



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İÇ HASTALIKLARI SERVİSİ VE POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA VİTAMİN D EKSİKLİĞİNE PARATHORMON YANITININ İNCELENMESİ

Dr. Birkan ALAYCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2023





T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İÇ HASTALIKLARI SERVİSİ VE POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA VİTAMİN D EKSİKLİĞİNE PARATHORMON YANITININ İNCELENMESİ

Dr. Birkan ALAYCI

Tez Danışmanı: Eğitim Görevlisi Uzm. Dr. Aslıhan ÇALIM

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Abdulkadir ÜNSAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitiminin ilk gününden desteğini ve yardımseverliğini hissettiğim çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ'a,

Tez danışmanım olduğu için kendimi çok şanslı hissettiğim sayın Dr. Öğretim Üyesi Aslıhan ÇALIM'a,

Anlayışlı ve sabırlı oluşu ve hasta yaklaşımıyla beni kendine hayran bırakan değerli hocam sayın Uzm. Dr. Fatih BORLU'ya,

Tıpta uzmanlık eğitimime anlam katan, tıbbi veya tıp dışı birçok konuda bana ilham kaynağı olan çok sevgili sayın Doç. Dr. Birkan İLHAN'a,

İç hastalıkları kliniği eğitim sorumlumuz sayın Prof. Dr. Abdulkadir ÜNSAL'a, İç Hastalıkları kliniği idari sorumlumuz, bizi anne şefkatinden mahrum bırakmayan sayın Başasistan Uzm. Dr. Çiğdem Yazıcı ERSOY'a,

Uzmanlık yolculuğunda üzerimde sayısız emeği geçen çok değerli yan dal hocalarım sayın Prof. Dr. Hüseyin ALKIM'a, sayın Prof. Dr. Canan ALKIM'a, sayın Prof. Dr. Taner BAŞTÜRK'e, sayın Doç. Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK'e, sayın Doç. Dr. Tamer SAKACI'ya, sayın Doç. Dr. Rümeysa Selvinaz EROL'a, sayın Doç. Dr. İlker ŞEN'e, sayın Doç. Dr. Mustafa SEVİNÇ'e, sayın Doç. Dr. Elbis AHBAP'a, sayın Başasistan Uzm. Dr. M. Masum CANAT'a, sayın Başasistan Uzm. Dr. Esra ÇİL ŞEN'e

Bana bu ailenin bir parçası olduğumu kalpten hissettiren sayın Başasistan Uzm. Dr. Ayda BATUAN DAMAR'a, sayın Başasistan Uzm. Dr. Mehmet Yavuz GÜRLER'e, sayın Başasistan Uzm. Dr. Ekmel Burak ÖZŞENEL'e ve kliniğimizde çalışmış veya çalışan tüm uzmanlarıma,

Tecrübelerini ve bilgi birikimini paylaşmaktan bir an olsun sıkılmayan sayın Uzm. Dr. Sıdıka Gülkan ÖZKAN'a, sayın Uzm. Dr. Emrah E. MAZI'ya, sayın Uzm. Dr. Duygu YILDIZ'a,

Asistanlık boyunca birçok süreci omuz omuza geçirdiğimiz sevgili eş kıdemlerim Dr. Ezel GEDİK, Dr. G. Alanur TATAR BESLER, Dr. Ender BESLER, Dr. Dilruba İ. ÖZEL BOZDAĞ'a, Dr. Elif YÜREKLİ SEVEN, Dr. Aytuğ UMUT, Dr. Leyla BÖLEK'e,

Bilgiye olan tutkusu ve azmiyle her daim birlikte birçok şeyi paylaştığım can dostum Dr. Öykü Z. GERÇEK başta olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni bugünlere gelirken her an destekleyen ve emeklerini asla ödeyemeyeceğimi bildiğim sevgili aileme teşekkürü borç bilirim.

Dr. Birkan ALAYCI

İstanbul, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **iv**
TABLO VEŞEKİL LİSTESİ ..... **v**
ÖZET ..... **vi**
ABSTRACT ..... **vi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
Giriş 1
Araştırmanın amacı 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. VİTAMİN D 2
2.1.1. Tanım 2
2.1.2. D Vitamininin Keşfi 2
2.1.3. Vitamin D Sentez ve Metabolizması 4
2.1.4. Etki Mekanizması 4
2.1.5. Vitamin D İşlevleri 4
2.1.5.1. Kemik Metabolizması İşlevleri 4
2.1.4.2. Kemik Metabolizması Dışındaki İşlevleri 5
2.1.6. Vitamin D Eksikliği 5
2.2. PARATHORMON 7
2.2.1. Tanım, Parathormon Metabolizması ve Salınımının Kontrolü 7
2.2.2. Parathormon Etki Mekanizması 7
2.2.2.1. Parathormonun Kemikler Üzerine Etkisi 7
2.2.2.2. Parathormonunun Böbrekler Üzerine Etkisi 8
2.2.2.3. Parathormonunun Bağırsaklar Üzerine Etkisi 8
2.3. D VİTAMİNİ, KALSİYUM VE PARATHORMON İLİŞKİSİ 9
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 10
3.1. Çalışmanın genel Nitelikleri 10
3.2. Biyokimyasal Analizler 11
3.3. İstatistiksel Analiz 11
3.4. Etik Kurul Onayı 11

4. BULGULAR 12
5. TARTIŞMA 21
6. SONUÇ 25
7. KAYNAKLAR 26

SİMGELER VE KISALTMALAR

VD: D vitamini

VDE: D vitamini eksikliği

VDY: D vitamini yetersizliği

DBP: D vitamini bağlayıcı protein

VDR: Vitamin D reseptörü

RXR: Retinoik asit X reseptörü

DNA: Deoksiribonükleik asit

PTH: Parathormon

TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

ST3: Serbest Triiyodotironin

ST4: Tiroksin

VDR: Vitamin D reseptörü

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

UV: Mor Ötesi

Na^{+}: +1 değerlikli sodyum iyonu

Ca^{+2}: +2 değerlikli kalsiyum iyonu

CYP: sitokrom p450 ailesi üyesi monooksijenaz enzim ailesi

pg: pikogram

ng: nanogram

ml: mililitre

dl: desilitre

kDa: kilodalton

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1 Katılımcıların Yaş ve Cinsiyete göre Dağılımları 12
Tablo 2. Katılımcıların vitamin D değerlerine göre yaş ve cinsiyet dağılımları 12
Tablo 3. Katılımcıların laboratuvar değerlerinin ortalamaları 13
Tablo 4. Katılımcıların yaş ve cinsiyete göre Vitamin D ortalamaları 14
Tablo 5. Katılımcıların vitamin D değerlerinin 10 kesim noktasına göre yaş ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması 14
Tablo 6. Katılımcıların yaş ve cinsiyete göre PTH ortalamaları 15
Tablo 7. Katılımcıların PTH normal ve yüksek değerleri ile cinsiyet, yaş ve vitamin D ilişkisi 16
Tablo 8. Katılımcıların Vitamin D ve PTH değerleri ile ilişkili parametrelerin korelasyon analizi 17
Tablo 9. Katılımcıların Vitamin D ve PTH değerlerinin korelasyon analizi 18
Tablo 10. Katılımcıların PTH ilişkili değerlerinin logistik regresyon analizi 19
Tablo 11. Vitamin D değerinin PTH yükselmesi tahmini açısından duyarlılık ve seçiciliklerinin hesaplanması 20

Şekil 1. Parathormon ile vitamin D ilişkisi 18
Şekil 2. Vitamin D değerine göre olguların PTH tahmini için Roc Eğrisi 19

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan erişkinlerde parathormon yanıtını değerlendirmeyi ve bununla ilişkili faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran veya iç hastalıkları servisinde yatan 18 yaş ve üzeri hastalarda, 25(OH) D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan hastaların poliklinik ve servis takibini yapan hekimlerin veri tabanında kayıtlı notları ve laboratuvar verileri değerlendirmeye alınmıştır. 25(OH) D vitamini değeri ≤20 ng/ml olan hastalar çalışma kapsamına alındı. Dışlanma kriterleri; 18 yaş altında olanlar, bilinen hipoparatiroidi, hiperparatiroidi, kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı, malignite, magnezyum eksikliği tanıları bulunan hastalar; gebelik, veri tabanında laboratuvar değerleri eksik olan hastalar olarak belirlendi. Her hasta için yaş, cinsiyet, hastaların başvurusu sırasında eşzamanlı olarak kan biyokimyasında bakılan 25(OH) D vitamini, parathormon, kreatinin, albümin, kalsiyum, fosfor, magnezyum değerleri kaydedilmiştir.

Parathormon düzeyi 15-65 pg/ml aralığındaki değerler normal, bu aralığın üzerinde olan seviyeler yüksek olarak sınıflandırıldı. 25(OH) D vitamini düzeylerine göre hastalar 10-20 ng/ml olanlar vitamin D yetersizliği, <10 ng/ml olanlar vitamin D eksikliği olarak ayrılarak bu 2 grupta 25(OH) D vitamini düzeyine göre parathormon yanıtı değerlendirilmiştir.

Bulgular: 25(OH) D vitamini değeri ≤20 ng/ml olan 1351 hasta çalışma kapsamına alındı. %67,5'i (912) kadın, %32,5'i (439) erkek idi. Yaş ortalamaları 47,14±16,56 (min.18- max.101) saptandı. Çalışmamızda D vitamini eksikliğinde PTH yanıtını pozitif yönde etkileyen faktörler arasında yaş, kadın cinsiyet, serum kreatinin düzeyi, serum TSH düzeyi, saptanmıştır. Serum serbest T3, D vitamini, serum kalsiyum düzeylerinin ise PTH yanıtını negatif yönde etkilediği saptanmıştır.

Tüm katılımcıların % 13,91'inde biyokimyasal olarak hiperparatiroidi saptandı. Çalışmamızda D vitamini eksikliği olan (D vitamini <10 ng/ml) hastaların % 77,3'ünün yüksek PTH düzeyine sahip olmadıklarını saptadık.

D vitamini eksikliğinin derecesinin PTH yükselişi için saptanan kesim noktası olan 8,73 ng/ml değerinin %80 duyarlılık ve %40 seçicilikle PTH yükselmesini öngördüğü saptanmıştır.

Sonuç: Tüm D vitamini yetersizliği ve eksikliği olan hastalarda yüksek parathormon değerleri bulunmamaktadır. Bu düşük 25(OH) D vitamini düzeyine uyum sağladıklarını ve parathormon düzeylerini artırmadan kalsiyum seviyelerini normal düzeyde tutabildiklerini gösterebilir. Çalışmamızın ışık tuttuğu sonuçlar doğrultusunda D vitamini eksikliği PTH yükselmesine tek başına sebep olmamakla birlikte, diğer etki eden faktörlerin standardizasyonu ve mekanizmalarının açıklanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu gözler önüne serilmektedir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, hiperparatiroidi, parathormon yanıtı

ABSTRACT

Objective: In our study, we aimed to evaluate the parathormone response and the factors related to parathormone response in adults with vitamin D deficiency and insufficiency.

Materials and Methods: In our study, we evaluated the data recorded in the database of physicians who followed up the outpatient and inpatient clinics. We included patients aged 18 and older, with a vitamin D level of less than 20 ng/ml, who either were admitted to Sisli Hamidiye Etfal Health Application and Research Center Hospital Internal Medicine wards or were evaluated in outpatient settings.

Patients under 18 years of age, patients with known diagnoses of hypoparathyroidism and hyperparathyroidism, chronic renal failure, chronic liver disease, malignancy, magnesium deficiency, determined pregnancy, patients with insufficent laboratory values in the database were excluded.

During admission, age, sex and plasma 25(OH) vitamin D, parathormone, creatinine, albumin, calcium, phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase levels were recorded.

Parathormone levels in the range of 15-65 pg/ml were classified as normal, and levels between or above this range were classified as normal and high, respectively. Patients were divided into two groups according to 25(OH) vitamin D levels, 10-20 ng/ml as vitamin D insufficiency and less than 10 ng/ml as vitamin D deficiency. Parathormone response was evaluated according to 25(OH) vitamin D level in these 2 groups.

Results: 1351 patients with 25(OH) vitamin D values of ≤20 ng/ml were included in the study. 67.5% (912) were female and 32.5% (439) were male. The mean age was 47.14±16.56 (min.18- max.101). In our study, age, female gender, serum creatinine level, serum TSH level were found among the factors that positively affected PTH response in vitamin D deficiency. Serum free T3, vitamin D and serum calcium levels were found to negatively affect the PTH response.

Biochemically, hyperparathyroidism was detected in 13.91% of all participants. In our study, we found that 77.3% of patients with vitamin D deficiency (vitamin D <10 ng/ml) did not have high PTH levels.

It was determined that the degree of vitamin D deficiency, 8.73 ng/ml, which is the cut-off point for PTH elevation, predicted PTH elevation with 80% sensitivity and 40% selectivity.

Conclusion: All patients with vitamin D deficiency and deficiency do not have high parathormone values. This may indicate that they have adapted to low levels of 25(OH) vitamin D and are able to maintain calcium levels at normal levels without increasing parathormone levels. In line with the results shed light on our study, although vitamin D deficiency does not cause PTH elevation alone, more studies are needed to standardize other influencing factors and to explain their mechanisms.

Keywords: Vitamin D, hyperparathyroidism, parathormone response

1. GİRİŞ VE AMAÇ

GİRİŞ

D vitamini eksikliğinin kemik ve kemik dışı sağlık üzerine olumsuz etkileri ve yüksek prevalansı nedeniyle her yaştan insanı etkileyen küresel bir sağlık problemidir.

D vitamini yağda çözünen bir vitamin olup aynı zamanda kalsiyum homeostazı ve kemik mineralizasyonunda rol oynayan bir prohormondur. D vitamini eksikliği sekonder hiperparatirodizme, kemik kaybına ve kas zayıflığına neden olur. [1]

D vitamini bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini, idrarla kalsiyum ve fosforun atılımını sağlar. Azalan D vitamini kalsiyum emilimini azaltır ve paratiroid salınımını artırır. Paratiroid hormonunun artışı kalsiyum dengesini korumaya çalışır ve kemik kaybı olur.

D vitamininin parathormonda yükselmeye neden olan seviyesi kesin olarak bilinmemektedir. Kemik sağlığı için optimal D vitamini düzeyi belli değildir. Ayrıca D vitamininin kemik dışı etkileri için de tek bir standart değer belirlenmemiştir. Gerekli serum D vitamini düzeyi, serum parathormon düzeyinin yükselmeye başladığı değerin belirlenmesiyle değerlendirilir. Her ne kadar serum 25(OH) D vitamini ve parathormon ile ters korelasyon bulunsa da her D vitamini eksikliğinde yüksek parathormon düzeyi saptanmamaktadır. Sahota ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği olan hastaların yarısında düşük ile normal düzeyde paratiroid hormon düzeyi saptanmıştır.[2] Fonksiyonel hipoparatiroidizm olarak adlandırılan bu körelmiş parathormon yanıtının altta yatan mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır.

ARAŞTIRMANIN AMACI

Çalışmamızda amacımız D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan erişkinlerde parathormon yanıtını değerlendirmektir. Çalışmamızda D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan erkek ve kadın yetişkinlerin çoğunda körelmiş bir parathormon yanıtı olduğunu belirledik. Bununla ilişkili faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. VİTAMİN D

2.1.1. Tanım

D vitamini (VD), lipofilik ve steroid yapılı, hücre içi ve dışında kalsiyum ve fosfor dengesinin sağlanmasında en efektif rol alan hormondur.[3] Yıllar boyu adı Rikets ile anılan VD; kemik dokusu dışında da hücre düzeyinde çoğalma, diferansiyon, apopitoz üzerinde düzenleyici etkilerinin anlaşılmasıyla hormon statüsünde nitelendirilmiştir. [4]

2.1.2. D Vitamininin Keşfi

Vitamin D, raşitizm ile ilgili yapılan çalışmalar sırasında bulunmuştur. VD ile ilgili çalışmaların en eski dokümantasyonlarından biri, Glisson'un ilk olarak 1650'de Latince yayımlanan D vitamini eksikliğinin (VDE) ayırıcı özelliklerinin belirtildiği "De Rachitide" adlı kitabıdır.[5] Raşitizmin ilk klinik tanımlanması 1651'de yine Glisson tarafından yapılmıştır. Glisson o dönemde "Morbus Anglorum" adıyla anılan ve İngiltere'de çokça yaygın olan raşitizmli çocukları tariflemiştir.[6] Şiddetli büyüme-gelişme geriliği, frontal kemik çıkıklığı, kaburgalar boyunca çift taraflı tespih benzeri çıkıntılar (raşitik rozariler) ve bacaklarda deformiteleri olan çocuklar gözlenmiş, Kuzey Avrupa'daki sanayi devriminin yayılmasından sonra raşitizmin görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir.[7] 1900'lü yılların başlarında raşitizmin nütrisyonel bir eksiklikten mi yoksa çevresel başka bir faktörden mi kaynaklandığı bilinmemekte idi. 1890'da Theobald Palm, raşitizmin dünya çapında coğrafi dağılımıyla ilgili geniş çaplı bir çalışma yapmıştır. [8] Palm, bu çalışmaya dayanarak güneş ışığına maruz kalınan bölgelerde hastalığın daha az görülebileceğini öne sürmüştür. Yine 1800'lerin sonlarında Owen, Birleşik Krallık'ın ve Çin'in farklı bölgelerinde raşitizm prevalansındaki coğrafi farklılıkları göstermiş ve raşitizmin çevresel faktörler sebebiyle oluştuğunu savunmuştur.[5] Daha sonra, Bucholtz (1904), Raczynski (1913), Huldshinsky (1919) ve daha sonra Hess ve Weinstock (1924), güneş ışığı ve cıva lambalarına maruziyetin raşitizmi iyileştirebileceğini belirtmişlerdir [5,9] Huldschinsky, çalışmasında, raşitizmli bir çocuğu unilateral kolunu mor ötesi ışının etkisine

bıraktıktan sonra diğer koldaki raşitizm bulgularının da gerilediğini göstermiştir. Casimir Funk (1912) ise çalışmasında "vitaminler" olarak adlandırdığı suda veya yağda çözünen organik bileşiklerin temel doğasını çözümlemiş ve çeşitli beslenme hastalıklarını tanımlamıştır.[5] Bu çalışmanın devamı sayılan, Sir Edward Mellanby'ın 1920'li yıllarda yapılan çalışmasında raşitizmin, diyetle alınan eser bir bileşenin eksikliğinden kaynaklandığını belirtmiştir. Mellanby 1921'de raşitizmde yağların çok etkili olduğunu, raşitizmin yağda çözünen vitaminlerden birinden veya yardımcı bir nütrientten kaynaklanabileceğini ileri sürmüştür. Elmer McCollum ve arkadaşları balık yağının hem havalandırma hem de uzun süre yüksek ısıda antiraşitik aktivitesinin devam ettiğini göstermiştir. Ancak bu işlemler sırasında A vitamini inhibisyonu sağlandığından dolayı antiraşitik aktivitenin başka bir madde tarafından sürdürüldüğü anlaşılmış ve bu yeni maddeye "Vitamin D" ismi verilmiştir [5,8] Raşitizmin hem güneş ışığı hem de diyetten alınan vitamin D adlı madde tarafından tedavi edilebiliyor olması bilim insanları arasında bir ikileme neden olmuştur. Bu ikilem Chick ve arkadaşları ile Harry Steenbock'un çalışması ile çözülmüştür. Steenbock ve Black (1924), belirli gıdaların (örneğin bitki yağları veya maya) UV ışına maruz kalmasının VD aktivitesini artırdığını göstermişlerdir.[5] 1930'larda,maya özütünün mor ötesi ışınlara maruz kalmasıyla VD'nin üretilebileceği anlaşılmıştır.[9] Hayvansal deriden üretilen vitamin D, D3 vitamini olarak adlandırılırken, bitkisel kaynaklı olan ise D2 vitamini olarak adlandırılmıştır. Bu noktada VD'nin bileşik yapısı tam olarak bilinmiyordu. 1920'lerin sonlarında Adolf Windaus, D3 vitamini ve deride üretilen VD'nin öncülü 7-dehidrokolesterol dahil olmak üzere birçok sterolün yapısını tanımlamış ve bu çalışmalarıyla 1928'de Nobel Ödülü almıştır.[5]

D3 vitamini ilk kez 1930'ların sonunda yapay olarak sentezlendi.[10] Zamanla ucuza üretilebilir hale gelince gıdalara VD eklenmeye başlandı. Bununla birlikte birçok çocuk için raşitizm önemli bir sağlık problemi olmaktan çıkmıştır.[9] 1950'lerin başlarında, İngiltere'deki süt şirketleri VD miktarını dikkatli bir şekilde kontrol etmediklerinden, bebeklerde ve infantlarda VD zehirlenmelerine yol açmıştır. Bu nedenle tüm Avrupa'da, süt ve cilt bakım ürünlerini dahi içeren diğer ürünlerin VD ile takviye edilmesini yasaklayan yasalar çıkarılmıştır.[9] VD'nin keşfi ve önemli sağlık sorunlarından biri olarak görülen raşitizmin ortadan kaldırılması tıp dünyasının büyük başarılarından biri olarak kabul edilmiştir.[11]

2.1.3. Vitamin D Sentezi ve Metabolizması

Vitamin D, kolesterol derivelerinden (örneğin 7-dehidrokolesterol) ciltte fotolitik reaksiyonlarla previtamin D şeklinde sentezlenir. Daha sonra yavaşça Vitamin D_3 formuna izomerize olur, bu reaksiyon insan vücudunda gerçekleşen tek reaksiyondur. [11, 12] Bitkisel vitamin D_2, diğer adıyla ergokalsiferol, UV ışınlar aracılığıyla yapraklarda üretilir. İki form da yiyeceklerle alınabilir veya suni olarak üretilebilir.[12]

2.1.4. Etki Mekanizması

Hücrelere taşınan aktif kalsitriol [1,25(OH)D3] intraselüler olarak gen yolağı ve gen dışı yolak olmak üzere iki şekilde etkisini gösterir. Gen yolağında DBP'ler yardımıyla dokuya ulaşan kalsitriol intraselüler VDR ile bağlanır. Kalsitriol-VDR kompleksi RXR'yi yanına alarak muhtelif DNA alanlarına bağlanır. Bu bağlanma sonucunda osteokalsin, 24-hidroksilaz, kalbindin gibi genlerin transkripsiyonunu sağlarken yangıya yol açan interlökinler gibi bazı genlerin ekspresyonunu azaltır.[13] Gen dışı yolaktaysa Vitamin D yüzeyel reseptöre bağlanıp ikincil haberciler aracılığıyla membrandaki kalsiyum kanallarını uyarır. Gen dışı yolağa pankreastaki beta hücrelerinde, miyositlerde, intestinal ve beyaz kan hücrelerinde daha sık rastlanır. Bu yolağın hipertansiyon, kalp damar hastalıkları, sedef hastalığı, insülin bağımlı diyabetes mellitus, eklemle sınırlı ya da sistemik romatoid artrit, multipl skleroz, yangısal bağırsak hastalıkları ve prevalansı yüksek kanserlerin bazılarına yatkınlık ile ilişkisi ortaya atılmıştır. [9]

2.1.5. Vitamin D İşlevleri

2.1.5.1.Kemik Metabolizması İşlevleri

1. Bağırsak epitelinde VDR'ye bağlanan vitamin D kalbindin sentezini uyararak kalsiyumun aktif taşınmasını artırır. Aktif taşıma ile aynı zamanda kalsiyum difüzyonla da emilir. Aktif taşımanın eşiği var iken difüzyonun eşiği yoktur ve diyetle alınan kalsiyumun ölçüsüne bağlıdır. Vitamin D mevcutken %30 ila %40 kadarı absorbe edilirken Vitamin D yetersizliğinde bu oran %10 ila %15 olmaktadır. Vitamin D bağırsaktan fosfor absorbsiyonunu da uyarır.[14,15]

2. Vitamin D PTH ile birlikte hareket ederek kemik dokusuna etki eder ve kalsiyum serbestlenmesini artırır.[14,15]

3. Vitamin D renal kalsiyum reabsorbsiyonunu artırır. Distal tübülositten filtrelenen kalsiyumun % 5-10'u emilir. Vitamin D PTH ile distal tübülositlere etki eder. Hipokalsemi durumunda VD öncelikle intestinal Ca^{+2} ve fosfor absorpsiyonunu artırır. Normokalsemi sağlanamaz ise PTH kemikten Ca^{+2} rezorpsiyonu için VD sentezini artırır. Hipofosfatemi ve PTH, renal 1,25-hidroksi vitamin D_3. Üretimini uyaran en önemli iki mediyatör olarak görev yaparlar. PTH tübülositlerde Ca^{+2} emilimini artırırken fosfor ekskresyonunu artırır. Hipofosfatemi, renal 1,25-hidroksi vitamin D_3 sentezi uyarımını PTH'den bağımsız şekilde yapar. [14,15]

2.1.5.2. Kemik Metabolizması Dışındaki İşlevleri

1980'lerin başlarına dek VD'nin yalnızca kemik metabolizmasıyla alakalı çalışmaları sürerken, yakın zamanda bunun dışında görevleri bulunduğu ortaya çıkmıştır. Günümüzde VD'nin sağlıklı bireyler için gerekliliği bariz olup çokça hastalığın önlenmesinde yahut şiddetinin hafiflemesinde etkinliği bilinmektedir. Birtakım özbağışıklık hastalıkları, enfeksiyöz hastalıklar ,osteoporoz, yangısal bağırsak hastalıkları, multipl skleroz, insülin direnci ve diyabetes mellitus, çeşitli kanserler, kardiyovasküler hastalıklar ve benzeri çokça hastalıkta etkinliği çalışmalarda tespit edilmiştir.[11,13]

2.1.6. Vitamin D Eksikliği

Gün ışığı deri kaynaklı neoplazi gelişimi riskini artırdığından, diyette vitamin D alımının artırılması ön plana geçmiştir. Vitamin D eksikliği sıklığı değişiklik göstermektedir. Klinik olarak ortaya çıkışı deride vitamin dönüşümündeki yetersizlik, alım azlığı, kaybın artması, aktivasyonun gerçekleşmemesi veya kalsitriol direncinden dolayı olabilir. Geriatrik popülasyon ve bakıma muhtaç hastalar risklidir, zira hem VD sentezi hem de intestinal VD emilimi azalmaktadır. [16]

VDR'ye temelde bağırsakta rastlanır. Hücre içi bir almaçtır. VD ile kompleks halinde ilgili intranükleer bölgeye ulaşır. VD bağırsakta kalbindin ile kalsiyum emilimini sağlar. [17] Yağ emilimindeki bozukluklar da VD eksikliği sebeplerindendir. Bu durum VD'nin enterohepatik sirkülasyonunun bozulduğu terminal ileal hastalık durumunda sıklıkla görülmektedir. Gastrointestinal ve hepatobiliyer hastalıklarda görülen malabsorbsiyon, VD emiliminin azalmasına ve/veya 25-hidroksi Vitamin D depolarının internal bir nedenle kaybına sebep olur. Genelde VD malabsorbsiyonu, şilomikronun oluşumunun bozulmasıyla seyreden steatore ile birlikte gözlenir. Bu tip durumlar çoğunlukla raşitizm ve osteomalazi ile seyreder. Hastaların çoğu asemptomatiktir, çokçası azalmış mineral yoğunluğundan ziyade yalnızca kemik hacminde küçülmeyle saptanırlar. Bağırsak operasyonları ve yetişkin çölyak hastalığı, malabsorbsiyonun nedeniyle osteomalazi gelişme riskinin en fazla olduğu hastalıkların en yaygın örnekleridir. Diğer yandan kolestatik hastalıklar ve rejyonel enterit gibi hastalıklarda, malabsorbsiyona ek olarak enterohepatik döngünün etkilenmesiyle kemik hastalıkları meydana gelebilir. [16]

Gastrik asiditenin azalması ya da duodenum veya jejunum fonksiyonunun bozulması VD malabsorbsiyonuna sebep olur. Yeterli yüzey alanın bulunmaması ya da intestinal hücrelerinin VD veya metabolitlerine yanıtsızlığı da malabsorbsiyon nedenleri arasında sayılabilir. Ayrıca bariatrik cerrahi sonrası oluşan emilim bozukluğu VD eksikliğine sebep olabilir, tedavi edilmez ise %60 kadarında Ca^{+2} metabolizması bozukluğuna rastlanabilir, kayda değer bir kısmında osteomalaziye yol açar.

VD, hepatositlerde 25-hidroksi vitamin D şeklinde hidroksile olmasından dolayı kronik karaciğer hastalıklarında bu reaksiyon sekteye uğrayabilir. Bu hastalar osteomalazinin biyokimyasal ya da histolojik belirtilerini nadiren gösterirler. 25-hidroksi vitamin D'nin aşikâr düşüşü en sık beslenme noksanlığı veya enterohepatik döngünün aksaklığı ile beraberdir. [16]

VD metabolizmasında rastlanan bir diğer bozukluk 25-hidroksi vitamin D'yi inaktive ederek ayrıştıran mikrozomal enzimlerin indüksiyonuyla da gerçekleşebilir. Fenitoin ya da fenobarbital gibi ilaç kullanımlarında VD eksikliği bu şekilde görülebilir. Yapılan çalışmalarda serum 25-hidroksi vitamin D seviyesinin düştüğü

gözlenmiştir. Birtakım farklı mekanizmalarla hafif osteomalaziden hiperparatiroidik kemik hastalığına uzanan spektrumdaki hastalıklara sebep olabilir.

Şiddetli böbrek yetersizliğinde 1-α hidroksilasyon sıklıkla bozulur. Kreatinin klirensinin saniyede 0.5 mililitreden düşük saptandığı hastalarda tedavi verilmelidir. [16]

2.2. PARATHORMON

2.2.1. Tanım, Parathormon Metabolizması ve Salınımının Kontrolü

Parathormon (PTH), paratiroid bezinden salınan 84 aminoasitli ve 9.5 kDa ağırlığındaki bir polipeptittir. İlk 29 veya 34 aminoasitin hormonal aktivitede etkin olduğu ve diğer 50 aminoasitin PTH'nin periferik metabolizmasıyla ilgili olduğu bilinmektedir.[18,19] PTH önce preproparathormon olarak sentez edilir, endoplazmik retikulumda hızlıca proparathormona hidrolize olur ve golgi cisminde parathormon haline çevrilir. PTH'nin plazmada intakt versiyonu mevcuttur.[20,21] PTH saklanmaz, sentez sonrası direkt olarak sekrete edilir. Metabolizasyonu proksimal tübülde gerçekleşir. Böbrek yetersizliğinde serum düzeyi artar. Salınımının regülasyonu en fazla serum kalsiyum düzeyi ile sağlanır. Hiperkalsemide PTH'nin intraselüler yıkımı artıp sekresyonu azalırken hipokalsemide reaksiyonlar tam tersine işler. [18] Hiperfosfatemi, serum kalsiyum veya VD düzeyinden bağımsız şekilde PTH sentezi ve sekresyonunu posttranskripsyonel modifikasyonlar ile uyarır. 1,25-hidroksi D_3 PTH üretimi üzerinde negatif geribildirim mekanizmasıyla regülasyon sağlar. VD eksikliğindeyse serum PTH seviyesi artar. PTH üretimi biteviye prostoglandinler, histamin, serum magnezyum düzeyi, kan pH'sı ve β-adrenerjik uyarım tarafından etkilenir.[22,23]

2.2.2. Parathormon Etki Mekanizması

2.2.2.1. Parathormonun Kemik Metabolizmasına Etkisi

PTH, kemiğin hem anabolizma hem de katabolizmasında rol alır. Erken fazda kalsiyumun kemiklerden serbestleşmesi ile hücre dışı konsantrasyonların dengesini sağlar. Geç fazda osteoklastik enzim sentezini uyararak rezorpsiyon ve remodeling üzerinde etkindir. Osteoblastlar ile direkt ilişki kurarak onları inhibe eden PTH,

osteoklastlar üzerinde PTH reseptörü bulunmadığından osteklastik aktiviteyi dolaylı yoldan destekler. Primer hiperparatiroidide kemik yıkım beliteçleri olan alkalen fosfataz ve üriner hidroksiprolinin artışı kemik hastalığının varlığını işaret eder. [24,25]

2.2.2.2. Parathormonunun Böbrekler Üzerine Etkisi

Distal nefron üzerinde PTH ve Ca^{+2} almaçları örtüşmektedir. Bu durum hücre dışı kalsiyumun Ca^{+2} almaçları ile direkt, PTH'nin serum düzeyinin modülasyonuyla indirekt olarak Ca^{+2} homeostazının böbrek bileşenine etki eder. PTH'nin hücre içi mediyatörü cAMP'dir. Böbreklerde PTH'nin en önemli etkisi, Ca^{+2} geri emilimini artırmaktır. [24] Dört mekanizmayla bunu sağlar:

1. Çıkan Henle lupunda epitelin iki tarafında voltaj farkı oluşturur.
2. Pasif difüzyonla geçiş sağlar.
3. Distal tübülositlerdeki Ca^{+2} kanallarını membrana çıkararak lümendeki Ca^{+2} geçişini sağlar.
4. Toplayıcı tübüllerde Na^{+} / Ca^{+2} değişimini artırır.

PTH'nin böbreklerde Ca^{+2} geri emilimini artırıcı etkisine rağmen aşırı PTH salgısı, hiperkalsemiye yol açarak glomerüler filtrasyon yükünü aşarak hiperkalsiüriye neden olabilir. Diğer yandan PTH proksimal ve distal tübüllerde Na^{+} bağımlı fosfat transportunu inhibe ederek fosfat atılımına yol açar. [24]

PTH, bikarbonat atılımını artırarak idrar alkalinizasyonuna sebep olur. Proksimal tübülde Na^{+} geri emilimini inhibe edip distal tübülde Na^{+} yükünü artırır. Bu noktada Na^{+} geri emilimi sudan daha fazladır, bu şekilde akuaretik benzeri etki gösterir. PTH ayrıca VD 1-α hidroksilaz enzim aktivitesine pozitif yönde etki eder. [24]

2.2.2.3. Parathormonunun Bağırsaklar Üzerine Etkisi

PTH'nin, bağırsaklardan Ca^{+2} emiliminde direkt etkisi yoktur. VD sentezini artırarak kalsiyum emilimini artırır.[25]

2.3. D VİTAMİNİ, KALSİYUMVE PARATHORMON İLİŞKİSİ

D vitamini, Ca^{+2} dengesinin korunmasında en temel rol alan hormonlardan biridir. Diyetle alınan kalsiyumun emiliminin sağlanması için kalbindin sentezini uyaran primer mediyatördür. Distal tübülositlerde Ca^{+2} geri emilimini uyarır. Kemik rezorpsiyonunu osteoklastlar üzerinden uyararır.

PTH'ın direkt etkileri böbrek ve kemiklerin üzerinedir. Böbreklerden Ca^{+2} geri emilimini artırmak ve kemiklerde osteoblastları deaktive ederek osteoklastik aktivitenin baskınlığına yardımcı olmaktır.

İndirekt etkileri bağırsağın ve yine kemiklerin üzerinedir, renal 1α-hidroksilaz'ı uyararak VD sentezi aracılığıyla;

1. Kemikten kalsiyumun salınımını artırır
2. İntestinal kalsiyum emilimini de uyarır.[26]

Sağlıklı bireylerde intravenöz PTH infüzyonu kan basıncı yükselmesine neden olmaktadır.[27]

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın genel Nitelikleri

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi bünyesindeki İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran veya İç Hastalıkları servisinde yatan 18 yaş ve üzeri hastalarda vitamin D eksikliği (VDE) saptanması durumunda eşzamanlı tetkiklerinde parathormon yanıtının retrospektif olarak taranması amaçlanmıştır.

Ayrıca VDE saptanan hastalarda parathormon yanıtına etki eden faktörler de incelenmiştir.

Hastaların poliklinik ve servis takibini yapan hekimlerin veri tabanında kayıtlı notları ve laboratuvar verileri değerlendirmeye alınmıştır. Plazma VD konsantrasyonu ≤20 ng/ml olan 1351 hasta çalışma kapsamına alınmıştır.

18 yaş altında olanlar, bilinen hipoparatiroidi, hiperparatiroidi, kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı, malignite, magnezyum eksikliği tanıları bulunan hastalar; gebelik, veri tabanında laboratuvar değerleri eksik olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Her hasta için yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile birlikte hastaların başvurusu sırasında eşzamanlı olarak biyokimyasal incelemelerinde VD, PTH, kreatinin, albümin, kalsiyum, fosfor, magnezyum düzeyleri kaydedilmiştir.

Parathormon düzeyi 15-65 pg/ml aralığındaki değerler normal, 65 pg/ml değerinin üzerinde olan seviyeler yüksek olarak sınıflandırılmıştır. VD düzeylerine göre hastalar 10-20 ng/ml olanlar vitamin D yetersizliği (VDY), <10 ng/ml olanlar vitamin D eksikliği olarak ayrılmıştır. VDE ve VDY şeklinde belirlenen bu 2 grupta VD düzeyine göre parathormon yanıtı değerlendirildi

3.2. Biyokimyasal Analizler

Serum VD düzeyi Roche Cobas e801 (Almanya) cihazıyla kompetitif ECLIA yöntemi ile,

Serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz düzeyleri AU5800 cihazında Beckman (ABD) kiti kullanılarak; Ca^{+2} ve P kolorimetrik yöntemle, ALP enzimatik kinetik yöntemle çalışılmıştır.

Parathormon düzeyi Alinity-i 24 cihazında Beckman (ABD) kiti kullanılarak immunassay enzimatik sandviç yöntemi ile çalışılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin tanımlayıcı bulguları frekans, yüzde, ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri hesaplanarak gösterilmiştir. $p<0,05$ tüm analizler için anlamlı kabul edilmiştir ve ilişkiler %95 güven aralığında değerlendirilmiştir.

Vitamin D ve PTH ile cinsiyet değişkeninin analizinde student t testi kullanılmıştır. Yaş ile Vitamin D ve PTH arasındaki ilişki için ise ANOVA testi yapılmıştır. Laboratuvar verileri ile Vitamin D ve PTH ortalamaları arasında ise Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Verilerin Fisher'ın normal dağılıma uygunluk testine göre normal dağılıma uydukları saptanmıştır. Bu nedenle parametrik testler tercih edilmiştir. Katılımcıların PTH ilişkili değerleri ile ilişkisinde lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Vitamin D değerinin PTH yüksek ve düşük çıkma açısından cut off değeri, duyarlılık ve seçicilikleri hesaplanmış, bunun için de roc eğrisi kullanılmıştır.

3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışma protokolü Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak Şişli Hamidiye Etfal SUAM Klinik araştırmalar etik kurulu tarafından 3848 onay numarası ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada toplam 1351 kişi vardır. Bunlar arasında %67,5 (912) kadın vardır. Yaş ortalamaları 47,14±16,56 (min.18- max.101) olup en büyük grup %38,2 ile 31-50 yaş aralığıdır. (Tablo 1, Tablo 2)

Tablo 1. Katılımcıların Yaş ve Cinsiyete göre Dağılımları

		N	%
Yaş	18-30	275	20,4
	31-50	516	38,2
	51-70	436	32,3
	71+	124	9,2
Yaş	47,14±16,56 (min.18- max.101)		
Cinsiyet	Erkek	439	32,5
	Kadın	912	67,5
Total		1351	100,0

Tablo 2'de katılımcıların demografik verileri ve D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin ortalamaları sunulmuştur. Sütun ortalamaları D vitamini yetersizliği ve eksikliği saptanan hastaların bu iki gruptaki yaş ve cinsiyete göre dağılımını, satır ortalamaları ise yaş aralığı ve cinsiyete göre grup içindeki D vitamini yetersizliği ve D vitamini eksikliğinin yüzdelerini ifade etmektedir.

Tablo 2. Katılımcıların vitamin D değerlerine göre yaş ve cinsiyet dağılımları.

Vitamin D (ng/ml)		<10			10-20		
		N	Satır	Sütun	N	Satır	Sütun
Yaş	18-30	96	34,9%	24,2%	179	65,1%	18,8%
	31-50	149	28,9%	37,5%	367	71,1%	38,5%
	51-70	104	23,9%	26,2%	332	76,1%	34,8%
	71+	48	38,7%	12,1%	76	61,3%	8,0%
Cinsiyet	Erkek	103	23,5%	25,9%	336	76,5%	35,2%
	Kadın	294	32,2%	74,1%	618	67,8%	64,8%
Total		397		%29,4	954		%70,6

Katılımcıların laboratuvar değerlerinin ortalamaları Tablo 3'te sunulmuştur. Kreatinin ortalamaları 0,72±0,15 mg/dl, albümin ise 43,80±5,04 mg/dl'dir. Katılımcıların PTH ve Vitamin D ilişkili parametrelerinin ortalama değerleri gösterilmiştir. Parathormon ortalaması 47,76±20,13 pg/ml (min. 15,7- max. 93,00), vitamin D ortalaması 12,65±4,49 ng/ml (min.3- max. 20) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 3. Katılımcıların laboratuvar değerlerinin ortalamaları

	Birim	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Kreatinin	mg/dl	1351	0,25	1,20	0,72	0,15
Kan üre	mg/dl	1351	4	175	27,37	10,78
Albümin	g/l	1351	18,30	54,80	43,80	5,04
CRP	mg/dl	1341	1	115	46,86	29,80
Kalsiyum	mg/dl	1351	7,32	10,40	9,47	0,44
Fosfor	mg/dl	1351	1,17	5,80	3,57	0,59
TSH	miu/l	1351	0,11	178,00	2,92	8,72
ST3	pg/ml	1351	0,39	14,70	3,07	0,71
Düzeltilmiş Ca	mg/dl	1351	8,50	10,40	9,53	0,36
Magnezyum	mg/dl	1351	1,61	3,26	2,14	0,28
Parathormon	pg/ml	1351	15,70	193,00	48,05	19,94
Vitamin D	ng/ml	1351	3,00	20,00	12,65	4,49

Tablo 4'te dörtlü yaş gruplarından olan 18-30 yaş, 31-50 yaş, 51-70 yaş, 71 ve üstü yaş gruplarında vitamin D ölçümlerinin ortalama dağılımları gösterilmiştir. Her dört grup arasında ve 18-30 yaş ile 51-70 yaş grubu arasında Vitamin D ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Buna göre 51-70 yaş aralığındaki katılımcıların 18-30 yaş aralığına göre Vitamin D ortalaması daha yüksektir. Vitamin D ile cinsiyet arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. Buna göre erkeklerde Vitamin D ortalamaları kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksektir.

Tablo 4. Katılımcıların yaş ve cinsiyete göre Vitamin D ortalamaları

	N	Vitamin D (ng/ml)	P*	P**	P***	P***
Yaş						
18-30	96	12,12±4,36	0,008			
31-50	149	12,71±4,50		0,076		
51-70	104	13,11±4,34		0,004	0,977	
71+	48	11,93±5,10		0,697	0,494	0,057
Cinsiyet						
Erkek	439	13,30±4,40	<0,001			
Kadın	912	12,33±4,51				
Toplam	1351	20,00±12,65				

P: Her üç grup için p değeri*

*P**: 18-30 yaş ile diğer yaş grupları için p değeri*

*P***: 31-50 yaş ile diğer yaş grupları için p değeri*

*P****:51-70 yaş ile diğer yaş grupları için p değeri*

Katılımcıların vitamin D değerlerinin 10 ng/ml kesim noktasına göre yaş ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırıldığı Tablo 5'te Vitamin D ile PTH, kreatinin, albümin, kalsiyum, ST3 arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Vitamin D değeri 10 ila 20 arasında olan hastaların kreatinin, albümin, kalsiyum ve ST3 değerleri daha yüksekken, PTH değeri daha düşüktür. Yaş, magnezyum, üre, TSH ve fosfor ile vitamin D arasında ise ilişki saptanmamıştır.

Tablo 5. Katılımcıların vitamin D değerlerinin 10 ng/ml kesim noktasına göre yaş ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Vitamin D (ng/ml)	**<10**	**10-20**	**p**
Yaş (yıl)	46,62±17,83	47,36±16,00	0,458
PTH (pg/ml)	53,66±21,79	45,72±18,64	**<0,001**
Kreatinin (mg/dl)	0,68±0,14	0,74±0,14	**<0,001**
Magnezyum (mg/dl)	2,12±0,28	2,15±0,28	0,101
Üre (mg/dl)	26,71±12,70	27,64±9,87	0,149
Albümin (g/l)	42,07±6,31	44,53±4,21	**<0,001**
Kalsiyum (mg/dl)	9,31±0,52	9,53±0,39	**<0,001**
TSH	3,10±10,72	2,85±7,75	0,628
ST3	2,96±0,69	3,12±0,71	**<0,001**
Fosfor	3,54±0,64	3,58±0,56	0,264

Dörtlü yaş gruplarından olan 18-30 yaş, 31-50 yaş, 51-70 yaş, 71 ve üstü yaş gruplarında PTH ölçümlerinin ortalama dağılımları tablo 5'te sunulmuştur. Her dört grup arasında ve ikili gruplar arasında PTH ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yaş arttıkça PTH ortalaması artmaktadır. Cinsiyet ile PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Buna göre kadınlarda PTH ortalamaları erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksektir.

Tablo 6. Katılımcıların yaş ve cinsiyete göre PTH ortalamaları

	N	PTH (pg/ml)	P	P*	P**	P***
Yaş						
18-30	96	42,43±15,34	<0,001			
31-50	149	48,07±20,11		<0,001		
51-70	104	49,36±20,04		<0,001	<0,001	
71+	48	55,85±24,28		0,004	0,005	<0,001
Cinsiyet						
Erkek	439	44,78±20,35	<0,001			
Kadın	912	49,62±19,56				
Toplam	1351	193,00±48,05				

P: Her üç grup için p değeri*

*P**: 18-30 yaş ile diğer yaş grupları için p değeri*

*P***: 31-50 yaş ile diğer yaş grupları için p değeri*

*P****:51-70 yaş ile diğer yaş grupları için p değeri*

Katılımcıların PTH normal ve yüksek değerleri ile cinsiyet, yaş ve vitamin D ilişkisine bakıldığında; cinsiyet ile ilişkisi yokken, yaş ve vitamin D ile ilişkili saptanmıştır. (Tablo 7) Tablo 6'dan farklı olarak PTH gruplandırılmıştır.

Tablo 7. Katılımcıların PTH normal ve yüksek değerleri ile cinsiyet, yaş ve vitamin D ilişkisi

		PTH (pg/ml)		P
		10-65	>65	
Cinsiyet	Erkek	389 (88,6)	50 (11,4)	0,063
	Kadın	774 (84,9)	138 (15,1)	
Yaş (Yıl)	18-30	250 (90,9)	25 (9,1)	<0,001
	31-50	447 (86,6)	69 (13,4)	
	51-70	376 (86,2)	60 (13,8)	
	71+	90 (72,6)	34 (27,4)	
Vitamin D (ng/ml)	<10	307 (77,3)	90 (22,7)	<0,001
	10-20	856 (89,7)	98 (10,3)	
Vitamin D (ng/ml)		12,94±4,38	10,83±4,76	0,008

Tablo 8'de katılımcıların Vitamin D ve PTH değerleri ile ilişkili parametrelerin korelasyon analizi sunulmuştur. Kalsiyum, ST3 ve Düzeltilmiş Ca ile Vitamin D ortalamaları arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon saptanmıştır. TSH, Fosfor ve Magnezyum ile vitamin D arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

TSH, Kalsiyum, fosfor, ST3, düzeltilmiş Ca, kreatinin ile PTH arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Buna göre PTH ile TSH, kreatinin arasında pozitif bir korelasyon varken, kalsiyum, ST3, düzeltilmiş Ca, fosfor ile ise negatif korelasyon bulunmuştur. Magnezyum ile PTH arasında korelasyon yoktur.

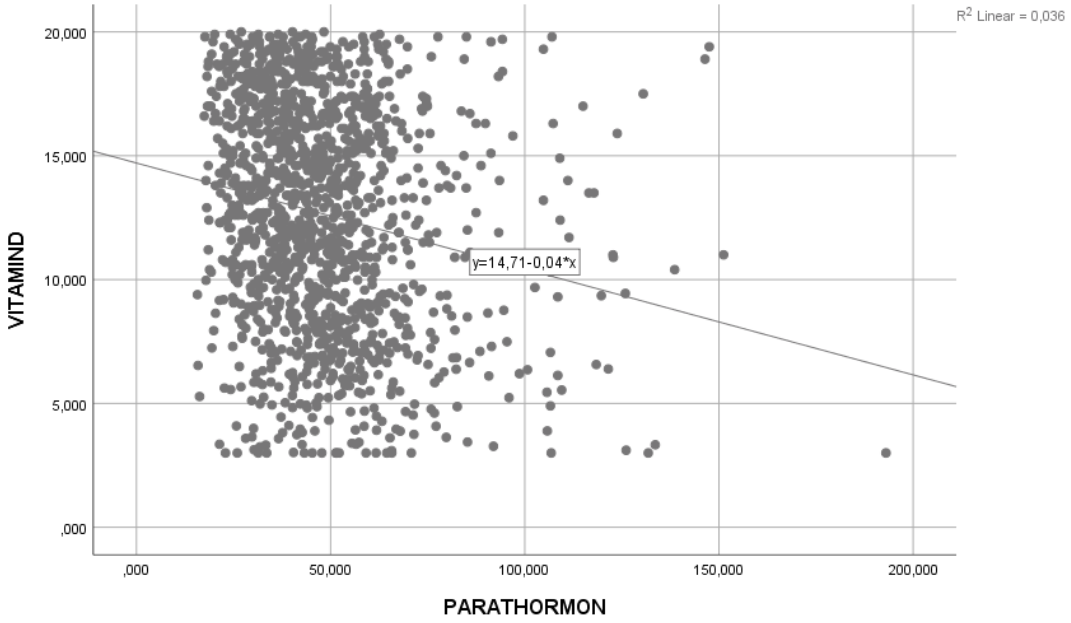
Tablo 8. Katılımcıların Vitamin D ve PTH değerleri ile ilişkili parametrelerin korelasyon analizi

		Vitamin D	Parathormon
TSH (miu/l)	Pearson Correlation	-0,013	0,077
	p	0,629	0,004
Kalsiyum (mg/dl)	Pearson Correlation	0,246	-0,149
	p	<0,001	<0,001
Fosfor(mg/dl)	Pearson Correlation	0,018	-0,162
	p	0,504	<0,001
ST3(pg/ml)	Pearson Correlation	0,124	-0,105
	p	<0,001	<0,001
Düzeltilmiş Ca(mg/dl)	Pearson Correlation	0,162	-0,156
	p	<0,001	<0,001
Magnezyum (mg/dl)	Pearson Correlation	0,048	0,042
	p	0,076	0,124
Kreatinin (mg/dl)	Pearson Correlation	0,172	-0,010
	p	**<0,001**	0,719

Katılımcıların Vitamin D ve PTH değerlerinin korelasyon analizi tablo 9'da gösterilmektedir. Vitamin D ve PTH değerlerinin arasında yapılan Pearson korelasyon analizine göre Vitamin D ile PTH arasında negatif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır. Parathormon arttıkça vitamin D değeri düşmektedir (Şekil 1).

Tablo 9. Katılımcıların Vitamin D ve PTH değerlerinin korelasyon analizi

		Vitamin D
Parathormon	Pearson Correlation	-0,190
	P	<0,001
	N	1351

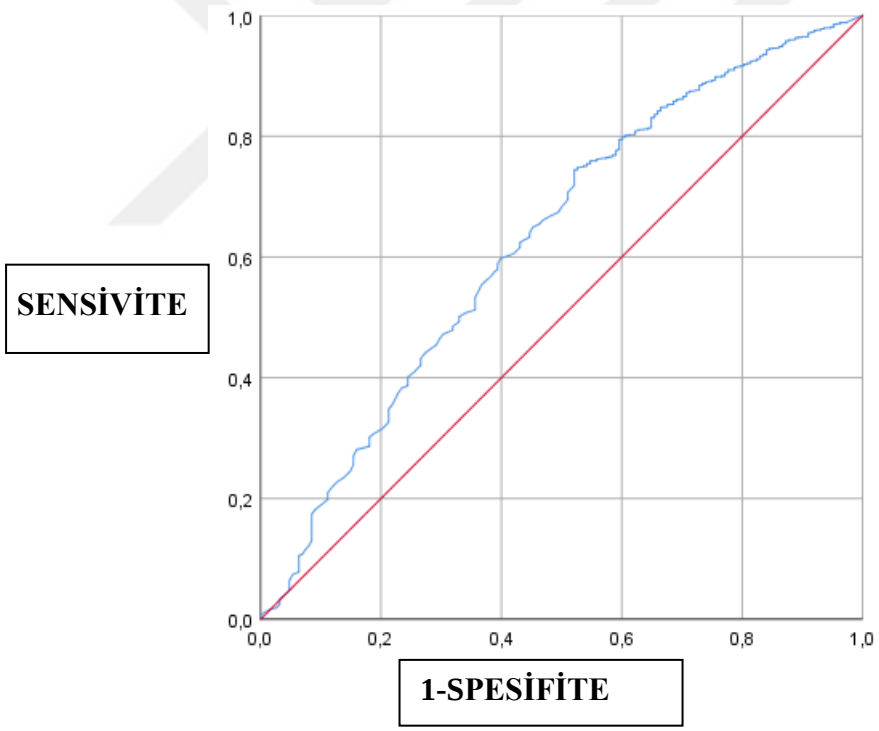


Şekil 1. Parathormon ile vitamin D ilişkisi

Katılımcıların PTH ilişkili değerlerinin logistik regresyon analizi Tablo 10'da gösterilmiştir. Cinsiyet kadın ve erkek olmak üzere iki değişken; yaş, kreatinin, kalsiyum, magnezyum ve vitamin D sürekli değişken olarak alınmıştır. Kurulan regresyon modeli doğrusaldır ve model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Uygulanan regresyon modelinin Beta katsayısı incelendiğinde katılımcıların yaş, cinsiyet, kalsiyum, magnezyum ve vitamin D parametrelerinin PTH değerini etkilediği anlaşılmaktadır. Yaş, cinsiyet, magnezyum gibi değişkenlerin PTH'ı pozitif yönde, kalsiyum ve vitamin D'nin negatif yönde etkilediği görülmüştür. Diğer bir ifade ile yaş ve magnezyum arttıkça PTH artmakta, kalsiyum ve vitamin D arttıkça PTH azalmaktadır. Cinsiyet için ise kadınların erkeklerden daha yüksek PTH değeri olduğu söylenebilir.

Tablo 10. Katılımcıların PTH ilişkili değerlerinin logistik regresyon analizi

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		%95 Cl	
	B	Std.error	Beta	p	Lower	Upper
Yaş	0,023	0,005	1,023	<0,001	1,013	1,033
Cinsiyet (erkek)	0,520	0,234	0,594	0,026	0,376	0,940
Kreatinin	0,482	0,709	1,620	0,497	0,403	6,505
Kalsiyum	-0,434	0,181	0,648	0,017	0,454	0,925
Magnezyum	0,667	0,276	1,948	0,016	1,134	3,345
Vitamin D	-0,093	0,019	0,911	<0,001	0,878	0,945



Şekil 2. Vitamin D değerine göre olguların PTH tahmini için Roc Eğrisi

Vitamin D değerine göre olguların PTH yüksek veya normal değerde çıkma tahmini için Roc Eğrisi Şekil 2'deki gibidir. PTH değerinin tahmini açısından vitamin D değerinin duyarlılık ve seçicilikleri istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu ve referans eğrisinin üstünde kaldığı görülmüştür.

Vitamin D'nin kesim noktası 8,73 alındığında %80 duyarlılık ve %40 seçicilik ile (eğri altında kalan alan AUC:0,629) PTH yükselmesini öngördüğü saptanmıştır. Ayrıca 10,75 cut-off alındığında sırasıyla %68 ve %50; cut off 11,85 alındığında ise %60 ve %58 duyarlılık ve seçicilikte PTH'ı öngördüğü hesaplanmıştır (tablo 11).

Tablo 11. Vitamin D değerinin PTH yükselmesi tahmini açısından duyarlılık ve seçiciliklerinin hesaplanması

PTH (pg/ml)	Cut off	AUC (%95 GA)	p	Duyarlılık	Seçicilik
Vitamin D (ng/ml)	8,73	0,629 (0,584-0,673)	<0,001	%80	%40
Vitamin D	10,75	0,629 (0,584-0,673)	<0,001	%68	%50
Vitamin D	11,85	0,629 (0,584-0,673)	<0,001	%60	%58

5. TARTIŞMA

PTH üretimi ve salınımı D vitamini eksik bireylerde daha fazladır. PTH ve D vitamini, kalsiyum dengesinin sağlanmasında oldukça önemlidir. Kronik PTH yüksekliği kemik yıkımını ve fosforun üriner ekskresyonunu artırır, bu şekilde kemik mineral yoğunluğu üzerinde azaltıcı bir etkisi bulunmaktadır.[28] Fakat D vitamini eksikliğinde her zaman PTH artışı gözlenmemektedir.[29] D vitamini eksikliğine PTH yanıtının multifaktöriyel olması daha fazla çalışmanın gerekliliğini göstermektedir.[30] Bizim çalışmamız bu konu üzerine büyük popülasyonla yapılan çalışmalardan biri olmasının yanı sıra birçok parametreyi çoklu regresyon analizi ile inceleyerek PTH düzeyine etki eden faktörlerin katkısını incelemektedir. Çalışmamızda D vitamini eksikliği olan (D vitamini <10 ng/ml) hastaların % 77,3'ünde yüksek PTH düzeyine sahip olmadıklarını saptadık. D vitamini eksikliğinde bazı hastalarda PTH düzeyinin yükselmemesinin kesin nedeni bilinmemektedir. Mekanizması ne olursa olsun parathormon yanıtı olmayan D vitamini eksikliğinde D vitaminin tedavisinin gerekip gerekmediği konusu açıklığa kavuşmamıştır.

Aydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitamin D düzeyi ortalamaları 14,5±7,6 ng/ml; PTH ortalamaları 49,3±26,5 pg/ml saptanmıştır.[31] Bizim çalışmamızda Vitamin D ortalaması 12,65±4,49 ng/ml; PTH ortalaması 47,76±20,13 pg/ml olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamız da D vitamini yetersizliği ve eksikliği saptanan hastaları içerdiğinden bu sonuçlarla benzer değerler saptanmıştır.

Jiang Y ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileri yaşın artan parathormon seviyeleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur.[35] Bizim çalışmamızda 71 yaş üzeri hastalarda diğer yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde parathormon yüksekliği saptandı. Ancak yine de 71 yaş üzeri hastaların yalnızca %27,4'ünde PTH düzeyi 65 pg/ml üzerinde saptanmıştır.

Çalışmamızda D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan hastalarda körelmiş parathormon yanıtı, genç hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek oranda saptandı. Valcour ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25(OH)D vitamini <20 ve 10 ng/ml olanlarda sırasıyla %40 ve %51'inde parathormon düzeyi >65 pg/ml olarak saptandı.[32] Bizim çalışmamızda D vitamini <10 ve 10-20 ng/ml olan hastalarda

sırasıyla %22,7 ve %10,3'ünde parathormon düzeyi >65 pg/ml olarak saptandı. Genç hastaların vitamin D eksikliğinde körelmiş PTH yanıtının nedeni henüz bilinmemektedir. Bizim çalışmamız retrospektif tasarlanmış olup bununla ilgili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamıza katılan hastaların %67,5 oranla çoğunluğunu kadın hastalar oluşturmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların cinsiyete göre dağılımında D vitamini kadınlarda 12,33±4,51 ng/ml, erkeklerde 13,30±4,40 ng/ml saptanmıştır. PTH düzeyleri kadınlarda 49,62±19,56 pg/ml; erkeklerde 44,78±20,35 pg/ml saptanmıştır. Erkek hastaların D vitamini düzeyleri kadınlardan yüksek olsa da klinik pratikte kullanılan D vitamini yetersizlik sınırının (20 ng/ml) altındadır.

Patel S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük glomerüler filtrasyon hızının 25(OH) D vitamini düşük olan hastalarda parathormon yanıtının ana belirleyicisi olduğu saptandı.[33] Bizim çalışmamızda parathormon ilişkili değerlerin korelasyon testinde kreatinin ile PTH arasında anlamlı pozitif ilişki saptanırken, lojistik regresyon analizinde kreatinin ile bir ilişki saptanmadı, çalışmamızdaki hastaların normal serum kreatinin düzeylerine sahip olması bunun muhtemel nedeni olabilir.

Çalışmamızda yaş ve kreatinin değişkeni ile PTH ortalaması arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanması, kadın cinsiyet etmeniyle birlikte Wyskida ve arkadaşlarının Polonyalı geriatrik popülasyon üzerine yaptığı çalışmada saptadığı PTH ile tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) arasındaki negatif korelasyonu desteklemektedir. Bozulan böbrek fonksiyonları hem D vitamini aktivasyonunu ile barsaktan kalsiyum emilimini, hem de daha fazla olarak PTH yıkımını etkilemektedir.[34]Böbrek yetersizliği bulunan hastaların dışlanmış olmasına rağmen böyle bir sonuca ulaşılması böbreğin kalsiyum-fosfor metabolizması üzerindeki etkisindeki bozulmanın, böbrek yetersizliğinin diğer bulgularından daha erken başlayabileceğini düşündürmektedir. Elbette bunu açıklığa kavuşturacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda TSH ile PTH arasında negatif korelasyon, serum serbest T3 düzeyi ile PTH arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Tiroid hormonları ile PTH

arasındaki ilişki, TRH ile paratiroid bezlerinin uyarılması, uzun süreli hipotiroidinin PTH'nin yarılanma ömrünü uzatması veya TSH'nin immunometrik ölçümlerde PTH ölçümünü etkileyebildiği şeklinde açıklansa da bu ilişkiyi ortaya koyacak daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.[35]

Hem serum kalsiyum hem de düzeltilmiş kalsiyum düzeylerinin PTH ile pozitif korelasyonunun saptanması literatürü destekler niteliktedir.

Kılıçarslan ve arkadaşlarının yaptığı, Ankara verilerini yansıtan çalışmada VDE olan hastaların yalnızca %26,4'ünde PTH seviyelerinin yüksek saptandığı; yüksek saptanan hastaların üçte ikisinde paratiroid görüntülemelerinin normal sonuçlandığı gözlenmiştir.[36] Bu olgularının bazılarının hipomagnezemiden kaynaklı fonksiyonel hipoparatiroidi olduğu düşünülebilir. Bizim çalışmamızda D vitamini ve PTH arasındaki korelasyon zayıf saptanmış olup bu ikisi arasındaki ilişkinin kompleks ve multifaktöriyel olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamıza katılan hastalardan 51-70 yaş aralığında %86,2 oranında 71 yaş ve üzeri hastalarda %72,6 oranında PTH normal aralıkta saptanmıştır.

Magnezyum eksikliği parathormon sekresyonunu inhibe ederek körelmiş parathormon yanıtının bir nedenidir.[37] Çalışmamızda hem D vitamini eksikliği olan hastalarda hem D vitamini yetersizliği olan hastalarda magnezyum eksikliği bulunmamakta idi. Ancak magnezyumun doku konsantrasyonunun en iyi değerlendirilmesi serum magnezyum düzeyini ölçmek değildir. Magnezyumun çoğu hücre içinde bulunduğundan serum magnezyumunu ölçmek hücre içi magnezyum düzeylerini tam olarak yansıtmaz.[38]

D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan hastaların çoğunda kalsiyum dengesini parathormon düzeyi artmadan sağlanabildiğinden, D vitamini eksikliği ve yetersizliğine körelmiş parathormon yanıtı olan hastaların D vitamini takviyesi alıp almaması da tartışmalı bir konudur.

Gong ve arkadaşlarının referans popülasyonda yaptığı çalışmada uç persentiller ile Z testi kullanılmış ve PTH'nin yükselmesi için kesim değeri 22 ng/ml olarak saptanmıştır.[39] Çin'deki doğurgan dönem kadınların incelendiği Hu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTH laboratuvar referans aralıklarının D vitamini

normal saptanan hastalar için geçerli olması gerektiği vurgulanmış ve 14,22 ng/ml değerini kesim noktası kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin önerdiği VDY (10-20 ng/ml) ve VDE (<10 ng/ml) [40] referanslarına göre hastalar seçilmiş ve bu hasta grubunda saptanan kesim noktaları ROC eğrisi aracılığıyla incelenmiştir. D vitaminin PTH yükselişi için saptanan kesim noktası olan 8,73 ng/ml değeri %80 duyarlılık ve %40 seçicilik sunmaktadır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Retrospektif bir çalışma tasarımı nedeniyle hastaların yalnızca tıbbi kayıtları incelenebilmiştir. Hastaların yaşam tarzı, güneş maruziyeti miktarları, düzenli kullandığı ilaçlar (özellikle lup diüretikleri), D vitamini desteği alıp almadıkları, vücut kütle endeksleri bilinmemektedir. Kreatinin yüksekliği dışlama kriterleri arasında sayılan çalışmamızda akut böbrek hasarı bulunan hastalar da bu kriter gereği dışlanmıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda D vitamini eksikliğinde PTH yanıtını pozitif yönde etkileyen faktörler arasında yaş, kadın cinsiyet, serum kreatinin düzeyi, serum TSH düzeyi, saptanmıştır. Serum serbest T3, D vitamini, serum kalsiyum düzeylerinin ise PTH yanıtını negatif yönde etkilediği saptanmıştır.

Çalışmamızda D vitamini eksikliği olan (D vitamini <10 ng/ml) hastaların % 77,3'ünün yüksek PTH düzeyine sahip olmadıklarını saptadık. D vitamini eksikliğinde bazı hastalarda PTH düzeyinin yükselmemesinin nedeni açıklanamamıştır. Mekanizması ne olursa olsun parathormon yanıtı olmayan D vitamini eksikliğinde D vitaminin tedavisinin gerekip gerekmediği konusu açıklığa kavuşmamıştır.

D vitamini eksikliğinin derecesinin PTH yükselişi için saptanan kesim noktası olan 8,73 ng/ml değerinin %80 duyarlılık ve %40 seçicilikle PTH yükselmesini öngördüğü saptanmıştır.

Çalışmamızın ışık tuttuğu sonuçlar doğrultusunda D vitamini eksikliği PTH yükselmesine tek başına sebep olmamakla birlikte, diğer etki eden faktörlerin standardizasyonu ve mekanizmalarının açıklanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu gözler önüne serilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Holick MF. Medical Progress Vitamin D Deficiency [Internet]. Vol. 357, N Engl J Med. 2007. Available from: www.nejm.org
2. Sahota O, Gaynor K, Harwood RH, Hosking DJ. Hypovitaminosis D and`functionaland`functional hypoparathyroidism'Ðthe NoNoF (Nottingham Neck of Femur) study.
3. Tokumaru H, Seino Y. [Regulation of parathyroid hormone in molecular biological aspect]. Nihon Rinsho [Internet]. 1995 [cited 2023 Apr 26];53(4):811–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7752465/
4. Valrance ME, Brunet AH, Welsh JE. Vitamin D receptor-dependent inhibition of mammary tumor growth by EB1089 and ultraviolet radiation in vivo. Endocrinology [Internet]. 2007 Oct [cited 2023 Apr 26];148(10):4887–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17628009/
5. Jones G. The discovery and synthesis of the nutritional factor vitamin D. Int J Paleopathol. 2018 Dec;23:96–9.
6. Lips P. Vitamin D physiology. Prog Biophys Mol Biol. 2006 Sep;92(1):4–8.
7. Holick MF. Evolution and Function of Vitamin D. In 2003. p. 3–28.
8. Norman AW. The History of the Discovery of Vitamin D and Its Daughter Steroid Hormone. Ann Nutr Metab. 2012;61(3):199–206.
9. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. Ann Epidemiol. 2009 Feb;19(2):73–8.
10. Wang TJ. Vitamin D and Cardiovascular Disease. Annu Rev Med. 2016 Jan 14;67(1):261–72.
11. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6):1689S-1696S.
12. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. Can Med Assoc J. 2005 Mar 15;172(6):769–70.
13. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr. 2004 Mar;79(3):362–71.
14. Dursun A. D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. Beslenmede Yenilikler I-II, Katkı Pediatri Dergisi 2007; 28:225-234. Ankara; 2007.

15. Bringhurst FR, Demoy MB, Kronenberg HM. Vitamin D. Williams Textbook of Endokrinology (Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS ed). TenTh edition. Philadelphia, Saunders Elsevier; 1317-1323. 2003.

16. Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil Medicine. 26th Edition. Vol. Volume 2. New York: Elsevier Inc.; 2019.

17. Champpe PC, Harvey R. Lippincott's Illustrated Rewievs: Biochemistry. 3rd Edition. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.

18. Arnaud CD. The parathyroid glands, hypercalcemia. In JB Wyngaarden, LH Smith Jr (eds). Cecil Textbook of Medicine. 17 th ed. WB Saunders Comp, Philadelphia 1985; 1431-51. In.

19. Stewart AF, Broadus AE. Mineral metabolism. In Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA (eds). Endocrinology and Metabolism. 2nd ed. Mc Graw-Hill Book Comp, Philadelphia 1985; 1431-51. In.

20. Firek AF, Cutler RE, Hammond PG. Parathyroid Hormone metabolism and renal failure. Dial Transplant 1987; 16: 199-200. .

21. Klein RF, Cutler RE, Hammond PG. Parathyroid hormone assays, In Niesseon AR, Fine RN (eds) Dialysis Therapy. 1st ed. Hanley and Belfus Inc., Philadelphia 1986; 192-5. In.

22. Aparicio M, Combe C, Lafage MH. In Advanced renal failure dietary phosphate restriction reserves hyperparathyroidism independent of changes in the levels of calcitriol. Nephron 1993; 63: 12. In.

23. Lopez-Hilker S, Duso AS, Rapp NS. Phosporus restriction reserves hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol Am J Physiol 1990; 28: 432-7. In.

24. Khan A, Bilezikian J.: Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. CMAJ 2000; 2: 184-187 . In.

25. Fugakawa M, Tominaga Y, Kitaoka M, et al.: Medical and surgical aspects of parathroidectomy. Kidney Int 1999; 56: 65-69. In.

26. Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. Eur. J. Clin. Invest. 2005; 35, 290–304. . In.

27. Hulter H. N, Melby J. C, Peterson J. C. & Cooke C. R. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. J. Clin. Hypertens. 1986; 2, 360–370. In.

28. Lotito A, Teramoto M, Cheung M, Becker K, Sukumar D. Serum Parathyroid Hormone Responses to Vitamin D Supplementation in Overweight/Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Nutrients. 2017 Mar 6;9(3):241.

29. Sahota O, Mundey MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking DJ. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. Bone. 2004 Jul;35(1):312–9.

30. Özdemir O. Serum 25(OH) Vitamin D Düzeyi Düşük Olan Kadınlarda Paratiroid Hormon Yanıtının Değerlendirilmesi. Turk Med J 2008;2:124–7. https://www.journalagent.com/ttd/pdfs/ TTD_2_3_124_127.pdf.

31. Aydın T. Düşük Serum D Vitamin Düzeylerine Parathormon Yanıtını Etkileyen Faktörler. Acibadem Universitesi Saglik Bilimleri Dergisi. 2020 Sep 9;0–0.

32. Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of Age and Serum 25-OH-Vitamin D on Serum Parathyroid Hormone Levels. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Nov 1;97(11):3989–95.

33. Patel S, Hyer S, Barron J. Glomerular Filtration Rate Is a Major Determinant of the Relationship between 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone. Calcif Tissue Int. 2007 Apr 13;80(4):221–6.

34. Wyskida M, Owczarek AJ, Chełmecka E, Szczerbowska I, Mossakowska M, Grodzicki T, et al. Parathyroid hormone response to different vitamin D levels in population-based old and very-old Polish cohorts. Exp Gerontol. 2019 Nov 1;127.

35. Emer O, Karacalioglu AO, Ince S, Alagöz E, Gunalp B, Arslan N. Does increase in TSH levels affect PTH levels? Journal of Nuclear Medicine. 2014;55.

36. Kiliçarslan A, Cenoli Aslan A, Gezgen G. The role of vitamin D deficiency in parathyroid hormone levels. Turk J Med Sci. 2013;43(3):368–72.

37. Sahota O, Mundey MK, San P, Godber IM, Hosking DJ. Vitamin D insufficiency and the blunted PTH response in established osteoporosis: the role of magnesium deficiency. Osteoporosis International. 2006 Jun 6;17(7):1013–21.

38. Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. Magnes Res. 2010 Dec;23(4).

39. Gong M, Wang K, Sun H, Wang K, Zhou Y, Cong Y, et al. Threshold of 25(OH)D and consequently adjusted parathyroid hormone reference intervals: data mining for relationship between vitamin D and parathyroid hormone. J Endocrinol Invest. 2023 Mar 15;

40. Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği [Internet]. 16. Baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti; 2022 [cited

2023 May 7]. Available from: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/OSTEOPOROZ_MKH2022.pdf?a=1