=118) Orta öğretimden fazla (n=38)	10.4 ± 0.6 13.2 ± 1.4	0.041
Meslek	Ev kadını (n=95) Çalışıyor/emekli (n=61)	10.3 ± 0.7 12.2 ± 1.0	0,439
Sigara	İçiyor (n=25) İçmiyor (n=131)	10.5 ± 0.7 11.2 ± 0.6	0.828
Örtülü	Evet (n=100) Hayır (n=56)	9.9 ± 0.7 13.2 ± 1.0	0,002
Güneşe maruziyet	Yeterli (n=60) Çok az (n=96)	12.3 ± 0.9 10.3 ± 0.7	0.103
Kalsiyum tüketimi	Yeterli (n=49) Yetersiz (n=107)	12.0 ± 1.2 10.7 ± 0.6	0.337

Çalışma grubunda serum PTH yüksekliğinin nedenleri irdelendiğinde olgulardan 105'inde 25-OH vitamin D eksikliği saptandı. Ancak 25-OH vitamin D eksikliği tespit edilen 5 hastada eş zamanlı primer hiperparatiroidinin de olduğu saptandı.(Tablo-11).

Tablo-11: Hiperparatiroidemili olgularda serum parathormon yüksekliğinin nedenleri.

	n:113*
25-OH vitamin D eksikliği	% 92.9
Primer hiperparatiroidi	% 4.4
Normokalsemik primer hiperparatiroidi	% 3.5
Renal kalsiyum kaçağı	% 1.8
Hipokalsiürik hipokalsemi	% 1.8

* Primer hiperparatiroidli olguların hepsinde beraberinde D vitamini eksikliği olduğu için toplam oran % 100 den büyüktür.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Serum PTH seviyesi ile serum kalsiyum seviyesi arasında çok sıkı bir ilişki vardır. Paratiroid hormonun salınımı serum iyonize kalsiyum seviyesine bağlıdır. Serum kalsiyumunda en ufak düşmeye bağlı olarak serum PTH seviyesi hızla artar, tersi olarak serum kalsiyum seviyesi arttığında serum PTH seviyesi hızla baskılanır. Serum PTH ve kalsiyum seviyeleri ile ilişkili bir grafik çizildiğinde ters sigmoid şeklinde bir eğri görülür. Böylelikle serum kalsiyum seviyesi dar limitler arasında tutulmaktadır.

Serum PTH seviyesinin yüksek saptanması patolojik olarak paratiroid bez adenomu, karsinomu veya hiperplazilerine bağlı olabildiği gibi, bazı uyarılara karşı fizyolojik bir cevap olarak da çok sık karşılaşılabilen bir durumdur. Sekonder hiperparatiroidemi olarak adlandırılabilen bu durum özellikle serum kalsiyum seviyesinde düşmeye neden olan durumlarda görülür. Kalsiyumun oral alımında veya intestinal emiliminde azalma, D vitamini eksikliği, renal kalsiyum kayıplarının artması, böbrek fonksiyonlarının bozulması, PTH salınımına neden olan kalsiyuma hassas reseptör ayar noktasının değişmesi gibi çok çeşitli durumlarda serum PTH seviyesinde artış görülür.

Çalışmamızda serum PTH seviyesi yüksek olgular (çalışma grubu) ile normal olan olguları (kontrol grubu) kalsiyum metabolizması parametreleri açısından karşılaştırdığımızda; serum kalsiyum seviyelerinin farklı olmadığını ancak 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının çalışma grubundaki hastalarda anlamlı olarak daha düşük olduğunu gözledik. Bunun en önemli sebebinin D vitamini eksikliği olduğu anlaşılmaktadır. D vitamini eksikliğine bağlı olarak azalan intestinal kalsiyum emilimi, PTH salınımının artışı ile kompanse edilmiştir. Artan PTH etkisi ile renal tübüllerden kalsiyum geri emiliminin arttığı ve idrarla olan kalsiyum atılımının azaldığı, sonuç olarak serum kalsiyum seviyesinin değişmeden korunduğu görülmektedir.

Çalışma grubundaki olgularda serum fosfor seviyelerinin de istatistiksel olarak kontrol gurubuna göre düşük olduğu görülmektedir. Bu

sonuç da D vitamini eksikliğinde beklenen bir durumdur. D vitamini eksikliğinde intestinal fosfor emilimin azalması ve PTH aktivitesinin artmasına bağlı olarak renal fosfor geri emiliminin azalması beklenir. Hesaplanan tubüler reabsorbsiyon oranında istatistiksel anlamlı azalma saptanmamış olsa da serum fosfor seviyesinin düşüklüğü D vitamini eksikliğinde beklenen bir sonuç olarak görülmektedir.

Çalışma grubunda ortalama serum 25-OH vitamin D seviyesi 10.7 ng/ml olarak saptanmıştır. Bu gruptaki hemen tüm olguların D vitamini açısından ileri derecede eksikliğinden bahsedilebilir. Kontrol grubunda ise ortalama serum D vitamini seviyesi 12.1 ng/ml olarak saptanmıştır. Bu grubun da büyük çoğunluğu D vitamini eksikliği seviyesindedir. Çalışma grubu ile kontrol grubunun serum 25-OH vitamin D seviyeleri karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Serum 25-OH vitamin D seviyesi ile serum PTH seviyesi arasında ters bir korelasyon beklenen bir durumdur (72, 73). Çalışmamızda D vitamini seviyesi ile serum PTH seviyesi arasında beklenildiği gibi kuvvetli bir korelasyon saptanmıştır ($r = -0.191$; $p = 0.017$). Serum 25-OH vitamin D seviyesi arttıkça serum PTH seviyesi baskılanmakta ve çok düşük seviyelere inmektedir. Aksine serum 25-OH vitamin D seviyesi azaldıkça serum PTH seviyesinde artış görülmekte, çok düşük seviyelerde serum PTH seviyesinin katlanarak arttığı ve parabolik bir artış gösterdiği saçılım grafiğinde görülmektedir (Şekil 2). Olguların serum 25-OH vitamin D seviyeleri ile serum PTH seviyelerinin logaritmik değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($r = -0.188$; $p = 0.019$).

Ancak serum 25-OH vitamin D seviyesi normalin altında olan tüm hastalarda serum PTH seviyesinde artış saptanmamıştır. Banderia ve ark.'nın (74) postmenopozal kadınlarda vitamin D eksikliğiyle kemik mineral dansitesi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları araştırmada çalışmamıza benzer şekilde serum PTH yüksekliği olan olgularla, serum PTH yüksekliği olmayan olgular arasında serum 25-OH vitamin D düzeyleri açısından istatistiksel olarak bir farklılık saptamamışlardır. Albertazzi ve ark.'nın (75) serum PTH düzeyine göre ayırdıkları iki gruptan serum PTH düzeyi yüksek olanlarda serum 25-OH

vitamin D düzeyinin anlamlı ölçüde düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Sahota ve ark.'nın (76) evde yaşayan, aktif durumdaki yaşlılarda, D vitamini eksikliğinin sık görüldüğünü ancak bunların hepsinde sekonder hiperparatiroidi gelişmediğini bildirmişlerdir. Yapılan benzer çeşitli çalışmalarda serum 25-OH vitamin D düzeyi düşük olan yaşlıların ancak yaklaşık %30-50'sinde sekonder hiperparatiroidi görülmektedir (77). D vitamini düşük olmasına rağmen sekonder hiperparatiroidemi saptanamamasının çeşitli sebepleri olabilir. Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliği olan olgulardan, kalsiyumdan zengin beslenme alışkanlığına sahip olanlarda serum PTH seviyesinde yükselme gelişmeyebileceği gösterilmiştir (78). Yüksek kalsiyum alımı olmasa bile intestinal kalsiyum emilimleri arasında kişisel farklılıklar olabilir (79). Ayrıca ölçülen serum D vitamini 25-OH vitamin D' dir. Vücuttaki D vitamini depo seviyesini göstermesi açısından güvenilir bir yöntemdir. Ancak serum PTH seviyesine etkisi bakımından aktif D vitamini olan [1.25(OH)2D] rolü net olarak bilinmemektedir (80). Serum PTH seviyesi ile 25-OH vitamin D seviyesi arasındaki paradoksal durumun sebepleri bunlar olabilir. Ayrıca serum 25-OH vitamin D seviyesinin ölçümü, güvenilirliği ile sorun olabileceği gibi serum PTH seviyesi ölçümünün de güvenilir olması gerekir.

Aralarındaki korelasyon anlamlı olsa da serum 25-OH vitamin D seviyesi yüksek olmasına rağmen serum PTH seviyesi baskılı olmayan olgular da vardır. PTH salınımının ana uyararı serum iyonize kalsiyum düzeyidir. D vitamini seviyesi normal olsa da yeterli kalsiyum tüketimi yapmayan hastalarda, çöliak hastalığı gibi kliniği belirsiz olabilen intestinal absorpsiyon sorunu olan hastalarda, serumda iyonize fraksiyonunu etkileyebilen durumlarda, renal fonksiyon kaybına bağlı olarak D vitamini aktif hale dönememesi veya renal kalsiyum kaçağı fazla olabilen durumlarda da PTH salınımı artar. Tüm bunların dışında kontrolsüz paratiroid hormon salınımı durumu olan primer hiperparatiroidi bu yaş grubunda sık karşılaşılan bir durumdur. Bu hastaların bu yönlerden irdelenmesi gerekir.

Serum PTH seviyesinin artışı ile karşılaşılabilecek ana sorunlardan birisi de uzun dönemde kemik mineral yoğunluğunda azalmadır. Kemik

mineral yoğunluğundaki azalma sadece hiperkalsemisi belirgin primer hiperparatiroidili hastalarda değil, normokalsemik primer hiperparatiroidili hastalarda da gösterilmiştir (27). Renjmark ve ark.'nın (81) 2016 perimenapozal kadında yaptıkları 16 yıllık prospektif değerlendirmede normokalsemik hiperparatiroidili hastaların kemik mineral yoğunluğunun femur boynunda daha belirgin olmak üzere daha düşük olduğunu ve bu süre içinde bu olgularda osteoporotik kemik kırığı riskinin %59 oranında daha fazla olduğunu göstermişlerdir.

Kemik kütlesinin korunması kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengeye bağlıdır. Kemik döngüsü belirleyicileri menopoz döneminde hızlı kemik kaybeden kadınların tanımlanmasına yardımcı olur. Özellikle kemik yoğunluğu ölçümü ile riskin belirlenemediği durumlarda kemik döngüsü göstergelerinin değerlendirilmesi yararlı olabilir (82). Rogers ve ark. (83) tarafından postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada spinal kemik kaybı ile biyokimyasal kemik döngüsü göstergeleri arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Kokino ve ark.'nın (84) yaptığı çalışmada osteoporozu olan kadınlarda kemik yapım göstergelerinden serum alkalin fosfataz ve kemik spesifik alkalin fosfataz değerlerinin osteopenik ve normal kemik mineral yoğunluğuna sahip olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yaşlı kadınlarda serum 25-OH vitamin D seviyesinin azalmasına bağlı olarak sekonder hiperparatiroidemi gelişimi sebebiyle kemik döngüsünün hızlandığı bildirilmiştir (73).

Kemik yapısının 2/3'ünün mineral ve bu mineralin %40'ünün kalsiyum olduğu dikkate alındığında, diyet ile alınan kalsiyumun veya barsaklardan emilim eksikliği ile gerçekleşebilecek bir kalsiyum kaybının serum PTH düzeyini etkilemesi beklenen bir sonuçtur. Yapılan bir çalışmada diyetle alınan kalsiyum düzeyi düştükçe serum PTH düzeyinin supresyonu için gerekli olan serum 25-OH vitamin D düzeyinin arttığı bulunmuştur ancak serum PTH düzeyi ile bir ilişki saptanmamıştır (85). McKanenna ve ark. (78) yaptıkları bir çalışmada ise günlük diyetle alınan kalsiyumun yeterli olması halinde gün boyunca salınan PTH miktarının %30 kadar azaldığını tespit etmişlerdir.

Kemik mineral yoğunluğundaki azalma sadece primer hiperparatiroidili hastalarda değil özellikle D vitamini eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidili hastalarda da gösterilmiştir. Nakamura ve ark. (86) Japonya'nın belli bölgesinde yaşayan 1310 kadında yaptıkları araştırmada serum 25-OH vitamin D seviyesine göre hem lomber hem de femur bölgesinde kemik mineral yoğunluğunun azaldığını göstermişlerdir. Yaptıkları araştırmada hiperparatiroidemili hastalarda da belirgin kemik mineral yoğunluğu azalması gösterilmiştir. Ancak istatistiksel değerlendirmede serum PTH seviyesinden bağımsız olarak D vitamini eksikliği olanlarda da kemik mineral yoğunluğunda azalma tanımlamışlardır.

Serum PTH düzeyinde hangi düzeydeki bir artışın kemik mineral yoğunluğunu olumsuz olarak etkileyebileceğine ait yeterli veri bulunmamaktadır (85). Albetazzi ve ark. (75) yaptıkları çalışmada serum PTH düzeyi yüksek olan olguları serum PTH düzeyi normal sınırlarda olan olgular ile karşılaştırdıklarında serum PTH ile lomber vertebra ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlılık taşıyan bir fark saptayamamışlardır. Kaya ve ark. (87) yaptıkları çalışmada da kemik mineral yoğunluğu ile serum PTH yüksekliği arasında bir ilişki saptamamışlardır. Ancak Silverberg ve ark.'nın (88) yaptığı çalışmada ise az da olsa kemik mineral yoğunluğunun azaldığını ortaya koymuşlardır.

Çalışmamızda hiperparatiroidemili olgular kemik mineral yoğunluğu açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo-8). İki grup arasında istatistiksel farklılık saptamamızın nedeni olguların hiperparatiroidemi süreleri ile ilişkili olabilir. Çalışmamız kesitsel bir çalışmadır ve olguların ne kadar süre ile hiperparatiroidemili oldukları bilinmemektedir. Muhtemel olguların kısa süreli serum PTH yüksekliğine maruz kalmaları ve çalışma grubumuzun küçük olması nedeni ile anlamlı farklılık saptanmamış olabilir. Ayrıca çalışma grubundaki olguların D vitamini eksiklikleri kontrol grubuna kıyasla çok farklı düşük değildir. Bu nedenle hastalardaki kemik rezorpsiyonuna neden olacak temel faktör olan sekonder hiperparatiroidinin olumsuz etki gösterecek yoğunlukta olmadığı düşünülebilir. Hiperparatiroidemisi tek ölçüm ile

saptanan olgular yerine belli aralıklar ile yapılacak ölçümlerle hiperparatiroidemisi sebat eden olgularda kemik mineral yoğunluğunun araştırılmaması çalışmamızın eksik taraflarından birisidir.

Primer hiperparatiroidili hastalarda yapılan araştırmalarda, kemik mineral yoğunluğunda azalma, genellikle ölçüm yapılan tüm bölgelerde saptanmaktadır (89). Ancak hiperparatiroidemiye bağlı kemik rezorbsiyonundaki artış esas olarak kortikal kemik yoğunluğu fazla olan bölgelerde beklenir (88, 90). Lomber vertebralarda yoğun olarak trabeküler kemik bulunmaktadır. Lomber bölgeye kıyasla femurda daha fazla yoğunlukta kortikal kemik bulunsa da kortikal kemik yoğunluğu daha fazla olan bölge el bileğidir. Çalışmamızda sadece lomber ve femur bölgesinden kemik mineral yoğunluğu ölçümünün yapılması, el bileği bölgesinden ölçümün yapılmamış olması hiperparatiroidemili hasta grubunda anlamlı farklılık saptanmamasının nedeni olabilir.

Son yıllarda D vitamini eksikliği/yetersizliği yoğun tartışılan konulardan birisidir. D vitamini eksikliği tanımı için serum 25-OH vitamin D seviyesi için normal aralığının ne olması gerektiği tam olarak kabul edilmiş bir durum değildir. Bu nedenle D vitamini eksikliği sıklığını araştıran çalışmalarda çok farklı sonuçlar bildirilmektedir. Serum D vitamini eksikliğini tanımlamada genel olarak kabul edilen ölçüt paratiroid bezi uyarılmasının başladığı seviyedir (80). 1980'li yıllara kadar serum 25-OH vitamin D seviyesinin 4 ng/ml (10 nmol/l) olmasının yeterli olduğu düşünülürdü. Daha sonra yapılan araştırmalarda 10 ng/ml seviyesinin yeterli olduğu genel kabul gördü. 1985 yılında Peacock ve ark. (91) D vitamini eksikliği (deficiency) yanında yetersizliği (insufficiency) tanımını ortaya attılar ve 10 ng/ml altındaki seviyelerin eksiklik, 20 ng/ml altındaki seviyenin de yetersizlik olarak tanımlanmasını önerdiler. Son yıllara kadar genel olarak kabul edilen tanımlama olmasına karşın kesin kanıtlanmamış olması nedeni ile uzun yıllar yoğun olarak tartışılmıştır. Bazı çalışmalarda yükselen serum PTH'na bağlı olarak artan kemik döngüsünü normale çevirmek için gerekli minimal serum 25-OH vitamin D düzeyi 32 ng/ml (80 nmol/l) olarak bildirilmektedir (58, 92). Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda genel olarak 20 ng/ml altındaki

seviyeler eksiklik ve 30 ng/ml altındaki seviyeler de yetersizlik olarak tanımlanmaktadır (53, 54, 88, 93). Ülkemizde postmenopozal kadın ve senil erkek hastalarda yapılan bir çalışmada olguların yalnızca %18'inde serum 25-OH vitamin D düzeyinin yeterli olduğunu gözlenmiş ve serum 25-OH vitamin D ile serum PTH düzeyi ve yaş, vücut kütle indeksi ve diyetle kalsiyum alımı gibi parametreler arasında ilişki saptanmamıştır (94). Çalışmamızda serum 25-OH vitamin D seviyesini 20 ng/ml alt sınır olarak kabul ettiğimizde hiperparatiroidemili hastaların ancak sekizinde (%7.4), hiperparatiroidemi saptanmayan olguların ise altısında (%13.9) serum 25-OH vitamin D seviyesinin yeterli olduğu görüldü.

Gıdalarla günlük olarak gereksinimimiz için yeterli D vitamini alabilmek pek mümkün değildir. Yeterli miktarda alınabilmesi için D vitamininin en yoğun olarak bulunduğu yağlı balıklardan çok fazla miktarda tüketilmesi gerekir. Diğer gıdalarda bulunan D vitamini oranı ise çok düşük miktarlardadır. Bazı ülkelerde genellikle süt ürünleri D vitamini açısından zenginleştirilmiştir. Ülkemizde böyle bir zenginleştirme yapılmamaktadır. Ayrıca deniz ürünlerinin ve özellikle de D vitamininden zengin somon balığı gibi balıkların tüketimi ülkemizde çok azdır.

D vitamini esas olarak güneş ışığının ultraviole etkisi ile vücutta cilt altında sentezlenmektedir. Yeterli D vitamininin ciltte sentezlenebilmesi için kişinin güneş ışığından yeterli oranda faydalanabilmesi gerekir. Güneş ışığı az olan coğrafi olarak kutuplara yakın yüksek enlemdeki ülkelerde, hava kirliliği belirgin olan şehirlerde, sağlık veya başka sorunları nedeni ile kapalı ortamda bulunan kişilerde, inanç, sağlık veya gelenek göreneklere nedeni ile aşırı örtülü olan kişilerde D vitamini yetersizliğinin çok daha fazla olduğu bilinmektedir (95-97). Toplumlar da mevsimsel değişikliklere bağlı D vitamin yetersizliğinin ortaya çıkabileceği de ortaya konmuştur (98).

Yapılan geniş kapsamlı araştırmalar D vitamin eksikliğinin toplumlarda çok yaygın olduğunu ortaya koymaktadır (99). Çeşitli çalışmalarda D vitamin eksikliğinin %50 ila %97 arasında değişen yüksek bir yaygınlıkta olduğu gösterilmiştir (100, 101). Bu yüksek oran sadece güneşe maruziyeti düşük olan kutuplara yakın ülkelerde değil yoğun güneş alan

lkelerde yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir. Yunanistan, İtalya, İspanya gibi ülkelerde yapılan çalışmalarda kiş aylarında %90'lara varan oranlarda D vitamini eksikliği saptanmıştır (102). Avrupa'da yapılan başka birçok uluslu çalışmada da güneşi çok olan güney ülkelerine gidildikçe D vitamini yetersizliği durumunun arttığı görülmüştür. (103). Bu değişik çalışma sonuçları toplumların D vitaminince zenginleştirilmiş gıdalarının olup olmamasına, D vitamininden zengin gıda tüketim alışkanlıklarına ve bireylerin D vitamini için takviye ilaç kullanma alışkanlıklarına bağlı olarak değiştiği şeklinde yorumlanmıştır.

Güneş işiği bol olan bölgemizde bu yoğunlukta D vitamini eksikliği saptanması beklenen bir durum değildir. Bursa 40. enlem kuşağında bir il olmasına rağmen bu kadar yüksek oranda D vitamini eksikliği ile karşılaşılmasının çeşitli nedenleri olabilir. Bunların başında güneş işiğine yetersiz maruz kalma önemli bir sebep sayılabilir. Çalışmaya katılan olguların %64.1'i dini inançları nedeni ile örtülüdür. Olguların %61.5'i gün içinde yeterli olarak güneş işiğine maruz kalamadığını, kiş aylarında güneş maruziyetinin çok daha az olduğunu bildirmişlerdir. Yüzde 60.9 olgu ev kadınıdır. Tüm bu nedenler çalışmamızda saptanan D vitamini yetersizliği oranının çok yüksek olma nedenlerinden bazılarıdır. Ancak veriler değerlendirildiğinde bu olumsuzlukları olmayan hastaların da D vitamini yetersizliği hatta büyük oranda D vitamini eksikliği olarak tanımlanacak serum 25-OH vitamin D seviyesine sahip oldukları görülmektedir.

Çalışmamız Ekim-Mayıs ayları arasında yapılmıştır. Kiş ayları içinde serum 25-OH vitamin D seviyesinin en düşük seviyelere indiği bilinmektedir (104). Çalışmamızda olgularda saptanan serum 25-OH vitamin D seviyesinin çok düşük seviyelerde olmasında mevsimsel faktörlerin de rol oynadığı açıktır.

Yapılan araştırmalarda yaş artışı ile cilt altında D vitamini sentezinin çok yavaşladığı gösterilmiştir (105, 106). Bu nedenle ileri yaşlarda günlük D vitamini gereksiniminin arttığı bilinmektedir. D vitamini takviyesi yapılması planlanan hastalarda günlük 400 nite D vitamini takviyesinin yeterli olmadığı, dozun 800 ünite/gün'e kadar artırılması gerektiği kabul

edilmektedir. Çalışmamızdaki olgular çok ileri yaş grubundaki olgular olmamakla birlikte cilt altı sentez azalması da D vitamini yetersizliğinin ek bir sebebi olabilir.

Tüm bunların dışında serum 25-OH vitamin D seviyesinin aşırı düşük olarak saptanmasının sebebi çalışılan yöntem yeterliliği ile ilgili olabilir. Serum 25-OH vitamin D ölçümünde kullanılan assayler arasında hassasiyet açısından ciddi farklılıklar olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (107). Yapılan araştırmada yöntem farklılığı dışında yöntemi aynı olsa bile farklı laboratuvarlarda yapılan ölçümler arasında da ciddi sapmalar olduğu saptanmıştır (108). Çalışmamızda D vitamini ölçümü için HPLC (Recipe®) yöntemi kullanılmıştır. İntraassay sapması %2.7, interassay sapması %3.7 ile oldukça güvenilir bir yöntemdir. Yapılan bazı araştırmalarda HPLC yönteminin kemilüminassay veya radyoimmünassay yöntemlerine göre sensitivitesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (109). Güvenilir bir yöntem olmasına karşın ölçümün bir seferde yapılmaması, farklı kişilerin çalışıyor olması gibi faktörlere bağlı olarak da ölçüm hataları olabileceği akla gelmektedir. D vitamini ölçümünün standardizasyonu henüz yapılamamıştır. Çok değişik yöntemlerin uygulanıyor olması, uygulamaya bağlı da ciddi farklılıklar ile karşılaşılabilir olması, normal seviye ile ilgili henüz net bir aralığın tespit edilememiş olması gibi ana nedenlerden dolayı D vitamini ölçüm standardizasyonunu sağlamak çok güçleşmektedir.

Çalışmamızda olgular çeşitli sosyal özelliklerine göre gruplara ayrılarak değerlendirildi. Bu değerlendirme ağırlıklı olarak hiperparatiroidemili kişilerden oluşmakta idi. Kontrol olarak aldığımız grup tüm grubun ancak %27.5'ini oluşturuyordu. Gruplar arasında serum PTH seviyeleri açısından anlamlı farklılık olup olmadığı değerlendirildi (Tablo-9). Ev kadını olanların, aktif olarak çalışanlar veya çalışıp emekli olanlara göre serum PTH seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Aynı şekilde eğitim düzeyi orta öğretim ve daha az olan olguların, eğitim düzeyi orta öğretimden daha yüksek olan olgulara göre ve örtülü olanların örtülü olmayanlara göre serum PTH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı. Tek başına veya ailesi ile birlikte yaşamaya göre, anket sorularına

göre bildirilen güneşe maruziyet oranı ve kalsiyum tüketimine göre yapılan gruplandırmada serum PTH seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Sosyal durumları göz önüne alınarak yapılan gruplar serum 25-OH vitamin D seviyelerine göre değerlendirildiğinde de benzer özelliklerde anlamlı düşüklükler saptandı. Serum 25-OH vitamin D seviyesi en yüksek olan grup olarak örtülü olmayan grup (n=56) saptanmıştır. Serum 25-OH vitamin D seviyesi yüksek olarak saptanan diğer bir grup ise eğitim düzeyine göre orta öğretimden daha fazla eğitim almış olan olguların oluşturduğu grup (n=38) olarak saptanmıştır. Bu grup 25-OH vitamin D düzeyi açısından eğitim düzeyi orta öğretimden daha az olan grup ile karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Evde tek başına veya ailesi ile yaşıyor olmasına göre, ev kadını olması veya mesleği olmasına göre, hastanın kendisinin tanımladığı güneşe maruziyet oranına göre, kalsiyum tüketimine göre yapılan gruplandırmalara göre serum 25-OH vitamin D seviyesinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo-10).

Hiperparatiroidemi saptanan olgularda serum PTH seviyesi yüksekliğinin sebeplerini araştırdığımızda; en sık tespit edilen nedenin D vitamini eksikliği olduğu saptandı (Tablo-11). Sadece 8 olgunun serum D vitamini seviyesi 20 ng/ml üzerinde olduğu ve geri kalan 105 olguda (%92.9) D vitamini eksikliği olduğu saptandı.

Çalışmamız serum PTH yüksekliği saptanan olgularda hiperparatiroideminin en önemli sebebinin D vitamini yetersizliği olduğunu bir kez daha kanıtlamaktadır. Bizim araştırdığımız parametreler içinde de D vitamini eksikliğine sebep olabilecek en önemli faktörün bizim toplumumuz için örtülü olmak ve düşük eğitim düzeyi olduğu anlaşılmaktadır. Hastaların bildirdikleri güneşe maruziyet oranları D vitamini eksikliğini yeterince göstermemektedir. D vitamini eksikliği açısından olguların evde tek başına yaşıyor olması veya ev kadını olmasının belirleyici olmadığı sonucuna vardık. Bu bulgular toplumumuzdaki D vitamini eksikliğinin çok yaygın olduğunu göstermektedir. D vitamini eksikliğinin temel olarak örtülülüğe ve eğitim düzeyine bağlı olduğu ve örtülü olmayan ve eğitim düzeyi yüksek kişilerde D

vitamini eksikliğinin daha az olduğu saptanmıştır. Örtülü olmayan ve eğitim düzeyi yüksek olan olgularda serum 25-OH vitamin D seviyelerinin daha iyi olmasına karşın istenilen düzeylerin çok altında olduğu unutulmamalıdır.

İleri derecede D vitamini eksikliği durumunda çocuklarda görülen raşitizm ve erişkinlerde görülen osteomalazi kliniği ve laboratuvar bulguları çok iyi tanımlanmış durumlardır. Geliřmiř toplumlarda nadiren görülür. Ancak günümüzde aşıkar bir tablo oluşturmasa da ileri derecede olmayan D vitamini yetersizliğinin olumsuz etkilere neden olabildiği gösterilmiştir (110). Hafif düzeydeki D vitamin eksikliğinin kalsiyum ve kemik metabolizması üzerine olumsuz etkileri çalışmalarla gösterilmiştir (111). Bu hastalarda serum kalsiyum değerlerinin daha düşük olduğu, kemik mineral yoğunluğunun daha az olduğu, kaslar üzerine olumsuz etkileri nedeni ile dűřmeye daha eğilimli oldukları ve bu kişilerin kırık riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (112).

D vitamini yetersizliğinin sadece kalsiyum-kemik metabolizmasında yaptığı olumsuz etkiler değil diğer sistemler üzerine yaptığı olumsuz etkiler de günümüzde yoğun araştırma konularından birisidir (110). Yapılan araştırmalarda serum 25-OH vitamin D düzeyi dűřüklüđu ile kan basıncında artış, kardiyovasküler risk üzerine olumsuz etki yaratacak şekilde çeşitli inflamatuvar belirteçlerde artış, Tip1 diyabet, multiple skleroz, romatoid artrit, allerji, astım gibi çeşitli hastalıkların görülme olasılığında artış, başta kolon ve meme olmak üzere çeşitli kanserlerin görülme oranlarında artış ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (113-116). Bildirilmiř bu kadar çok çeşitli sistemler üzerine olumsuz etkiye rağmen günümüzde henüz tam olarak bir uzlaşma oluşmamış konu, sağlıklı bir kişide olması gereken serum 25-OH vitamin D seviyesinin ne olması gerektiğidir.

Kronik inflamatuvar barsak hastalıklarında, sistemik ve lokal düzenleyici faktörlerdeki değişimler sebebiyle kemik ve mineral metabolizması olumsuz etkilenmektedir. Bu hastalıklar bazen subklinik seyretmekte olup ileri derecede osteoporoz ve D vitamin eksikliğine bağlı osteomalazi ile ortaya çıkabilmektedir (117). Kavuncu ve ark.'nın (118) 192 postmenopozal kadında yaptığı çalışmanın sonucuna göre düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip postmenopozal kadınlardaki ölyak hastalığı

prevalansının (%0.5), sağlıklı popülasyonda görülen çölyak hastalığı prevalansından (%0.3-1) farklı olmadığını ve bu sebeple postmenopozal osteoporoz hastalarında rutin olarak çölyak hastalığı araştırılmasının uygun olmadığını savunmuşlardır. Kubincova ve ark. (119) ise, premenopozal ve erken postmenopozal idiopatik osteoporoz durumunda çölyak hastalığının serolojik olarak araştırılması gerekliliğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda hem hiperparatiroidemili grupta hem kontrol grubundaki hiçbir olgumuzda malabsorbsiyon bulgusu saptamadık ve çölyak hastalığı açısından serolojik olarak antiendomisyum IgM veya IgG pozitifliği gözlenmedi.

Hiperparatiroidemisi olan hastaları etyoloji yönünden değerlendirdiğimizde D vitamini eksikliği olan 5 hastada serum kalsiyum düzeyleri normal seviyenin üzerinde olmasına rağmen (>10,2 mg/dl) serum PTH seviyelerinin baskılanmadığı tespit edildiğinden bu hastalara primer hiperparatiroidi tanısı kondu. Çalışma grubumuzda görülme oranı %4.4 olarak hesaplanmıştır. Çok ileri bir yaş ortalaması olmayan bir gruba göre çok yüksek bir prevalans olarak görülmektedir.

Geniş kapsamlı araştırmalarda taraması yapılan toplumlara göre primer hiperparatiroidi görülme oranı değişmektedir. Yapılan araştırmalar kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 3 kat daha fazla görüldüğünü göstermektedir. Görülme insidansı yaş ile artar. Ölçüm yöntemi olarak albümin ile düzeltilmiş kalsiyum ölçümü taramasının kullanılması tarama sonuçlarını etkileyebilir. Ayrıca serum kalsiyum seviyesini etkileyebilen ve yaşlı grupta sık kullanılan tiazid grubu diüretik kullanımı göz ardı edilmemelidir. Geniş kapsamlı çalışmalarda verilen prevalans rakamları 1000 kişi için 3 ile 21 arasında değişmektedir. Bu oranlara göre bizim oranın çok yüksek olmasının sebebi çalışmaya alınan olguların çoğunluğunun hiperparatiroidemi saptanan seçilmiş olgular olmasıdır.

Hiperkalsemisi olmadığı halde bir günlük idrar ile kalsiyum atılımı 1105 ve 977 mg/gün olan 2 hasta (%1.8) renal kalsiyum kaçağı olarak kabul edildi. İki hastada da 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı aşırı düşük saptandı (<20 mg/gün). Bu hastaların idrar Ca/Cr oranları 0,012 ve 0,019 olduğu

görüldü. Bu olgular klinik tablosu tam yerleşmemiş ve hiperkalsemeleri de olmayan erken evre hipokalsiürik hiperkalsemi olarak kabul edildi.

Son yıllarda tanı kriterleri kesin olarak belirlenmemiş olsa da yaygın kabul gören bir tanımlama da “normokalsemik primer hiperparatiroidi” dir. Paratiroid hormon yüksekliği yapabilen tüm durumlar dışlanmasına rağmen nedeni saptanamayan ve primer hiperparatiroidi tanısı açısından hiperkalsemisi olmayan olgular bu başlık altında toplanmaktadır. Bu açıdan değerlendirdiğimizde primer hiperparatiroidi tanısı alan 5 olgu dışındaki 108 olgunun serum PTH seviyesi yüksek ancak serum kalsiyum seviyeleri normal sınırlardadır. D vitamini eksikliği, renal kalsiyum kaçağı ve hipokalsiürik hiperkalsemi tanıları da dışlandığında geride kalan 4 olguyu (%3.5) “normokalsemik hiperparatiroidi” olarak değerlendirdik. Bu olguların uzun dönem izlemleri ile ilgili yapılan araştırmalarda yıllar içinde hiperkalsemik hiperparatiroidi gelişme olasılığının çok düşük olduğunu göstermektedir (27). Bazı çalışmalarda bu olgularında kemik mineral yoğunluğu üzerine olumsuz etkileri olabileceği bildirilmiştir (120).

Çalışmamızda postmenapozal yaşta kadınlar paratiroid hormon salınımının artmasının en önemli sebebinin D vitamini eksikliği olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada D vitamini eksikliğinin sadece hiperparatiroidemisi olanlarda değil hiperparatiroidemisi olmayanlarda da çok sık görüldüğü saptanmıştır. Özellikle örtülü bayanlarda ve eğitim düzeyi düşük bayanlarda daha fazla olmak üzere tüm kadınların menapoz sonrası yaşlarda D vitamini eksikliği yönünden değerlendirilmeleri gerekir. Özellikle bu kişilerin güneş ışığından faydalanmalarının artırılması, konu hakkında bilgilendirilmeleri büyük önem taşımaktadır. Aslında tarama ve gereksinimi olanların tedavisi ile toplumsal düzeyde olan bu sorunun üstesinden gelmek mümkün olacak gibi görülmektedir. D vitamini eksikliği ile ilgili seviyelerin tam olarak belirgin olmaması, mevsimsel değişiklikler göstermesi, ölçüm hassasiyeti ile ilgili sorunlar, ölçümün oldukça pahalı olması ve topluma getireceği ekonomik yük nedenleri ile D vitamini eksikliğinin toplum taraması ile saptanıp tedavi edilebilmesi çok kolay ulaşılabilir bir sonuç değildir. D vitamini eksikliği riskinden korunmak amacı ile tüm toplumun D vitamini

destek tedavisine alınması daha rasyonel bir yaklaşımdır. Bazı ülkelerde yapıldığı gibi süt ve süt ürünlerinin D vitamini ile zenginleştirilmesi toplumsal bir sorun olan D vitamini eksikliğini bertaraf edilmesinde en sağlıklı çözüm gibi görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Habener JF, Kemper BW, Rich A, Potts JT Jr. Biosynthesis of parathyroid hormone. *Recent Prog Horm Res.* 1976;33:249.
2. Wernly M, Courvosier and Fischer JA. The parathyroids In: Labhart A., Alexis J (eds). *Clinical Endocrinology* 2 th edition, New York 1974.
3. Wysolmerski J, Insogna K. The parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia. In: Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Textbook of Medicine.* 23 th edition. Philadelphia: WB Saunders Comp. (Türkçe basım); 2011. 1897-98.
4. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev.* 2005;26:78.
5. Endres DB, Villanueva R, Sharp CF Jr, Singer FR. Immunochemiluminometric and immunoradiometric determinations of intact and total immunoreactive parathyrin: performance in the differential diagnosis of hypercalcemia and hypoparathyroidism. *Clin Chem* 1991;37:162.
6. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56:572-81.
7. Nusynowitz ML, Klein MH. Pseudoidiopathic hypoparathyroidism with ineffective parathyroid hormones. *Am J Med* 1973;55:677- 86.
8. Grant F, Conlin P, Brown E. Rate and concentration dependence of parathyroid hormone dynamics during stepwise changes in serum ionized calcium in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:370-8.
9. Avila E, Barrera D, Diaz L. Calcitropic actions of parathyroid hormone and vitamin- D endocrine system. *Rev Invest Clin* 2007;59:306-17.
10. Segre GV, Perkis AS, Witters LA, Potts J Jr. Metabolism of parathyroid hormone by isolated rat kupffer cells and hepatocytes. *J Clin Invest.* 1981;67:449-457.
11. Gao P, Scheibel S, D'Amour P, et al. Development of anovel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Miner Res.* 2001;16:605.
12. Silverberg SJ, Gao P, Brown I, et al. Clinical utility of an immunoradiometric assay for parathyroid hormone (1-84) in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4725.
13. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, (eds). *Sağlıker Y (Çeviri editörü:) Harrison İç Hastalıkları Prensipleri* (15. Baskı). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. 2060-75.

14. Chertow BS, Baylink DJ, Wergedal JE. et al. Decrease in serum immuno reactive parathyroid hormone in rats and in parathyroid hormone secretion in vitro by 1.25-dihydroxycholecalciferol. *J Clin Invest* 1975;56:668-78.
15. Whyte MP. The long and the short of bone therapy. *N Engl J Med* 2006;354:860-3.
16. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmad S, Polonsky KS, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, PA: Saunders; 2003. 1303-71.
17. Au WYW, Raisz LG. Restoration of parathyroid responsiveness in vitamin D deficient rats by parenteral calcium or dietary lactose. *J Clin Invest* 1967;46:1572.
18. Kruse K. Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D deficiency rickets. *J Pediatr* 1995;126:736-41.
19. Root AW, Harrison HE. Recent advances in calcium metabolism. II. Disorders of calcium homeostasis. *J Pediatr* 1976;88:177- 99.
20. Barzel US. Parathyroid hormone, blood phosphorus and acid base metabolism. *Lancet* 1971;1:1329-34.
21. Talmage RV, Krintz RW, Buchanan GD. Effect of parathyroid extract and phosphate salts on renal calcium and phosphate excretion after parathyroidectomy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1955;88:600.
22. Arnaud CD, Goldsmith RS, Bordier PJ, et al. Influence of immunoheterogeneity of circulating parathyroid hormone on results of radioimmunoassay of serum in man. *Am J Med* 1967;57:43-50.
23. Ney RL, Kelly G, Bartter FC. Actions of vitamin D independent of the parathyroid glands. *Endocrinology* 1968;82:760-62.
24. Root AW, Harrison HE. Recent advances in calcium metabolism. II. Disorders of calcium homeostasis. *J Pediatric* 1976;88:177-99.
25. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan Gel-H, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res.* 2002;17:2-11.
26. Silverberg SJ. Natural history of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 200;29:451-64.
27. Bolland MJ, Grey AB, Orr-Walker B, et al. Prospective 10-year study of postmenopausal women with asymptomatic primary hyperparathyroidism, *N Z Med J.* 2008;121:18-29.
28. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med.* 1997;126:433-40.
29. Beard CM, Heath H III, O'Fallon WM, et al. Therapeutic radiation and hyperparathyroidism. A case-control study in Rochester, Minn. *Arch Intern Med* 1989;149:1887-90.
30. Fujiwara S, Sposto R, Ezaki H, et al. Hyperparathyroidism among atomic bomb survivors in Hiroshima. *Radiat Res* 1992;130:372-8.
31. Schneider AB, Gierlowski TC, Shore-Freedman E, et al. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:254-57.

32. Arnold A, Shattuck TM, Mallya SM, et al. Molecular pathogenesis of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2002;17:30.
33. Rasmuson T, Tavelin B. Risk of parathyroid adenomas in patients with thyrotoxicosis exposed to radioactive iodine. *Acta Oncol* 2006;45:1059-61.
34. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:87-91.
35. Taniegra ED. Hyperparathyroidism. *Am Fam Physician.* 2004;69:333-9.
36. Parfitt AM, Rao DS, Kleerekoper M. Asymptomatic primary hyperparathyroidism discovered by multichannel biochemical screening: clinical course and considerations bearing on the need for surgical intervention. *J Bone Miner Res* 1991;6:97-101.
37. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1249-55.
38. Mazzaglia PJ, Berber E, Kovach A, et al. The changing presentation of hyperparathyroidism over 3 decades. *Arch Surg* 2008;143:260-6.
39. Walker MD, McMahan DJ, Inabnet WB, et al. Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1951.
40. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009;374:145-58.
41. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. *Feryal matbaacılık.* 9. Baskı. Ankara; 2002. 1345-50.
42. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a medical perspective. *Surg Clin North Am.* 2004;84:787.
43. Mack LA, Pasiaka JL. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a surgical perspective. *Surg Clin North Am.* 2004;84(3):803.
44. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:335.
45. Zajickova K, Vrbikova J, Canaff L, et al. Identification and functional characterization of a novel mutation in the calcium-sensing receptor gene in familial hypocalciuric hypercalcemia: modulation of clinical severity by vitamin D status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2616.
46. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, et al. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69:713.
47. Saleh F, Jorde R, Sundsfjord J, Haug E, Figenschau Y. Causes of secondary hyperparathyroidism in a healthy population: the Tromsø study. *J Bone Miner Metab* 2006;24:58-64.
48. İlçin G (Editör), Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G, İç Hastalıkları cilt 2, 2. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi; 1996. 2217- 19.

49. Koo WWK, Tsang RC. Calcium and Magnesium Homeostasis. In: MacDonald MH, Seshia MMK, Mullet MD, (eds). *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn*, 6th edition. Philadelphia: Lippincott W&W; 2005. 847- 75.
50. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678-88.
51. Glendenning P, Taranto M, Noble JM, et al. Current assays overestimate 25-hydroxyvitamin D3 and underestimate 25-hydroxyvitamin D2 compared with HPLC: need for assay-specific decision limits and metabolite-specific assays. *Ann Clin Biochem* 2006;43:23-30.
52. Carter GD, Carter R, Jones J, Berry J. How accurate are assays for 25-hydroxyvitamin D? Data from the international vitamin D external quality assessment scheme. *Clin Chem* 2004;50:2195-9.
53. Silverberg SJ. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism, *Journal Of Bone And Mineral Research* 2007;22:2.
54. Gaugris S, Heaney R, Boonen S, et al. Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: a systematic review; *Q J Med* 2005;98:667-76.
55. Souberbielle JC, Friedlander G, Kahan A, Cormier C. Evaluating vitamin D status. Implications for preventing and managing osteoporosis and other chronic diseases. *Joint Bone Spine* 2006;73:249-53.
56. Eriksen EF, Glerup H. Vitamin D deficiency and aging: implications for general health and osteoporosis. *Biogerontology* 2002;3:73-7.
57. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, et al. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999;281:1505-11.
58. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142-6.
59. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-8.
60. Harris SS, Soteriades E, Coolidge JA, Mudgal S, Dawson-Hughes B. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4125-30.
61. Marwaha RK, Tandon N, Reddy D, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005;82:477-82.
62. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 2001;107:53.
63. McGrath JJ, Kimlin MG, Saha S, Eyles DW, Parisi AV. Vitamin D insufficiency in south-east Queensland. *Med J Aust* 2001;174:150-1.
64. Finch PJ, Ang L, Eastwood JB, Maxwell JD. Clinical and histological spectrum of osteomalacia among Asians in south London. *Quarterly Journal of Medicine* 1992;83:439-48.

65. Mc Kinney K, Breitkopf CR, Berenson AB. Association of race, body fat, and season with vitamin D status among young women: A cross-sectional study. *Clin Endocrinol(Oxf)* 2008;10:535-41.
66. Arunabh S, Pollack S, Yeh J. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:157-61.
67. Javorsky BR, Maybee N, Padia SH, Dalkin AC. Vitamin D deficiency in gastrointestinal disease. *Pract Gastroenterol* 2006;36:52-72.
68. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:362-71.
69. John MR, Goodman WG, Gao P, Cantor TL, Salusky IB, Jüppner H. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino- terminally truncated fragments: implications for PTH measurements in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4287.
70. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062-72.
71. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3:227.
72. Kutsal YG. Osteoporoz. In: Beyazova M, Kutsal YG (eds.). *FizikselTıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2000. 1872-93.
73. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, et al. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int* 2003;14:577-82.
74. Bandeira F, Griz L, Freese E, et al. Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54:227-32.
75. Albertazzi P, Steel S, Purdie D, et al. Hyperparathyroidism in elderly osteopenic women , *Maturitas* 2002;43:245-9.
76. Sahota O, Munday MK, San P, et al. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone* 2004;35:312-9.
77. Sahota O, Gaynor K, Harwood RH, et al. Hypovitaminosis D and functional hypoparathyroidism-the NONOF (Nottingham Neck of Femur) study. *Age & Ageing* 2001;30:467-72.
78. McKane PJM, Khosla S, Egan KS, et al. Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1699-703.
79. Cerrahoğlu L, Duruöz MT, Tıkız C, et al. Postmenopozal kadınlarda diyetle kalsiyum alımı ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki. *Osteoporoz Dünyasından* 2002;8 (4):173-7.
80. McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 1998;8:3-6.

81. Rejnmark L, Vestergaard P, Brot C, Mosekilde L. Increased fracture risk in normocalcemic postmenopausal women with high parathyroid hormone levels: a 16-year follow-up study. *Calcif Tissue Int.* 2011;88:238-45.
82. Garnero P, Delmas PD. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2004;4:50-63.
83. Roger SA, Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers as predictors of rates of bone loss after menopause. *J Bone Miner Res* 2000;15:1398-404.
84. Kokino S, Pekindil Y, et al. Postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu ile D vitamini ve diğer laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması. *Osteoporoz Dünyasından* 2004;10:70-73.
85. Bates CJ, Carter GD, Mishra GD, et al. In a population study, can parathyroid hormone aid the definition of adequate vitamin D status? A study of people aged 65 years and over from the British National Diet and Nutrition Survey. *Osteoporos Int* 2003;14:152-9.
86. Nakamura K, Tsugawa N, Saito T, et al. Vitamin D status, bone mass, and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women: Yokogoshi Study. *Bone.* 2008;42:271-7.
87. Kaya T, Ulutaş Ö, Çelebiler A, et.al. Sağlıklı postmenopozal kadınlarda serum 25 (OH) vitamin-D düzeyi ve hiperparatiroidi. *Romatizma* 2007;22:20-3.
88. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1989;4(3):283.
89. Khan A., Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. *JAMC.* 2000;163:184-7.
90. Seeman E, Wahner HW, Offord KP, et al. Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and the appendicular skeleton. *J Clin Invest* 1982;69:1302-9.
91. Peacock M, Selby PL, Francis RM, Brown WB, Hordon L. Vitamin D deficiency, insufficiency, sufficiency and intoxication. What do they mean? Sixth Workshop on vitamin D. 1985;569-70.
92. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, et al. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999;281:1505-11.
93. Souberbielle JC, Friedlander G, Kahan A, Cormier C, Evaluating vitamin D status. Implications for preventing and managing osteoporosis and other chronic diseases. *Joint Bone Spine.* 2006;73:249-53.
94. Başaran S, Güzel R, Benlidayı iC, Uysal FG. Osteoporozda vitamin D düzeyinin yaşam kalitesi üzerine etkisi. *Osteoporoz Dünyasından* 2006;12:35-8.
95. Taha SA, Dost SM, Sedrani SH. 25-Hydroxyvitamin D and total calcium: extraordinarily low plasma concentrations in Saudi mothers and their neonates. *Pediatr Res.* 1984;18:739-41.

96. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:373-8.
97. Park S, Johnson MA. Living in low-latitude regions in the United States does not prevent poor vitamin D status. *Nutr Rev.* 2005;63:203-9.
98. Kull M Jr, Kallikorm R, Tamm A, Lember M. Seasonal variance of 25-(OH) vitamin D in the general population of Estonia, a Northern European country. *BMC Public Health* 2009;9:22.
99. Simonelli C, Weiss TW, Morancey J, Swanson L, Chen YT. Prevalence of vitamin D inadequacy in a minimal trauma fracture population. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:1069-74.
100. Matsuoka LY, Wortsman J, Dannenberg MJ, et al. Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1099-103.
101. Mishal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporos Int* 2001;12:931-5.
102. Scharla SH. Prevalence of subclinical vitamin D deficiency in different European countries. *Osteoporosis International* 1998;8:7-12.
103. Lips P, Duong T, Oleksik A, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1212-21.
104. Brustad M, Alsaker E, Engelsen O, Aksnes L, Lund E. Vitamin D status of middle-aged women at 65-71 degrees N in relation to dietary intake and exposure to ultraviolet radiation. *Public Health Nutr* 2003;7:327-35.
105. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest.* 1985;76:1536-38.
106. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet.* 1989;2:1104-5.
107. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3152-7.
108. Zerwekh JE. The measurement of vitamin D: analytical aspects. *Ann Clin Biochem.* 2004;41:272-81.
109. Snellman G, Melhus H, Gedeberg R, et al. Determining vitamin D status: a comparison between commercially available assays. *PLoS One.* 2010;5(7):e11555.
110. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D *Am J Clin Nutr.* 2004; 80:1689-96.
111. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fracture: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:504-11.
112. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:353-73.

113. Van der Mei I, Ponsonby AL, Dwyer T, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003;327:316-21.
114. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med* 1990;19:614-22.
115. Garland CF, Comstock G, Garland FC, et al. Serum 25 hydroxy vitamin D and colon cancer: eight year prospective study. *Lancet* 1989;334:1176-8.
116. Pfeifer M, Begerow B, Minne H, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1633-7.
117. Aydın N, Yazıcıoğlu K. Kemik ağrısı ile seyreden çölyak hastalılığı: iki olgu sunumu. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2011;17:24-5.
118. Kavuncu V, Dundar U, Ciftci IH, Evcik D, Yigit I. Is there any requirement for celiac disease screening routinely in postmenopausal women with osteoporosis? *Rheumatol Int* 2009;29:841-5.
119. Kubincová L, Payer J, Killinger Z, Macugová I, Beráková K. Celiac disease-a frequent cause of "idiopathic osteoporosis" in premenopausal and early postmenopausal women. *Vnitr Lek* 2007;53:1296-302.
120. Adami S, Braga V, Squaranti R, Rossini M, Gatti D, Zamberlan N. Bone measurement in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Bone* 1998;22:565-70.

EKLER

EK-1

ÇALIŞMA ANKET FORMU

Adı soyadı:	Arşiv No:	NO:	Tel:	
Doğum Yılı:	Boy:	Kilo:.....		
Menopoz yılı:				
Sigara: Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>			
Örtülü olup olmadığı: Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>			
Meslek: Ev hanımı: <input type="checkbox"/>	Çalışmış-Emekli: <input type="checkbox"/>	Çalışıyor: <input type="checkbox"/>	Çiftçi: <input type="checkbox"/>	Diğer: <input type="checkbox"/>
Sosyal yaşam: Tek yaşıyor <input type="checkbox"/>	Eşi ile <input type="checkbox"/>	Çocukları ile <input type="checkbox"/>	Huzurevi <input type="checkbox"/>	
Güneşe maruziyet: Yeterli <input type="checkbox"/>	Orta <input type="checkbox"/>	Yetersiz <input type="checkbox"/>		
Kalsiyum tüketimi: Süt:	Yoğurt:	Peynir:		
Sonuç: < 500 mg/gün <input type="checkbox"/>	> 500 mg/gün <input type="checkbox"/>			
Eğitim: Okuma yazma yok <input type="checkbox"/>	İlköğretim <input type="checkbox"/>	Lise <input type="checkbox"/>	Yüksek okul <input type="checkbox"/>	
Kronik hastalık: MetS <input type="checkbox"/>	Nöro <input type="checkbox"/>	Anks-Depr <input type="checkbox"/>	Anemi <input type="checkbox"/>	Malignite <input type="checkbox"/>
Kullandığı İlaçlar:				

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilimsel desteğini gördüğüm ve bu tez çalışmasının oluşturulmasında büyük katkıları bulunan değerli hocam Prof. Dr. Erdinç ERTÜRK'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İç hastalıkları eğitimimin başında benimle sabırla ilgilenen, yol gösteren, iyi bir hekim ve dost olan Uzm. Dr. Metin GÜÇLÜ'ye, gelecekteki mesleki hayatımda bana yardımcı olacak bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Anabilim Dalımızın değerli başkanı Prof. Dr. Mustafa YURTKURAN'a başta olmak üzere, hocalarıma, klinik uzmanlarına ve asistan arkadaşlarıma, tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Dr. Gökhan OCAKOĞLU'na candan teşekkür ederim.

Ayrıca bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan, destek, ilgi ve sevgilerini benden hiç esirgemeyen ve hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan çok sevdiğim ailemin değerli fertlerine sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Siverek'te doğdum. İlkokulu Mardin Mazıdağı Cumhuriyet İlkokulu'nda, ortaokulu Mardin Kızıltepe Anadolu Lisesi'nde, liseyi İçel Mersin Fen Lisesi'nde okudum. Eylül 2000'de İstanbul Üniversitesi; İstanbul Tıp Fakültesi'nde lisans eğitimime başladım ve 2006 yılında Tıp Doktoru ünvanı ile mezun oldum. Kasım 2006-Ağustos 2007 tarihleri arasında Ağrı Tutak Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak çalıştım. Ağustos 2007'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi Doktor olarak uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde görevime devam etmekteyim.