

**T. C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**KALSIYUM METABOLİZMASI PARAMETRELERİNİN
BİRBİRİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. SALİHA YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MUSTAFA ÖZTÜRK**

VAN - 2013

TEŞEKKÜR

Eğitimim sırasında kendisinden her konuda istifade ettiğim ve aynı zamanda tezimin hazırlanması sürecinde büyük yardımlarını gördüğüm tez danışmanım Doç. Dr. Mustafa Öztürk'e, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim Doç. Dr. Cengiz DEMİR, Doç. Dr.Yasemin SOYORAL'a yardımlaşma ve dayanışma duygusu içinde olan tüm çalışma arkadaşlarıma, yardımlarından dolayı Prof. Dr. Dursun Odabaş Tıp Fakültesi çalışanlarına, uzmanlık eğitimim süresince ve öncesinde her zaman, büyük bir özveri ile maddi manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen aileme, eşim Fırat ve kızım Meliha Nur'a saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Saliha Yıldız

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER.....	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
2.GENEL BİLGİLER.....	7
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4.BULGULAR.....	27
5.TABLolar.....	28
6.TARTIŞMA.....	76
7.SONUÇ.....	86
8.ÖZET.....	90
9.ABSTRACT.....	92
10.KAYNAKLAR.....	95
11.ÖZGEÇMİŞ.....	105

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalsiyum iyonu, insan fizyolojisinde hücre içi ve hücre dışı olaylarda kritik bir rol oynar. Kalp ve diğer dokularda eksitasyon –kontraksiyon işi, sinaptik geçiş ve diğer sinir sistemi fonksiyonları, trombosit agregasyonu, koagülasyon ve hormon sekresyonu ile diğer düzenleyicilerin ekzositozu gibi çeşitli fonksiyonların yerine getirilmesi amacı ile insanlardaki hücre dışı kalsiyum düzeyi dar bir aralıkta sıkı bir şekilde düzenlenir. Kalsiyum ve fosfor homeostazı büyük ölçüde barsak, böbrek ve kemikte etki eden üç hormon aracılığı ile gerçekleşmektedir: Paratiroid hormon (PTH), 1,25 dihidroksi vitamin D (1,25 (OH)₂ D - kalsitriol) ve kalsitonin.

PTH, paratiroid bezlerden salınan 84 aminoasitli bir polipeptiddir. PTH salınımı ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Kalsiyum etkisini paratiroid bez üzerindeki kalsiyum duyarlı reseptörler üzerinden gösterdiği gibi PTH gen transkripsiyonunu da düzenleyebilir. Kalsitriolün de PTH transkripsiyonunu düzenlediği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar yüksek doz fosfat iyonunun da PTH salınımını uyarabildiğini düşündürmüştür¹. Magnezyumda akut düşüş PTH salınımını uyarırken kronik Mg eksikliği PTH salınımını suprese etmektedir. Ayrıca Mg eksikliği PTH ya böbrek ve kemik düzeyinde hedef organ direncine neden olmaktadır^{2,3,4}.

PTH kemiğe etki ederek osteoblastik aktiviteyi direkt ve osteoklastik aktiviteyi indirekt olarak etkiler ve remodelinge yol açar. Sadece osteoblastların PTH reseptörü vardır. PTH böbrekte fosfor, kalsiyum, bikarbonat ve magnezyumun transtubuler transportunu düzenlemektedir. PTH'nın barsak üzerindeki etkisi ise kalsitriol oluşumunu uyarmak sureti ile indirekt olarak gerçekleşmektedir.

Vitamin D kolekalsiferol (vitamin D₃) ve ergokalsiferolün (vitamin D₂) metabolitleri için kullanılan genel bir terimdir. Vitamin D₃ epidermiste sentezlenmekte olup vitamin D₂ ise bitki ve mayalarda bulunmaktadır. Vitamin D₃ ün ciltte oluşumunu etkileyen bazı faktörler mevcuttur. Bunlar melanin pigmentasyonu, yaş, mevsim ve coğrafik lokalizasyondur. Yaşlanma, pigmentasyonda artış, kış mevsimi, hava kirliliği, güneşe cam arkasından maruz kalınması, kullanılan koruyucu kremler (>koruma faktörü 8), kapalı giyinme ve 35 derece üzeri paralelde yaşamak vitamin D₃ ün ciltte oluşumunu azaltıcı etkenlerdir.

Vitamin D karaciğerde sitokrom P450 hidroksilaz enzimi ile 25(OH)D ye (kalsidiol) dönüştürülür. Kantitatif olarak dolaşımdaki majör vitamin D metabolitidir. Klinik olarak kişinin vitamin D düzeyinin belirlenmesinde 25(OH)D ölçümü

kullanılmaktadır. En yüksek düzeyleri yaz aylarında görülmekte olup kış ve erken ilkbahar aylarında düzeyleri en düşük seviyededir. Normal düzeyleri 30-50 ng/ml dir.

Fizyolojik koşullarda 25(OH)D böbrekte ikinci bir hidroksilasyona uğrayarak 1,25(OH)₂ D (kalsitriol) ya da 24,25 (OH)₂ D ye dönüşmektedir. Bunlardan ilki vitamin D nin hormonal olarak aktif formu olarak kabul edilmektedir. İkincisinin ise kıkırdak ve kemik remodelinginde rolü olabildiğine dair bazı kanıtlar mevcuttur. 24,25 (OH)₂ D sentezi vitamin D nin inaktivasyon ve atılım şekillerinden biridir.

Kalsitriolün 25 hidroksilaz ve 1 α hidroksilaz tarafından enzimatik oluşumu çok sıkı regüle edilmekte olup PTH düzeyleri, diyet alımı, ekstrasellüler kalsiyum ve fosfor düzeyleri, kalsitriol düzeyinin kendisi, kalsitonin, östrojen, insülin, büyüme hormonu gibi diğer hormonlar tarafından düzenlenmektedir. Hipofosfotemi, hipokalsemi ve artmış PTH düzeyleri kalsitriol sentezini stimüle eder. Hipokalsemi, artan PTH sekresyonu ve hipofosfatemi ise renal 1 alfa hidroksilaz enzim aktivasyonu yolu ile aktif vitamin D yapımını artırırken, hiperkalsemi ve vitamin D nin kendisi ise aktif vitamin D üzerine inhibitör etki yapmaktadır.

Kalsitriol aktif intestinal kalsiyum ve fosfor transportunu uyaran en aktif doğal metabolit olarak tanınmaktadır. Matur osteoklastların vitamin D reseptörleri olmamasına rağmen kalsitriol, kök hücrelerden osteoklast oluşumunu uyarmaktadır. Matür osteoblastlar kalsitriol reseptörü taşıyır ve bazı sitokinler ile humoral faktörler salgılar. Matür osteoblastlar daha sonra osteoklastik aktiviteyi düzenler. Kalsitriol ekstrasellüler divalan iyon konsantrasyonunu fizyolojik bir aralıkta tutarak kalsiyum hidroksiapetitin osteoidde depolanmasına yol açar ve kemik mineralizasyonunu uyarır.

Vitamin D hedef dokularında yüksek afinitede nükleer reseptörler tanımlanmıştır. Barsak, kemik ve böbrek dışındaki dokularda da bu vardır. Bu bilgi vitamin D sterollerinin ekstrasellüler divalan iyon konsantrasyonunun regülasyonu dışında hücresel fonksiyonları olduğunu göstermektedir.

İskelet sistemi hastalıklarını önleyebilmek için kalsiyum ve vitamin D arasındaki dengeye ihtiyaç vardır. Vitamin D eksikliği varlığında kalsiyum alım ya da emilim azlığı olursa klinik olarak rikets veya osteomalazi çok daha kolay oluşur. Vitamin D eksikliği ve düşük kalsiyum alımının her ikisi de sekonder hiperparatiroidizme neden olup osteoporoz gelişimine katkıda bulunabilirler. 25(OH)D düzeyi 20 nmol/l nin altına indiğinde 1-25 (OH)₂ D düzeyi ve kalsiyum absorpsiyonu azalmaktadır.

İlk olarak Chalmers D vitamini eksikliği-kalça kırığı ilişkisine dikkati çekmiştir. Aynı zamanda UV ışınının % 20 azalmasına sebep olan 1951-1972 döneminde hızla artan atmosferik ozon ve hava kirliliği kalça kırığı mortalitesindeki progresif artışla paraleldir ⁵. Subklinik vitamin D eksikliği kas zaafiyeti, yürümede dengesizlik ve düşme esnasında kas tonusunu koruyamamaya neden olabilir ⁶.

Holick vitamin D nin muskulaskelatal sistemde olduğu kadar hücre büyüme ve maturasyonunda da rolü olduğunu savunmaktadır ve sekonder hiperparatiroidizmin düzelebilmesi için 25(OH)D düzeylerinin en azından 20 ng/ml (50nmol/l), hücresel sağlığın optimal olabilmesi için ise en az 30 ng/ml (75 nmol/l) olması gerektiği sonucuna varmıştır ⁷.

Renal kalsiyum absorpsiyonu aktif ve pasif olarak gerçekleştirilmektedir. Proksimal tubul ve çıkan kalın kolda indirekt olarak sodyumla birlikte parasellüler yolla pasif emilim söz konusudur. Distal kıvrımlı tubulde Ca absorpsiyonu sodyumdan bağımsızdır ve burası PTH, kalsitonin ve 1-25 (OH)₂ D nin etki yeridir. Renal tubuler kalsiyum reabsorpsiyonu kalsiyum duyarlı reseptörlere bağımlıdır.

İdrar kalsiyum atılımı; diyetteki kalsiyum alımını, kalsiyum emilimini, serum kalsiyumunu ve iskelet sisteminden kalsiyum kaybını yansıtır. Kalsiyumu kısıtlanmamış diyet altında kadında 250 mg/24 saat, erkekte 300 mg/24 saat veya 4 mg/kg/24 saatten fazla kalsiyum atılımı olması hiperkalsiüri olarak yorumlanır ⁸.

Çalışmamızda yukarıda adı geçen tüm kalsiyum metabolizma parametrelerini tarayıp aralarındaki ilişkiyi tanımlamayı hedefledik. Çalışmanın sonunda vitamin D eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizm ya da primer hiperparatiroidizm tanısı koymayı kolaylaştıracak bir hesap yöntemi bulmak mümkün olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

KALSİYUM METABOLİZMASI

Kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) kemiğin temel yapıtaşlarıdır ve kemik ağırlığının %65 ini oluşturur. Vücut Ca ve P unun neredeyse hepsi ve magnezyumun (Mg) ise %50 si kemikte yer alır.

Total vücut Ca unun %99 u kemiktedir ve bunun %99 u mineral fazda kristal formundadır. Kemik Ca unun %1 i ise ekstrasellüler Ca ile hızlı değişim yapabilir. Bu Ca ekstarsellüler ve intrasellüler sıvı arasında eşit dağılmıştır. Ekstrasellüler Ca kemik ve kıkırdak mineralizasyonu için ana substrattır ve başta koagülasyon kaskadı olmak üzere pek çok ekstrasellüler enzim için de kofaktördür. Ayrıca ekstrasellüler Ca sinir ve kas otomasitesi, kalp, iskelet ve düz kas kontraksiyonu, nörotransmitter salınımı ve ekzokrin-endokrin hormon sekresyonu gibi çeşitli hücrel süreçler için bir kaynaktır.

Dolaşımdaki Ca un yaklaşık %50 si başta albümin ve globülin olmak üzere proteinlere bağlıdır. Serumda hormonlar tarafından çok sıkı kontrol altındaki biyolojik aktif formu olan iyonize Ca un ortalama miktarı 1,2 mmol (5mg/dl) dür. Kalsiyum kanalları aracılığı ile Ca un hücre içine geçişine izin veren negatif gradyent hücre içindeki 100 nM Ca ile sağlanır ⁹. Bu gradyent kısıtlı iletme izin veren Ca kanalları ve hücre dışına Ca akışını sağlayan enerji bağımlı CA/H/ATPazlar ve düşük afiniteli Na/Ca değişiricileri ile idame ettirilir.

Hücre içi Ca un %99 dan fazlası mitokondrial kompartmanda, iç plazma membranına bağlı, endoplazmik retikulumun iç membranı ile ilişkili ya da diğer kompartmanlarda kompleksler halinde bulunur. Membran bağlı kompartmanlardan Ca salınımı hücrel sinyalleri iletir ve sıkı kontrol altındadır. İnozitol trifosfat (IP₃) reseptörü ve ryanodin reseptörü gibi sinyal moleküllerinin tanımlanması ile sitozol ve sekestre alanlar arasındaki intrasellüler Ca translokasyonu daha iyi anlaşılmasına başlanmıştır.

Fosfat kemik dışı dokularda Ca dan daha geniş şekilde dağılmıştır. Vücut fosfatının %85 i kemikte mineral fazda bulunur, geri kalanı ise hücre dışı ve hücre içi sıvılarda inorganik ve organik form halindedir. İnsan serumunda inorganik fosfat (P_i) ortalama olarak 1mmol konsantrasyonundadır ve neredeyse tümü ile H₂PO₄⁻ ya da HPO₄²⁻ formundadır. Serum fosfatının sadece %12 si proteine bağlıdır ve az bir kısım da Ca, magnezyum (Mg) ve diğer katyonlarla zayıf kompleksler halindedir. Hücre içi

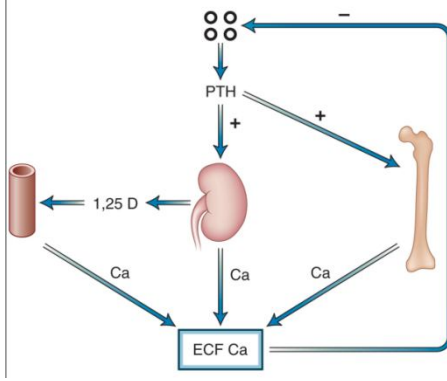
serbest fosfat ve hücre dışı fosfat konsantrasyonu benzer (1-2 mmol) olmakla birlikte içindeki negatif elektrik potansiyel hücreye fosfat geçişi için önemli bir enerji kaynağıdır. Genel olarak bu işlem transmembran sodyum (Na) gradyenti tarafından düzenlenen sodyum-fosfat kotransportu ile gerçekleşir. Bir çok sodyum-fosfat taşıyıcısı klonlanmıştır. Organik fosfat normal genetik, gelişim, fizyolojik işlemler için esas olan her sınıf yapısal, iletişime ait ve alıcı moleküllerin ana elemanıdır. Fosfat nükleik asitlerin, fosfolipidlerin, kompleks karbonhidratların, glikolitik araçların, yapısal, sinyalizasyon ve enzimatik fosfoproteinlerin, nükleotid enzim kofaktörleri ile G proteinlerin ara bileşenidir. Özellikle de adenozin trifosfat (ATP), difosfogliserat ve kreatin fosfat gibi yüksek enerjili fosfat esterleri kimyasal enerji kaynakları olarak önemlidir. Fosfatın bir çok kinaz, fosfataz regülatuar kaskatlarda ya anahtar bir rolü vardır ya da anlamlı bir yere sahiptir. Sitozolik fosfat glukoz transportu, laktat üretimi, ATP sentezi gibi hayati hücresel reaksiyonları direkt olarak yönetir. Doğal olarak da hücre içi fosfatdaki büyük düşüşler organ fonksiyonlarını ciddi ve global olarak bozar.

Hücre dışı Ca ve fosfat regülasyonu kemik mineralizasyonu ile ilişki içindedir. Bu iyonların vücut sıvı konsantrasyonu spontan yumuşak doku presipitasyonuna neden olabilecek düzeye yakındır. Doku presipitasyonunu önleyip kemik depozisyonunu sağlayan hassas mekanizmalar söz konusudur. Bu mekanizmalar hormonlar tarafından regüle edilir. Parathormon (PTH), kalsitonin, 1,25 dihidroksivitamin D ($1-25(\text{OH})_2 \text{D}_3$) veya kalsitriol ve fibroblast growth faktör 23 (FGF23) majör hormonlardır.

PARATİROİD HORMON

PTH ekstrasellüler iyonize Ca tarafından düzeyleri dakika dakika ayarlanan peptid yapıda bir hormondur. Böbrek ve kemik yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak kan Ca unu artırır. Böbrekte $1-25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ sentezini artırır. Aktif vitamin D de barsaktan Ca emilimini ve kemik-böbrekten kana Ca geçişini artırır. Kan Ca ve kalsitriol artışı PTH sekresyonunu azaltır. Paratiroid bezler, kemik, böbrek ve barsaklar PTH aracılı Ca dengesi için hayati organlardır.

Şekil 1. PTH etkisi



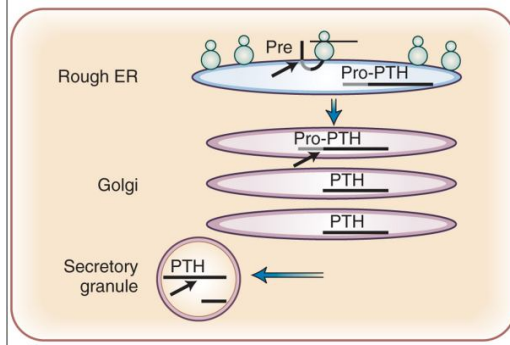
PARATİROİD BEZ BİYOLOJİSİ

Paratiroid şef hücreleri kan Ca undaki değişikliklere çok hızlı cevap verir ve kısa dönemde hormon sekrete eder. Orta dönemde ise hormon sentezi, işlemi ve büyük miktarlarda hormonu depolamaktan sorumludur. Uzun dönemde kronik stimülasyon ile paratiroid hücreleri çoğalır.

PARATİROİD HORMON BİOSENTEZİ

PTH 84 amino asitli bir proteindir ve ilk olarak daha büyük bir prekürsörü olan pre-paratiroid hormon olarak sentezlenir. Pre ya da sinyal sekansı olan 25-kalıntı ve pro sekansı olan 6-kalıntılarına sahiptir. Endoplazmik retikulum membranından geçerken sinyal sekansı ayrılır ve degrade olur. Pro sekansı da ayrıldıktan sonra sekretuar vezikül ve granüllerde depolanır. Granüllerin bir alt tipinde hem PTH hem de katepsin B ve katepsin H gibi proteazlar bulunmaktadır. Bu birliktelik sekrete edilen PTH'nın bir kısmı olan karboksi-terminal PTH fragmanları için açıklayıcı olabilir. Karboksi-terminal PTH fragmanları PTH-PTHrP (paratiroid hormon ilişkili peptid) reseptörlerini uyaramadığı gibi belki de kemik rezorpsiyonunu bloke edebilir¹⁰. Yeni sentezlenen PTH'nın intrasellüler degradasyonu hiperkalsemide iyi bir regülasyon aracıdır. Bu durumda salınan PTH'nın çoğu karboksi terminal PTH'dır^{11,12}.

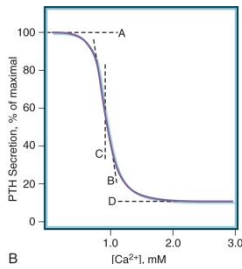
Şekil 2. PTH sentezi



PARATİROİD HORMON SEKRESYONU

Katekolaminler, magnezyum (Mg) ve diğer uyarılar PTH'yı etkileyebilirken majör regülatörü iyonize kan kalsiyumudur. İyonize kalsiyum arttığında PTH sekresyonu azalır, doz cevap eğrisi sigmoididir. Paratiroid hücrelerinin özellikleri doz cevap eğrisinin şeklinden sorumlu olmakla birlikte fizyolojik kararlı konumu yansıtan noktadan hedef organların manevra gücü sorumludur. Bu nokta genelde eğrinin orta noktası ile dip noktası arasındadır¹³.

Şekil 3 Paratiroid hücre doz cevap eğrisi



Sigmoid eğri paratiroid glandın fizyolojik birkaç özelliğini yansıtır. Minimal sekretuar hız düşüktür fakat sıfır değildir. Maksimal sekretuar hız paratiroidin hipokalsemiye cevap kapasitesini göstermektedir. Fizyolojik kararlı durumu gösteren nokta sigmoid eğrinin alt tarafında bulunduğundan sistem hiperkalsemidense hipokalsemiye daha dramatik cevaplı gibi görünmektedir. Ani kalsiyum düşüklüğünde PTH daha çok yükselirken daha kademeli Ca yükselişlerinde daha azdır. Bu ani hipokalsemilere karşı koruyucudur.

Paratiroid hücre yüzeyindeki kalsiyum hassas reseptör G protein bağlı reseptör ailesindendir¹⁴. Bu reseptör pek çok hücre tipinde sunulur ve fosfolipaz C'yi aktiflediği, siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimini bloke ettiği gösterilmiştir.

Reseptör genindeki inaktive edici mutasyonlar familial hipokalsiürik hiperkalsemiye ¹⁵ neden olurken aktive edici mutasyonlar ise hiperkalseminin eşlik ettiği familial hipoparatiroidizme neden olmaktadır ¹⁶. Kalsiyum hassas reseptör renal tubuller, tiroidin kalsitonin üreten hücreleri, kalsiyum sinyalizasyonunda görevli beyin noktaları gibi çeşitli organlarda vardır. Ayrıca bu reseptörlerin fizyolojik düzeylerdeki bazı amino asitlere cevap vermesi barsak, paratiroid, ve diğer alanlardaki reseptörlerin bir çok besin elemanının sindirimini kolaylaştırdığını düşündürmektedir¹⁷.

PARATİROİD HORMON GEN REGÜLASYONU

1,25 (OH)₂ D₃ ün PTH sekresyonuna doğrudan etkisi yoktur. Kalsitriol PTH gen transkripsiyonunu dramatik olarak suprese eder¹⁸. Bu supresyon kronik olarak hipokalsemik hayvanlara kalsitriol verildiğinde görülmemiştir. Bunun nedeni hipokalsemiden kaynaklanan paratiroid hücrelerinde vitamin D reseptöründe azalma ya da paratiroidde kalsiretikülin artışı olabilir ¹⁹.

İn vivo rat çalışmalarda akut hipokalsemide 1 saat içinde PTH mRNA sında artış olduğu ve böylece Ca un kendisinin de PTH biyosentezini regüle ettiği gösterilmiştir²⁰. Hiperkalsemi ise çok az ya da hiç değişiklik yapmamaktadır. Normal koşullarda PTH sentezi Ca tarafından zaten maksimal suprese halde tutulmaktadır.

İn vitro²¹ ‘²² ve in vivo ²³ çalışmalarda fosfatın PTH sekresyonunu Ca ve kalsitriolden bağımsız biçimde doğrudan arttırabildiği gösterilmiştir. Fosfat PTH mRNA düzeyleri üzerinden PTH sekresyonunu akut olarak gecikmeli biçimde arttırabilir.

PARATİROİD HÜCRE SAYISI REGÜLASYONU

Hipokalsemi, kalsitriol düşüklüğü, hiperfosfatemide, üremide ve neoplastik durumda paratiroid hücreleri dramatik olarak çoğalır. Ca, reseptörleri aracılığı ile paratiroid proliferasyonunu kontrol altında tutar. Kalsitriol de Ca dan bağımsız olarak proliferasyonu kontrol eder ²⁴. Vitamin D paratiroid proliferasyonu kontrol için esansiyel değildir. Vitamin reseptörü olmayan fare çalışmalarına Ca un tek başına proliferasyon kontrolünde yeterli olduğu gösterilmiştir ²⁵.

PARATİROİD BEZ GELİŞİMİ

Paratiroid hücrelerinin gelişiminden sorumlu genler hayat boyu PTH sentezi ve paratiroid hücre sayısını düzenler. Çalışmalarda timüs gibi diğer faringeal poş derivelerini de oluşturan hoxa3 ²⁶, pax1 ²⁷, pax9 ²⁸ ve Eya1 ²⁹ transkripsiyon faktörlerinin paratiroid oluşumunda gerekli olduğu gösterilmiştir. Tbx1 haplo yetmezliği

aralarında hipoparatiroidizmin de bulunduğu DiGeorge sendromundaki pek çok anomaliden sorumlu olabilir ³⁰. SOX3 ün de paratiroid gelişiminde önemli rolü olduğuna dair deliller vardır³¹. GATA3 ün tek geninde mutasyon hipoparatiroidizm, sensoryonöral sağırılık ve renal anomaliden oluşan bir sendroma neden olmaktadır ³². GCMB gen yokluğunda paratiroid gland oluşmamaktadır ³³.

PARATİROİD HORMON METABOLİZMASI

PTH (1-84) ve karboksi terminal PTH fragmanları paratiroid glanddan salınır ve kan kalsiyumu arttıkça inaktif PTH nın aktif PTH ya oranı artar. İntak PTH (1-84) %70 karaciğerde ve %20 böbreklerde metabolize edilir, 2 dakikada sirkülasyondan temizlenir. Sekrete edilen hormonun %1 den azı hedef organ PTH reseptörlerinde bulunur.

Karaciğerde küçük bir kısım ilgili reseptöre bağlanırken çoğu rezidü 33 ve rezidü 34 den ayrılır. Böbrekte az bir kısım reseptöre bağlanır geri kalan glomerüllerden süzöldükten sonra membran bağlı büyük bir protein olan megalin 20 tarafından bağlanır. Bu bağlanma PTH nın tubul tarafından internalizasyon ve degradasyonuna neden olur ³⁴. Karboksi terminaller glomerüler filtrasyon ile temizlenir.

High-performance liquid chromatography (HPLC) ya da immünolojik metodlar ile PTH ölçümünde ilk birkaç amino asit hariç PTH nerede ise tam uzunlukta ölçülebilmektedir ³⁵.

PTH NİN BÖBREK ETKİSİ

Glomerüler filtrata geçen kalsiyumun nerede ise hepsi tubullerden geri emilir. Proksimal kıvrımlı ve düz tubullerden parasellüler pasif yolla emilim %65 inden sorumludur^{36,37}. Proksimal tubulde kalsiyum emilimini PTH minimum etkiler. Geri kalan Ca un % 20 si kortikal kalın çıkan koldan (cTAL), %10 u ise distal kıvrımlı ve connecting tubulden emilir. İlk paratiroidde tespit edilen Ca hassas reseptörler cTAL da da vardır. Bu reseptörler yüksek Ca veya magnezyum (Mg) tarafından uyarıldıklarında cTAL deki Na/K/Cl₂ kanalı yolu ile parasellüler Ca reabsorbsiyonunu inhibe ederler. PTH nın asıl etki yeri distal nefrondur. Burada filtrattaki Ca un %10 u transellüler aktif transport ile emilir. Kalsiyum distal tubul hücrelerinin apikal yüzündeki TRPV5 ve TRPV6 adlı kanallardan yüksek elektrokimyasal gradyent sayesinde hücre içine girer. Hücre içi kalsiyum bu kanalları inhibe eder fakat kalbindin –D28K adlı protein hücre içi Ca tamponlayarak bunu minimize eder ve bazolateral membrana taşır. Burada aktif

olarak sodyum kalsiyum değiştirici 1 (NCX1) ve ATP ile alışan Ca pompası (PMCA) ile atılır. PTH distal kıvrımlı ve connecting tubulde TRPV5, kalbindin, NCX1 up-regölasyonunu direkt ya da 1,25 (OH)₂ D aracılığı ile indirekt olarak stimöl eder ^{38,39}. Final üriner Ca miktarı sayılan tüm tubuler reabsorbsiyon işlemlerini yansıtmakla birlikte filte edilmiş başlangıç Ca da önemlidir. PTH nın tüm rolleri kan Ca unu artırmaya yöneliktir. Yüksek renal Ca yükü durumunda PTH arttıca distal tubular reabsorbsiyon ne kadar artarsa artsın final idrar Ca miktarı da artar.

FOSFAT TRANSPORTUNUN İNHİBİSYONU

Fosfat reabsorbsiyonu ana olarak proksimal tubulde olur (%80). %8-10 kadarı ise distal tubulden gerçekleşir. İdrar ile %10-12 kadar atılım olur. Proksimal ve distal tubulden reabsorbsiyonu PTH tarafından göllü bir şekilde inhibe edilirken kantitatif olarak en önemli etki proksimal tubul üzerine olandır. Glomeruler filtrattan hücre içine geçiş sodyum-fosfat (NaPi) kotransporterleri ile olur ⁴⁰. PTH ya cevap olarak NaPi nın Vmax i dölşer ⁴¹. Fosfattan fakir bir diyetle proksimal tubulde fosfat reabsorbsiyonu artar. Bu etki PTH etkisinin üstesinden gelebilecek bir etkidir. NaPi kotransportörünün diyet ile regölasyonu muhtemelen FGF23 aracılığı ile dir.

PTH NİN DİĞER RENAL ETKİLERİ

PTH proksimal tubulde hızlı bir şekilde 25 (OH) D 1  hidroksilaz gen transkripsiyonunu artırarak 1,25 (OH)₂ D₃ sentezini artırır. Hiperkalsemi ve 1,25 (OH)₂ D₃ fazlalığı durumunda bu etki oluşamaz ⁴². PTH 25 (OH)D 24 hidroksilaz gen transkripsiyonu ve aktivitesini antagonize eder ⁴³. PTH proksimal tubuler sodyum, su, bikarbonat reabsorbsiyonunu da inhibe eder ⁴⁴. Proksimal tubulde glukoneogenezi artırırken, tek nefron ve tüm böbrekte glomerölür filtrasyon hızını podositler üzerine etkiyerek dölşür.

PTH NİN KEMİK ÜZERİNE ETKİSİ

PTH nın kemik üzerine etkisi bir çok hücrede etkili olduğundan komplekstir. Her hangi bir yol ile PTH alımı kemik resorbsiyonunu ve formasyonunu artırır. Hangi etkinin baskın olduğu doza ve hangi yolla alındığına bağlıdır. PTH sürekli infölze edildiğinde kemik rezorpsiyonu baskındır. Dölşük doz PTH ya da günde 1 kez amino terminal fragmanları subkutan olarak verildiğinde kemik kütlesi artar. Preosteoblast, ostoblast, sınır hücreleri ve osteositlerde PTH reseptöröl vardır. PTH osteoblast menşeli hücrelerin proliferasyonunda stimölasyon ⁴⁵ veya inhibisyon ⁴⁶ yapabilir. Osteoblastlarda IGF-I, FGF-2 ve amphiregölün gibi büyüme faktörlerinin salınımını

stimüle eder ⁴⁷. Kemik matriksi osteoblast büyüme faktörleri için zengin olduğundan PTH indüklü kemik rezorbsiyonunun ardından kemik formasyon artışı olabilmektedir.

Osteoklastlarda PTH reseptörü yoktur. Preosteoblast ve osteoblastlar osteoklast hücrelerine matür osteoklastlara dönüşmeleri için sinyal gönderir. Bu sinyal aynı zamanda osteoklastların kemik rezorbsiyonuna ve apoptozdan kaçışlarına neden olur. Makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) ve nükleer faktör κ B nin (RANK) ligandı (RANKL) adlı iki osteoblast yüzey proteini osteoklastogenez stimülasyonu için asıldır. RANKL matur osteoklast aktivasyonu için gerekir. M-CSF üretimi PTH tarafından stimüle edilir. RANKL ın diğer adları osteoprotogerin ligand (OPGL), osteoklast diferansiye edici faktör (ODF) ve TRANCE dir (TNF nin membran bağlı bir üyesi). RANKL sentezi de PTH tarafından artırılır ⁴⁸. RANK RANKL ın reseptörüdür, TNF reseptör ailesinin bir üyesidir ve osteoklast prekürsöründe, matür osteoklastlarda bulunur. RANKL ın RANK a bağlanmasını osteoprotogerin (OPG) engelleyebilir. OPG sirküle eder ve osteoblast menşeli hücreler tarafından sekrete edilir. PTH OPG sentez ve sekresyonunu azaltır, RANK ı stimüle eder. Böylece lokal kemik rezorpsiyonu artar. Aralıklı düşük doz PTH alımı trabeküler kemikte belirgin, kortikal kemikte minimal artışa neden olur. Devamlı alım ise kortikal kemikte azalmaya neden olurken trabeküler kemik etkisi doza bağlıdır. Hafif hiperparatiroidide kortikal kemik azalırken trabeküler kemik minimal etkilenir.

PTH ETKİSİNİN MOLEKÜLER TEMELİ

PTH reseptörü G protein reseptör ailesindendir. PTH nın idrar cAMP sekresyonunu artırdığı ⁴⁷ bilinmekle birlikte PTH bağladığında guanozin difosfat salınımı olur, guanozin difosfat yerine guanozin trifosfat bağlanır. Ardından $\beta\gamma$ subünitler ayrılır, çeşitli enzim ve kanal aktivitesi ayarlanır. Bu da kaskadın geri kalan proteinlerini etkileyerek sonunda hedef kemik ve böbrek hücrelerde fizyolojik cevabı oluşturur.

PTH ve PTHrP RESEPTÖRLER

Reseptör hem PTH hem de PTHrP nin etki yeridir. Klonlanmış reseptör PTH ve PTHrP in her ikisine de amino terminallerinden eşit afinitede bağlanır. Böbrek ve osteoblastlarda yüksek seviyede sunulurken düz kas, beyin, çeşitli fetal dokular gibi bir çok yerde de sunulur. PTHrP tarafından aktive olmayan fakat PTH ya cevap veren ikinci bir PTH reseptörü vardır (PTH2R). Bu reseptör beyin, damar endoteli ve düz kas, gastrointestinal traktın endokrin hücreleri, sperm gibi bir çok dokuda bulunur. Bununla birlikte kemik ve böbrekte görülmez.

PTH NİN FONKSİYONEL YAPISI

PTH (1-34) amino terminali PTH (1-84) kadar potansiyele sahiptir ⁴⁹. PTH'nin ilk 13 rezidüsü Gs aktivasyonunda rol alır ve PTHrP de de korunmuştur. Yüksek konsantrasyonda PTH (1-14) PTH reseptörünü aktifler. PTH'nin amino terminal parçası Gs ve Gq aktivasyonunda esastır. Daha distal bölge PTH (1-34) protein kinaz C aktivasyonu yapar ve intrasellüler Ca u artırır. PTH'nin karboksi terminali reseptörle çoklu temas kurarak amino terminalin yüksek afinitede bağlanmasına ve reseptör aktivasyonuna izin verir.

İKİNCİ MESAJCILAR VE PTH NİN DİSTAL ETKİLERİ

PTH'nin fizyolojik medyatörü olarak cAMP'nin önemi bilinmektedir. Sodyum fosfat kotransporter ⁵⁰ inhibisyonu, renal 25 (OH) D 1 α -hidroksilaz ⁵¹ stimülasyonu gibi fizyolojik etkiler için fosfolipaz C, protein kinaz C aktivasyonu IP₃ sentezi gerekir. PTH'nin bazı etkileri için hem adenilat siklaz hem de fosfolipaz C aktivasyonu gereklidir. Çeşitli hücre tiplerinde ve hatta aynı hücrenin farklı yerlerinde aktive olan G protein türü farklı olabilir.

VİTAMİN D

VİTAMİN D METABOLİZMASI

Ultraviyole ışığa maruz kalındığında kutanöz vitamin D pekürsörü olan 7-dehidrokolesterolden 9-10 karbonlar arasındaki steroid bağın fotokimyasal olarak kırılması ile previtamin D oluşur. Bu ürün termolabildir ve 48 saat içinde ısı bağımlı olarak moleküler yeniden düzenleme ile vitamin D oluşur ⁵². Alternatif olarak previtamin D den luminosterol ve takisterol oluşabilir. Bunlar biyolojik olarak inettir. Bu yol uzamış güneş maruziyetinde fazla miktarda vitamin D üretiminden korur. Cilt pigmentasyonu ultraviyole penetrasyonunu bloke eder. Diyet vitamin D için alternatif bir kaynaktır. Bakım evlerinde yaşayanlar, yaşlılar ve kuzeyde yaşayanlar için önemlidir. Yetersiz güneşlenme, güneş kremleri kullanma gibi güneşe maruziyetten kaçınmanın giderek artması nedeni ile diyet tüm insanlar için de önemli hale gelmiştir. Vitamin D eksikliği yaygındır ⁵³ ve osteopeni ve kırık riskine anlamlı katkıda bulunmaktadır. Majör vitamin D kaynağı zenginleştirilmiş süt ve ürünleridir. Diğer kaynaklar yumurta sarısı, balık yağı ve zenginleştirilmiş kahvaltılık gevreklerdir. Bitkisel kaynaklardan gelen vitamin D₂ iken hayvansal kaynaklardan gelen vitamin D₃ formundadır. Bu iki form da biyolojik olarak eşittir.

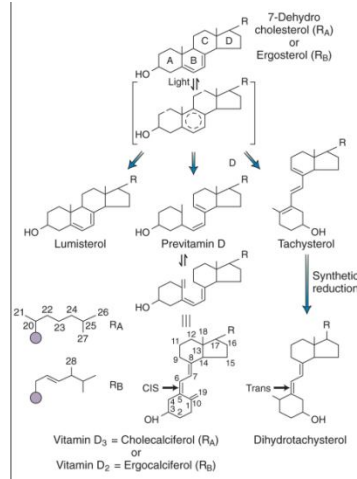
Vitamin D lenfatikler tarafından absorbe edilir ve primer olarak vitamin D binding proteine (VDBP), daha az olarak da albümine bağlı olarak sirkülasyonda taşınır. 25 (OH) D nin %88 i VDBP ile, %0,03 ü serbest ve geri kalanı da albümine bağlı olarak taşınır ⁵⁴. Dolaşan 1-25 (OH)₂ D₃ ün ise %85 i VDBP ile, %0,4 ü serbest ve geri kalanı ise albümine bağlıdır ⁵⁵. Megalinsiz fareler ile yapılmış çalışmalarda VDBP nin glomerülden süzülüp proksimal tubulde megalin bağımlı bir şekilde geri emilebildiği gösterilmiştir ⁵⁶.

Vitamin D karaciğerde mitokondri ve mikrozoamlarda P450 benzeri enzimle 25 hidroksilasyona uğrar. 25 (OH)D nin yarı ömrü 2-3 haftadır. D vitamini 25 hidroksilasyonu çok sıkı bir kontrol altında olmadığından kan düzeyleri dolaşımdaki D vitamini düzeyleri hakkında fikir verir.

Aktif hormon üretimindeki son basamak 25 (OH) D nin renal proksimal kıvrımlı tubulde gerçekleşen 1 α hidroksilasyonudur. Böylece oluşan 1-25 (OH)₂ D₃ ün yarı ömrü 6-8 saattir. 1 α hidroksilasyon basamağı sıkı kontrol altındadır. Bu mikrozomal enzimin major uyarıcıları hipofosfatemi ve PTH dır. Ca ve 1-25 (OH)₂ D₃ ise enzimi baskılar ⁴². FGF 23 de 1 α hidroksilaz mRNA üretimini baskılar ⁵⁷. FGF 23 olmayan farelere benzer biçimde klothosu (B glikozidazlar ile homoloji gösteren tip 1 membran proteini) olmayan farelerde de 1 α hidroksilaz düzeyleri artmıştır ⁵⁸. Klotho FGF reseptörü 1 e bağlanır ve FGF23 tarafından aktivasyonunu artırır ⁵⁹. Hayvan modelleri ve in vitro çalışmalarda östrojen, kalsitonin, büyüme hormonu ve prolaktinin 1 α hidroksilaz aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Ketokonazol ise enzim aktivitesini azaltır.

1 α hidroksilaz enzimi keratinosit ⁶⁰, plasentanın trofoblastik tabakası ⁶¹, granülomlarda ⁶² da üretilmektedir. İnsan makrofajında vitamin D reseptör aktivasyonu antimikrobial bir peptid olan katelisidini indükler ⁶³.

25(OH)D ve 1-25(OH)₂D₃ böbrek, kıkırdak ve ince barsak gibi pek çok dokuda bulunan 24 hidroksilaz ile inaktive edilir. 1-25(OH)₂D₃ 24 hidroksilazı aktive ederek kendi metabolizmasını artırır. 1-25(OH)₂D₃ ayrıca 23 hidroksilasyon, 26 hidroksilasyon, yan zincir oksidasyonu ve kırılması yolları ile de bertaraf edilir. Polar metabolitler safraya atılır ve bir kısmı barsakta dekonjuge edilerek enterohepatik sirkülasyona girer.



Şekil 4.

Vitamin D sentezi

VİTAMİN D ETKİSİ

VİTAMİN D RESEPTÖRÜ

1-25(OH)₂D₃ biyolojik etkisini nükleer reseptöre bağlanarak gösterir. Reseptörün 1-25(OH)₂D₃ e afinitesi diğer metabolitlerden 3 kat büyüktür. Normal şartlar altında 25(OH)D nin Ca dengesinde önemli bir katkısı muhtemel değildir. VDBP nin 25(OH)D ye afinitesi 1-25(OH)₂D₃ den büyük olduğundan vitamin D intoksikasyonunda serbest 1-25(OH)₂D₃ düzeyleri artar.

Vitamin D reseptörü retinoid X reseptörü ile heterodimer oluşturur ve DNA elementine bağlanır, liganda bağlı koaktivatörler ile transkripsiyonu başlatır ⁶⁴. Bu koaktivatörler bazal transkripsiyon takımı ile reseptör kompleksini birbirine bağlar ve bu şekilde hedef gende transkripsiyonu düzenler.

1-25(OH)₂D₃ bir çok hücrede vitamin D reseptör sunumunu artırırken, renal proksimal kıvrımlı tubulde azaltır. Bu da 1-25(OH)₂D₃ tarafından azalmış 24 hidroksilaz aktivitesine neden olur ve yeni sentezlenmiş 1-25(OH)₂D₃ ü lokal inaktivasyondan korur ⁶⁵.

1-25(OH)₂D₃ bazı biyolojik etkilerini nongenomik olarak çok hızlı bir biçimde gösterebilir. Hücre içi Ca da hızlı artış, fosfolipaz C aktivasyonu, Ca kanallarının açılması gibi etkiler birkaç dakika içinde görülmüştür ⁶⁶.

Vitamin D reseptörünün (VDR) birçok dokuda sellüler diferansiyasyon ve fonksiyonu düzenlediği gösterilmiş olmakla birlikte en dramatik etkisi ince barsak Ca transportudur.

İNCE BARSAK KALSIYUM ABSORBSİYONU

Normal günlük bir diyetle Ca miktarı 700-900 mg dır. Bu Ca un %30-35 i emilir. İnce barsaktan sekresyonla kaybedilen Ca da düşünülürse net 200 mg Ca emilir ⁶⁷. İntestinal Ca absorbsiyonunu düzenleyen major hormonal determinant vitamin D dir. Ca ve Mg un absorbsiyonu safra tuzu eksikliği, emilmeyen serbest yağ asitlerinin olduğu steatoreik durumlar, diyetle yüksek miktarda fiber ve fitatla bozulur. Gastrik asit, Ca un yiyecek ya da ilacın anyonik parçasından ayrılmasında gereklidir.

Ca transsellüler yol, vesiküler Ca transportu ve parasellüler yol ile taşınır. İlk iki yol 1-25(OH)₂D₃ e bağımlıdır. Parasellüler yol için de vitamin D varlığında artacağına dair veriler vardır ⁶⁸.

İntestinal membran Ca bağlayıcı protein, fırçamsı yüzey alkalın fosfataz ve düşük afiniteli Ca/Mg ATPaz gibi birçok proteinin 1-25(OH)₂D₃ tarafından indüklenbildiği gösterilmiştir. İki Ca kanalı TRPV5 ve TRPV6 ^{69,70} duodenum, jejunum, böbrek ve diğer dokularda tespit edilmiştir. TRPV6 intestinal Ca absorbsiyonunda kritiktir. 1-25(OH)₂D₃ TRPV5 ve TRPV6 nın sunumunu artırır ⁷¹. TRPV5 daha çok renal emilimden sorumludur ⁷². Ca enterosite girdikten sonra plazma membranı altında fırçamsı kenar kompleksine bağlanır. 1-25(OH)₂D₃ e yanıt olarak kalmodulin yeniden dağılır ve bu işlemde rol alır. Sentezi 1-25(OH)₂D₃ tarafından indüklenen Ca bağlayıcı protein ise kalbindin 9K dır ⁷³. Her moleküle 2 Ca iyonu bağlanır. Ca afinitesi diğer fırçamsı yüzey Ca bağlayıcıların 4 katıdır. Kalbindin taşıma sürecinde intrasellüler serbest Ca u tamponlar, mikrobuller ile ilişkilidir ve Ca u taşır.

Ca un antiluminal yüzeyi geçişi son aşamadır ve 1-25(OH)₂D₃ bağımlıdır. ATP bağımlı Ca pompası (PMCA1b) 1-25(OH)₂D₃ tarafından indüklenir ve Ca afinitesi kalbindinin 2,5 katıdır ^{74,75}. Yüksek Ca alımında basolateral membrandan geçişte 1-25(OH)₂D₃ bağımsız Na/Ca değiştirici etkilidir.

PARATİROİDLERE ETKİ

1-25(OH)₂D₃ ün paratiroidde gen transkripsiyon ve hücre proliferasyonunda etkisi gösterilmiştir. 1-25(OH)₂D₃ ün paratiroid hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve

PTH gen transkripsiyonunu düşürdüğü gösterilmiş olmakla birlikte normal fizyolojide paratiroidler için vazgeçilmez değildir ⁷⁶.

KEMİK ÜZERİNE ETKİ

1-25(OH)₂D₃ ün kemik üzerine çeşitli etkileri vardır. 1-25(OH)₂D₃ iki major kemik matrix proteini üzerine transkripsiyonel regülatör etkilidir. Tip 1 kollajen sentezini inhibe ederken ⁷⁷ osteokalsin sentezini artırır ⁷⁸. Ayrıca monosit-makrofaj stem hücre prekürsörlerinden osteoklast farklılaşmasını uyarır, yüksek dozlarda ise osteoblastlardan RANKL üretimini uyararak kemik rezorbsiyonunu artırır ⁷⁹. 1-25(OH)₂D₃ ün major rolü kemik mineralizasyonu için uygun mikro çevreyi sağlamak üzere intestinal kalsiyum ve fosfat absorbsiyonunu stimüle etmektir.

FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR-23

Otozomal dominant hipofosfatemik rikets (ADHR) etyolojisinde FGF23 ü kodlayan gende mutasyon tespit edilmiştir. Etkilenmiş akrabalarla yapılan zincir gen analizinde FGF23 koparma ve inaktivasyonundan sorumlu RXXR proteazı tanımlayan gende kayıp mutasyonu tespit edilmiştir ^{80,81}. Tümörün indüklediği osteomalazi hastalarında ise FGF23 mRNA ekspresyonunda artış tespit edilmiştir ⁸². Hiperfosfateminin eşlik ettiği tümöral kalsinozis ve yumuşak doku kalsiyum fosfat depozisyonunda ise nokta mutasyon nedeni ile FGF23 düzeyleri düşüktür ^{83,84,85}. FGF23 fosfat metabolizmasında önemli bir yeri olan yeni bir faktördür. FGF23 fazla salınması ya da alınması durumunda 25(OH)D nin 1 α hidroksilasyonu bozulur ^{57,86}.

FGF23 ablate fare çalışmalarında renal fosfat ekskresyonu bozulur. Hayatın ilk 2 haftası içinde hiperfosfatemiyeye neden olur. Etkilenen farelerde 1-25(OH)₂D₃ artışına bağlı hiperkalsemi gelişir ⁵⁷.

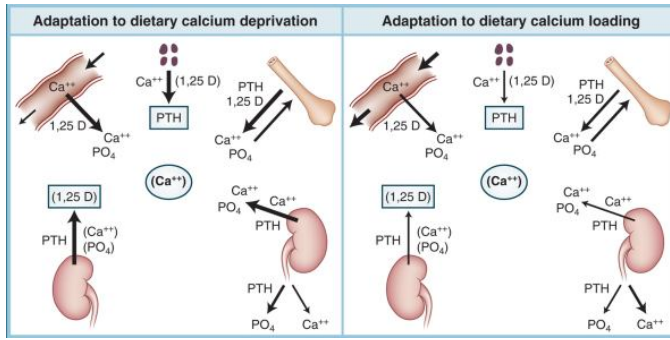
FGF23 intestinal ve renal sodyum bağımlı fosfat transportunu bozar ⁸⁷. Ayrıca hem 1 α hidroksilasyonu bozarak hem de 24 hidroksilaz aktivitesini artırarak 1-25(OH)₂D₃ düzeyini azaltır ⁵⁷. FGF23 klotho varlığında reseptörünü aktifleyebilir ⁵⁹. Klotho çıkarılmış farelerde hiperfosfatemiyeye ve yüksek 1-25(OH)₂D₃ düzeyleri görülmüştür ⁵⁸. Klotho belki de FGF23 etkisine aracılık eden bir sellüler aparat olabilir. Diyet fosforu, serum fosforu, serum Ca ve 1-25(OH)₂D₃ arttığında FGF23 artar ^{88,89,90}.

KALSİYUM VE FOSFAT HOMEOSTAZI

İntrasellüler Ca, P ve Mg konsantrasyonları birbirinden farklıdır. Ekstrasellüler sıvıdaki konsantrasyonları ise birbirine bağlantılıdır. Hücreler ve kendi aralarındaki

ilişki kemik mineralizasyonu, nöromusküler fonksiyon, normal iyon dengesi için önemlidir. Dokularda presipitasyonu önlemek için Ca ve P dengesi dar aralıkta tutulmaktadır. PTH, 1-25(OH)₂D₃ ve FGF23 mineral iyon düzeylerini regüle eder. Mineral iyon düzeyleri de bu hormonları düzenler. Bu hormonlar da birbirini düzenler. Paratiroid bezlerdeki Ca sensörleri kan Ca'na göre PTH sekresyonunu kontrol ederken renal Ca sensörleri de PTH ve 1-25(OH)₂D₃ den bağımsız olarak tubuler Ca reabsorbsiyonunu kontrol eder.

Şekil 5. Kalsiyum azlığı ve fazlalığında adaptasyon



Diyet Ca u azaldığında homeostatik cevaplar sonucu intestinal Ca absorpsiyonu artar. PTH artar ve 1-25(OH)₂D₃ ü artırır, bu da direk intestinal Ca emilimini artırır. En önemli cevap budur. Aynı zamanda stresi azaltmak için PTH nın 1-25(OH)₂D₃ uyarısı ile distal tubulde kalbindin-D28K stimülasyonu sonucu renal Ca reabsorbsiyonu artar. Hipokalsemi sonucu Henle kulpunda ve muhtemelen distal nefrondaki Ca sensörü ile PTH ve 1-25(OH)₂D₃ den bağımsız olarak transepitelyal Ca hareketi ile Ca reabsorbsiyonu artar. PTH ve 1-25(OH)₂D₃ e cevap olarak kemikten mobilize edilen Ca ile diyet Ca eksiği %15 oranında azaltılır. Beraberinde salınan ve 1-25(OH)₂D₃ etkisi ile emilen P, FGF23 ve PTH ile renal yoldan atılır. Aşırı PTH sekresyonu sonucu oluşabilecek artmış kemik rezorbsiyonu ve hipofosfatemi 1-25(OH)₂D₃ ün direkt olarak PTH sentezi ve PTH reseptörleri üzerine, Ca un ise PTH sekresyonu üzerine baskılayıcı etkisi ile kontrol altına alınır.

Ca yüklenmesi ise zıt yönde adaptasyona neden olur. PTH supresyonu, renal 1-25(OH)₂D₃ sentez inhibisyonu, azalmış intestinal Ca absorpsiyonu, artmış renal Ca atılımı, azalmış P atılımı, azalmış kemik rezorbsiyonu gerçekleşir.

MİNERAL METABOLİZMASINDA LABORATUVAR

PTH

İki taraflı radyoimmünoassay ile tam uzunlukta (PTH 84) PTH'nın hem amino hem de karboksi terminali ölçülebilir⁹¹. Bu ölçüm normal kişide yeterince duyarlıdır. Özellikle böbrek yetmezliğinde görülebilecek amino terminali olmayan büyük PTH fragmanlarının ölçümünü önlemek üzere bu assay PTH'nın ilk dört amino asidine spesifik antikor kullanılarak geliştirilmiştir.

VİTAMİN D METABOLİTLERİ

Vitamin D metabolitlerinin radyoligand assaylar ile ölçümü HPLC veya silika kartuşlar ile hormonun fraksiyone edilmesini ve ekstraksiyonunu gerektirir⁹². Bu assaylar proteine bağlı ve serbest form hormonu ölçer. Bundan kaçınmak için geliştirilen kemiluminesan assaylar çığır açmıştır⁹³.

MAGNEZYUM

Magnezyum (Mg) vücutta dördüncü en çok bulunan katyondur. Yaklaşık yarısı kemikte bulunur ve diğer yarısı ise kas ve diğer yumuşak dokularda dağılmıştır. Kemikteki Mg'nin yarısı hücre dışı sıvı ile değişebilir formda olup ekstrasellüler Mg değişimlerinde tampon görevi görür.

Vücuttaki Mg'nin %1'den azı ekstrasellüler sıvıda bulunur. Buradaki konsantrasyonu ortalama 0,5 mmol'dür. Serumdaki normal konsantrasyonu 0,7-1 mmol olup üçte biri protein bağlı, %15'i fosfat ve diğer anyonlarla sıkı olmayan kompleksler halinde ve %55'i ise serbest olarak bulunur.

İntrasellüler Mg'nin %95'den fazlası, çoğu ATP olmak üzere diğer moleküllere bağlı haldedir ve ortalama konsantrasyonu 5 mmol'dür. İntrasellüler serbest iyon Mg konsantrasyonu 0,5 mmol olup Ca'dan 1000 kat fazladır. Hücre içi Mg konsantrasyonu sodyum-magnezyum antiporter ile idame ettirilir⁹⁴.

Mg da fosfat gibi intrasellüler bir çok fonksiyon için gereklidir. Glikoliz, fosfataz, kinaz gibi enzimatik reaksiyonlarda esansiyel bir kofaktördür. DNA, RNA, ribozom gibi çeşitli makromoleküler yapıların direkt stabilizasyonunda görev alırken pek çok ATP ilişkili iyon taşıyıcısının esas aktivatörüdür. Bunların yanında mitokondrial oksidatif metabolizmada da direkt rol oynar. Sonuç olarak Mg enerji metabolizması ve intrasellüler normal çevre idamesi için kritiktir. Ekstrasellüler Mg ise nöromusküler

uyarılabilirlik ve sinir iletisinde vaz geçilmezdir.

Günlük Mg alımı yaklaşık 360 mg (15 mmol) dır. Bunun ortalama üçte biri ince barsaktan doyurulabilir transport ve pasif difüzyon ile emilir. Sağlıklı erişkinde kemikten net bir kazanım ya da kayıp yoktur. Balans böbreklerden ekskrete edilen yaklaşık 100 mg (4,1 mmol) ın emilmesi ile elde edilir. Alımdaki değişiklik esas olarak Henle ve distal tubulden telafi edilir.

Mg un plazma normal aralığı 1,4-1,7 mEq/l (0,7-0,85 mmol/l ve 1,7-2,1 mg/dl) dir.

MAGNEZYUMUN RENAL TUTULUMU

Total plazma Mg unun %80 i glomerülden süzülür. Proksimal tubulden sadece %15-25 i ve distal tubulden ise %5-10 u geri emilir. Mikrodelme çalışmalarında ana Mg transport yerinin %60-70 ile Henlenin çıkan kolu olduğu gösterilmiştir ^{95,96}. Claudin 16 adlı tight junction protein Henledeki parasellüler Mg transportunu kolaylaştırır ve paracellin-1 adlı genle kontrol edilir. Mg geri emiliminde rol oynayan sodyum klorid kanallarını inhibe eden loop diüretik kullanımı halinde veya paracellin-1 mutasyonunda geri emilim azalır ^{97,98}. Plazma Mg düzeyi üriner Mg atılımının ana regülatörüdür.

Hiperkalsemide hipermagnezüri ve hiperklastiüri görülür ^{99,100}. Kalın çıkan kolda pek çok hormon etki ederek Mg transportunu değiştirir. PTH, kalsitonin, glucagon, AVP ve beta blokerler bunlardandır. Hepsi de kalın çıkan koldaki adenilat siklaz ile eşleşir ve intraluminal pozitif voltajı artırıp ve parasellüler permeabilitede artış ile iş görürler ¹⁰¹. Metabolik alkaloz Mg reabsorbsiyonunu stimule eder. Metabolik asidoz, hipokalemi, fosfat depleasyonu ise Mg reabsorbsiyonunu inhibe ederler ⁹⁵.

Mg un distal reabsorbsiyonu primer olarak kortikal toplayıcı tubulde olur. Burada bazolateral membrandan Mg çıkışına izin vererek kayba neden olan bir proteini kodlayan siklin M2 (CNNM2) genindeki bir mutasyon ile otozomal dominant hipomagnezemi tespit edilmiştir ¹⁰². Distal etkili diüretikler de Mg tutulumunu etkiler. Amilorid Mg tutucu bir diüretiktir. Tiazid diüretik kullanımı Mg depleasyonu ile sonuçlanabilir. Tiazid sensitif kotransportırını kodlayan gende mutasyona bağlı oluşan Gitelman sendromunda da hipomagnezemi vardır. Epitelyal Mg kanalı TRPM6 nın aktivasyonu artmış Mg reabsorbsiyonuna neden olurken mutasyonu kayba yol açar ¹⁰³. Na-K ATP az mutasyonu

da kayıp yapar. Yine metabolik asidoz ve fosfat deplesyonu da distal tubuler Mg kaybı yapar ⁹⁵. Renal hastalık yokluğunda Mg deplesyonu halinde reabsorbsiyon artar. Bu transport Henleden farklı olarak Na ve Ca dan bağımsızdır.

PLAZMA MAGNEZYUM KONSANTRASYONU REGÜLASYONU

Mg kaybı ilk olarak ekstrasellüler sıvıdan hızla olur ve kemik depolardan telafisi bir kaç haftadan önce olmaz ¹⁰⁴. Öncelikli cevap renal reabsorbsiyonda artıştır. Renal fonksiyonları normal bir kişide Mg fraksiyone ekskresyonu % 3-5 iken Mg eksikliğinde %0,5 e kadar çekilir ⁹⁶.

PRİMER HİPERPARATİROİDİ

Primer hiperparatiroidide tetikleyen hipokalsemi yoktur. Uygunsuz PTH yüksekliği paratiroid dokunun primer bozukluğundan kaynaklanır. Birlikte artmış Ca reabsorbsiyonu, fosfatüri, 1-25(OH)₂D₃ sentezi ve kortikal kemik rezorbsiyonunda artış görülür. %75-80 daha önce normal paratiroidde gelişen bir ya da daha fazla adenomdan, %20 diffüz hiperplaziden ve %1-2 gibi de paratiroid karsinomundan gelişir ^{105,106}.

KLASİK PRİMER HİPERPARATİROİDİZM

Klasik primer hiperparatiroidide belirgin ve generalize kemik bulguları vardır. Bunlar; jeneralize kemik demineralizasyonu, karakteristik subperiostal rezorbsiyon, kemik kistleri, osteoklastomalar, brown tümörleri, patolojik kırıklar, kafatası kemiğinde tuz-biber manzarasıdır. Böbrekte ise daha çok rekürren nefrolityazis olmakla birlikte nefrokalsinozis, renal fonksiyon bozuklukları ile kendini gösterir. Taşlar daha çok tümü ile kalsiyum fosfat taşlarıdır. Diğer klinik bulgular ise konjunktival kalsifikasyonlar, band keratopati, hipertansiyon, gastrointestinal semptomlar, peptik ülser, akut-kronik pankreatit, nöropsikiyatrik semptomlardır.

MODERN PRİMER HİPERPARATİROİDİZM

Rutin taramalardan sonra 1970 başlarından itibaren asemptomatik hastalara tanı konmaya başlandı ve klinik spektrum hafifledi, yıllık insidanda artış oldu. Hastalık 15 yaşından erken nadirdir ve pik insidansı 6. dekadadır. Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat fazla görülür ve erkeklere göre daha geç yaşta çıkar. Avrupa ve Amerika da 1990 larda

insidans 1000 vakada 0,04 e kadar düşmüştür ¹⁰⁷.

İsveçli kadınların katıldığı geniş bir taramada yüksek normal serum Ca ve artmış ya da yüksek normal iPTH düzeyleri kombinasyonu baz alındığında kuşkuilanılmayan hiperparatiroidi prevalansı %2,1 olarak saptanmıştır ¹⁰⁸. Bu vakaların üçte ikisi (72/109) normokalsemik olup kemik dansitesi azalmış olarak tespit edilmiş ve cerrahi olan 61 vakanın %98 inde hastalık histolojik olarak doğrulanmıştır. Günümüzde hastaların az bir kısmında aşikar hiperparatiroidi saptanırken çoğu hasta asemptomatiktir. Bu hastaların da pek azında izlemde hastalık progresyonu olmaktadır ¹⁰⁹. İsveç’de yapılan toplum taramasında kronik hiperkalseminin (olasılıkla primer hiperparatiroidizm) kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı saptanmıştır ¹¹⁰. Olmsted County çalışmasında ise kardiyovasküler ölüm artışının sadece ciddi hiperparatiroidide söz konusu olduğu ortaya çıkmıştır ¹¹¹. 4163 muhtemelen semptomatik hiperparatiroidik İsveçli hasta ile yapılmış bir çalışmada operasyon öncesi 1 yıldan fazla hiperparatiroidik dönemi olan hastalarda malignite riskinin %40 arttığı saptanmıştır ¹¹². Hafif hiperparatiroidide %10-20 oranında kortikal kemik predominant olan midradyus gibi alanlarda kemik dansite azalması olabilir ^{113,114}. İlginç bir şekilde başarılı paratiroidektomi sonrası kortikal kemik dansitesinde iyileşme olmazken, trabeküler kemik yoğunluğunda %10-15 iyileşme saptanmıştır ¹⁰⁹. Rochester, Minnesota da yaşayan primer hiperparatiroidik 407 kişi ile yapılan retrospektif çalışmada vertebral kırık riskinde 3,2 kat, distal ön kol kırık riskinde 2,2 kat, kosta kırığı riskinde 2,7 kat ve kalça kırığı riskinde ise 1,4 kat artış saptanmıştır. Tüm kırık riski ise 1,3 kat artmıştır. Bu oran daha önce rastlantısal olarak tanı konmuş hastalarda da aynıdır. Daha önce paratiroidektomi olmuş 674 Danimarkalı hasta ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Başarılı paratiroidektomi sonrası vertebra ve alt ekstremitte kırık riskinde daha fazla artış olmamıştır ¹¹⁵. Hiperkalsiürik hastaların üçte birinden azında böbrek taşı geliştiği saptanmış olmakla birlikte hiperkalsiüri, asemptomatik hastalarda operasyon endikasyonu olarak belirlenmiştir ¹¹⁶.

GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif planlanmış bu çalışma için etik kurul onayı alındı. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Prof. Dr. Dursun Odabaş Tıp Fakültesi Hastanesi veri tabanı tarandı. Tarama 3/9/2009 ve 21/5/2012 tarihleri arasında aynı gün kanda 25 (OH) vitamin D₃ (ng/ml), Ca (mg/dl), P (mg/dl), Mg (mg/dl), iPTH (pg/ml) ve spot idrarda Ca (mg/dl)-kreatinin (mg/dl) bakılmış hastalar üzerinde yapıldı. 15 yaşından küçük olanlar taramaya dahil edilmedi.

Hastane laboratuvarında kalsiyum, fosfor, magnezyum Roche modüler P800 cihazında ticari kit kullanarak fotometrik yöntemle, parathormon Arcitect ABBOT cihazında ticari kit kullanarak kemilüminesans yöntemle çalışılmıştır. 25OH vitamin D Agilent 1200 cihazında HPLC metodu ile çalışılmıştır. Spot idrar örneği için hastane laboratuvarı, ticari kit kullanarak fotometrik yöntem ile COBAS Integra 800 cihazı kullanmıştır.

Veriler gruplandırılarak değerlendirildi. Cinsiyet için kadın ve erkek olmak üzere iki grup yapıldı. Kalsiyum için normal sınırlar 8,5 ila 10,5 mg/dl arası alındı. Kalsiyum değerleri üç ayrı gruplandırma yapıldı: Normal ve normal olmayan (8,5 altı ya da 10,5 mg/dl üzeri); düşük ve düşük olmayan (<8,5 ve ≥8,5 mg/dl), yüksek ve yüksek olmayan (>10,5 ve ≤10,5 mg/dl). Ayrıca kalsiyum değerleri için 7'nin altından başlanarak 0,5 mg/dl'lik gruplar halinde de analizler yapıldı.

25-OH vitamin D için ağır D vitamin eksikliği olan ve olmayan (<10 ve ≥10ng/ml) ve vitamin D eksikliği olan ve olmayan (<20 ve ≥20 ng/ml) şeklinde gruplandırıldı. Ayrıca 4,99 ve altına , 5-9,99 arası, 10-19,99 arası, 20-29,99 arası ve 30 ve üzeri olmak üzere gruplara da ayrıldı.

Fosfor için normal değerler 2,5 ila 4,5mg/dl alındı. Fosfor değerleri için normal olan ve olmayan (2,5 altı veya 4,5 mg/dl üzeri); yüksek olan ve yüksek olmayan (>4,5 ve ≤4,5 mg/dl) ve düşük olan olmayan (<3 ve ≥3mg/dl) olan 3 grup yapıldı. Fosfor 2,5 altı olan hasta sayısı yeterli olmadığı için düşük fosfor grubunu temsil etmek üzere 3 mg/dl sınır olarak alındı.

Magnezyum için normal değerler 1,8 ila 3 mg/dl alındı. Magnezyum için normal-normal olmayan (<1,8 ya da >3 mg/dl), düşük olan ve olmayan (<1,8 ya da ≥1,8mg/dl);

yüksek olan ve olmayan (>3 ya da ≤ 3 mg/dl) üç grup oluşturuldu. Düşük magnezyum grubunda hasta sayısını yükseltmek için (<2 ya da ≥ 2 mg/dl) olmak üzere bir grup daha oluşturuldu.

Paratiroid hormon için üst sınır 65 pg/ml alındı. PTH için alt sınır kalsiyuma göre relatif olmakla birlikte, PTH ölçümü nispeten düşük olan yeterli sayısını da oluşturmak üzere <30 pg/ml alt sınır olarak kabul edildi. Paratiroid hormon düzeyi düşük olan ve olmayan (<30 ve ≥ 30 pg/ml); yüksek olan ve olmayan (≥ 65 ve <65 pg/ml), çok yüksek olan ve olmayan (>300 ve ≤ 300 pg/ml) şeklinde 3 grup yapıldı.

Normokalsemik hastalarda Primer Hiperparatiroidiyi öngörme konusundaki güncel bir makaleden yola çıkarak $PTH = 120 - (6 \times Ca) - (0,52 \times 25(OH)vit D_3) + (0,26 \times \text{hasta yaşı})$ formülünü de bir parametre olarak belirledik. Bu parametrenin hasta popülasyonumuzdaki geçerliliğini test ettik. Primer hiperparatiroidi vakalarını YYÜ Patoloji Anabilim Dalı'nda aynı tarihler arası paratiroid adenom- hiperplazi tanısı konmuş $PTH \leq 120$ pg/ml olan hastaları belirledik. Bu parametreye dayanarak Hesaplanan PTH (HP), Ölçülen PTH - Hesaplanan PTH farkı (ÖHPF), hesaplanan PTH'nın ölçülen PTH'dan farkının yüzdesi ($[(\text{Ölçülen PTH} - \text{Hesaplanan PTH}) / \text{Hesaplanan PTH}]$ (HÖFHO) hesaplandı.

Spot idrarda kalsiyum / kreatinin oranı hesaplandı ($0,06-0,20$: normal kabul edildi).

Yukarıda tanımlanmış gruplar arasında yaş, 25 OH vitamin D, PTH, Ca, P, Mg, spot idrar kreatinin, spot idrar Ca, spot idrar fraksiyone Ca atılımı (spot idrar Ca/spot idrar kreatinin), serum Ca ve P çarpımı, Hesaplanan PTH (HP), Ölçülen PTH- Hesaplanan PTH (ÖHPF), Ölçülen PTH/Hesaplanan PTH (ÖHPO), (Ölçülen PTH- Hesaplanan PTH)/Hesaplanan PTH (HÖFHO) arasındaki ilişki araştırıldı.

Parametrelerin birbiri ile ilişkisini belirlemek için Student t testi yapıldı. Ayrıca parametreler arasındaki ilişki için Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı. Sonuçlar Ki kare testi ile de analiz edildi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak p değeri için sınır $<0,05$ (%5) alındı. Pearson korelasyon analizi SPSS 16.0 yazılım programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

3/9/2009 ve 21/5/2012 tarihleri arasındaki veriler tarandı. 16-96 yaşlar arasında 718 hasta verisi elde edildi. Hastaların 464 ü (%64,6) kadın, 254ü (%35,4) ise erkektir.

Hastaların 621 (%86,5) inde Ca 8,5 mg/ dl ve üzerinde, 97 (%13,5) sinde 8,5 mg/dl altında, 678 (%94,4) inde 10,5 mg/dl ve altında, 40 (%5,6) ında 10,5 mg/dl üzerinde, 581 (%80,9) inde normal aralıkta (8,5-10,5 mg/dl), 137 (%19,1) normal aralık dışında tespit edildi.

25 OH vitamin D düzeyi 10 ng/ml ve üzeri 493 (%68,7), 10 ng/ml altında 225 (%31,3), 20 ng/ml ve üzeri 277 (%38,5) 20 ng/ml altında 441 (%61,4), 30 ng/ml altında 557 (%77,6), 100 ng/ml ve üzerinde 13 (%0,18), 150 ng/ml ve üzerinde 4 (%0,5) hasta saptandı.

PTH 65 pg/ml ve üzeri 399 (%55,6), 65 pg/ml in altında 319 (%44,4), 30 pg/ml ve üzeri 658 (%91,6), 30 pg/ml nin altında 60 (%8,4), 120 pg/ml nin altında 517 (%72,1), 300 pg/ml ve altında 622 (%86,5), 300 pg/ml üstünde 96 (%13,4) hasta vardır.

Fosforu 2,5 mg/dl altında 46 (%6,4), 3 mg/dl ve üzeri 584 (%81,3), 3 mg/dl altı 134 (%18,7), 4,5 mg/dl ve altı 592 (%82,5), 4,5 mg/dl üzeri 126 (%17,5), normal aralıkta olan (3-4,5 mg/dl) 458 (%63,5), normal aralık dışında 260 (%36,2) hasta tespit edildi.

Totalde 382 (tüm verilerin %53,2) veride taranan Mg, 67 (%17,5) hastada 1,8 mg/dl altında, 315 (%82,4) hastada 1,8 mg/dl ve üzeri, 376 (%98,4) hastada 3 mg/dl ve altında, 6 (%1,5) hastada 3 mg/dl üzerinde, 309 (%80,8) hastada normal aralıkta (1,8-3 mg/dl), 73 (%19,1) hastada normal aralık dışında saptandı.

TABLOLAR

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
YAŞ	718	16	96	44,60	16,432
25 OH VİTAMİN D	718	,85	240,15	23,2319	25,67831
PTH	718	,4	2979,9	173,102	312,2697
CA	718	4,65	18,78	9,1965	,97918
P	718	1,09	11,90	3,7733	1,08984
MG	382	1,05	4,37	2,1198	,39448
Spot idrar Ca	292	,1	130,5	12,703	13,7423
Spot idrar kreatinin	168	2,23	331,06	113,4605	70,27936
Spot idrarda fraksiyone Ca eksresyonu	168	,0014	2,9923	,182698	,3561453
Serum kalsiyum ve fosfor çarpımı	718	8,5238	112,9310	34,573824	10,3472052

Tablo 1.

Tanımla

yıcı

analiz

	Ca (N veya Değil)	N	Mean	Std. Deviation	Sign p	Ca (8,5)	N	Mean	Std. Deviation	Sign p	Ca (10,5)	N	Mean	Std. Deviation	Sign p	CİNS	N	Mean	Std. Deviation	Sign p
YAŞ	Normal Değil	137	48,91	17,563	0,001	≥8,5	621	44,03	16,077	0,019	≤10,5	678	44,25	16,403	0,019	Kadın	464	44,74	16,471	0,7
	N	581	43,58	16,000		<8,5	97	48,25	18,213		>10,5	40	50,53	15,979		Erkek	254	44,34	16,389	
VİTAMİN D	Normal Değil	137	20,1074	20,79517	0,113	≥8,5	621	23,8361	26,31589	0,11	≤10,5	678	23,3098	25,94729	0,73	Kadın	464	21,7388	24,80391	0,03
	N	581	23,9687	26,66224		<8,5	97	19,3638	20,84869		>10,5	40	21,9105	20,81659		Erkek	254	25,9595	27,04079	
PTH	Normal Değil	137	321,297	491,5849	0,000	≥8,5	621	160,674	301,4587	0,020	≤10,5	678	154,540	264,2827	0,004	Kadın	464	169,367	311,2860	0,66
	N	581	138,157	239,7303		<8,5	97	252,666	366,0379		>10,5	40	487,728	687,5799		Erkek	254	179,924	314,5600	
CA	Normal Değil	137	8,7565	2,02870	0,002	≥8,5	621	9,4371	,73838	0,000	≤10,5	678	9,0651	,77154	0,000	Kadın	464	9,1859	,93095	0,69
	N	581	9,3003	,40461		<8,5	97	7,6566	,93247		>10,5	40	11,4238	1,38057		Erkek	254	9,2160	1,06330	
P	Normal Değil	137	3,6727	1,28294	0,29	≥8,5	621	3,7576	1,06616	0,38	≤10,5	678	3,8081	1,06805	0,005	Kadın	464	3,7996	1,08110	0,38
	N	581	3,7971	1,03894		<8,5	97	3,8739	1,23209		>10,5	40	3,1848	1,28765		Erkek	254	3,7254	1,10615	
MG	Normal Değil	93	2,1058	,49059	0,737	≥8,5	314	2,1327	,38350	0,21	≤10,5	357	2,1122	,37593	0,344	Kadın	236	2,0874	,38134	0,041
	N	289	2,1244	,35902		<8,5	68	2,0603	,43985		>10,5	25	2,2296	,60054		Erkek	146	2,1723	,41075	
Spot idrar Ca	Normal Değil	54	13,181	17,9015	0,820	≥8,5	261	13,393	14,1366	0,012	≤10,5	269	11,937	12,3194	0,063	Kadın	203	11,923	11,8953	0,14
	N	238	12,594	12,6552		<8,5	31	6,890	7,7989		>10,5	23	21,660	23,6251		Erkek	89	14,481	17,1782	
Spot idrar kreatinin	Normal Değil	36	78,8758	68,68449	0,001	≥8,5	149	116,9243	67,97987	0,074	≤10,5	151	118,2879	70,81720	0,008	Kadın	122	109,3665	65,90398	0,22
	N	132	122,8927	67,95412		<8,5	19	86,2968	83,36347		>10,5	17	70,5818	48,61090		Erkek	46	124,3185	80,53059	
Spot idrar fraksiyone Ca ekskresyonu	Normal Değil	36	,371319	,6125525	0,026	≥8,5	149	,153487	,2396033	0,179	≤10,5	151	,166553	,3585874	0,08	Kadın	122	,177127	,3053760	0,74
	N	132	,131256	,2213658		<8,5	19	,411771	,8014365		>10,5	17	,326108	,3067443		Erkek	46	,197474	,4686759	
Serum kalsiyum ve Fosfor çarpımı	Normal Değil	137	31,490444	12,1527449	0,001	≥8,5	621	35,374708	10,2788281	0,000	≤10,5	678	34,463314	9,8908536	0,451	Kadın	464	34,798485	10,3409154	0,43
	N	581	35,300886	9,7441412		<8,5	97	29,446515	9,3046290		>10,5	40	36,446970	16,3193351		Erkek	254	34,163419	10,3664990	

Tablo 2. student t test

	Fosfor 2,5-4,5	N	Mean	Std. Deviation	Sign p	P	N	Mean	Std. Deviation	Sign p	P	N	Mean	Std. Deviation	Sign p	Magnezyum	N	Mean	Std. Deviation	Sign p
YAŞ	Normal Değil	260	45,92	16,565	0,105	≤4,5	592	44,30	16,418	0,292	≥3	584	44,31	16,371	0,338	≥1,8	315	45,57	16,492	0,256
	N	458	43,85	16,326		>4,5	126	46,00	16,488		<3	134	45,84	16,699		<1,8	67	48,16	18,974	
VİTAMİN D	Normal Değil	260	24,6324	30,61406	0,312	≤4,5	592	22,5136	23,80774	0,188	≥3	584	23,3365	25,08985	0,820	≥1,8	315	23,6748	25,71198	0,286
	N	458	22,4368	22,39649		>4,5	126	26,6067	32,99067		<3	134	22,7760	28,19631		<1,8	67	27,3486	24,78850	
PTH	Normal Değil	260	281,922	409,0994	0,000	≤4,5	592	130,264	257,3660	0,000	≥3	584	168,079	301,9652	0,369	≥1,8	315	247,881	411,9983	0,125
	N	458	111,326	218,1220		>4,5	126	374,374	443,4362		<3	134	194,990	354,1140		<1,8	67	165,612	321,6615	
CA	Normal Değil	260	9,1551	1,23356	0,446	≤4,5	592	9,2472	,92867	0,010	≥3	584	9,1636	,89644	0,131	≥1,8	315	9,1449	1,10135	0,308
	N	458	9,2200	,80022		>4,5	126	8,9587	1,16313		<3	134	9,3399	1,27311		<1,8	67	8,9784	1,22739	
P	Normal Değil	260	3,9535	1,72790	0,01	≤4,5	592	3,4067	,62165	0,000	≥3	584	4,0647	,98354	0,000	≥1,8	315	4,0289	1,08565	0,061
	N	458	3,6710	,37742		>4,5	126	5,4957	1,16574		<3	134	2,5034	,40641		<1,8	67	3,7270	1,60587	
MG	Normal Değil	162	2,1485	,47006	0,249	≤4,5	280	2,0765	,34692	0,002	≥3	322	2,1431	,38907	0,007	≥1,8	315	2,2247	,34757	0,000
	N	220	2,0988	,32746		>4,5	102	2,2388	,48482		<3	60	1,9948	,40308		<1,8	67	1,6270	,15674	
Spot idrar Ca	Normal Değil	97	14,131	17,8402	0,282	≤4,5	264	13,114	13,9217	0,116	≥3	223	11,594	11,2041	0,061	≥1,8	76	11,805	15,9893	0,556
	N	195	11,992	11,1469		>4,5	28	8,825	11,4129		<3	69	16,284	19,5271		<1,8	26	14,220	22,9986	
Spot idrar kreatinin	Normal Değil	60	109,4693	74,22071	0,585	≤4,5	156	112,6671	69,08130	0,599	≥3	120	116,4875	69,98357	0,379	≥1,8	41	115,9878	81,27199	0,380
	N	108	115,6778	68,24527		>4,5	12	123,7750	87,26897		<3	48	105,8929	71,18596		<1,8	16	94,9275	79,52059	
Spot idrar fraksiyone Ca ekskresyonu	Normal Değil	60	,178354	,2328294	0,970	≤4,5	156	,191913	,3677845	0,228	≥3	120	,172891	,3907972	0,574	≥1,8	41	,105641	,0756253	0,060
	N	108	,185111	,4099473		>4,5	12	,062908	,0527547		<3	48	,207216	,2512874		<1,8	16	,535151	,8450938	
Serum kalsiyum ve Fosfor çarpımı	Normal Değil	260	35,845523	15,9283723	0,05	≤4,5	592	31,458898	6,4363768	0,000	≥3	584	37,165252	9,5570282	0,000	≥1,8	315	36,723812	10,5847591	0,048
	N	458	33,851898	4,7691806		>4,5	126	49,209029	12,5060485		<3	134	23,279838	4,3372026		<1,8	67	33,622937	15,7114359	

Tablo 2.

	Mg	N	Mean	Std. Deviation	Sign p		Mg	N	Mean	Std. Deviation	Sign p		Mg	N	Mean	Std. Deviation	Sign p	25OH vit D	N	Mean	Std. Deviation	Sign p
YAŞ	Normal Değil	73	47,45	18,864	0,424	≥2	212	47,42	16,892	0,072	≤3	376	46,13	16,957	0,343	≥10	493	45,13	16,426	0,200		
	N	309	45,69	16,488		<2	170	44,28	16,922		>3	6	39,50	17,015		<10	225	43,44	16,420			
VİTAMİN D	Normal Değil	73	27,3505	24,04468	0,260	≥2	212	23,2064	24,02304	0,343	≤3	376	24,2704	25,70393	0,769	≥10	493	30,9883	27,68165	0,000		
	N	309	23,6030	25,88888		<2	170	25,7068	27,36219		>3	6	27,3717	14,63932		<10	225	6,2368	2,23481			
PTH	Normal Değil	73	206,321	368,1559	0,518	≥2	212	303,481	441,8635	0,000	≤3	376	226,630	392,6287	0,008	≥10	493	175,028	322,5676	0,807		
	N	309	239,861	405,6287		<2	170	146,121	316,8758		>3	6	660,900	561,9857		<10	225	168,880	289,0717			
CA	Normal Değil	73	9,0395	1,22728	0,549	≥2	212	9,2246	1,11064	0,034	≤3	376	9,1060	1,12383	0,184	≥10	493	9,2433	,91753	0,058		
	N	309	9,1337	1,10027		<2	170	8,9798	1,13030		>3	6	9,7217	1,09328		<10	225	9,0941	1,09754			
P	Normal Değil	73	3,8900	1,64894	0,601	≥2	212	4,0716	1,13314	0,081	≤3	376	3,9483	1,18106	0,000	≥10	493	3,8017	1,09010	0,302		
	N	309	3,9962	1,06431		<2	170	3,8566	1,26407		>3	6	5,7100	,88453		<10	225	3,7112	1,08911			
MG	Normal Değil	73	1,7847	,56309	0,000	≥2	212	2,3826	,31860	0,000	≤3	376	2,0971	,35008	0,000	≥10	273	2,1347	,40355	0,244		
	N	309	2,1990	,29233		<2	170	1,7921	,17152		>3	6	3,5450	,43592		<10	109	2,0826	,36995			
Spot idrar Ca	Normal Değil	26	14,220	22,9986	0,556	≥2	43	15,072	20,1458	0,204	≤3	102	12,420	17,9412		≥10	185	14,134	16,0138	0,006		
	N	76	11,805	15,9893		<2	59	10,488	16,0506		>3	0*	.	.		<10	107	10,229	7,9723			
Spot idrar kreatinin	Normal Değil	16	94,9275	79,52059	0,380	≥2	24	117,7367	79,24166	0,546	≤3	57	110,0761	80,64062		≥10	101	122,1252	75,50899	0,040		
	N	41	115,9878	81,27199		<2	33	104,5048	82,40670		>3	0*	.	.		<10	67	100,3987	59,75580			
Spot idrar fraksiyone Ca ekskresyonu	Normal Değil	16	,535151	,8450938	0,060	≥2	24	,113553	,0734484	0,085	≤3	57	,226205	,4830085		≥10	101	,165988	,3098691	0,457		
	N	41	,105641	,0756253		<2	33	,308134	,6228586		>3	0*	.	.		<10	67	,207888	,4175976			
Serum kalsiyum ve Fosfor çarpımı	Normal Değil	73	35,424601	16,4603347	0,644	≥2	212	37,336022	10,6412096	0,031	≤3	376	35,870953	11,4481605	0,000	≥10	493	34,982237	10,1676437	0,118		
	N	309	36,358387	10,2633486		<2	170	34,738241	12,7501249		>3	6	55,543183	10,6751541		<10	225	33,678944	10,6986941			

Tablo 2.

	25OH vit D	N	Mean	Std. Deviation	Sign p	PTH	N	Mean	Std. Deviation	Sign p	PTH	N	Mean	Std. Deviation	Sign p	PTH	N	Mean	Std. Deviation	Sign p
YAŞ	≥20	277	44,73	16,568	0,866	≥30	658	45,08	16,418	0,009	≥65	399	47,32	17,293	0,000	≤300	622	43,86	16,040	0,006
	<20	441	44,52	16,364		<30	60	39,32	15,764		<65	319	41,19	14,613		>300	96	49,39	18,142	
VİTAMİN D	≥20	277	43,8879	31,28059	0,000	≥30	658	22,5950	25,11457	0,028	≥65	399	21,8501	22,50059	0,107	≤300	622	23,4248	26,42112	0,609
	<20	441	10,2574	4,83558		<30	60	30,2159	30,58234		<65	319	24,9602	29,11479		>300	96	21,9817	20,28586	
PTH	≥20	277	156,968	290,7923	0,273	≥30	658	186,948	322,6661	0,000	≥65	399	277,032	388,7585	0,000	≤300	622	78,557	53,0249	0,000
	<20	441	183,236	324,9488		<30	60	21,257	8,5303		<65	319	43,108	14,2885		>300	96	785,671	529,0247	
CA	≥20	277	9,2104	,88065	0,763	≥30	658	9,2081	,92153	0,477	≥65	399	9,1717	1,06332	0,437	≤300	622	9,1838	,90702	0,508
	<20	441	9,1878	1,03717		<30	60	9,0695	1,47556		<65	319	9,2276	,86312		>300	96	9,2791	1,36039	
P	≥20	277	3,8194	1,10237	0,369	≥30	658	3,7481	1,03511	0,146	≥65	399	3,7911	1,19038	0,618	≤300	622	3,6616	,91262	0,000
	<20	441	3,7444	1,08215		<30	60	4,0498	1,55498		<65	319	3,7512	,95061		>300	96	4,4973	1,70548	
MG	≥20	157	2,1271	,44516	0,763	≥30	348	2,1314	,38968	0,067	≥65	224	2,1916	,42548	0,000	≤300	308	2,0591	,36306	0,000
	<20	225	2,1148	,35582		<30	34	2,0018	,42910		<65	158	2,0181	,32053		>300	74	2,3726	,42136	
Spot idrar Ca	≥20	97	14,595	17,7208	0,097	≥30	264	12,658	14,0102	0,866	≥65	151	12,272	12,7315	0,580	≤300	271	12,560	13,3364	0,526
	<20	195	11,761	11,1894		<30	28	13,122	11,1008		<65	141	13,164	14,7804		>300	21	14,539	18,5173	
Spot idrar Kreatinin	≥20	46	121,1335	70,98988	0,386	≥30	155	112,4834	68,47006	0,535	≥65	105	109,0768	70,86756	0,298	≤300	150	119,1150	71,19064	0,000
	<20	122	110,5674	70,08465		<30	13	125,1108	91,72292		<65	63	120,7667	69,23007		>300	18	66,3394	38,29716	
Spot idrarda fraksiyone Ca ekskresyonu	≥20	46	,133984	,1229049	0,278	≥30	155	,191058	,3692108	0,295	≥65	105	,221763	,4361348	0,023	≤300	150	,177227	,3704968	0,567
	<20	122	,201065	,4101212		<30	13	,083018	,0641831		<65	63	,117589	,1252531		>300	18	,228294	,2010808	
Serum kalsiyum ve Fosfor çarpımı	≥20	277	35,044571	10,2600686	0,334	≥30	658	34,422119	9,8964479	0,343	≥65	399	34,597738	11,1494291	0,944	≤300	622	33,598227	9,0532916	0,000
	<20	441	34,278139	10,4022693		<30	60	36,237517	14,4020782		<65	319	34,543912	9,2637041		>300	96	40,894880	15,0224865	

Tablo 2.

	Ölçülen PTH ile Hesaplanan PTH karşılaştırması	N	Mean	Std. Deviation	Sign p
YAŞ	Gerçek PTH tahminden dusuk	314	42,43	14,714	0,001
	Gerçek PTH tahminden yuksek	404	46,28	17,484	
VİTAMİN D	Gerçek PTH tahminden dusuk	314	18,0281	13,30656	0,000
	Gerçek PTH tahminden yuksek	404	27,2764	31,59291	
PTH	Gerçek PTH tahminden dusuk	314	44,719	15,9748	0,000
	Gerçek PTH tahminden yuksek	404	272,884	387,9022	
Ca	Gerçek PTH tahminden dusuk	314	9,1537	,88955	0,29
	Gerçek PTH tahminden yuksek	404	9,2299	1,04341	
P	Gerçek PTH tahminden dusuk	314	3,7195	,94459	0,23
	Gerçek PTH tahminden yuksek	404	3,8151	1,19004	
Mg	Gerçek PTH tahminden dusuk	154	2,0176	,33307	0,000
	Gerçek PTH tahminden yuksek	228	2,1889	,41777	
Spot idrar Ca	Gerçek PTH tahminden dusuk	147	12,896	14,6574	0,810
	Gerçek PTH tahminden yuksek	145	12,507	12,7960	
Spot idrar kreatinin	Gerçek PTH tahminden dusuk	69	116,2494	72,21994	0,669
	Gerçek PTH tahminden yuksek	99	111,5167	69,19838	
Spot idrar fraksiyone Ca ekskresyonu	Gerçek PTH tahminden dusuk	69	,169109	,3343584	0,681
	Gerçek PTH tahminden yuksek	99	,192169	,3719568	
Serum kalsiyum ve Fosfor çarpımı	Gerçek PTH tahminden dusuk	314	33,960773	9,1156770	0,151
	Gerçek PTH tahminden yuksek	404	35,050303	11,1993788	

Tablo 3. Formül için yapılmış student T test

		YAŞ	VİTAMİN	PTH	CA	P	MG	Spotidca	Spotidkre	Hesaplanan PTH	Spot idrarda fraksiyonel Ca eksresyonu	Serum kalsiyum ve Fosfor çarpımı	Ölçülen PTH ile hesaplanan arasındaki fark	Ölçülen PTH'nın hesaplanan PTH'ya oranı	Ölçülen PTH ile hesaplanan PTH arasındaki farkın hesaplanan PTH'ya oranı
YAŞ	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N														
VİTAMİN D	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,071 ,056 718													
PTH	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,104** ,005 718	-,023 ,534 718												
Ca	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,027 ,475 718	,036 ,335 718	,045 ,227 718											
P	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,013 ,732 718	,026 ,495 718	,189** ,000 718	-,120** ,001 718										
Mg	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,003 ,951 382	-,028 ,585 382	,235** ,000 382	,138** ,007 382	,212** ,000 382									
Spot idrar Ca	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,002 ,967 292	,040 ,496 292	,047 ,420 292	,251** ,000 292	-,152** ,009 292	,002 ,983 102								
Spot idrar kreatinin	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	- ,234** ,002 168	,015 ,849 168	-,162* ,036 168	-,009 ,906 168	,158* ,041 168	,092 ,496 57	,308** ,000 168							
Hesaplanan PTH	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,210** ,000 717	-,880** ,000 717	,032 ,386 717	-,414** ,000 717	,020 ,585 717	-,037 ,467 381	-,150* ,010 292	-,093 ,232 168						
Spot idrar kalsiyone Ca eksresyonu	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,072 ,357 168	-,060 ,438 168	,025 ,743 168	,000 ,997 168	-,129 ,094 168	-,234 ,080 57	,164* ,034 168	-,340** ,000 168	,075 ,334 168					
Serum Ca ve P çarpımı	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,003 ,947 718	,039 ,292 718	,176** ,000 718	,248** ,000 718	,923** ,000 718	,239** ,000 382	-,060 ,303 292	,172* ,025 168	-,132** ,000 717	-,124 ,111 168				
Ölçülen PTH ile hesaplanan arasındaki fark	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,094* ,012 718	,019 ,606 718	,999** ,000 718	,065 ,081 718	,188** ,000 718	,236** ,000 382	,056 ,344 292	-,157* ,042 168	-,016 ,671 717	,022 ,774 168	,183** ,000 718			
Ölçülen PTH'nın hesaplanan PTH'ya oranı	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,094* ,012 718	,019 ,606 718	,999** ,000 718	,065 ,081 718	,188** ,000 718	,236** ,000 382	,056 ,344 292	-,157* ,042 168	-,016 ,671 717	,022 ,774 168	,183** ,000 718	1,000** ,000 718		
Ölçülen PTH ile hesaplanan PTH arasındaki farkın hesaplanan PTH'ya oranı	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,084* ,025 717	,089* ,018 717	,949** ,000 717	,110** ,003 717	,159** ,000 717	,220** ,000 381	,085 ,147 292	-,147 ,057 168	-,098** ,009 717	,027 ,732 168	,173** ,000 717	,954** ,000 717	,954** ,000 717	

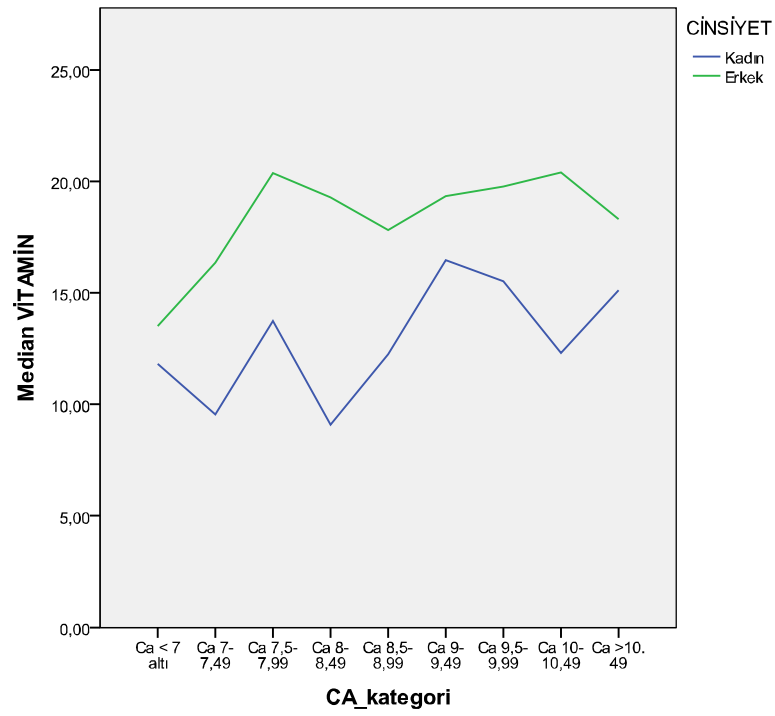
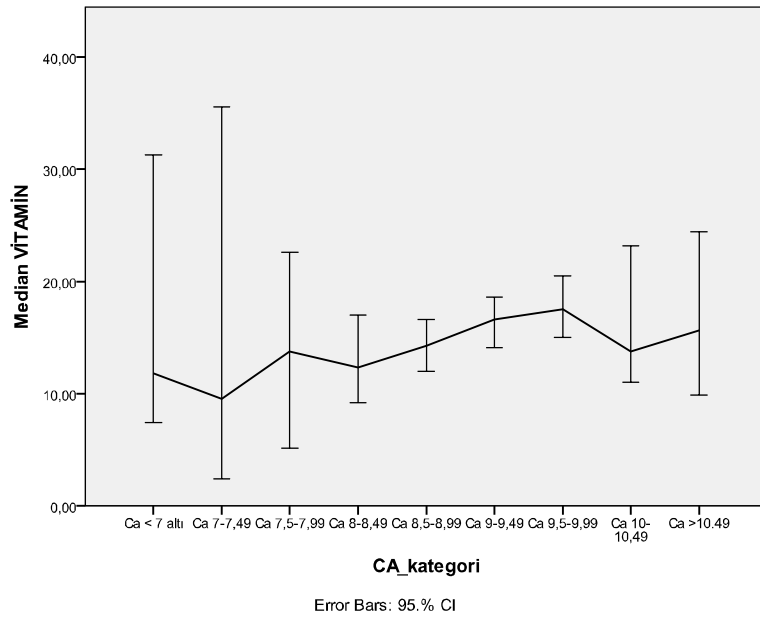
Tablo 4. Pearson korelasyon testi

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
YAŞ	450	16	89	41,69	14,933
PTH	450	2,7	119,5	58,483	23,0610
CA	450	8,54	10,50	9,3226	,39035
P	450	1,53	11,90	3,6654	,87288
VİTAMİN	450	1,17	240,15	24,1521	27,79676
MG	203	1,34	3,50	2,0349	,31016
Spotidca	207	,3	130,5	12,759	13,0506
Spotidkre	104	2,23	331,06	125,4706	69,83102
Hesaplanan PTH	449	-58,5780	86,0716	62,341444	15,0460824
Spot idrarda fraksiyonel Ca eksresyonu	104	,0126	2,4126	,135155	,2434423
Serum kalsiyum ve Fosfor çarpımı	450	14,8257	112,9310	34,182355	8,3747737
Ölçülen PTH ile hesaplanan arasındaki fark	450	-61,0580	99,4780	-3,719997	25,9318282
Ölçülen PTH'nın hesaplanan PTH'ya oranı	450	-61,0580	99,4780	-3,719997	25,9318282
Ölçülen PTH ile hesaplanan PTH arasındaki farkın hesaplanan PTH'ya oranı	449	-485,1050	1349,0263	-3,044622	90,6921850
Valid N (listwise)	30				

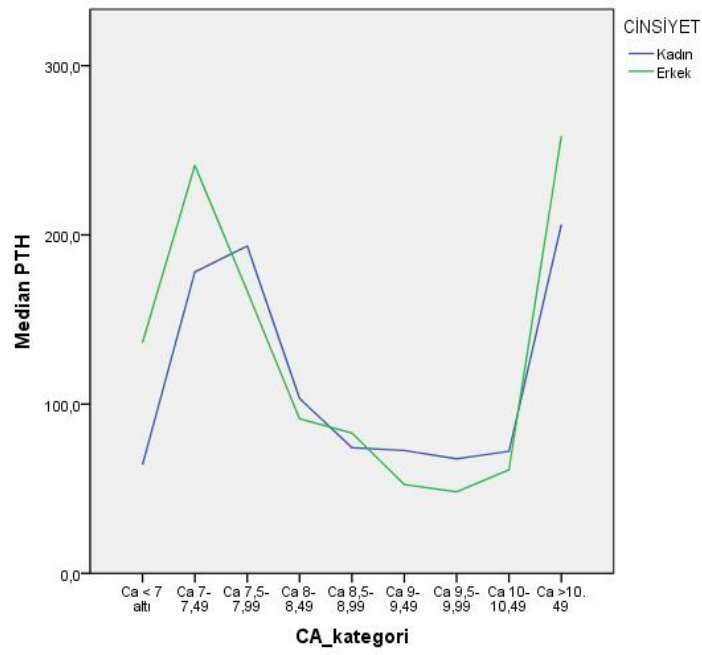
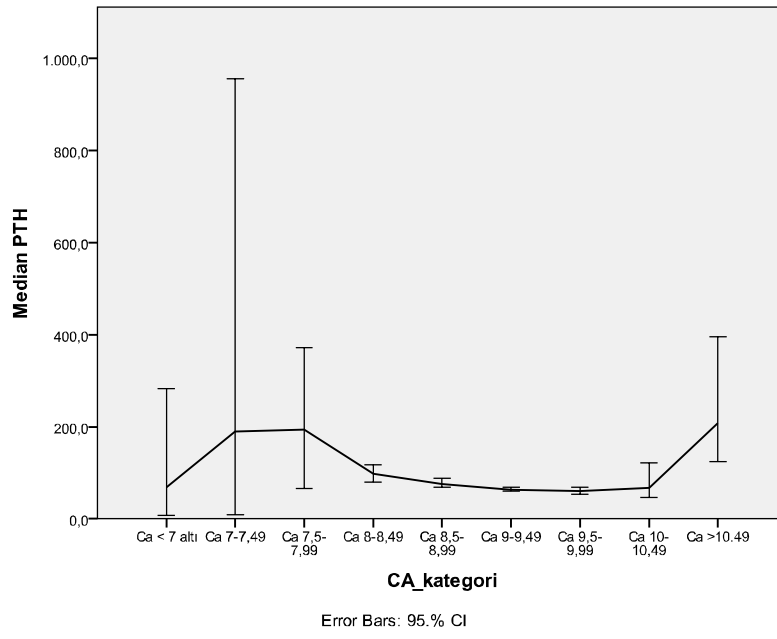
Tablo 5. PTH≤120pg/ml ve Ca8,5-10,5 olan hastaların tanımlayıcı analiz

		<7	7-7,49	7,5-7,99	8-8,49	8,5-8,99	9-9,49	9,5-9,99	10-10,49	>10,5
Yaş	n	21	7	19	50	153	253	148	26	41
	Ortalama	45,3	51	54,2	46,84	42,84	43,9	43,7	44,9	50,1
	Median	47	43	59	45,5	40	42	44	40	48
	Std . Sapma	19,1	21,2	20,9	16,2	14,7	15,5	17,4	20,2	16,1
Vitamin D	N	21	7	19	50	153	253	148	26	41
	Ortalama	20,3	14,5	18,87	19,8	21,7	23,8	26,3	10,2	11,4
	Median	11,8	9,5	13,7	12,3	14,3	16,6	17,5	10,1	11
	Std . Sapma	16,7	12,9	198	23,9	25,4	24,2	31,1	0,13	1,37
Fosfor	n	21	7	19	50	153	253	148	26	41
	Ortalama	4,27	4,02	3,57	3,8	3,87	3,8	3,68	3,81	3,25
	Median	4,35	3,44	3,72	3,65	3,66	3,61	3,64	3,86	2,88
	Std . Sapma	1,35	1,78	1,39	1,01	1,04	1,17	0,73	1,09	1,34
PTH	n	21	7	19	50	153	253	148	26	41
	Ortalama	323	307,3	327,9	186,9	181,2	106,3	131,6	236,7	476,4
	Median	69,1	190,2	193,4	97,8	76	63,1	60,6	67,6	207,1
	Std . Sapma	557,1	317	424,3	219,6	290,6	149,1	255,9	422,3	682,8
Mg	n	16	7	15	30	85	129	66	9	25
	Ortalama	1,94	1,83	2,065	2,17	2,15	2,12	2,09	2,16	2,23
	Median	1,92	1,65	2,05	2,22	2,12	2,08	2,02	2,12	2,2
	Std . Sapma	0,34	0,56	0,41	0,45	0,36	0,36	0,35	0,43	0,6
Spot Uca	n	10	2	4	15	66	104	52	16	23
	Ortalama	6,76	3,43	5,97	7,69	10,3	12,02	12,02	23,5	21,7
	Median	1,46	3,43	6,94	7,4	8,02	9,65	7,52	11,8	15,9
	Std . Sapma	11,05	1,79	3,22	6,84	8,47	9,68	10,99	31,83	23,6
Spot Ukr	n	5	2	3	10	35	51	31	15	17
	Ortalama	114,2		87,6	73,7	102,3	133,07	128,2	125,2	70,6
	Median	99,96		121,2	52,8	97,24	128,9	109,2	88,04	51,6
	Std . Sapma	101,8		67,5	87,4	50,7	62,3	80,1	88,6	48,6
Uca/kr	n	5	1	3	10	35	51	31	15	17
	Ortalama	0,31		0,33	0,53	0,1	0,147	0,117	0,176	0,326
	Median	0,027		0,058	0,073	0,08	0,107	0,071	0,129	0,248
	Std . Sapma	0,59		0,48	1,02	0,084	0,33	0,094	0,153	0,307
Hesaplanan PTH	n	21	7	19	50	153	252	148	26	41
	Ortalama	84,5	82	77,6	72	67,1	63,3	59,46	59,7	51,75
	Median	87,8	81,5	81,9	75,1	70,6	66,8	62,6	60,36	56,3
	Std . Sapma	10,7	10,8	12,5	12,8	13,4	12,5	16,9	9,15	15,3
ÖPTH-HPTH	n	21	7	19	50	153	253	148	26	41
	Ortalama	238,5	225,4	250,3	114,8	114,1	43,2	72,1	177	424,7
	Median	-9,7	96,6	10,2	22,4	11	0,12	-0,43	7,05	158,1
	Std . Sapma	557,5	319	422,3	225,3	289,7	149,12	256,3	420,7	680,8

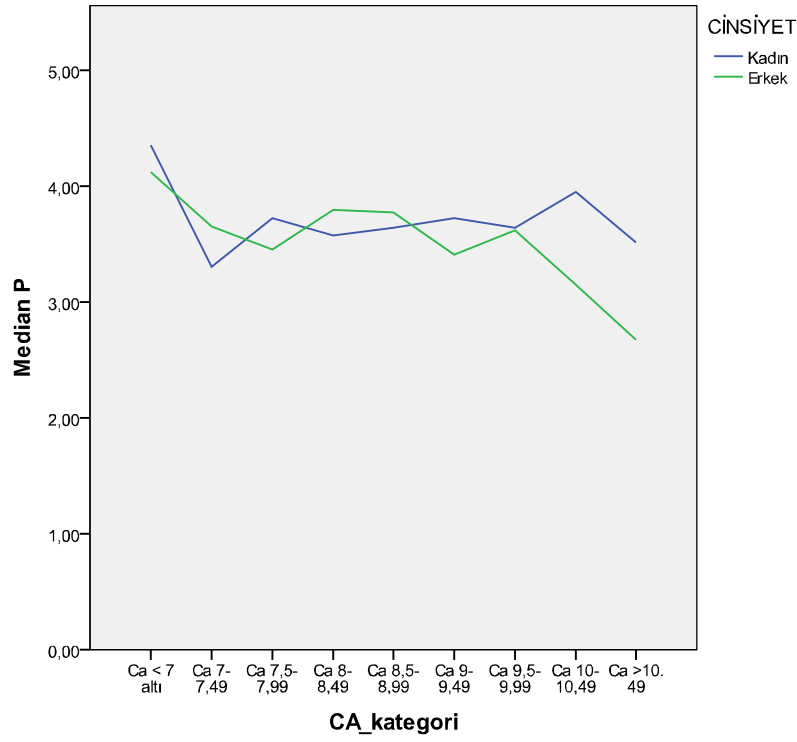
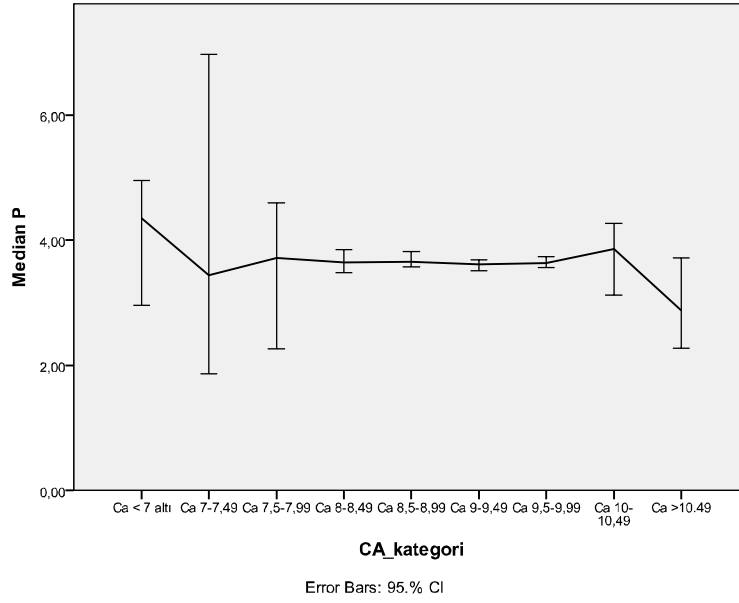
Tablo 6. Kalsiyum gruplarında verilerin dağılımı



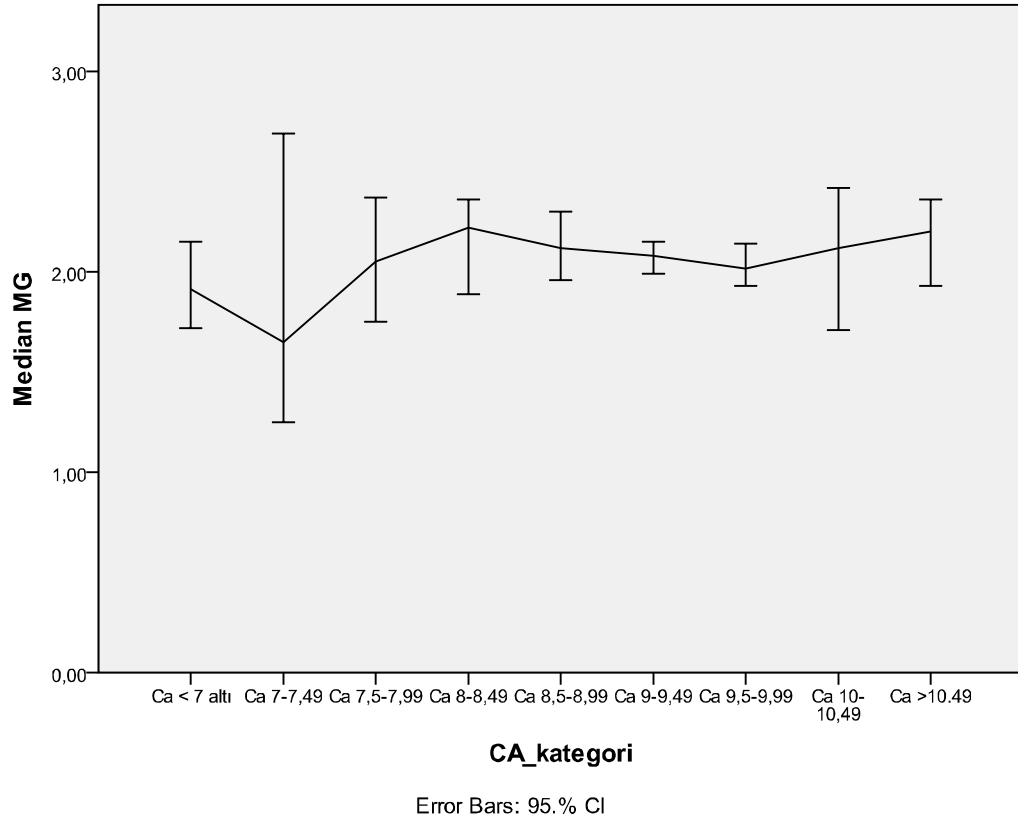
Grafik 1. Kalsiyum düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan vitamin D (%95 CI) oranları



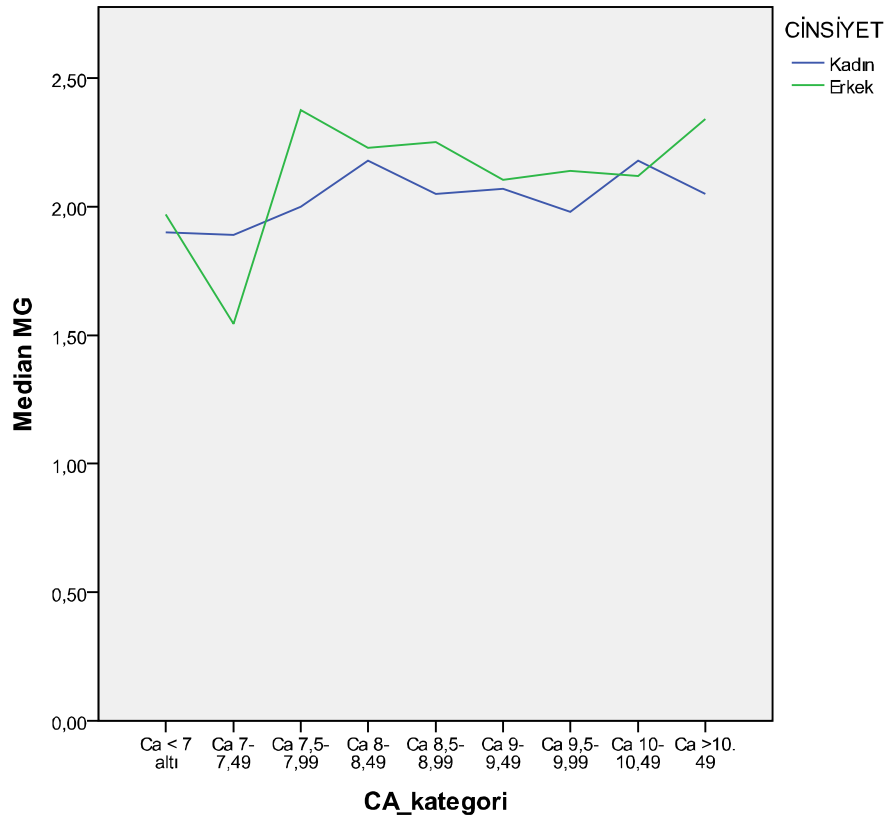
Grafik 2. Kalsiyum düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan paratiroid hormon (%95 CI) oranları



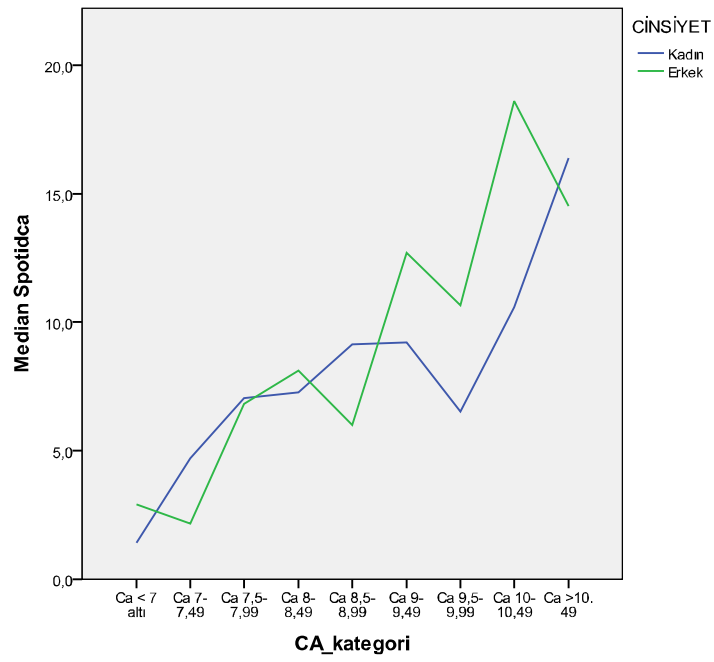
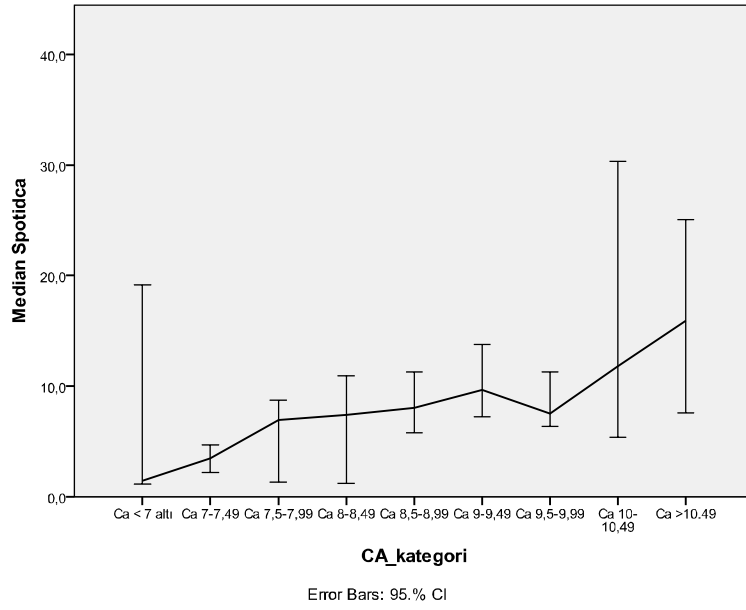
Grafik 3. Kalsiyum düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan fosfor (%95 CI) oranları



Gratik 4. Kalsiyum düzeylerine göre tüm popülasyonda medyan magnezyum (%95 CI) oranları

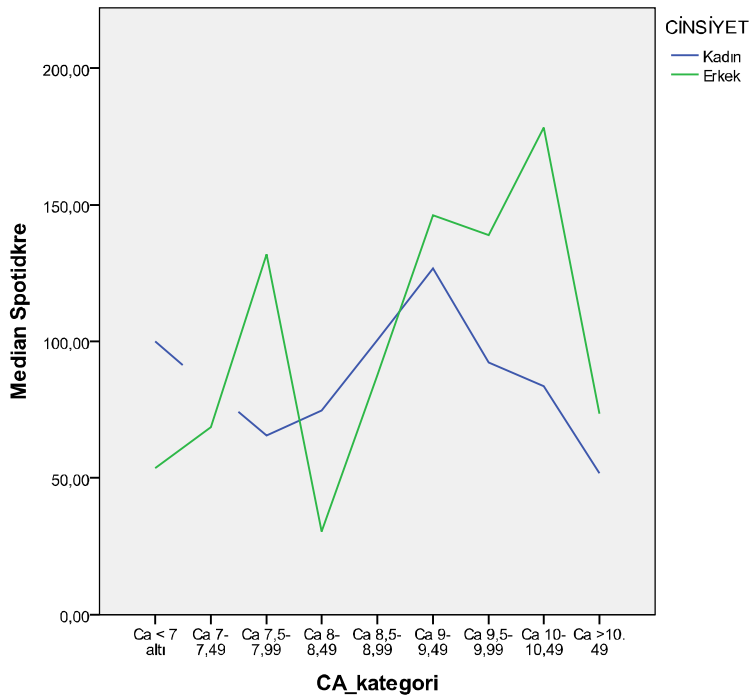
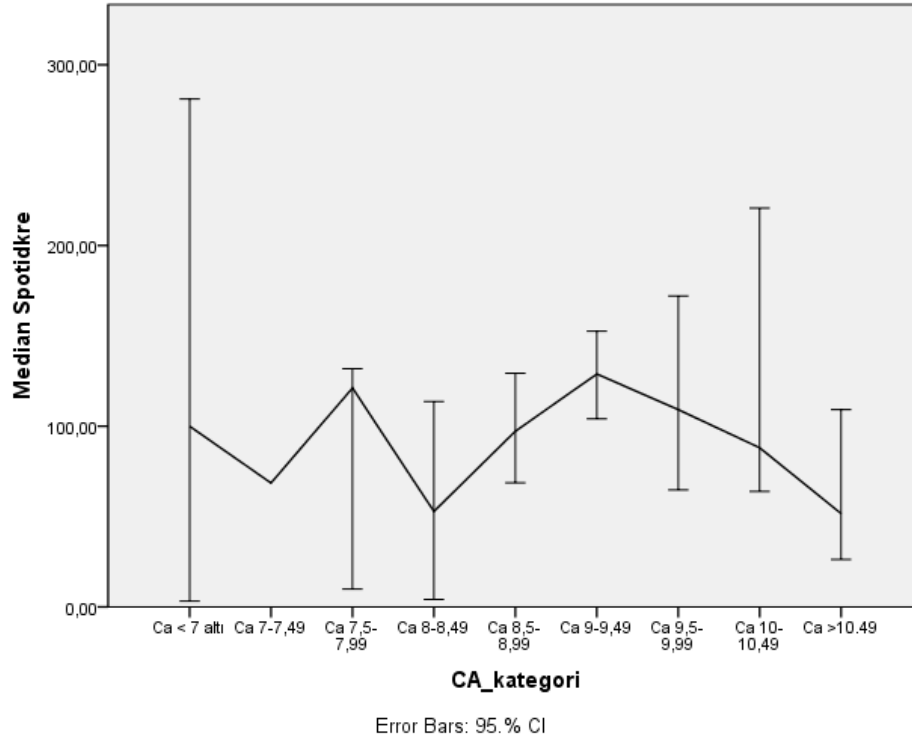


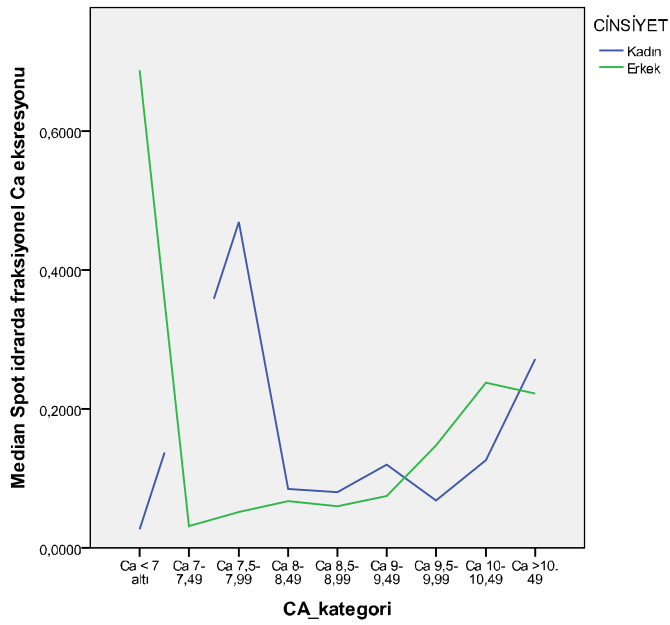
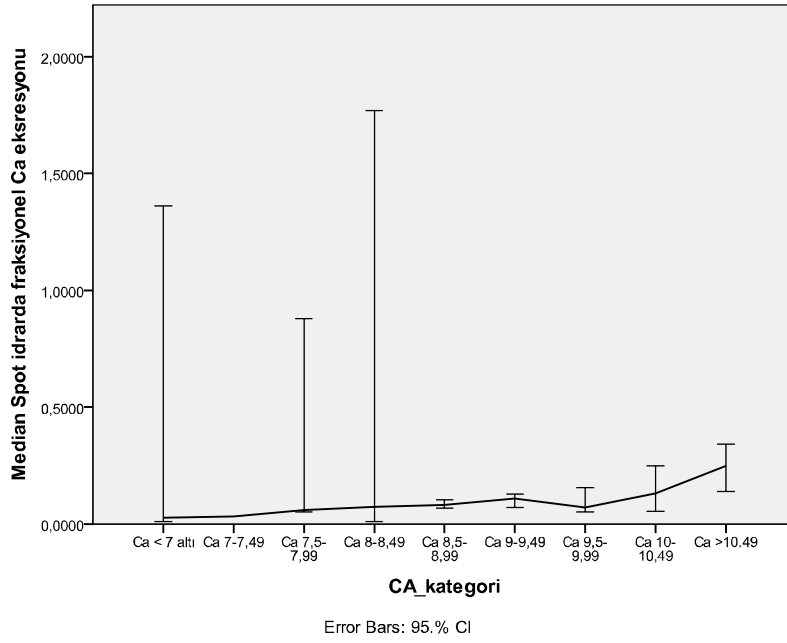
Grafik 4. Kalsiyum düzeylerine göre cinsiyetlere göre medyan magnezyum (%95 CI) oranları



Grafik 5. Kalsiyum düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan spot idrar kalsiyumu (%95 CI) oranları

Grafik 6 Kalsiyum düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan spot idrar kreatinin (%95 CI) oranları

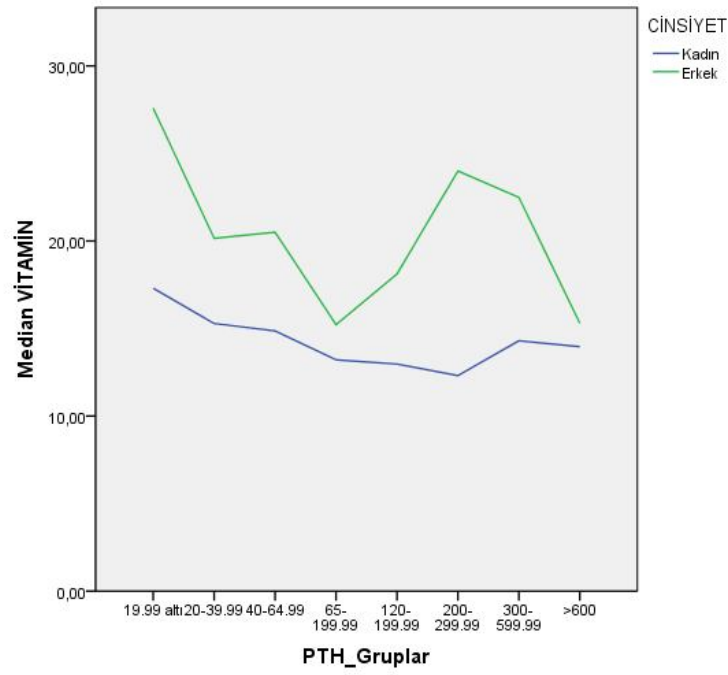
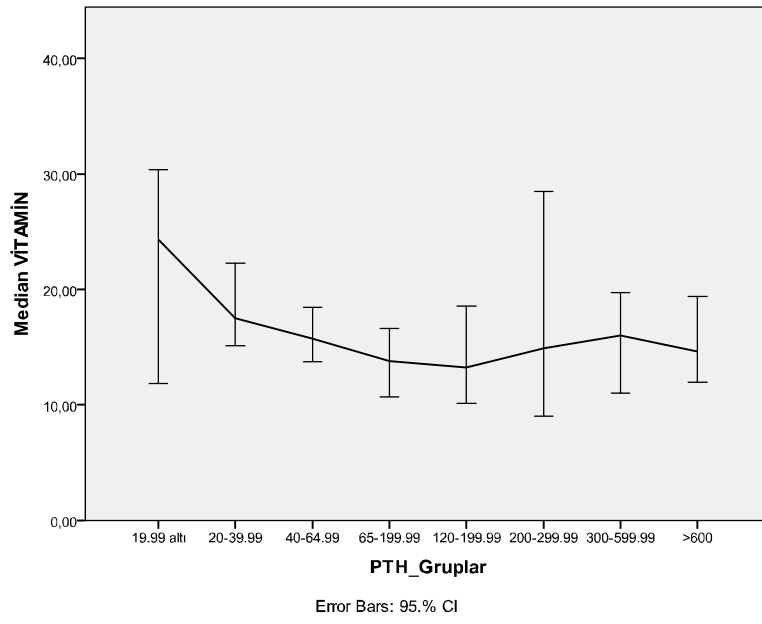




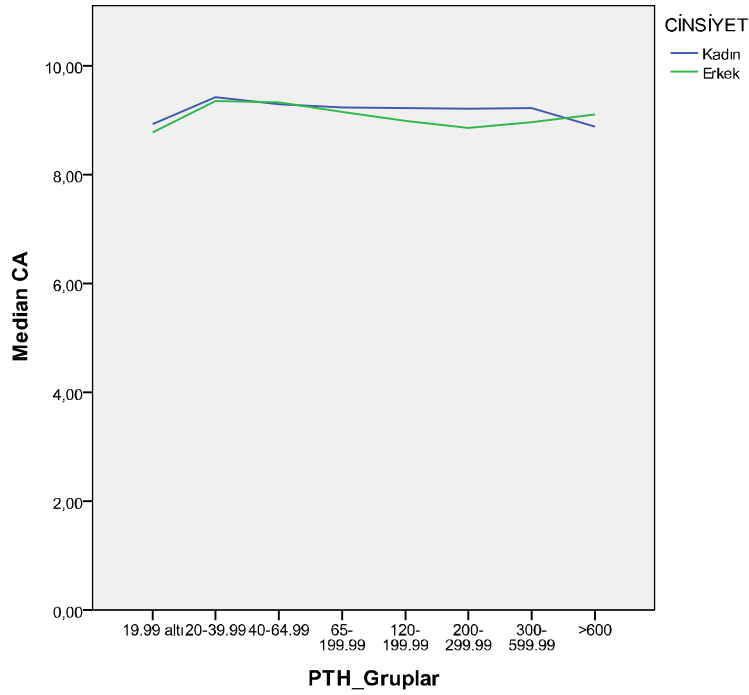
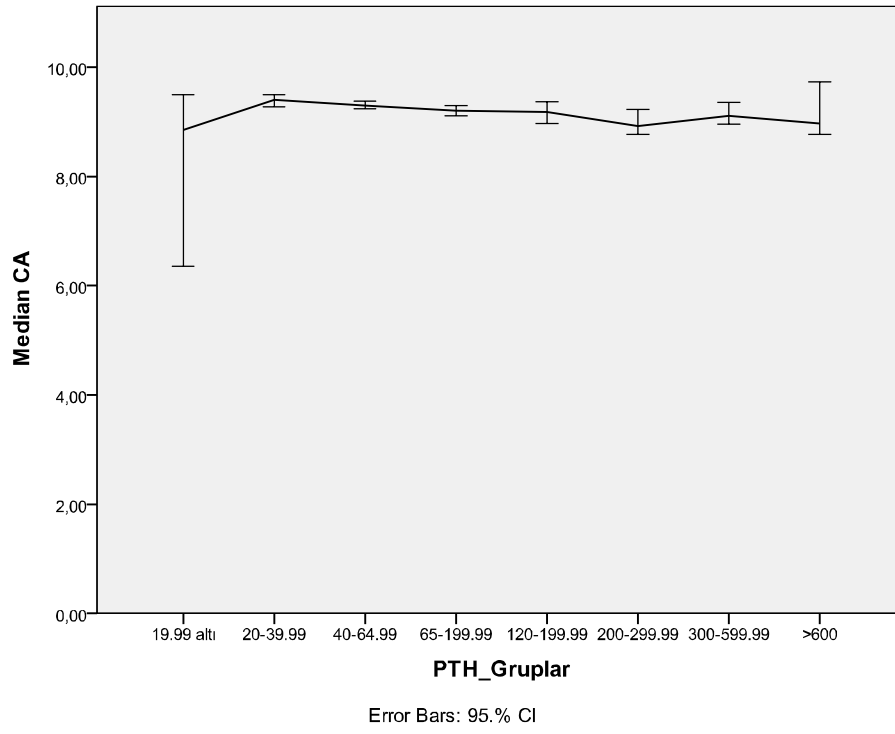
Grafik 7. Kalsiyum düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan spot idrar fraksiyonel Ca ekskresyonu (%95 CI) oranları

		<20	20-39,99	40-64,99	65-119,99	120-199,99	200-299,99	300-599,99	>600
Yaş	n	17	107	195	197	74	32	49	47
	Ortalama	42,7	39,4	42,1	44	50,9	53,4	46,1	47,4
	Median	46	37	40	41	51	54	54	45
	Std . Sapma	14	15,2	14,3	16,4	17,4	18,4	18,4	17,9
Vitamin D	N	17	107	195	197	74	32	49	47
	Ortalama	24,6	25,3	24,8	20,6	22,6	27,7	21,2	22,8
	Median	24,3	17,5	15,7	13,8	13,3	14,9	16	29,5
	Std . Sapma	15,3	26,7	31,7	22,2	23,9	27,1	18	22,6
Kalsiyum	n	17	107	195	197	74	32	49	47
	Ortalama	8,16	9,3	9,27	9,18	9,08	9,02	9,27	9,3
	Median	8,85	9,4	9,3	9,2	9,18	8,92	9,11	8,87
	Std . Sapma	2,1	0,83	0,61	0,92	0,95	1,12	1,31	1,42
Fosfor	n	17	107	195	197	74	32	49	47
	Ortalama	4,86	3,72	3,67	3,53	3,64	3,62	4,43	4,57
	Median	4,19	3,56	3,66	3,5	3,53	3,78	1,57	4,6
	Std . Sapma	2,44	0,80	0,73	0,8	0,95	1,02	1,56	1,85
Mg	n	12	58	88	85	43	22	34	40
	Ortalama	1,97	2,03	2,02	2,04	2,14	2,25	2,44	2,318
	Median	1,87	1,98	1,98	1,95	2,24	2,27	2,4	2,35
	Std . Sapma	0,42	0,38	0,26	0,34	0,4	0,56	0,41	0,44
Spot Uca	n	10	49	82	93	29	8	13	8
	Ortalama	14,5	14,57	12,17	10,9	15,9	9,24	15,2	13,5
	Median	13,7	9,9	7,82	8,8	8,2	6,03	14,2	2,3
	Std . Sapma	12,8	19,4	11,6	8,4	18,4	10	10,9	27,8
Spot Ukr	n	4	21	38	58	23	6	11	7
	Ortalama	163,2	93,5	131,4	120,2	102,2	156,4	72,1	57,3
	Median	135,8	82,6	121,6	108,8	78,6	143,8	56,2	40,7
	Std . Sapma	84,5	66,8	65,6	77,4	61,3	60,9	38,9	38,4
Uca/kr	n	4	21	38	58	23	6	11	7
	Ortalama	0,056	,125	0,120	0,223	0,254	0,067	0,267	0,167
	Median	0,047	,108	0,081	0,098	0,118	0,056	0,248	0,092
	Std . Sapma	0,049	0,095	0,144	0,513	0,422	0,055	0,19	0,217
Hesaplanan PTH	n	17	106	195	197	74	32	49	47
	Ortalama	69,3	61,14	62,4	65,7	67	65,4	66,7	64,7
	Median	68	63,9	66,4	68,5	69,7	67	68,9	64,2
	Std . Sapma	12,2	15,43	17,2	13,5	14,1	16,5	12,2	14,4
ÖPTH-HPTH	n	17	107	195	197	74	32	49	47
	Ortalama	-59,8	-29,2	-9,96	18	82,8	170,2	365	1089
	Median	-55	-31,7	-12,2	16,3	79,3	165,7	373	928
	Std . Sapma	17	16,7	18,1	25,5	25,6	32,8	85,8	546

Tablo 7. Paratiroid hormon gruplarında verilerin dağılımı

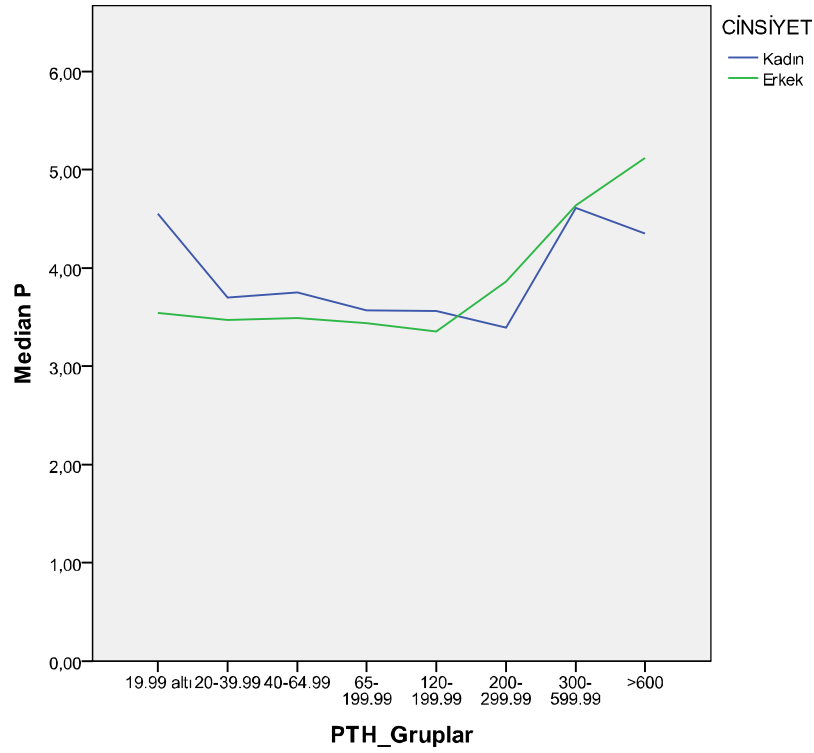
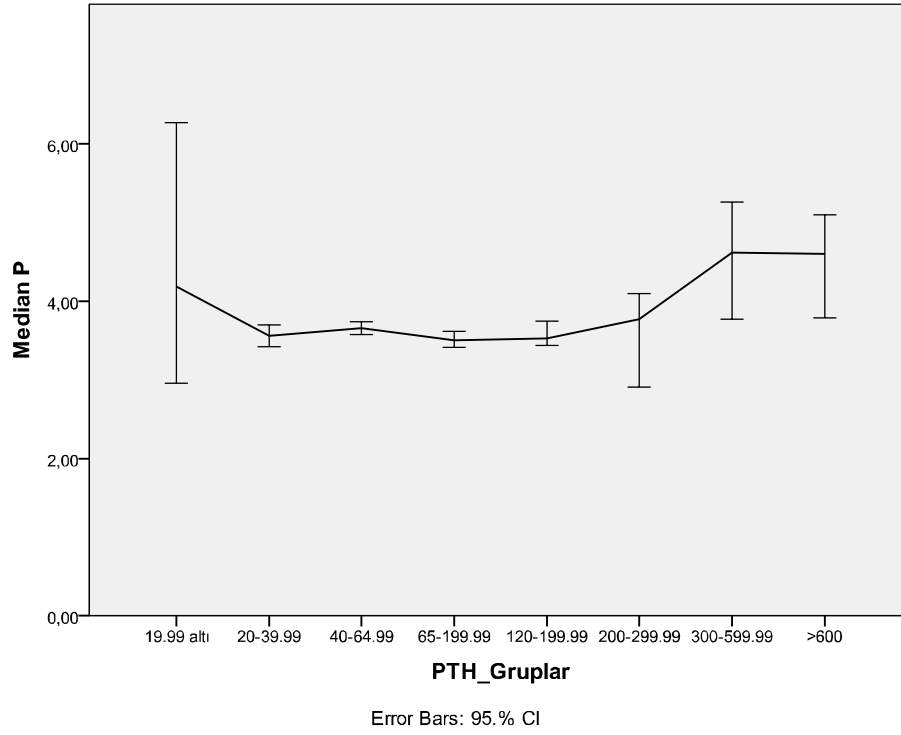


Grafik 8. PTH düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan vitamin D (%95 CI) oranları

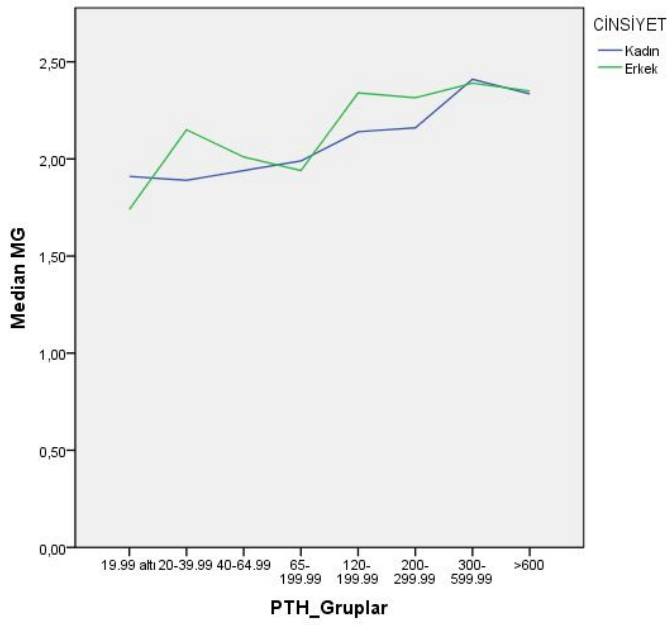
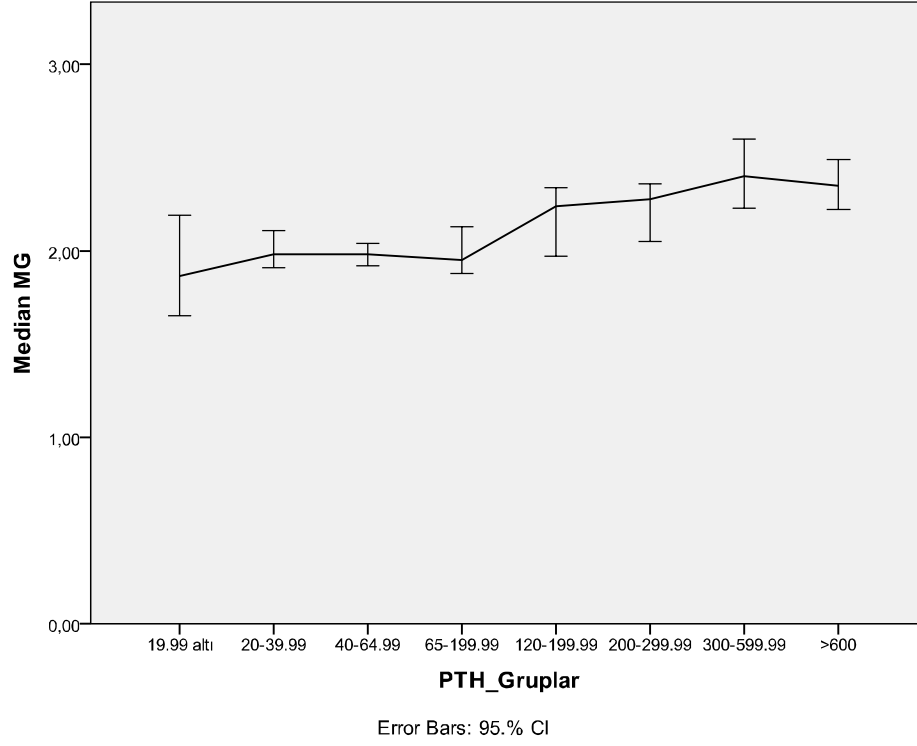


Grafik 9. PTH düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan kalsiyum (%95 CI) oranları

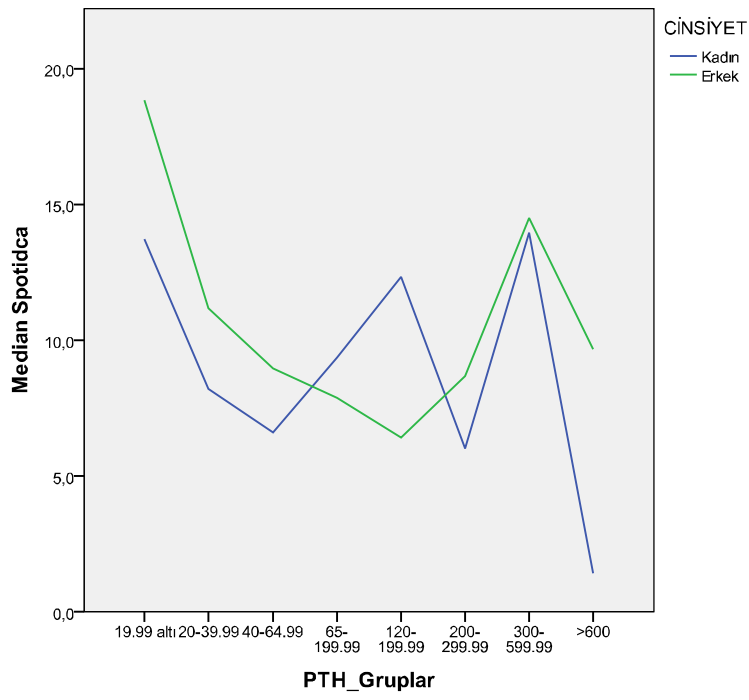
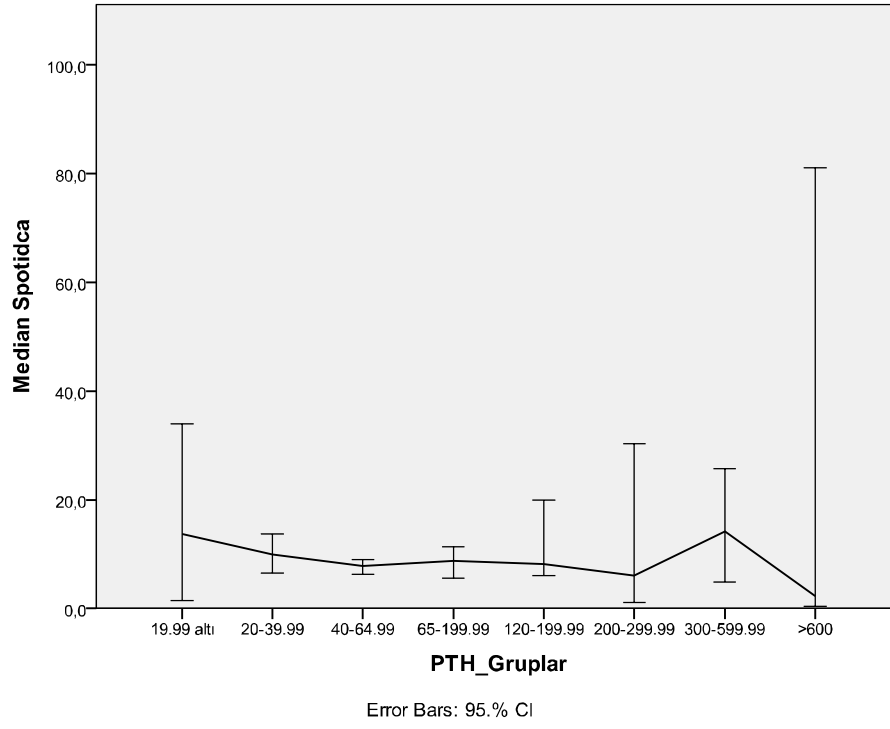
Grafik 10. PTH düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan fosfor (%95 CI) oranları



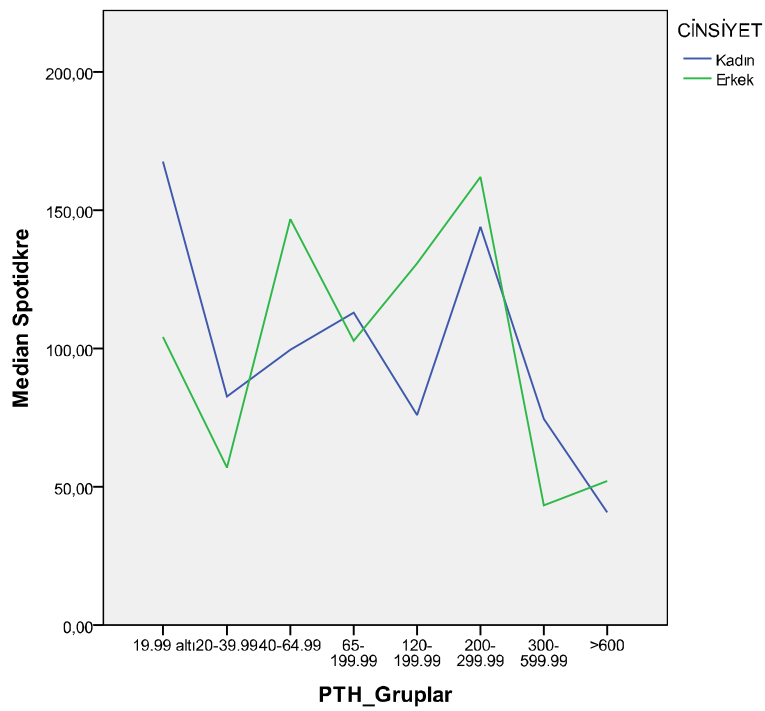
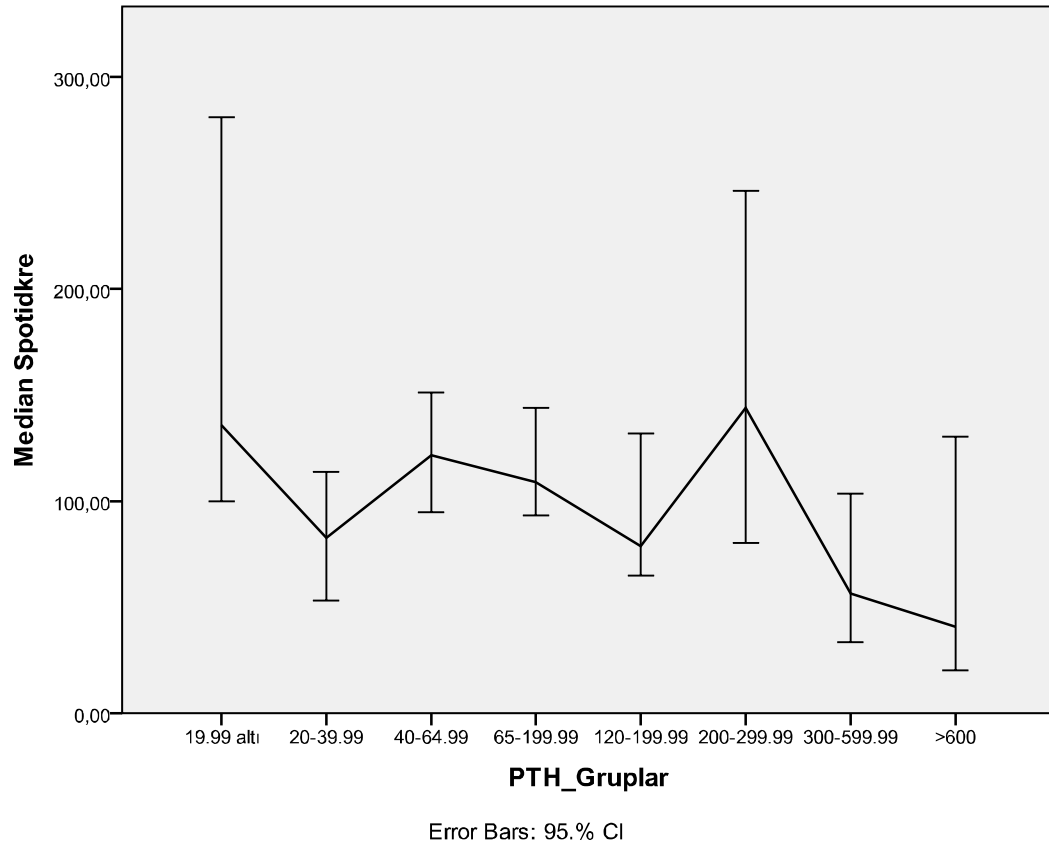
Grafik 11. PTH düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan magnezyum (%95 CI) oranları

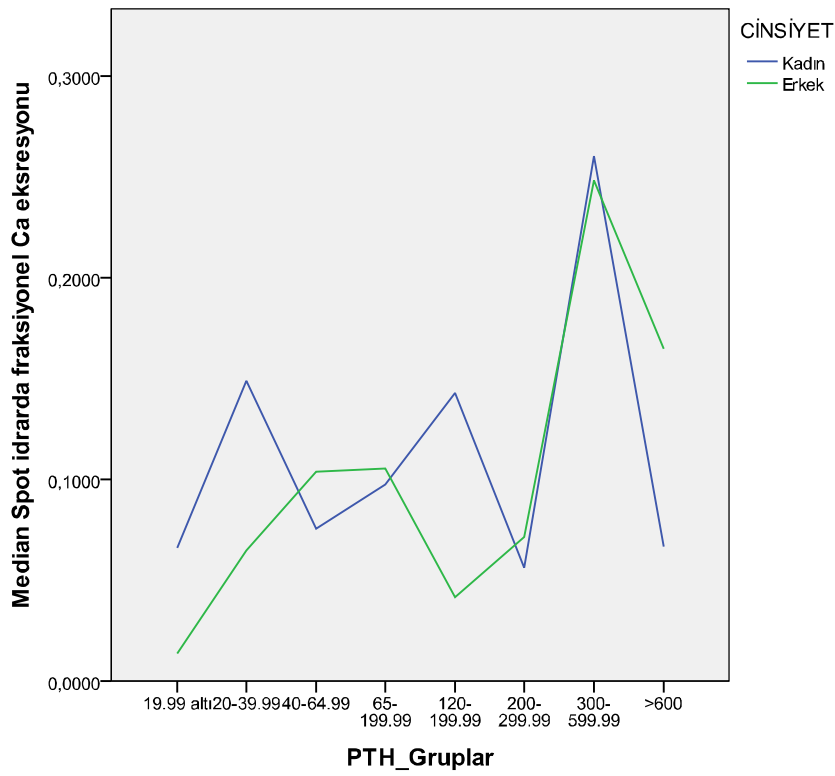
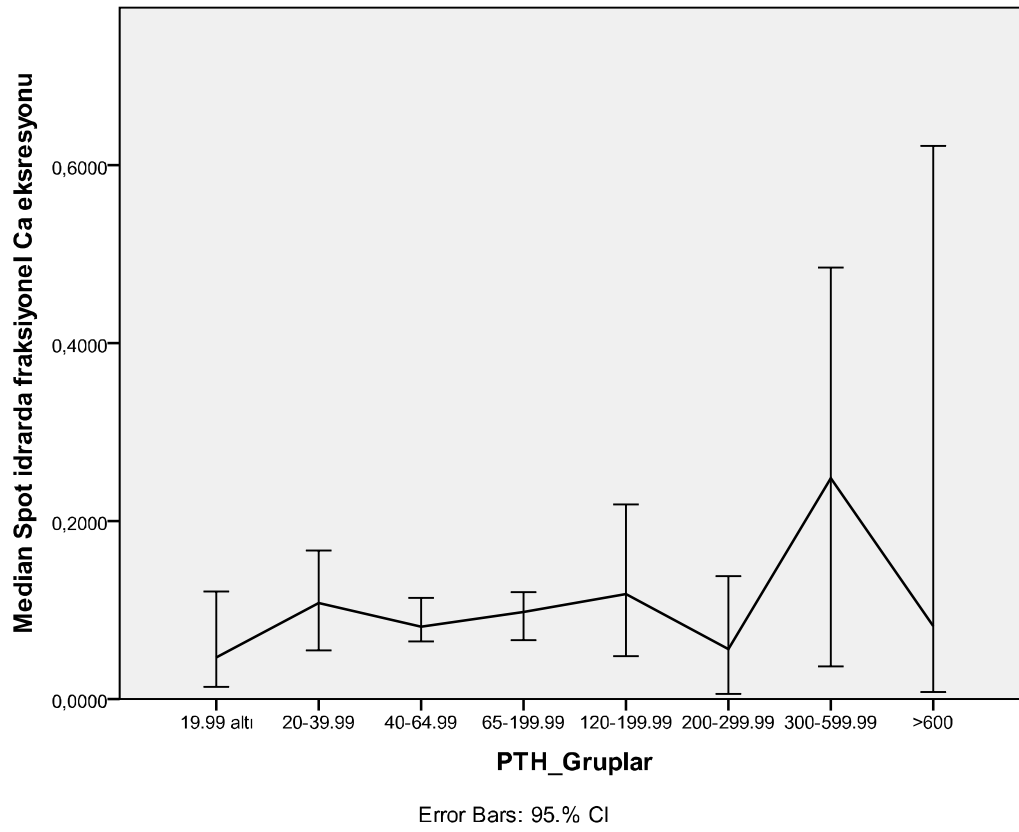


Garfık 12. PTH düzeylerine göre tüm popölasyonda ve cinsiyetlerde medyan spot idrar kalsiyum (%95 CI) oranları



Grafik 13. PTH düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan spot idrar kreatinin (%95 CI) oranları

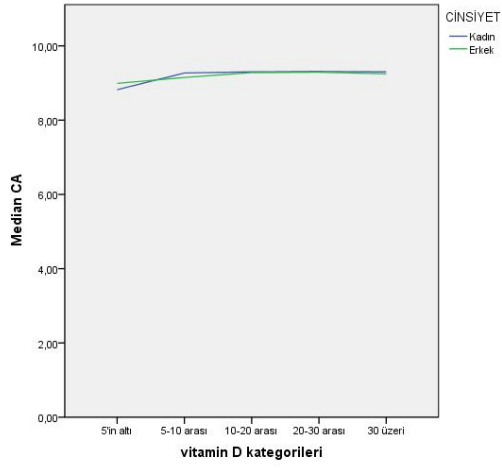
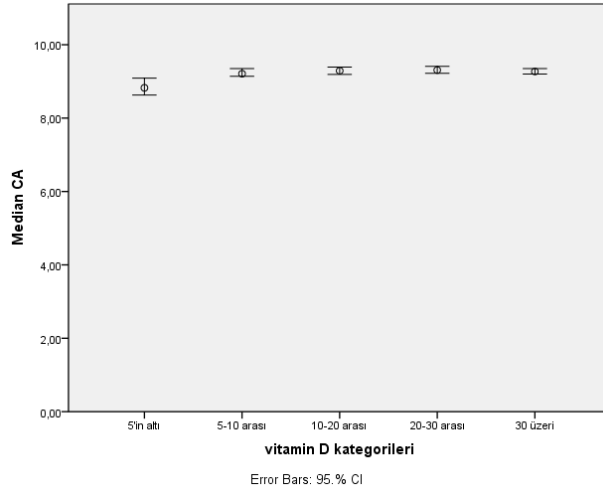




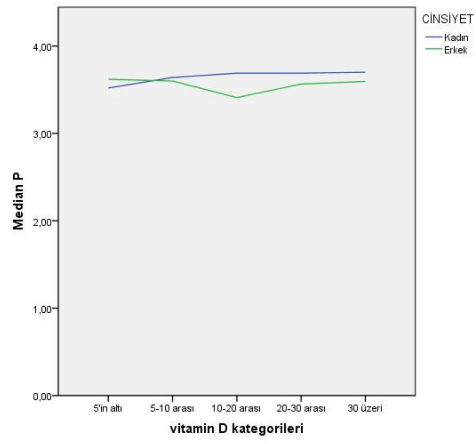
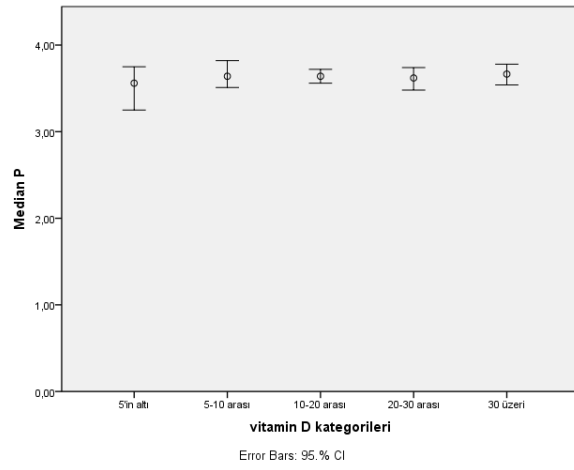
Grafik 14. PTH düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan spot idrarda fraksiyonel Ca eksresyonu (%95 CI) oranları

		4,99 altı	5-9,99	10-19,99	20-29,99	30 üzeri
Yaş	n	60	165	216	123	154
	Ortalama	39,9	44,7	45,64	43,4	45,8
	Median	37,5	42	45,5	42	45
	Std . Sapma	16,4	16,3	16,27	16	16,9
Kalsiyum	n	60	165	216	123	154
	Ortalama	8,73	9,23	9,29	9,26	9,17
	Median	8,83	9,2	9,3	9,31	9,27
	Std . Sapma	0,94	1,12	0,96	0,83	0,92
Fosfor	n	60	165	216	123	154
	Ortalama	3,57	3,76	3,78	3,86	3,79
	Median	3,56	3,64	3,64	3,62	3,67
	Std . Sapma	0,91	1,15	1,08	1,14	1,07
PTH	n	60	165	216	123	154
	Ortalama	158,6	172,6	198,2	156,6	157,2
	Median	83,9	74,8	67,7	62,8	68,45
	Std . Sapma	222	310,4	358,6	351,0	233
Mg	n	30	79	116	67	90
	Ortalama	1,99	2,12	2,16	2,18	2,09
	Median	1,97	2,13	2,145	2,14	1,96
	Std . Sapma	0,313	0,385	0,34	0,46	0,43
Spot Uca	n	26	81	88	39	58
	Ortalama	10,87	10,02	13,63	15,22	14,18
	Median	11,4	7,31	8,13	8,7	9,2
	Std . Sapma	7,87	8,04	13,98	21,83	14,52
Spot Ukr	n	16	51	55	22	24
	Ortalama	129,4	91,29	122,96	129,7	113,25
	Median	140,25	87,6	113,3	113,27	97,28
	Std . Sapma	56,7	58,3	79,7	68,7	73,56
Uca/kr	n	16	51	55	22	24
	Ortalama	0,127	0,233	0,193	0,116	0,150
	Median	0,102	0,118	0,080	0,097	0,114
	Std . Sapma	0,115	0,472	0,404	0,101	0,140
Hesaplanan PTH	n	60	165	216	123	154
	Ortalama	76,3	72,45	68,6	63,02	45,97
	Median	74,1	72,4	68,1	62,6	49,8
	Std . Sapma	7,34	7,95	7,24	6,45	19,37
ÖPTH-HPTH	n	60	165	216	123	154
	Ortalama	82,29	100,2	129,5	94,12	111,3
	Median	6,27	2,9	0,14	0,032	25
	Std . Sapma	220,7	308,7	359,3	352	232,8

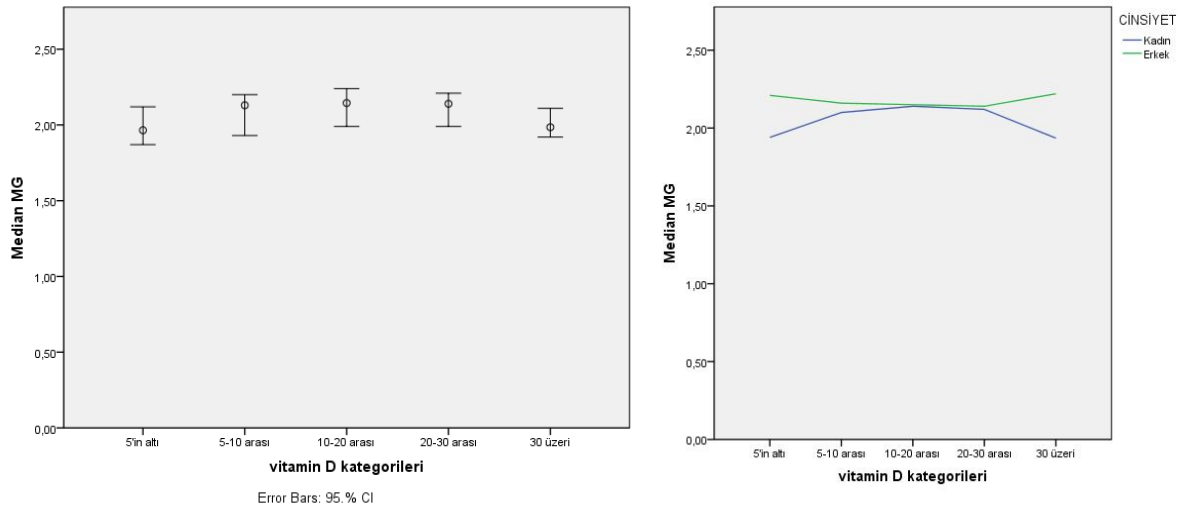
Tablo 8. Vitamin D gruplarında verilerin dağılımı



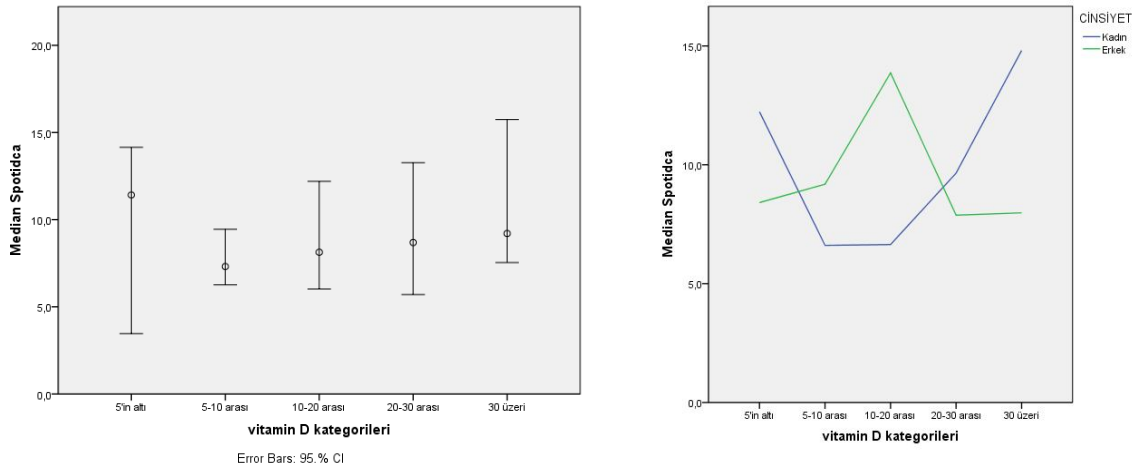
Grafik 15. Vitamin D düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan kalsiyum (%95 CI) değerleri



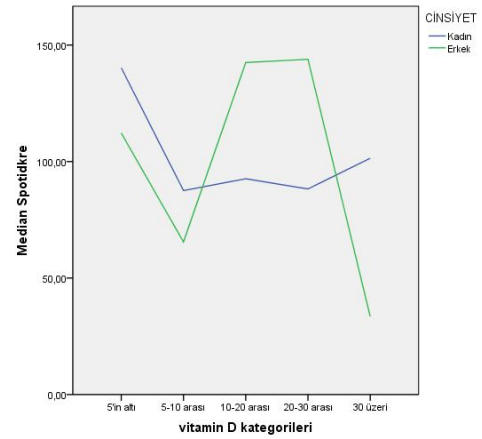
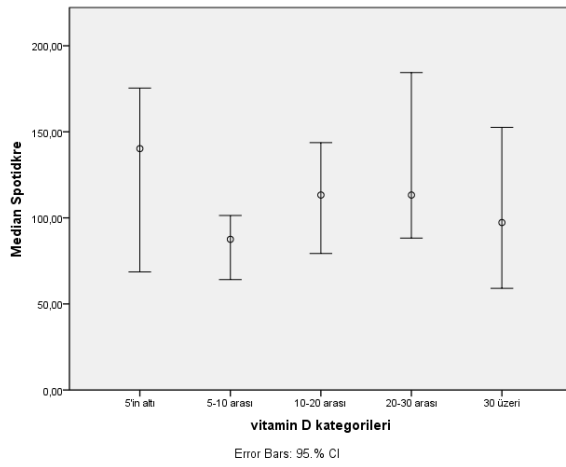
Grafik 16. Vitamin D düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan fosfor (%95 CI) değerleri



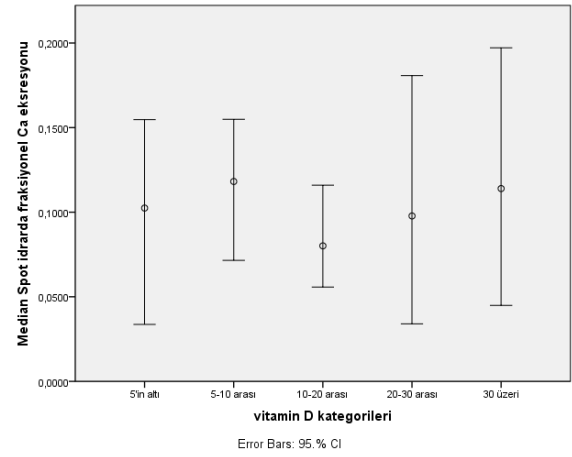
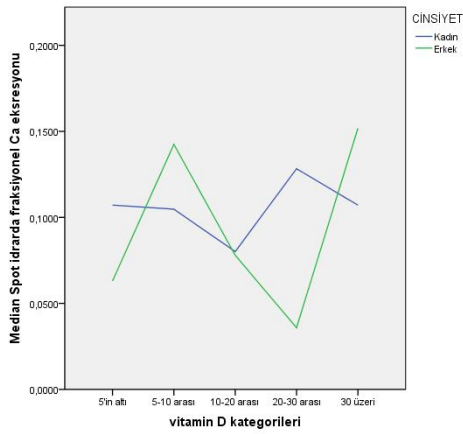
Grafik 17. Vitamin D düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan magnezyum (%95 CI) değerleri



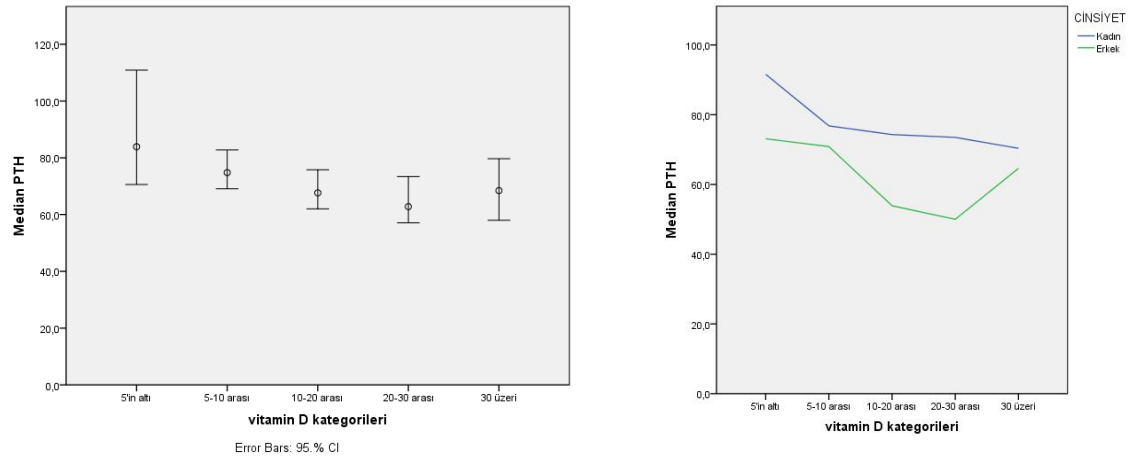
Grafik 18. Vitamin D düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan spot idrarda kalsiyum (%95 CI) değerleri



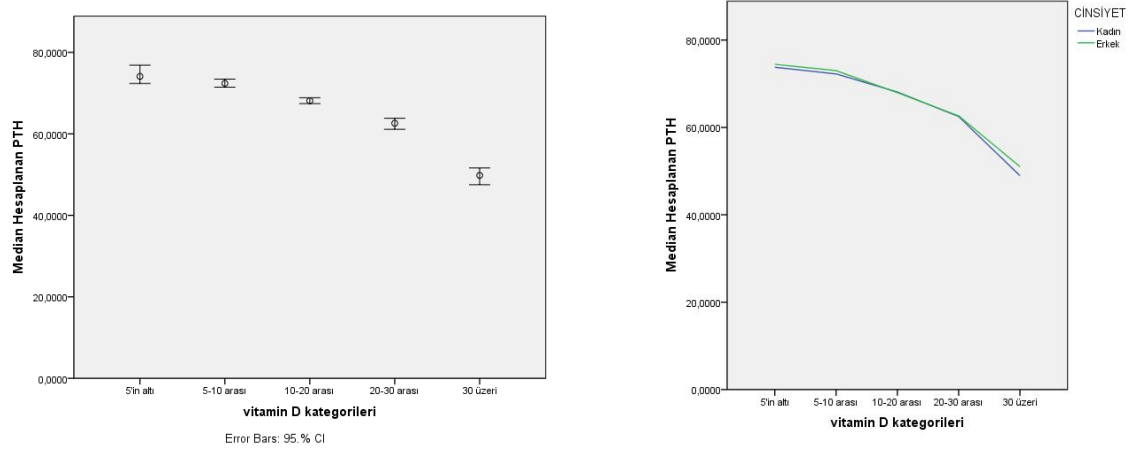
Grafik 19. Vitamin D düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan spot idrarda kreatinin (%95 CI) değerleri



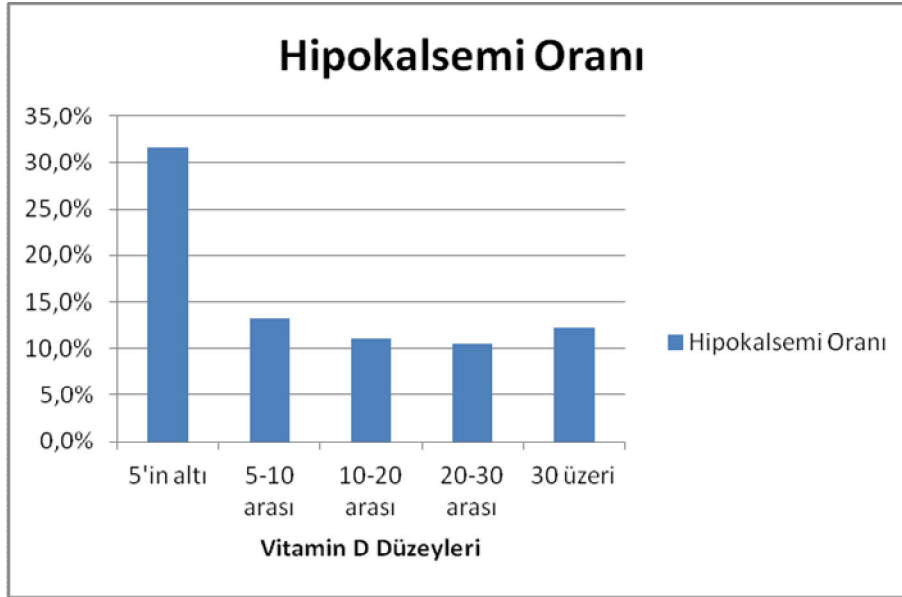
Grafik 20. Vitamin D düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan spot idrarda kalsiyum/kreatinin (%95 CI) oranları



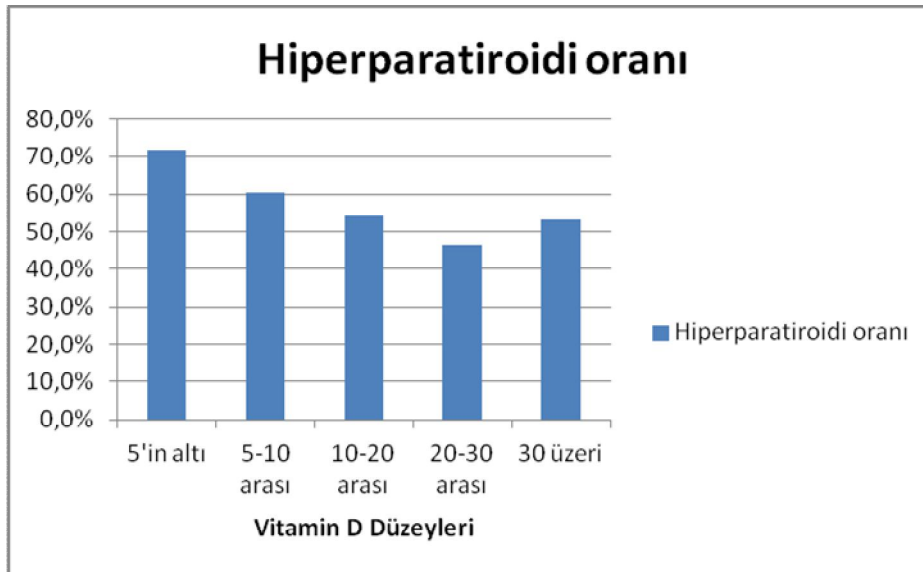
Grafik 21. Vitamin D düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan paratiroid hormon (%95 CI) oranları



Grafik 22. Vitamin D düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan hesaplanan paratiroid hormon (%95 CI) oranları



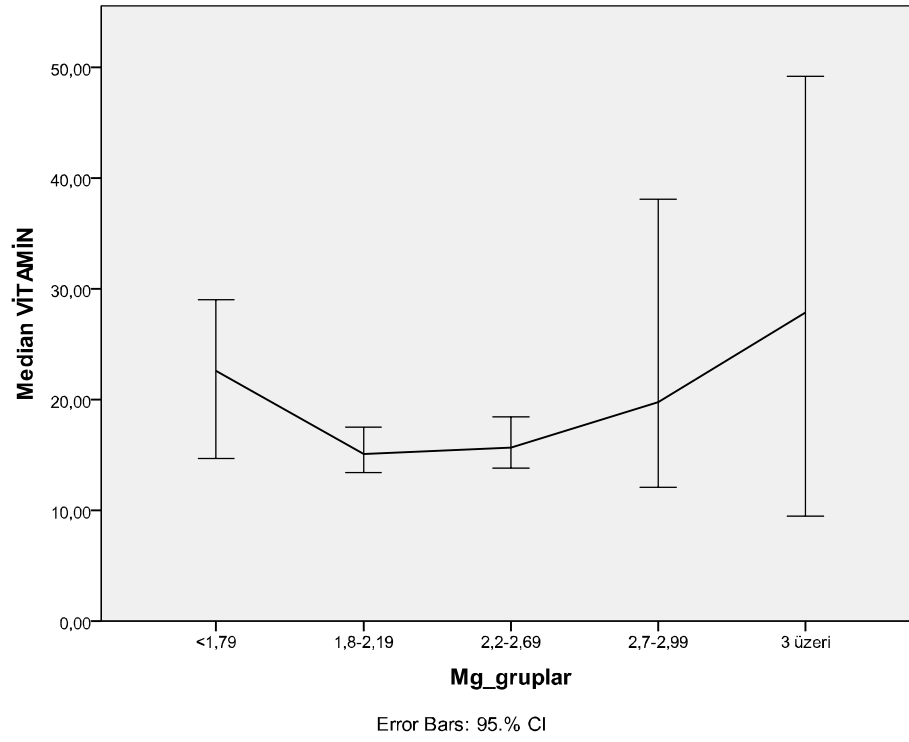
Grafik 23.



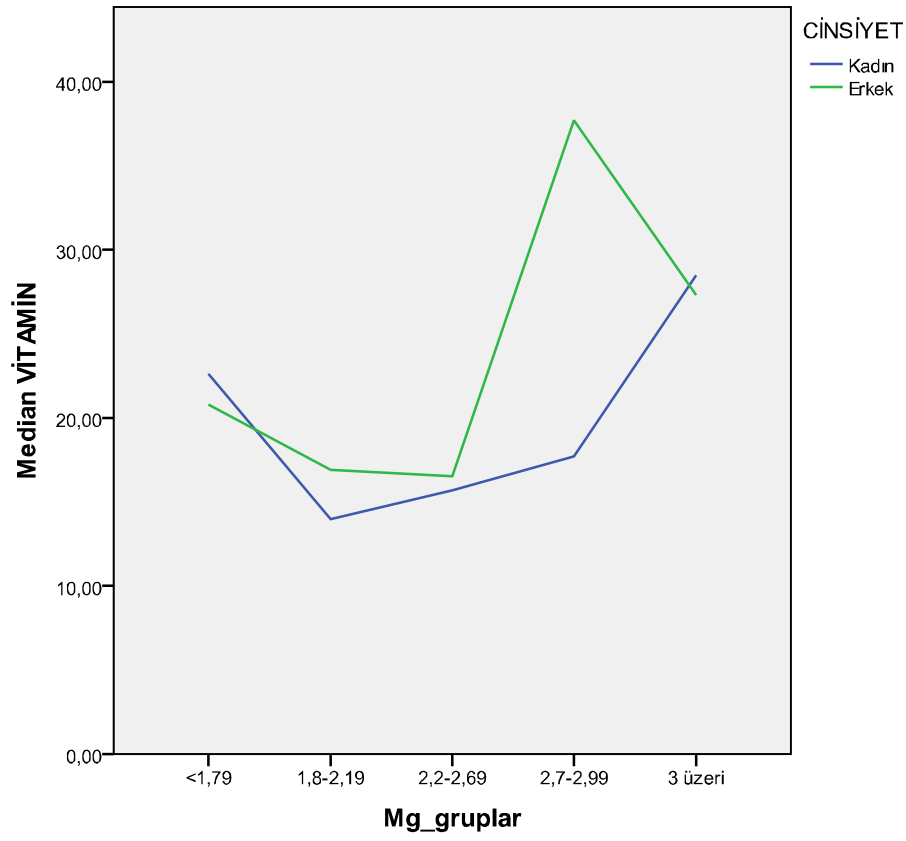
Grafik 24.

Tablo 9. Magnezyum gruplarında verilerin dağılımı

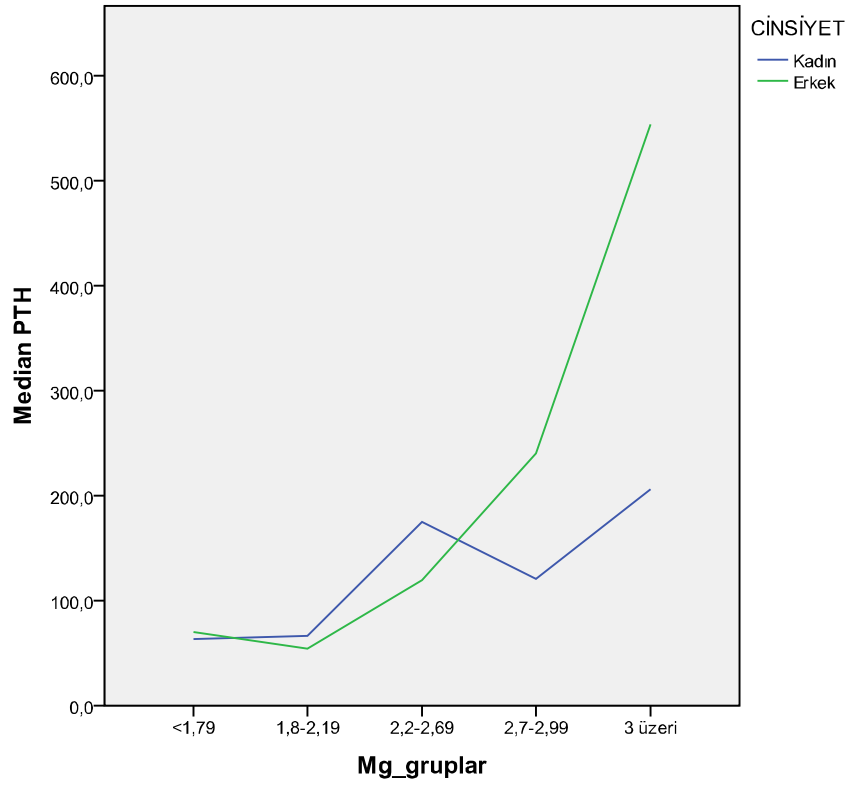
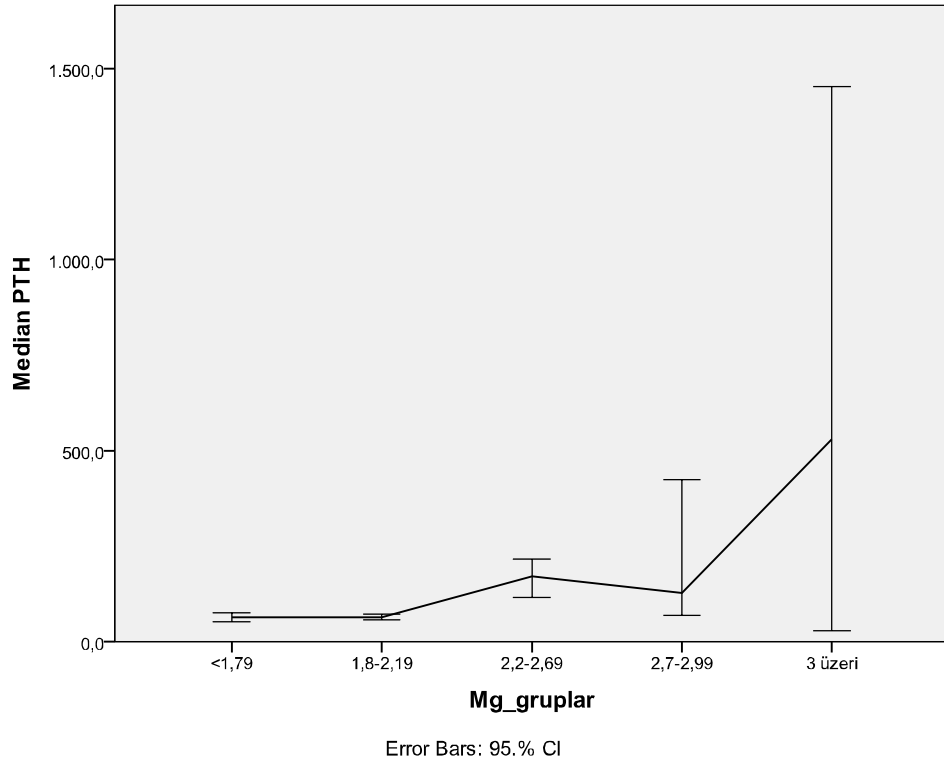
		≤1,79	1,8-2,19	2,2-2,69	2,7-2,99	>3
Yaş	n	67	168	117	24	6
	Ortalama	48,2	43,5	49	45	39,5
	Median	45	42	49	44	37
	Std . Sapma	18,9	15,8	16,9	17,2	17
Vitamin D	N	67	168	117	24	6
	Ortalama	27,4	24	22,12	27,7	27,4
	Median	22,6	15,1	15,7	19,8	27,9
	Std . Sapma	24,8	29,8	19,9	22	14,6
PTH	n	67	168	117	24	6
	Ortalama	165,6	147,6	356	318,8	660,9
	Median	63,4	63,3	171,1	127,8	530,5
	Std . Sapma	321,7	320,3	474,1	432,8	562
Kalsiyum	n	67	168	117	24	6
	Ortalama	8,98	9,06	9,24	9,09	9,72
	Median	9,23	9,23	9,14	9,13	9,38
	Std . Sapma	1,23	0,96	1,33	0,66	1,09
Fosfor	n	67	168	117	24	6
	Ortalama	3,73	3,86	4,15	4,16	5,71
	Median	3,5	3,74	3,9	3,85	5,59
	Std . Sapma	1,61	0,91	1,21	1,22	8,88
Spot Uca	n	26	49	23	4	
	Ortalama	14,2	12,23	11,25	9,8	
	Median	7,54	7,4	8,43	9,2	
	Std . Sapma	23	19,02	8,4	8,75	
Spot Ukr	n	16	27	12	2	
	Ortalama	94,9	124,7	99,9	94,7	
	Median	79,3	92,5	86	94,7	
	Std . Sapma	79,5	87,1	69,8	86,5	
Uca/kr	n	16	27	12	2	
	Ortalama	0,535	0,107	0,110	0,065	
	Median	0,104	0,986	0,107	0,065	
	Std . Sapma	0,845	0,075	0,083	0,041	
Hesaplanan PTH	n	67	168	117	24	6
	Ortalama	64,4	64,4	65,8	62,8	
	Median	64,6	67,6	66,7	63,25	
	Std . Sapma	15,8	16,9	13,7	12,5	
ÖPTH-HPTH	n	67	168	117	24	6
	Ortalama	101,2	83,55	290,4	603,2	
	Median	45,1	0,14	195,1	478	
	Std . Sapma	324,6	318,4	437,8	559,5	



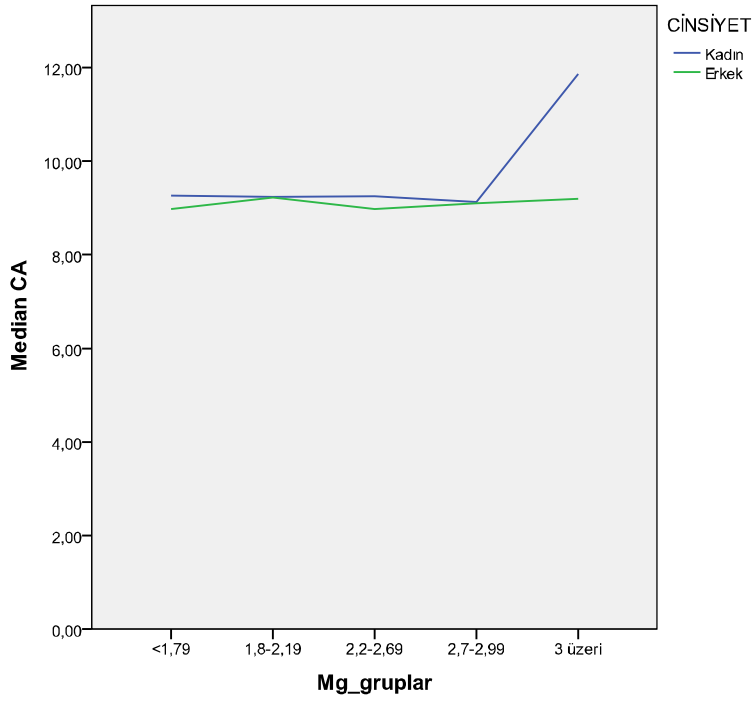
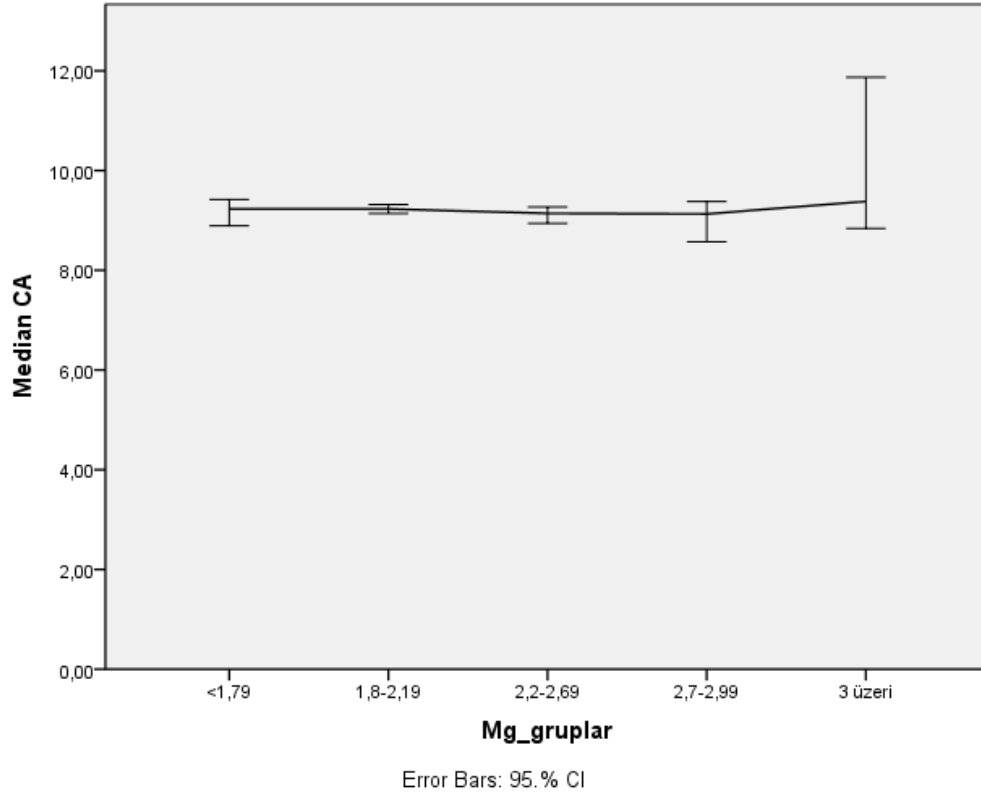
Grafik 25. Magnezyum düzeylerine göre tüm popülasyonda medyan hesaplanan vitamin D (%95 CI) oranları



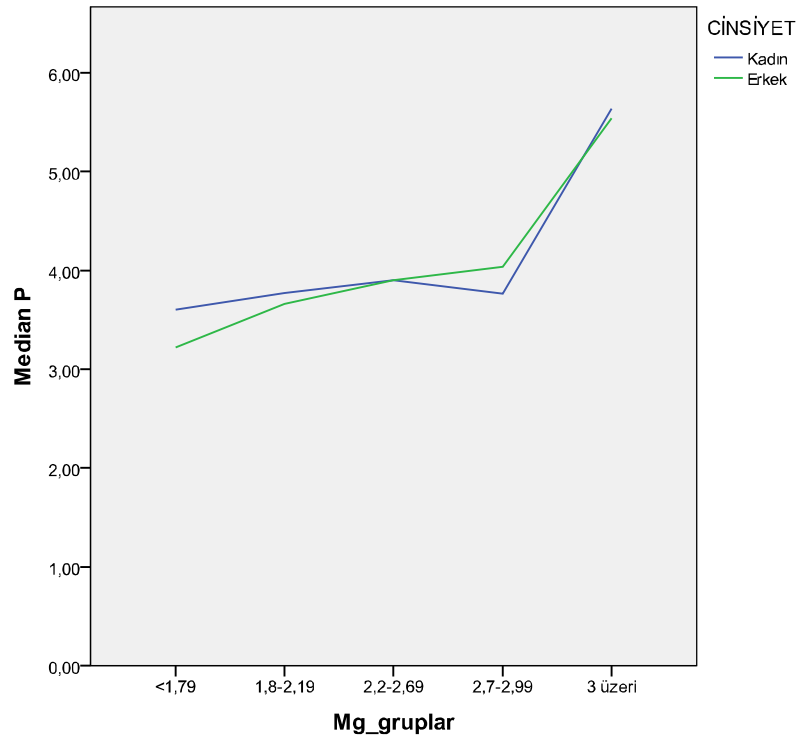
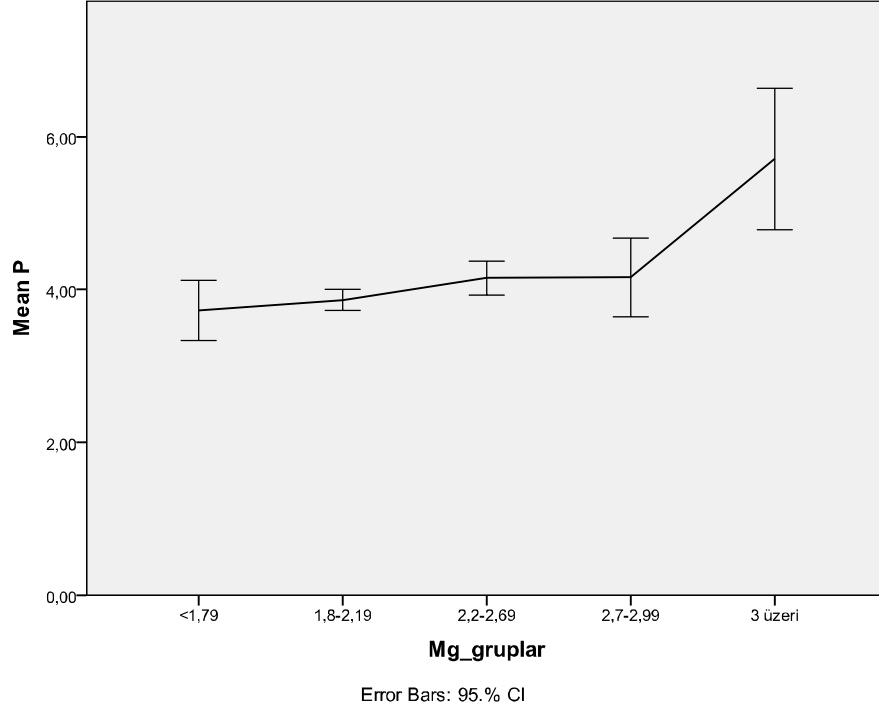
Grafik 26. Magnezyum düzeylerine göre tüm popülasyonda cinsiyetlere göre medyan hesaplanan vitamin D (%95 CI) oranları



Grafik 27. Magnezyum düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan PTH (%95 CI) oranları

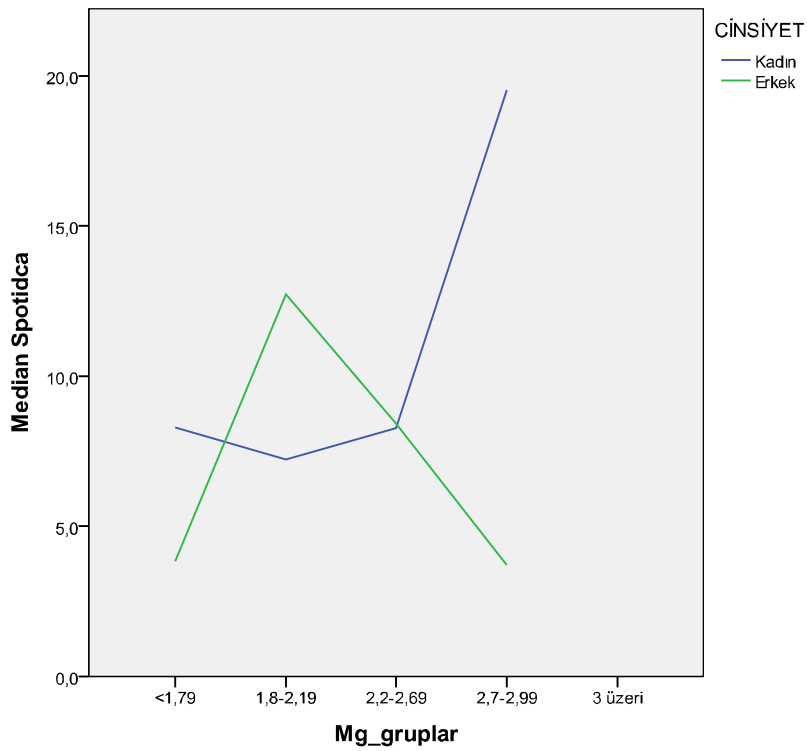
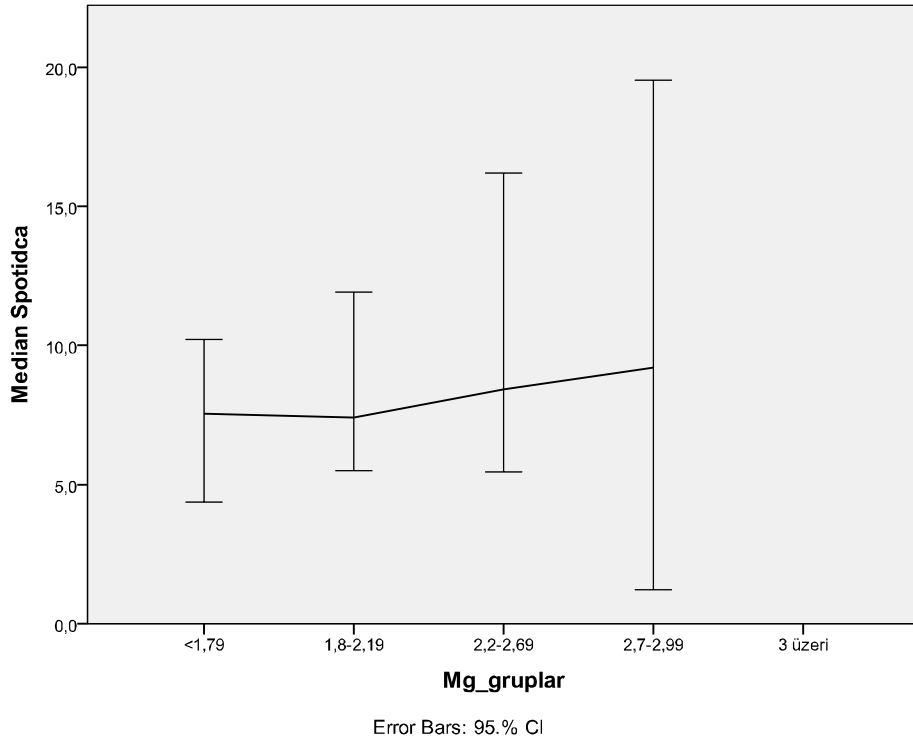


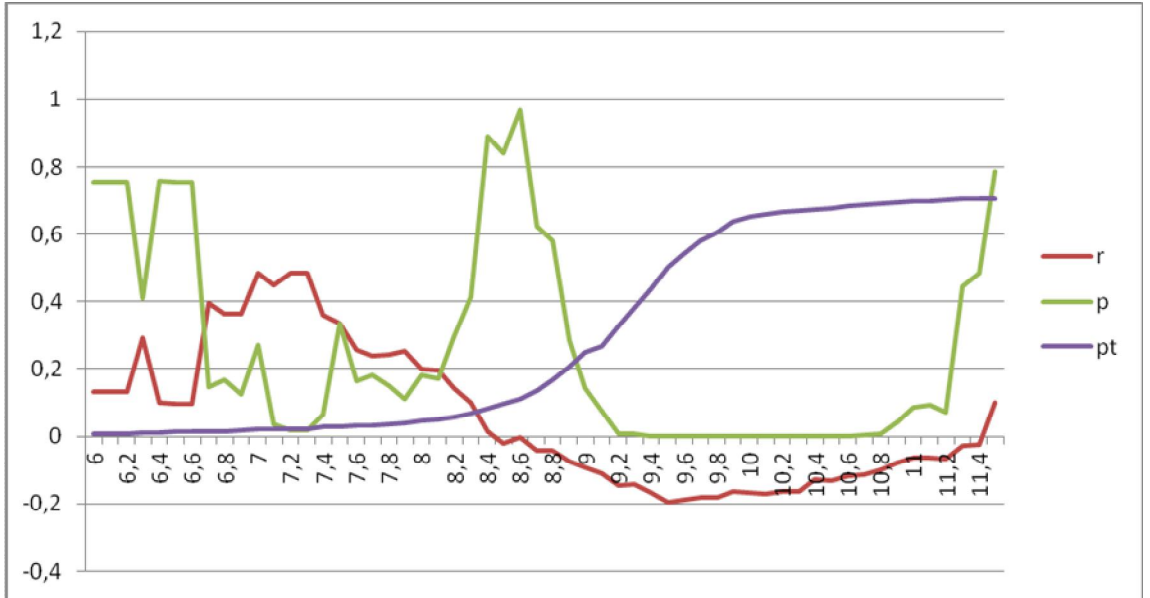
Grafik 28. Magnezyum düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan kalsiyum (%95 CI) oranları



Grafik 29. Magnezyum düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan fosfor (%95 CI) oranları

Grafik 30. Magnezyum düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan spot idrar kalsiyumu (%95 CI) oranları





Grafik 31. Kalsiyum 6 değerinden başlayarak seçilen her bir kesim noktasının altında kalan hasta grubunda, kalsiyum ile PTH arasındaki pearson korelasyon katsayısı (r), p değeri (p) ve, oransal hasta sayısı (pt).

Tablo 10. PTH değeri 120'nin altında olan 516 bireyin 314'ünde (%60,8) hesaplanan PTH ölçülen PTH'dan yüksekken 214 bireyde (**formüle göre %41,4 hiperparatiroidi**) hesaplanan PTH ölçülenden düşük bulundu.

Ölçülen PTH ile Hesaplanan PTH karşılaştırması		N	Mean	Std. Deviation	P değeri
YAŞ	Gerçek PTH tahminden düşük	314	42,43	14,714	,754
	Gerçek PTH tahminden yüksek	202	42,00	16,368	
VİTAMİN	Gerçek PTH tahminden düşük	314	18,0281	13,30656	,000
	Gerçek PTH tahminden yüksek	202	31,4444	38,05204	
PTH	Gerçek PTH tahminden düşük	314	44,719	15,9748	,000
	Gerçek PTH tahminden yüksek	202	80,195	18,9691	
CA	Gerçek PTH tahminden düşük	314	9,1537	,88955	,076
	Gerçek PTH tahminden yüksek	202	9,2954	,87464	
P	Gerçek PTH tahminden düşük	314	3,7195	,94459	,102
	Gerçek PTH tahminden yüksek	202	3,5864	,82766	
MG	Gerçek PTH tahminden düşük	154	2,0176	,33307	,567
	Gerçek PTH tahminden yüksek	89	2,0426	,31754	
Spotidca	Gerçek PTH tahminden düşük	147	12,896	14,6574	,319
	Gerçek PTH tahminden yüksek	87	11,184	8,2533	
Spotidkre	Gerçek PTH tahminden düşük	69	116,2494	72,21994	,464
	Gerçek PTH tahminden yüksek	52	126,1087	74,23735	
Spot idrarda fraksiyonel Ca eksresyonu	Gerçek PTH tahminden düşük	69	,169109	,3343584	,971
	Gerçek PTH tahminden yüksek	52	,166632	,4128776	,972
Serum kalsiyum ve Fosfor çarpımı	Gerçek PTH tahminden düşük	314	33,960773	9,1156770	,507
	Gerçek PTH tahminden yüksek	202	33,419107	8,9119551	,505

Tablo 11. PTH'sı 120'nin altında olanlarda ölçülen PTH ile hesaplanan PTH arasındaki fark ve bu farkın yüzdesinin korelasyonları

		pth_FARK	pth_FARK_YU ZDE	YAŞ	VİTAMİN	PTH	CA	P	MG	Spotidca	Spotidkre	Spot idrarda fraksiyonel Ca eksresyonu	Serum kalsiyum ve Fosfor çarpımı
pth_FARK	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	1 515											
pth_FARK_YUZDE	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,554 ,000 515	1 515										
YAŞ	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,019 ,663 515	,088 ,045 515	1 516									
VİTAMİN	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,449 ,000 515	,196 ,000 515	,053 ,225 516	1 516								
PTH	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,832 ,000 515	,506 ,000 515	,145 ,001 516	-,064 ,150 516	1 516							
CA	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,223 ,000 515	,113 ,010 515	,042 ,340 516	,051 ,248 516	,013 ,775 516	1 516						
P	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,133 ,002 515	-,086 ,052 515	-,050 ,260 516	,008 ,860 516	-,156 ,000 516	-,031 ,477 516	1 516					
MG	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,069 ,285 242	,024 ,706 242	,020 ,759 243	-,054 ,406 243	,074 ,251 243	,155 ,015 243	,020 ,753 243	1 243				
Spotidca	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,058 ,378 234	-,073 ,265 234	-,025 ,708 234	,021 ,750 234	-,107 ,103 234	,156 ,017 234	-,125 ,055 234	,170 ,148 74	1 234			
Spotidkre	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,025 ,785 121	-,016 ,858 121	-,201 ,027 121	,017 ,856 121	-,034 ,708 121	,122 ,184 121	,189 ,038 121	,296 ,079 36	,408 ,000 121	1 121		
Spot idrarda fraksiyonel Ca eksresyonu	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,068 ,456 121	,038 ,683 121	,041 ,658 121	-,059 ,520 121	,120 ,191 121	-,090 ,327 121	-,112 ,220 121	-,211 ,216 36	,063 ,493 121	-,323 ,000 121	1 121	
Serum kalsiyum ve Fosfor çarpımı	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,021 ,631 515	-,031 ,481 515	-,022 ,625 516	,024 ,593 516	-,123 ,005 516	,380 ,000 516	,904 ,000 516	,062 ,340 243	-,069 ,297 234	,241 ,008 121	-,132 ,148 121	1 516

Gruplar arası sıklıkların karşılaştırılması

Ki kare testinde anlamlı çıkan karşılaştırmalar ve oranlar şöyledir; Vitamin D ≥ 10 ng/ml ve < 10 ng/ml grupları karşılaştırıldığında kadın erkek arasında anlamlı fark vardı ($p < 0,01$) ve 464 kadının 172 sinde (%37), 254 erkeğin 53 ünde (%20) 25OH vitamin D düzeyi 10 ng/ml nin altında bulundu. Sınır değer 20ng/ml alındığında da hipovitaminoz D kadınlarda daha fazla idi (464 kadından 309 unda (%66), 254 erkekten 132 sinde (%51) 25 OH vitamin D düzeyi < 20 ; $p < 0,01$).

Cinsiyetler arasında hiperparatiroidi sıklığının karşılaştırılmasında, PTH sınırı 65 pg/ml kabul edildiğinde 434 kadının 280'inde (%60,3), 254 erkeğin ise 135'inde (%53) hiperparatiroidi mevcuttu ($p = 0,001$). Çok yüksek hiperparatiroidi ($PTH > 300$) sıklığı ise cinsiyetler arası farklılık göstermemekteydi (kadınlarda %11, erkeklerde %14 $p = 0,361$).

PTH düzeyi 30'un altında olanların cinsiyetler arası dağılımına bakıldığında, PTH düşüklüğünün erkeklerde daha sık olduğu görülmektedir (464 kadının 30 unda -%6, 254 erkeğin 30 unda -%11 $p = 0,013$)

D vitamini eksikliğinde hipokalsemi ($Ca < 8,5$ mg/dl) sıklığı incelendiğinde, vitamin D düzeyi 10'un altında olan 225 kişiden 41'inde (%18,2) hipokalsemi mevcutken, D vitamin 10 ve üzeri olan 493 kişiden 56 sında (%11,3) hipokalsemi saptandı ve karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı ($p < 0,013$). Vitamin D düzeyi 10-20 arasında olan 216 kişiden 24 kişide hipokalsemi izlenmekteydi (%11,1). Ağır D vitamini eksikliğinde hipokalsemi görülme riski daha yüksekti ($p = 0,043$). Vitamin D düzeyi 10'un altında olanların %6,2'sinde; 10-20'nin arasında olanların ise %6'sında hiperkalsemi ($Ca > 10,5$) mevcuttu ($p = 1$). Hafif ve orta vitamin D eksikliği olanlar arasında hipofosfatemi ve hiperfosfatemi sıklığı farklı değildi.

Hipokalsemi olgularında hiperfosfatemi ($p > 4,5$) sıklığı incelendiğinde, $Ca \geq 8,5$ mg/dl olan grupta 621 kişiden 100 ünde (%16), $Ca < 8,5$ olan grupta 97 kişiden 26 sında (%26,8) hiperfosfatemi mevcuttu ($p = 0,01$) Hipokalsemisi olanlarda hipofosfatemi sıklığı yüksek değildi . $Ca < 8,5$ mg/dl olan 97 kişiden 22 sinde (%22) ve $Ca \geq 8,5$ olan 621 kişiden 112 sinde (%18) $P < 3$ mg/dl olarak tespit edildi ve anlamlı fark saptanmadı

($p:0,2$). $Ca \geq 8,5$ mg/dl olan grupta 621 kişiden 212 sinde (%34), $Ca < 8,5$ olan grupta 97 kişiden 48 inde (%49) P normalin (2,5-4,5 mg/dl) dışında idi ($p < 0,01$).

$Ca \geq 8,5$ mg/dl olan grupta 621 kişiden 73 ünde (%11), $Ca < 8,5$ olan grupta 97 kişiden 23 ünde (%23) PTH>300 idi ($p < 0,01$). $Ca \geq 8,5$ mg/dl olan grupta 621 kişiden 294 ünde (%47), $Ca < 8,5$ olan grupta 97 kişiden 25 inde (%25) PTH<65 pg/ml tespit edildi ($p < 0,01$).

$Ca \leq 10,5$ mg/dl olan grupta 678 kişiden 113 ünde (%16), $Ca > 10,5$ olan grupta 40 kişiden 21 inde (%52) $P < 3$ mg/dl idi ($p < 0,01$).

Ca normal olmayan grupta ($< 8,5$ mg/dl ve $> 10,5$ mg/dl) 137 kişiden 55 inde (%40) ve normal aralıktaki 581 kişiden 170 inde (%29) 25 OH vitamin D<10 ng/ml idi ($p=0,013$).

Ca normal olmayan grupta ($< 8,5$ mg/dl ve $> 10,5$ mg/dl) 137 kişiden 43 ünde (%31), normal aralıktaki 581 kişiden 91 inde (%15) $P < 3$ mg/dl idi ($p < 0,01$). Ca normal olmayan grupta 137 kişiden 32 sinde (%23), normal aralıktaki 581 kişiden 94 ünde (%16) $P > 4,5$ mg/dl idi ($p=0,047$). Ca un normal olmadığı grupta 137 kişiden 62 sinde (%45), normal aralıktaki 581 kişiden 396 sında (%68) P normal aralıkta idi ($p < 0,01$).

Ca normal olmayan grupta 137 kişiden 41 inde (%29), normal aralıktaki 581 kişiden 55 inde (%9,4) PTH>300 idi ($p < 0,01$). Ca normal olmayan grupta 137 kişiden 33 ünde (%24), normal aralıktaki 581 kişiden 286 sında (%49) PTH<65 idi ($p < 0,01$).

Ca un normal olmadığı grupta 93 kişiden 23 ünde (%24), normal aralıktaki 289 kişiden 44 ünde (%15) $Mg < 1,8$ idi ($p < 0,01$).

25OH vitamin D düzeyi ≥ 10 ng/ml olan grupta 493 kişiden 237 sinde (%48), 25OH vitamin D düzeyi<10 ng/ml olan grupta 225 kişiden 82 sinde (%36) PTH<65 idi ($p < 0,01$). 25OH vitamin D düzeyi ≥ 10 ng/ml olan grupta 493 kişiden 51 inde (%10), 25OH vitamin D düzeyi<10 ng/ml olan grupta 225 kişiden 9 unda (%4) PTH<30 pg/ml idi ($p < 0,01$).

25OH vitamin D düzeyi ≥ 20 ng/ml olan grupta 277 kişiden 138 inde (%49), 25OH vitamin D düzeyi<20 ng/ml olan grupta 441 kişiden 181 inde (%41) PTH<65 idi

($p=0,021$). 25OH vitamin D düzeyi ≥ 20 ng/ml olan grupta 277 kişiden 32 sinde (%11), 25OH vitamin D düzeyi < 20 ng/ml olan grupta 441 kişiden 28 inde (%6,3) PTH < 30 idi ($p=0,014$).

25OH vitamin D düzeyi ≥ 20 ng/ml olan grupta 157 kişiden 35 inde (%22), 25OH vitamin D düzeyi < 20 ng/ml olan grupta 225 kişiden 32 sinde (%14) Mg $< 1,8$ mg/dl idi ($p=0,041$). 25OH vitamin D düzeyi ≥ 20 ng/ml olan grupta 157 kişiden 118 inde (%75), 25OH vitamin D düzeyi < 20 ng/ml olan grupta 225 kişiden 191 inde (%84) Mg normal aralıkta idi ($p=0,017$).

Fosforun 3 mg/dl ve üzerinde olduğu grupta 584 kişiden 269 unda (%46), fosforun 3 mg/dl altında olduğu grupta 134 kişiden 50 sinde (%37) PTH < 65 pg/ml idi ($p=0,066$).

Fosforun 3 mg/dl ve üzerinde olduğu grupta 322 kişiden 49 unda (%15), fosforun 3 mg/dl altında olduğu grupta 60 kişiden 18 inde (%30) Mg $< 1,8$ mg/dl idi ($p<0,01$). Fosforun 3 mg/dl ve üzerinde olduğu grupta 322 kişiden 267 sinde (%82), fosforun 3 mg/dl altında olduğu grupta 60 kişiden 42 sinde (%70) Mg normal aralıkta idi ($p=0,019$).

Fosforun $\leq 4,5$ mg/dl olan grupta 592 kişiden 42 sinde (%7), fosforun $> 4,5$ mg/dl olan grupta 126 kişiden 54 ünde (%42) PTH > 300 pg/ml idi ($p<0,01$). Fosforun $\leq 4,5$ mg/dl olan grupta 592 kişiden 274 ünde (%46), fosforun $> 4,5$ mg/dl olan grupta 126 kişiden 45 inde (%35) PTH < 65 pg/ml idi ($p=0,030$).

Fosforun normal aralıkta olmadığı grupta (2,5-4,5 mg/dl) 260 kişiden 75 inde (%28), fosforun normal aralıkta olduğu grupta 458 kişiden 21 inde (%4,5) PTH > 300 pg/ml idi ($p<0,01$). Fosforun normal aralıkta olmadığı grupta 260 kişiden 95 inde (%36), fosforun normal aralıkta olduğu grupta 458 kişiden 224 ünde (%48) PTH < 65 idi ($p<0,01$). Fosforun normal aralıkta olmadığı grupta 260 kişiden 29 unda (%11), fosforun normal aralıkta olduğu grupta 458 kişiden 31 inde (%6,7) PTH < 30 pg/ml idi ($p=0,041$).

PTH ≥ 65 pg/ml olan grupta 224 kişiden 32 sinde (%14), PTH < 65 olan grupta 158 kişiden 35 inde (%22) Mg $< 1,8$ idi ($p=0,046$). PTH ≥ 65 pg/ml olan grupta 224 kişiden 81 inde (%36), PTH < 65 olan grupta 158 kişiden 89 unda (%56) Mg < 2 idi

($p<0,01$).

PTH $\geq$ 30 pg/ml olan grupta 348 kişiden 149unda (%42), PTH<30 pg/ml olan grupta 34 kişiden 21 inde (%61) Mg<2 mg/dl idi. ($p=0,034$). PTH $\geq$ 30 pg/ml olan grupta 348 kişiden 289 unda (%83), PTH<30 pg/ml olan grupta 34 kişiden 20 sinde (%58) Mg normal aralıkta idi ($p<0,01$).

Ca için oluşturulan normal ve normal değil, <8,5 mg/dl ve $\geq$ 8,5 mg/dl, $\leq$ 10,5 mg/dl ve >10,5 mg/dl olan 3 grup için de yaş anlamlı bulundu. Yaş arttıkça Ca un normal sınırlar dışına çıktığı gözlemlendi. Her üç grup için de PTH anlamlı farklı çıktı. Ca<8,5 iken PTH, Ca $\geq$ 8,5 grubundan daha yüksek saptanmakla birlikte diğer Ca gruplarında PTH nın Ca arttıkça anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Fosforun Ca>10,5 mg/dl grubunda anlamlı olarak Ca $\leq$ 10,5 mg/dl grubundan daha düşük olduğu beklenen bir sonuç olarak elde edildi. Spot idrar kreatinini 10,5 li gruplarda Ca ile ters yönde anlamlı çıktı ve normal-normal dışı gupların karşılaştırmasında normal dışı durumda anlamlı olarak daha düşük bulundu. Spot idrarda fraksiyone Ca ekskresyonu Ca normal sınırın dışına çıktığında anlamlı olarak artmaktadır. CaxP, Ca normal ve normal değil, <8,5 mg/dl ve $\geq$ 8,5 mg/dl grupları için anlamlı farklı çıkarken Ca>10,5 olduğunda bu anlamlılığın ortadan kalktığı görüldü.

Pearson korelasyon analizinde P ile Ca ($r= -0,120$), spot idrar Ca ile kan Ca ($r=0,251$), CaxP ile spot idrar kreatinini ($r=0,172$), spot idrar Ca ile kan P ($r= -0,152$), spot idrar kreatinini ile spot idrar Ca ($r=0,308$), Mg ile Ca ($r=0,138$), CaxP ile P ($r=0,923$), CaxP ile Mg ($r=0,239$), CaxP ile Ca ($r=0,248$) arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Fraksiyone Ca ekskresyonu ile spot idrar kreatinini arasında ($r= -0,340$) zayıf ters ve fraksiyone Ca ekskresyonu ile spot idrar Ca arasında ($r=0,164$) zayıf korelasyon saptandı. Spot idrar kreatinini ile yaş ($r= -0,234$) arasında zayıf ters korelasyon gözlemlendi.

Gruplar kadın-erkek olarak analiz edildiğinde 25OH vitamin D ve Mg düzeylerinin kadınlarda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Diğer parametreler ile anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Parametreler fosforun normal-normal değil (2,5-4,5mg/dl), P>4,5 ve $\leq$ 4,5 mg/dl

ile $P < 3$ ve ≥ 3 mg/dl olan grupları ile karşılaştırıldığında PTH, normal olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. $P > 4,5$ ve $\leq 4,5$ grupları söz konusu olduğunda Ca, P ile ters olarak anlamlı ilişki içinde tespit edildi. PTH ve Mg anlamlı olarak P arttıkça artmakta idi. $P < 3$ ve ≥ 3 mg/dl karşılaştırıldığında yine Mg un anlamlı olarak P ile aynı yönde spot idrar Ca nun ise ters yönde hareketi gözlemlendi. 4,5 ve 3 gruplarında CaxP anlamlı olarak P ile doğru ilişki göstermekteydi. Spot idrar kreatinini ile P arasında ($r=0,158$) zayıf bir korelasyon vardı.

Mg un normal-normal değil (1,8-3 mg/dl), $< 1,8$ - $\geq 1,8$ mg/dl, < 2 - ≥ 2 mg/dl ve > 3 - ≤ 3 mg/dl olarak tanımlı 4 grubu parametreler ile karşılaştırıldığında 1,8 lik grupta CaxP un Mg ile aynı yönde ilişkide olduğu belirlendi. Sınırın 2 mg/dl alındığı gruplarda $Mg < 2$ olan grupta Ca, PTH, CaxP, Mg ile aynı yönde ilişki sergiledi. Sınırın 3 mg/dl alındığı gruplar içinse PTH, P ve CaxP anlamlı idi ve ilişkileri Mg ile aynı yönde idi. Mg ile P arasında ($r=0,212$) zayıf ama anlamlı korelasyon saptandı.

25OH vitamin D < 10 ve ≥ 10 ng/ml ile < 20 ve ≥ 20 ng/ml grupları olarak incelendi. 10 lu grupta, spot idrar Ca ve spot idrar kreatinini anlamlı olarak farklı idi ve < 10 ng/ml grubunda daha düşüklerdi. Korelasyon analizinde vitamin D ile herhangi bir anlamlı korelasyon gözlenmedi.

Parathormon < 30 - ≥ 30 pg/ml, < 65 - ≥ 65 pg/ml, > 300 - ≤ 300 pg/ml olarak 3 grupta incelendi. Sınır olarak 30 pg/ml alınan gruplarda yaşın PTH ile anlamlı olarak doğru ve vitamin D nin ise PTH ile ters ilişki sergilediği görüldü. 65 pg/ml sınır alınan gruplarda ise yaş, Mg, spot idrar Ca ekskresyonu PTH ile aynı ilişkiyi sergilerken vitamin D ile anlamlı ilişki yoktu. Sınır 300 pg/ml olan gruplarda yaş, Mg, P, CaxP ile PTH arasında aynı yönde anlamlı ilişki varken, spot idrar kreatinini ile PTH arasında ters yönde anlamlı ilişki saptandı. Yaş ve PTH ($r=0,1$), P ve PTH ($r=0,189$), Mg ve PTH ($r=0,235$), spot idrar kreatinini ve PTH ($r=-0,162$), CaxP ve PTH ($r=0,176$), arasında anlamlı fakat zayıf bir korelasyon saptandı.

$PTH = 120 - (6 \times Ca) - (0,52 \times 25 (OH) \text{ vit } D_3) + (0,26 \times \text{hasta yaşı})$ formülü uygulanarak elde edilen PTH; hesaplanan (HP) ve ölçülen ise gerçek PTH (ÖP) olarak tanımlandı. Gerçek PTH hesaplanandan yüksek ve gerçek PTH tahminden düşük grupları karşılaştırıldığında yaş, vitamin D ve Mg un anlamlı olarak gerçek PTH ile aynı yönde ilişkili olduğu gözlemlendi (Tablo 3.). Korelasyon analizinde (Tablo 4.) HP ve yaş ($r=0,210$), HP ve vitamin D ($r=-0,888$), HP ve Ca ($r=-0,414$), HP ve spot idrar ca ($r=-0,150$), HP ile CaxP ($r=-0,132$) arasında anlamlı korelasyon saptandı. Ayrıca ÖHF

(Ölçülen hesaplanan PTH farkı) ile yaş ($r=0,094$), ÖHF ile P ($r=0,188$), ÖHF ile Mg ($r=0,236$), ÖHF ile spot idrar kreatinini ($r= -0,157$) ve ÖHF ile CaxP ($r=0,183$) arasında korelasyon vardı.

PTH<120 olan hasta sayısı 516 idi (Tablo 10). Bu vakalardan 214 ünde (%41,4) formül ile hiperparatiroidi öngörüldü. Gerçek PTH hesaplanandan düşük ve yüksek gruplarının diğer parametreler ile yapılan student T testinde vitamin D nin gerçek PTH hesaplanandan yüksek grubunda düşük gruba göre anlamlı daha yüksek olduğu tespit edildi ($p< 0,01$).

PTH<120 olanlardaki ölçülen PTH dan hesaplanan PTH farkı ve fark yüzdesinin (fark/gerçek PTH oranı) diğer parametrelerle yapılan Pearson korelasyon analizinde (Tablo 11.) fark yüzdesi ile yaş ($r:0,088$), vitamin D ($r: 0,196$), PTH ($r: 0,50$), Ca ($r: 0,113$) arasında pozitif korelasyon vardı. Yine ölçülen PTH dan hesaplanan PTH farkı ile vitamin D ($r: 0,449$), PTH ($r: 0,832$), Ca ($r: 0,223$) arasında pozitif P ile ise negatif korelasyon saptandı ($r: -0,133$).

Bu grup içinden patoloji kayıtlarında 2 vakada (%0,3, n: 516) 1 hiperplazi ve 1 adenom çıkarıldığı saptandı.

718 vaka incelendiğinde ise 6 hiperplazi ve 7 adenom olmak üzere 13 vakada (%2,1) hiperparatiroidi tanı ve tedavisi yapılmıştı. Formül ile 718 vakadan 404 ünde (%56) ölçülen PTH hesaplanan PTH dan fazla idi yani hiperparatiroidi öngörülmüştü.

Kalsiyum 6 değerinden başlayarak seçilen her bir kesim noktasının altında kalan hasta grubunda, kalsiyum ile PTH arasındaki pearson korelasyon katsayısı (r), p değeri (p) ve, oransal hasta sayısı (pt) ile yapılan grafikte (Grafik 31.) korelasyonun 9,2 ile 10,7 arasında anlamlı olduğu gözlemlendi. Bu aralıkta korelasyon katsayısı negatif olup, kalsiyumun artması PTH'yı baskılamaktadır. En yüksek negatif korelasyon da 9,5 kalsiyum değerinde ulaşmakta, sonrasında korelasyon katsayısı düşmektedir. Kalsiyum 10,7 üzerine çıktığında anlamlı korelasyon kalmamaktadır .Kalsiyum değeri 8,3'ün altına düştüğünde korelasyon pozitif dönmekte, Kalsiyum 7,1 ve 7,3 arasında en yüksek ve anlamlı pozitif korelasyon görülmektedir.

5.TARTIŞMA

İntrasellüler Ca, P ve Mg konsantrasyonları birbirinden farklıdır. Ekstrasellüler sıvıdaki konsantrasyonları ise birbirine bağlantılıdır. Hücreler ve kendi aralarındaki ilişki kemik mineralizasyonu, nöromuskuler fonksiyon, normal iyon dengesi için önemlidir. Dokularda presipitasyonu önlemek için Ca ve P dengesi dar bir aralıkta tutulmaktadır. PTH, 1-25(OH)₂ D₃ ve FGF23 mineral iyon düzeylerini regüle eder. Mineral iyon düzeyleri de bu hormonları düzenler. Hormonlar birbirini de düzenler. Çalışmamızda FGF23 hariç tüm bu parametrelerin ve idrar Ca –kreatininin birbiri ile ilişkisini inceledik.

Retrospektif planlanmış çalışmamızda, parametreleri aynı gün alınmış 718 hastanın kayıtlardaki tetkiklerini inceledik. Hastaların 464 ü (%64,6) kadın, 254ü (%35,4) ise erkek olarak tespit edilmiştir. Hastaların %13,5 (97) inde hipokalsemi (Ca<8,5 mg/dl) ve %5,6 (40) sında ise (>10,5 mg/dl) hiperkalsemi bulunmuştur. Yaş arttıkça Ca un normal sınırlar dışına çıktığı gözlemlenmiştir. Hipokalsemik hastaların da hiperkalsemik hastaların da yaşları anlamlı olarak normallerden fazla olarak izlenmiştir.

Ca fazla alımında intestinal absorbsiyondan pasif difüzyon sorumlu iken az alımında 1,25(OH)₂D₃ aracılığı ile olan aktif transport sorumludur. PTH renal Ca reabsorbsiyonunun ana düzenleyicisidir. GFR yi düşürerek filtre edilen Ca miktarını azaltır, distal tubulde Ca reabsorbsiyonunu artırır. Vitamin D eksikliğinde PTH dan bağımsız olarak Ca reabsorbsiyonu düşer. Fosfat alımı ise PTH stimülasyonu ve distal Ca reabsorbsiyonunu artırarak Ca atılımını azaltır¹¹⁷.

PTH, Ca <8,5 olduğunda ters orantılı olarak artarken Ca bu değerin üzerine çıktığında aynı yönde anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir. Birinci yanıt Ca düşüklüğüne PTH artışı, ikinci yanıt ise PTH artışına Ca artışı olarak yorumlanmıştır.

Kalsiyum 6 değerinden başlayarak seçilen her bir kesim noktasının altında kalan hasta grubunda, kalsiyum ile PTH arasındaki pearson korelasyon katsayısı (r), p değeri (p) ve, oransal hasta sayısı (pt) ile yapılan (Grafik 31.) değerlendirmede korelasyonun 9,2 ile 10,7 arasında anlamlı olduğu gözlemlenmiştir. Bu aralıkta korelasyon katsayısı negatif olup, kalsiyumun artması PTH'yı baskılamıştır. En yüksek negatif korelasyon da 9,5 kalsiyum değerinde ulaşmakta, sonrasında korelasyon katsayısı düşmektedir. Kalsiyum 10,7 üzerine çıktığında anlamlı korelasyon kalmamıştır. Kalsiyum değeri 8,3'ün altına düştüğünde korelasyon pozitif dönmüş, kalsiyum 7,1 ve 7,3 arasında en yüksek ve anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür.

Ağır hipovitaminoz D li (<10 ng/ml) 225 hastanın 41 inde (%18,2) hipokalsemi saptanmış, hipokalsemik hastalarda hipovitaminoz D oranı ise %42 olarak bulunmuştur. Hipovitaminoz D tespit edilmiş hastalarda hipokalsemi riski, hipokalsemik hastalarda hipovitaminoz D riskinden düşük bulunmuştur.

CaxP, Ca normal ve normal değil, $<8,5$ mg/dl ve $\geq 8,5$ mg/dl grupları için anlamlı farklı çıkarken $Ca > 10,5$ olduğunda bu anlamlılığın ortadan kalktığı görülmüştür. Bu bulgu Ca 10,5 üzerine çıktığında P un en fazla düştüğünü çağrıştırmaktadır.

$Ca \geq 8,5$ mg/dl olan grupta 621 kişiden 184 ünde (%29,6), $Ca < 8,5$ olan grupta 97 kişiden 41 inde (%42) 25OH vitamin D <10 ng/ml idi ($p=0,013$). D vitamin <10 ng/ml olan hastaların %18,2 sinde, ve ≥ 10 ng/ml olanların ise %11,3 ünde hipokalsemi tespit edilmiştir ($p: 0,013$). Böyle olmakla birlikte çalışmamızdan vitamin D eksikliği ağır bile olsa %81,8 oranında hipokalsemi bulunmayabilir sonucuna ulaşılmıştır. Vitamin D düzeylerine göre tüm popülasyonda hipokalsemi ve hiperparatiroidi araştırmasında (Grafik 23.) vitamin D <5 ng/ml iken hipokalsemi oranının %30 ve hiperparatiroidi oranının %71 ile en yüksek olduğu gözlenmiştir.

Ca normal olmayan grupta ($<8,5$ mg/dl ve $>10,5$ mg/dl) 137 kişiden 55 inde (%40) ($>10,5$ olan 14 vaka) ve normal aralıktaki 581 kişiden 170 inde (%29) 25 OH vitamin D <10 ng/ml idi ($p=0,013$). Bu sonuçlar en azından %1 oranında ağır vitamin D yetersizliği ve hiperkalsemi beraberliğine işaret etmektedir.

$Ca \geq 8,5$ mg/dl olan grupta 621 kişiden 73 ünde (%11), $Ca < 8,5$ mg/dl olan grupta 97 kişiden 23 ünde (%23,7) PTH >300 pg/ml idi ($p < 0,01$). Bu da minimum %3,2 oranında sekonder hiperparatiroidi anlamına gelmektedir.

Fosfattan normal diyet alımında $1,25$ (OH) $_2$ D $_3$ jejunal PO $_4$ absorbsiyonunu artırmaz. Bununla birlikte vitamin D eksikliği olan veya $1,25$ (OH) $_2$ D $_3$ üretimi yetersiz kronik böbrek yetmezlikli hastada $1,25$ (OH) $_2$ D $_3$ alımı net absorbsiyonda artış yapar. Hiperkalsemi renal PO $_4$ reabsorbsiyonunu azaltırken, hipokalsemi artırır. PTH PO $_4$ reabsorbsiyonu ve ekskresyonunun temel düzenleyecisidir. Fosfatürik etkilidir. $1,25$ (OH) $_2$ D $_3$ renal fosfat reabsorbsiyonunu azaltır. FGF23 de fosfatüriktir¹¹⁸.

Hipofosfotemik (<3 mg/dl) 134 hasta (%18,7), hiperfosfotemik ($>4,5$ mg/dl) 126 hasta (%17,5) tespit edilmiştir. Ca, P ile ters olarak anlamlı ilişki içinde bulunmuştur.

Hipofosfotemik 134 hastanın 22 sinde (%16,4) hipokalsemi tespit edilirken hipokalsemik 97 hastanın 22 sinde (%22) hipofosfotemi saptanmıştır. Hipokalsemik hastalarda hipofosfotemi çıkma riski hipofosfotemik hastalarda hipokalsemi bulunması riskinden daha çok olarak yorumlanmıştır.

Fosfor $\leq 4,5$ mg/dl olan grupta 592 kişiden 42 sinde (%7), fosfor $>4,5$ mg/dl olan grupta 126 kişiden 54 ünde (%42) PTH >300 pg/ml idi ($p<0,01$). Bu veri ile en azından %7,5 oranında kronik böbrek yetmezliğine sekonder hiperparatiroidi varlığı akla gelmektedir.

PTH, P normal olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. $P>4,5$ ve $\leq 4,5$ grupları söz konusu olduğunda Ca, P ile ters olarak anlamlı ilişki içinde tespit edilmiştir. Genel popülasyon analizinde PTH ve Mg un anlamlı olarak P arttıkça arttığı gözlenmiştir. PTH <120 grubunda ise PTH ve P arasında anlamlı ters ilişki tespit edilmiştir.

$P<3$ ve ≥ 3 mg/dl karşılaştırıldığında yine Mg un anlamlı olarak P ile aynı yönde, spot idrar Ca unun ise ters yönde hareketi gözlemlendi. Spot idrar kreatinini ile P arasında ($r=0,158$) anlamlı fakat zayıf bir korelasyon saptanmıştır.

Ağır hipovitamin D li (<10 ng/ml) hastalardan 47 sinde ise (%20) hipofosfotemi ($P<3$ mg/dl) bulunmuştur.

Vitamin D düzeylerine göre tüm popülasyonda medyan fosfor oranları incelemesinde (Grafik 16.) ise hipofosfotemi vitamin D <5 ng/ml olduğunda gözlenmiştir. Ayrıca kalsiyum düzeylerine göre tüm popülasyonda medyan fosfor oranları incelemesinde (Grafik 3.) kalsiyumun $<7-7,49$ mg/dl değerinden itibaren düştükçe P un arttığı ve kadında 10,5 mg/dl den ve erkekte ise 9,5 mg/dl den itibaren yükseldikçe de P un azaldığı tespit edilmiştir. Paratiroid hormon gruplarında veri dağılımı incelemesinde (Tablo 7.) P un PTH <20 pg/ml iken yüksek, 20-300 pg/ml de stabil ve 300pg/ml itibaren yine arttığı gözlenmiştir. Artıştaki etkenin böbrek fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir.

1,25(OH)2D3 Mg intestinal absorpsiyonunu stimule etmez ve serum 1,25(OH)2D3 ile net Mg absorpsiyonu arasında bir korelasyon yoktur¹¹⁹. Plazma Mg konsantrasyonunun düzenlendiği ana yer böbreklerdir. Mg henle kulpunun kalın çıkan

kolunda Ca ile birlikte parasellüler yol ile pasif olarak geri emilir. Hipermagnezemi ve hiperkalsemi Henlede Mg geri emilimini inhibe ederken hipomagnezemi ve hipokalsemi ise stimule eder.

Kalın çıkan kolda pek çok hormon etki ederek Mg transportunu değiştirir. $1,25 (OH)_2$ vitamin D₃, PTH, kalsitonin, glukagon, AVP, insulin, katekolaminler ve aldosteron Henle çıkan kalın kolunda reabsorbsiyonu artırır. Hepsi de kalın çıkan koldaki adenilat siklaz ile eşleşir ve intraluminal pozitif voltajı artırır ve parasellüler permeabilitede artış ile iş görürler^{120,101}. Metabolik asidoz, hipokalemi, fosfat depleasyonu ise Mg reabsorbsiyonunu inhibe eder ⁹⁵. Çalışmamız Mg un PTH ve P ile olan pozitif ilişkisini ispat etmektedir.

Mg 1 mg/dl nin altına düştüğünde PTH indüklü Ca salınımında bozulma olurken daha derin düşüşlerde ise PTH sekresyonu bozulur¹²¹. Magnezyumda akut düşüş PTH salınımını uyarırken kronik Mg eksikliği PTH salınımını suprese etmektedir. Ayrıca Mg eksikliği PTH ya böbrek ve kemik düzeyinde hedef organ direncine neden olmaktadır^{2,3,4}. Çalışmamızda Mg, sınır 1,8 mg/dl alındığında PTH ya anlamlı bir etki yapmazken 2 mg/dl den itibaren PTH ile pozitif anlamlı ilişkili çıkmıştır.

382 hastada bakılmış Mg un analizinde 67 (%17,5) hastada hipomagnezemi (<1,8 mg/dl), 6 (%1,5) hastada hipermagnezemi (>3 mg/dl) saptanmıştır. Sınır 2mg/dl alınan Mg grupları içinde Ca, PTH ve CaxP, Mg ile aynı yönde ilişki sergilemiştir. Sınırın 3 mg/dl alındığı hipermagnezemik olan ve olmayanların karşılaştırmasında PTH, P ve CaxP'nin anlamlı olarak Mg ile aynı yönde ilişki sergilemeleri kronik böbrek yetmezliğini akla getirmiştir. Bu durumda Mg<2 mg/dl ile oluşturulan gruplarda tespit edilmiş olan Mg ile Ca arasındaki ilişki ortadan kalkmıştır. Mg ile P arasında (r=0,212) zayıf ama anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Genel popülasyonun pearson korelasyon analizinde Mg un Ca (r:0,138), P (r:0,212), PTH (r:0,235) ve CaxP (r:0,239) gibi nerede ise tüm parametreler ile anlamlı ilişkisi varken PTH<120 ile oluşturulan grup analizinde Mg un sadece Ca ile (r:0,074) anlamlı fakat zayıf korelasyonu gözlenmiştir.

Kalsiyum düzeylerine göre tüm popülasyonda medyan magnezyum oranları incelemesinde (Grafik 4.) Ca 8 mg/dl altına indikçe Mg un düştüğü ve 10 mg/dl üstüne çıktıkça da arttığı ve Mg düzeylerinin kadınlarda daha düşük olduğu görülmüştür.

Paratiroid gruplarında veri dağılımı incelemesinde (Tablo 7.) ise PTH<20 pg/ml altında Mg un en düşük olduğu 20-120 pg/ml arasında stabilken 120 pg/ml üzerinde yeniden artmaya başladığı gözlenmiştir. Vitamin D gruplarının diğer parametreler ile karşılaştırmasında (Tablo 8.) vitamin D <4,99 ng/ml iken Mg en düşük iken daha sonra arttığı ve >30 ng/ml yi geçince yeniden aynı düzeylere kadar azaldığı saptanmıştır.

Ca düzeylerine göre tüm popülasyonda medyan spot idrar kreatinin düzeyi incelemesinde (Grafik 6.) idrar kreatinin atılımının en çok Ca>10,49 mg/dl düzeyinde olmak üzere 7-7,49 mg/dl ve 8-8,49 mg/dl düzeylerinde 3 kez azaldığı saptanmıştır. Spot idrar kreatininini, Ca için sınırın 8,5 olduğu grup hariç diğer Ca grupları (normal-normal değil ve >10,5- ≤10,5mg/dl) ile negatif yönde anlamlı çıkmıştır. Bu sonuçlar ışığında kalsiyumun normal aralığın dışına çıktığında renal fonksiyonları olumsuz etkilediği düşünülmektedir.

Spot idrar kreatininini ile yaş ($r = -0,234$) arasında zayıf ters korelasyon gözlemlendi. Bu sonuç böbrek fonksiyonlarının yaşlanma ile yavaşlaması olarak yorumlanmıştır. 25OH vitamin D için sınır 10 ng/ml alındığında spot idrar Ca ve spot idrar kreatininini anlamlı olarak <10 ng/ml grubunda daha düşük saptanmıştır.

Vitamin D gruplarının diğer parametreler ile karşılaştırmasında (Tablo 8.) vitamin D 20-29,9 ng/ml iken spot idrar Ca unun en fazla olduğu, 5-9,99 ng/ml de ise en düşük bulunduğu gözlemlenmiştir.

Kalsiyum düzeylerine göre tüm popülasyonda ve cinsiyetlerde medyan spot idrar fraksiyone Ca ekskresyonu oranları incelemesinde (Grafik 7.) ise fraksiyone Ca atılımının en düşük olduğu değer <7 mg/dl ve en yüksek değer ise >10,5 mg/dl olduğu bulunmuştur. Grafik 20 de vitamin D 10-20 ng/ml iken idrar Ca/kreatinin oranının en düşük olduğu ve kadında 20 ng/ml ve erkekte 30 ng/ml den sonra arttığı görülmektedir.

PTH düzeylerine göre tüm popülasyonda medyan fraksiyone Ca atılımı incelemesinde (Grafik 14.) atılımın PTH>200 pg/ml den itibaren arttığı ve 300-599 pg/ml de en yüksek olduğu ve 600 pg/ml den sonra ise düştüğü gözlemlenmiştir.

2011 yılında 118 asemptomatik hiperkalsemik Primer hiperparatiroidi hastası ile yapılmış bir çalışmada 25 OH vitamin D<10 ng/ml olduğunda spot idrar fraksiyone Ca ekskresyonunun %26 daha düşük ve PTH nın ise %27 daha yüksek olduğu saptanmıştır¹²². Bu veriler bizim sonuçlarımızla uyumlu bulunmuştur.

PTH böbrekte fosfor, kalsiyum, bikarbonat ve magnezyumun transtubuler transportunu düzenlemektedir. Ayrıca böbrekte glomerüler filtrasyon hızını podositler üzerine etkileyerek düşürür. Çalışmamızda elde ettiğimiz yaş ve PTH ($r=0,1$), P ve PTH ($r=0,189$), Mg ve PTH ($r=0,235$), spot idrar kreatinini ve PTH ($r=-0,162$), CaxP ve PTH ($r=0,176$) korelasyonu bu bilgiyi doğrular nitelikte böbrek fonksiyonlarında azalma ile birlikte PTH artışına işaret etmektedir.

Hastaların %55,6'sının ($n:399$) PTH sı referans değerinin üst sınırı olan 65 pg/ml ve üzeri, %27,9'unda ($n:201$) 120 pg/ml ve üzeri, %13,4'ünün ise ($n:96$) 300 pg/ml üstünde idi. Hastaların %8,4'ünde ise ($n:60$) $PTH < 30$ pg/ml idi. Minimum %27,9 ($PTH \geq 120$ pg/ml) hiperparatiroidi ve minimum %8,4 oranında hipoparatiroidi saptanmıştır.

$PTH < 65$ pg/ml olarak alındığında kadın erkek grupları arasında anlamlı fark vardı ($p < 0,01$) ve 464 kadından 184'ünde (%39), 254 erkeğin 135'inde (%53) $PTH < 65$ pg/ml'nin altında idi. 464 kadının 30'unda (%6), 254 erkeğin 30'unda (%11) $PTH < 30$ ve $p=0,013$ bulundu. Bu bulgular D vitamini eksikliğinin kadınlarda daha fazla görülmesi ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca hipoparatiroidi erkeklerde daha çok saptanmıştır.

İskelet sisteminin sağlığı için Ca'nın intestinal absorpsiyonu optimal olmalıdır. Bunun için günlük 1-1,5 g Ca alımı ve serum 25 OH vitamin D düzeyinin 30 ng/ml'in üzerinde tutulmalıdır. Vitamin D eksikliği veya yetersizliği durumunda Ca metabolizması, osteoblastik aktivite, matriks ossifikasyonu, kemik yoğunluğu ve kemik yeniden yapılanması zarara uğramaktadır^{123,124}.

Hindistan'da yapılmış bir çalışmada reproduktif dönemdeki 55 sağlıklı kadında 25 OH vitamin D < 20 ng/ml %76, 25 OH vitamin D: 20-30 ng/ml %16,5, 25 OH vitamin D > 30 ng/ml %7,5 iken post menapozal ($n:136$) sağlıklı grupta bu oranlar sırası ile %70 ve %23, %7 olarak bulunmuştur.¹²⁵ Bizim çalışmamızda 25 OH vitamin D düzeyi 10 ng/ml altında 225 hasta (%31,3), 20 ng/ml altında olan 441 (%61,4), 20-30 ng/ml 116 (%16,1), < 30 ng/ml olan 557 (%77,6), ≥ 30 ng/ml olan 154 (%22,4) hasta vardı. Sonuç olarak hastaların %77,6'sında hipovitaminoz D tespit edildi ve bunların %40'ında ağır vitamin D (< 10 ng/ml) yetersizliği vardı. 60 hastada (hipovitaminoz D si olanların %10'u) vitamin D düzeyi < 5 ng/ml idi.

25 OH vitamin D ≥ 10 ng/ml ve < 10 ng/ml grupları karşılaştırıldığında kadın erkek arasında anlamlı fark vardı ($p < 0,01$) ve 464 kadının %37'sinde ($n:172$), 254 erkeğin %20'sinde ($n:53$) 25 OH vitamin D düzeyi 10 ng/ml'nin altında bulunmuştur.

Sınır değeri 20ng/ml alındığında 464 kadından %66'sında (n:309), 254 erkekten %51'inde (n:132) 25 OH vitamin D düzeyi <20 olarak saptanmıştır (p <0,01). Her iki karşılaştırmada da kadınlarda D vitamin eksikliği daha sık çıkmıştır. Beklenenin aksine Pearson Korelasyon analizinde vitamin D ile herhangi bir parametre arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir.

25OH vitamin D düzeyi<10 ng/ml olan grupta 225 kişiden 82'sinde (%36) PTH<65 idi. 25OH vitamin D düzeyi<20 ng/ml olan grupta 441 kişiden 181'inde (%41) PTH<65 idi. 25OH vitamin D düzeyi<10 ng/ml olan grupta 225 kişiden 9'unda (%4) PTH<30 pg/ml idi. 25OH vitamin D düzeyi<20 ng/ml olan grupta 441 kişiden 28'inde (%6,3) PTH<30 pg/ml idi. Orta ve ağır hipovitamin D de PTH sırası ile %45 (99/216), %36 (82/225) oranında normal sınırlar içinde saptanmıştır.

PTH artışı vitamin D eksikliğinin önemli göstergelerinden biridir. LASA çalışmasına (Longitudinal Aging Study Amsterdam) alınan sağlıklıların ortalama 25 OH vitamin D düzeyleri 50 nmol/L (20 ng/ml) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada serum PTH ve 25 OH vitamin D arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmakla birlikte bir eşik saptanmamıştır. Bununla birlikte kemik turn over belirteçlerinde 25 OH vitamin D düzeyi 40 nmol/L olana kadar bir artış tespit edilmiştir 126. Serum 25 OH vitamin D düzeyi 25 nmol/L (10 ng/ml) altına indiğinde Ca alımı PTH konsantrasyonunu anlamlı olarak etkilemektedir. Günlük 1200 mg Ca alan böyle bir vakada 800 mg alana göre PTH %20'sine düşmektedir. Bu etki 25 OH vitamin D düzeyi 25 nmol/L üzerine çıktığında azalmakta ve 45 nmol/L ve üzerinde ise kaybolmaktadır 127. Bizim çalışmamızın ortalama vitamin D düzeyi 23,23 ng/ml olarak tespit edilmiş ve hiçbir parametre ile arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. PTH'nin etkilendiği eşik değeri (Grafik 8.) ise yaklaşık olarak 13 ng/ml olarak bulunmuştur. Vitamin D gruplarının diğer parametrelerle karşılaştırılmasında (Tablo 8.) vitamin D düzeyi 10-19,9 arasında PTH'nin en yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca PTH<20 ng/dl iken ortalama vitamin D en yüksek tespit edilmiştir.

Avusturya'da yapılan bir çalışmada 698 kadın, 400 erkek sağlıklı erişkinde %6 oranında PTH 60 pg/ml'nin üzerinde, %26 oranında vitamin D eksikliği (<12 ng/ml) tespit edilmiştir 128. Bizim çalışmamızda 464 kadın ve 254 erkek hasta verisinden oluşturulmuş olup kadınların %60'ı (n:280) ile erkeklerin %46,8'inde (n: 119) PTH≥65 pg/ml (tüm grup içinde ise %55,5) olarak tespit edilmiştir. Hastaların %39,7'sinde ise ağır vitamin D (<10 ng/ml) yetersizliği saptanmıştır.

Hipovitaminoz D için risk faktörü taşımayan Mart ve Eylül aylarında hastanede yatan hastalarda 25 OH D vitamin düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada mevsim ayrımı yapmadan hipovitaminoz D prevalansı %57 bulunmuştur. Bunlardan %22 lik kısım ağır hipovitaminoz D (<8 ng/ml), %34 lük kısmı ise orta derecede hipovitaminoz D (8-15 ng/ml) grubundadır. 25 OH vitamin D düzeyinin 15 ng/ml altına düştüğünde PTH değerinde artış saptamışlardır¹²⁹. Aynı çalışmada 25 OH D nin 37 ng/ml altındaki değerlerinde de PTH da oynamalar olduğu gösterilmiştir. Biz çalışmamızda hastaların %77,6 inde hipovitaminoz D (25OH vitamin D <30 ng/ml, n:557) tespit ettik ve bunların %39,7 sinde ağır vitamin D yetersizliği (25 OH vitamin D <10 ng/ml, n:225) vardı. Ayrıca çalışmamızda vitamin D nin hiç bir parametre ile anlamlı bir korelasyonu olmamakla birlikte alt grup analizinde düşüklüğü durumunda PTH yı 30 pg/ml üzerine çıkardığını, idrar Ca ve idrar kreatinin için etkili sınır değerinin 10 ng/ml, PTH için sınır değerin 13ng/ml olduğunu bulduk.

2004 yılında Van da 90 sağlıklı kadın üzerinde yapılmış bir çalışmada Mart ayında %80 vakada, Eylül ayında ise aynı grupta %20 oranında 25 OH vitamin D <15 ng/ml tespit edilmiştir. Mart ayında %32 ve Eylül de ise %5 oranında 25 OH vitamin D <8 ng/ml olarak bulunmuştur¹³⁰. Aynı çalışmada Mart ayında yaş ve vitamin D arasında bir korelasyon bulunmazken Eylül ayında negatif korelasyon bulunmuştur. Mart ayında 25 OH vitamin D 25,8 nmol/lt (10 ng/ml) nin altında ve Eylül de ise 39,3 nmol/lt (15 ng/ml) altında PTH da artışa neden olmuştur. Mart ayı 25 OH vitamin D düzeyleri ile PTH arasında korelasyon saptanmazken Eylül ayı değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca burada 25 OH vitamin D ve Ca arasında anlamlı mevsimsel ilişki saptanmıştır. Spot idrar fraksiyone Ca ekskresyonu ile 25 OH vitamin D düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda student T ile alt grup analizinde 25 OH vitamin D için sınır 10 ng/ml alındığında idrar Ca ve idrar kreatinin ile pozitif korele olduğunu saptadık. Genel popülasyon pearson korelasyon analizinde ise vitamin D ile PTH arasında bir korelasyon yoktu.

2011 de Kanada da 25 OH D <75 nmol/lt (30ng/ml) olan 9 psikogeriatik yatan hasta ile yapılmış bir çalışmada vitamin D düzeyi kadınlarda ($38,8 \pm 9,8$ nmol/lt) erkeklerden ($59 \pm 14,3$ nmol/lt) daha düşük saptanmıştır. Mg ve PTH da kadınlarda daha yüksek saptanmış ve Mg ile vitamin D arasında kuvvetli negatif ilişki bulunmuştur ¹³¹. Çalışmamızda böyle bir ilişki gözlenmemekle birlikte Mg un vitamin D dışında tüm parametreler ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Gruplar kadın-erkek olarak analiz edildiğinde 25OH vitamin D ve Mg düzeylerinin kadınlarda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır.

Uluslararası bir panelde normokalsemik ve PTH eleve olan yeni bir hiperparatiroidi fenotipi tanımlanmıştır¹³². 37 normokalsemik hiperparatiroidili ile yapılan bir çalışmada vakaların %41 inde ortalama 3 yılda (1-8) progresif hiperparatiroidi (hiperkalsemi, hiperkalsiüri, kırık, nefrolityazis) geliştiği tespit edilmiştir. 3 yıllık gözlem süresince hastaların %20 sinden azında hiperkalsemi geliştiği görülmüştür ¹³³.

İsveçli kadınların katıldığı geniş bir taramada yüksek normal serum Ca ve artmış ya da yüksek normal iPTH düzeyleri kombinasyonu baz alındığında kuşkuilanılmayan hiperparatiroidi prevalansı %2,1 olarak saptanmıştır¹⁰⁸. Bu vakaların üçte ikisi (72/109) normokalsemik olup kemik dansitesi azalmış olarak tespit edilmiş ve cerrahi olan 61 vakanın %98 inde hastalık histolojik olarak doğrulanmıştır. Günümüzde hastaların az bir kısmında aşikar hiperparatiroidi saptanırken çoğu hasta asemptomatiktir. Bu hastaların da pek azında izlemde hastalık progresyonu olmaktadır¹⁰⁹.

Normokalsemik ya da normal parathormondan herhangi birine sahip hiperparatiroidi şüphelenilen hastalarda primer hiperparatiroidiyi öngörmek üzere düzenlenmiş olan normograma göre dizayn edilmiş $PTH = 120 - (6 \times Ca) - (0,52 \times 25 (OH) vit D_3) + (0,26 \times \text{hasta yaşı})$ formülünün genel sensitivitesi (opere primer hiperparatiroidi ve sağlıklı grup ile test edilmiş) %94, spesifitesi %95, pozitif prediktif değeri %97 ve negatif prediktif değeri %92 olarak bulunmuştur. Normokalsemik primer hiperparatiroidik subgrupta sensitivite %84 iken PTH sı uygunsuz normal subgrupta bu oran % 54 olarak bulunmuştur ¹³⁴. Ölçülen PTH hesaplanandan yüksek ise PHP olarak öngörülmüştür.

Formül uygulanarak elde edilen PTH, Hesaplanan PTH olarak tanımlandı. Ölçülen PTH hesaplanandan yüksek ve ölçülen PTH tahminden düşük grupları karşılaştırıldığında yaş, vitamin D ve Mg un anlamlı olarak gerçek PTH ile aynı yönde ilişkili olduğu gözlemlendi. Ayrıca ÖHF (Ö-H PTH farkı) ile yaş ($r=0,094$), ÖHF ile P ($r=0,188$), ÖHF ile Mg ($r=0,236$), ÖHF ile spot idrar kreatinini ($r= -0,157$) ve ÖHF ile CaxP ($r=0,183$) arasında korelasyon vardı. Diğer bir ifade ile yaş, Mg, CaxP,P arttıkça hiperparatiroidi öngörme ihtimali artmış, spot idrar kreatinin artışı ile de azalmış bulunmuştur.

PTH<120 olan hasta sayısı 516 idi. Bu hasta grubu ile yapılan analizde spot idrar kalsiyumu ile kan Ca arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu korelasyon genel popülasyonda yapılan korelasyona göre daha güçlü bulunmuştur ($r:0,56$ - $r:0,251$). Spot idrar kreatinini ile kan Ca arasındaki korelasyon da aynı şekilde etkilenmiş olarak

saptanmıştır (r:0,408- r:0,308). PTH<120 ng/dl olan gupta fark (Ölçülen PTH-Hesaplanan PTH) ile P arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (r: -0,133). Genel popülasyonda ise fark ile P (r:0,188) ve Mg (r:0,236) arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre 25 OH vitamin D ile PTH arasında korelasyon bulamadığımızdan belki de bu bileşenin kat sayısının düşürülmesi gerekmektedir. Ayrıca PTH≥120 pg/ml olduğunda Mg da belki formülün bir bileşeni olarak kullanılabilir.

Formül uygulandığında PTH<120pg/ml olan grubun %41 (n:214/516) inde hiperparatiroidi öngörülmüştü. Patoloji kayıtlarında 516 hastadan 2 vakada (%0,4) 1 hiperplazi ve 1 adenom çıkarıldığı saptanmıştır.

Formül ile 718 vakadan 404 ünde (%56) ölçülen PTH hesaplanan PTH dan fazla idi yani hiperparatiroidi öngörülmüştü. 718 vaka incelendiğinde ise 6 hiperplazi ve 7 adenom olmak üzere 13 vakada (%1,8) hiperparatiroidi tanı ve tedavisi yapılmıştı.

Çalışmamızda Mg nerede ise tüm parametreler ile anlamlı ilişkili çıkmış ve 25 OH vitamin D ise hiç bir parametre ile ilişkili çıkmamıştır. Parametrelerin birbirleri ile etkileştiği eşik değerleri tespit etmiş bulunmaktayız.

SONUÇ

Hastane kayıtlarından retrospektif olarak kalsiyum metabolizma parametrelerinin birbiri ile ilişkisinin incelendiği çalışmamızda;

- 1- Yaş arttıkça Ca un normal sınırlar dışına çıktığı gözlemlenmiştir.
- 2- Ca 8,3 mg/dl den azaldıkça PTH ile negatif korelasyon ve 9,2 mg/dl değerinden yukarı çıktıkça da pozitif korelasyon göstermiştir. En güçlü negatif korelasyonu 7,1-7,3 mg/dl de ve en güçlü pozitif korelasyonu ise 9,5 mg/dl de göstermiştir.
- 3- Ağır vitamin D eksikliğinde %81,8 oranında (n:184/225) Ca>8,5 mg/dl. çıkmıştır.
- 4- Vitamin D<5 ng/ml iken hipokalsemi oranının %30 ve hiperparatiroidi oranının %71 ile en yüksek olduğu gözlenmiştir.
- 5- %1 oranında ağır vitamin D yetersizliği ve hiperkalsemi beraberliği tespit edilmiştir.
- 6- Hipofosfotemik (<3 mg/dl) 134 hasta (%18,7), hiperfosfotemik (>4,5 mg/dl) 126 hasta (%17,5) tespit edilmiştir.
- 7- Hastaların %13,5 (97) inde hipokalsemi (Ca<8,5 mg/dl) ve %5,6 (40) sında ise (>10,5 mg/dl) hiperkalsemi bulunmuştur.
- 8- Genel popülasyon analizinde PTH ve Mg un anlamlı olarak P arttıkça arttığı gözlenmiştir. PTH<120 grubunda ise PTH ve P arasında anlamlı ters ilişki tespit edilmiştir.
- 9- Ağır hipovitaminoz D li (<10ng/ml) hastalardan 47 sinde ise (%20) hipofosfotemi (P<3mg/dl) bulunmuştur.
- 10- Kalsiyumun <7-7,49 mg/dl değerinden itibaren düştükçe P un arttığı ve kadında 10,5 mg/dl den ve erkekte ise 9,5 mg/dl den itibaren yükseldikçe de P un azaldığı tespit edilmiştir.
- 11- P un PTH <20 pg/ml iken yüksek, 20-300 pg/ml de stabil ve 300pg/ml itibaren yine arttığı gözlenmiştir.
- 12- Mg, sınır 1,8 mg/dl alındığında PTH ya anlamlı bir etki yapmazken 2 mg/dl den itibaren PTH ile pozitif anlamlı ilişkili çıkmıştır.
- 13- 382 hastada bakılmış Mg un analizinde 67 (%17,5) hastada hipomagnezemi (<1,8 mg/dl), 6 (%1,5) hastada hipermağnezemi (>3 mg/dl) saptanmıştır.
- 14- Sınır 2mg/dl alınan Mg grupları içinde Ca, PTH ve CaxP, Mg ile aynı yönde ilişki

sergilemiştir. Sınırın 3 mg/dl alındığı hipermagnezemik olan ve olmayanların karşılaştırmasında PTH, P ve CaxP' nin anlamlı olarak Mg ile aynı yönde ilişkili olduğu görülmüştür.

- 15- Genel popülasyonun pearson korelasyon analizinde Mg un Ca ($r:0,138$), P ($r:0,212$), PTH ($r:0,235$) ve CaxP ($r:0,239$) gibi nerede ise tüm parametreler ile anlamlı ilişkisi varken PTH<120 ile oluşturulan grup analizinde Mg un sadece Ca ile ($r:0,074$) anlamlı fakat zayıf korelasyonu gözlenmiştir.
- 16- Ca 8 mg/dl altına indikçe Mg un düştüğü ve 10 mg/dl üstüne çıktıkça da arttığı ve Mg düzeylerinin kadınlarda daha düşük olduğu görülmüştür.
- 17- PTH<20 pg/ml altında Mg un en düşük olduğu 20-120 pg/ml arasında stabilken 120 pg/ml üzerinde yeniden artmaya başladığı gözlenmiştir.
- 18- Vitamin D <4,99 ng/ml iken Mg en düşük iken daha sonra arttığı ve >30 ng/ml yi geçince yeniden aynı düzeylere kadar azaldığı saptanmıştır.
- 19- İdrar kreatinin atılımının en çok Ca>10,49 mg/dl düzeyinde olmak üzere 7-7,49 mg/dl ve 8-8,49 mg/dl düzeylerinde 3 kez azaldığı saptanmıştır.
- 20- Spot idrar kreatinini, Ca için sınırın 8,5 olduğu grup hariç diğer Ca grupları (normal- normal değil ve >10,5- ≤10,5mg/dl) ile negatif yönde anlamlı çıkmıştır.
- 21- Spot idrar kreatinini ile yaş ($r= -0,234$) arasında zayıf ters korelasyon saptanmıştır.
- 22- Vitamin D 20-29,9 ng/ml iken spot idrar Ca unun en fazla olduğu, 5-9,99 ng/ml de ise en düşük bulunduğu gözlemlenmiştir.
- 23- Fraksiyone Ca atılımının en düşük olduğu değer Ca<7 mg/dl ve en yüksek değer ise >10,5 mg/dl olduğu bulunmuştur.
- 24- Vitamin D 10-20 ng/ml iken idrar Ca/kreatinin oranının en düşük olduğu ve kadında 20 ng/ml ve erkekte 30 ng/ml den sonra arttığı görülmektedir.
- 25- Yaş ve PTH ($r=0,1$), P ve PTH ($r=0,189$), Mg ve PTH ($r=0,235$), spot idrar kreatinini ve PTH ($r=-0,162$), CaxP ve PTH ($r=0,176$) arasında anlamlı korelasyon çıkmıştır.
- 26- Minimum %27,9 (PTH≥120pg/ml) hiperparatiroidi ve minimum %8,4 oranında hipoparatiroidi (<30 pg/ml).

- 27- 464 kadından 184 ünde (%39), 254 erkeğin 135 inde (%53) PTH <65 pg/ml ($p<0,01$).
- 28- 464 kadının 30 unda (%6), 254 erkeğin 30 unda (%11) PTH<30 ve $p=0,013$.
- 29- %31,3 hastada ağır hipovitaminoz D, %61,4 hastada orta derecede hipovitaminoz D ve %77,62 ağır hipovitaminoz D bulunmuştur.
- 30- Hafif ve orta vitamin D eksikliği olanlar arasında hipofosfatemisi ve hiperfosfatemisi sıklığı farklı değildi.
- 31- 464 kadının %37sinde (n:172), 254 erkeğin %20 sinde (n:53) 25OH vitamin D düzeyi <10 ng/ml ($p<0,01$).
- 32- Orta ve ağır hipovitaminoz D de PTH sırası ile %45 (99/216), %36 (82/225) oranında normal sınırlar içinde saptanmıştır.
- 33- Ortalama vitamin D düzeyi 23,23 ng/ml. dir.
- 34- Vitamin D ile parametre ile arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.
- 35- PTH'nin etkilendiği vitamin D eşik değeri yaklaşık olarak 13 ng/ml dir.
- 36- Kadınların %60 ı (n:280) ile erkeklerin % 46,8 inde (n: 119) PTH $\geq$ 65 pg/ml (tüm grup içinde ise %55,5) olarak tespit edilmiştir.
- 37- Vitamin D<10 ng/ml iken PTH'yı 30 pg/ml üzerine çıkardığını, idrar Ca ve idrar kreatinin için etkili sınır değerinin 10 ng/ml olduğunu bulduk.
- 38- Gruplar kadın-erkek olarak analiz edildiğinde 25OH vitamin D ve Mg düzeylerinin kadınlarda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır.
- 39- PTH =120-(6xCa)-(0,52x25 (OH) vit D₃)+(0,26xhasta yaşı) formülü kullanıldığında yaş, Mg, CaxP,P arttıkça hiperparatiroidi öngörme ihtimali artmış, spot idrar kreatinin artışı ile de azalmış bulunmuştur.
- 40- Gerçek PTH hesaplanandan düşük ve yüksek gruplarının diğer parametreler ile yapılan student T testinde vitamin D nin gerçek PTH hesaplanandan yüksek grubunda düşük gruba göre anlamlı daha yüksek olduğu tespit edildi ($p< 0,01$).
- 41- Formül ile öngörülen hiperparatiroidi ile Mg arasında özellikle gerçek PTH $\geq$ 120 iken pozitif korelasyon bulunmuştur.
- 42- Formül uygulandığında PTH<120pg/ml olan grubun %41 (n:214/516) inde hiperparatiroidi

öngörölmüştü.

43- Formül ile 718 vakadan 404 ünde (%56) ölçülen PTH hesaplanan PTH dan fazla idi yani hiperparatiroidi öngörölmüştü.

ÖZET

Retrospektif olan çalışmamızda hastane kayıtlarından elde edilmiş verilerin analizi ile kalsiyum metabolizma parametrelerinin birbiri ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Tarama 3/9/2009 ve 21/5/2012 tarihleri arasında aynı gün kanda 25 (OH) vitamin D₃ (ng/ml), Ca (mg/dl), P (mg/dl), Mg (mg/dl), iPTH (pg/ml) ve spot idrarda Ca (mg/dl)-kreatinin (mg/dl) bakılmış hastalar üzerinde yapıldı. Sayılan parametrelere ek olarak CaxP, spot idrar fraksiyone Ca atılımı, yaş ve cinsiyet gruplandırılarak analiz edildi.

Primer hiperparatiroidi (PHP) öngörü için geliştirilmiş olan $PTH = 120 - (6 \times Ca) - (0,52 \times 25 \text{ (OH) vit D}_3) + (0,26 \times \text{hasta yaşı})$ formülünü de bir parametre olarak belirledik. PHP vakalarını YYÜ Patoloji Anabilim Dalı'nda aynı tarihler arası paratiroid adenom-hiperplazi tanısı konmuş $PTH \leq 120$ pg/ml olan hastaları belirledik. Bu parametreye dayanarak Hesaplanan PTH (HP), Ölçülen PTH - Hesaplanan PTH farkı (ÖHPF), hesaplanan PTH'nın ölçülen PTH'dan farkının yüzdesi ($[(\text{Ölçülen PTH} - \text{Hesaplanan PTH}) / \text{Hesaplanan PTH}]$ (HÖFHO) hesaplandı.

16-96 yaşlar arasında 718 hasta verisi elde edildi. Hastaların 464 ü (%64,6) kadın, 254 ü (%35,4) ise erkektir.

464 kadının 172 sinde (%37), 254 erkeğin 53 ünde (%20) 25OH vitamin D <10 ng/ml ($p < 0,01$). 464 kadından 309 unda (%66), 254 erkekden 132 sinde (%51) 25 OH vitamin D düzeyi <20; $p < 0,01$).

Cinsiyetler arasında hiperparatiroidi sıklığının karşılaştırılmasında, PTH sınırı 65 pg/ml kabul edildiğinde 434 kadının 280'inde (%60,3), 254 erkeğin ise 135'inde (%53) hiperparatiroidi mevcuttu ($p = 0,001$).

464 kadının 30 unda -%6, 254 erkeğin 30 unda -%11 $PTH < 30$ pg/ml ($p = 0,013$) saptandı.

Pearson korelasyon analizinde P ile Ca ($r = -0,120$), spot idrar Ca ile kan Ca ($r = 0,251$), CaxP ile spot idrar kreatinini ($r = 0,172$), spot idrar Ca ile kan P ($r = -0,152$), spot idrar kreatinini ile spot idrar Ca ($r = 0,308$), Mg ile Ca ($r = 0,138$), CaxP ile P ($r = 0,923$), CaxP ile Mg ($r = 0,239$), CaxP ile Ca ($r = 0,248$) arasında anlamlı korelasyon

saptandı. Spot idrar kreatinini ile P arasında ($r=0,158$) zayıf bir korelasyon vardı. Mg ile P arasında ($r=0,212$) zayıf ama anlamlı korelasyon saptandı.

Fraksiyone Ca ekskresyonu ile spot idrar kreatinini arasında ($r= -0,340$) zayıf ters ve fraksiyone Ca ekskresyonu ile spot idrar Ca arasında ($r=0,164$) zayıf korelasyon saptandı. Spot idrar kreatinini ile yaş ($r= -0,234$) arasında zayıf ters korelasyon gözlemlendi.

Gruplar kadın-erkek olarak analiz edildiğinde 25OH vitamin D ve Mg düzeylerinin kadınlarda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Diğer parametreler ile anlamlı bir ilişki saptanmadı. Korelasyon analizinde vitamin D ile herhangi bir anlamlı korelasyon gözlenmedi.

Yaş ve PTH ($r=0,1$), P ve PTH ($r=0,189$), Mg ve PTH ($r=0,235$), spot idrar kreatinini ve PTH ($r=-0,162$), CaxP ve PTH ($r=0,176$), arasında anlamlı fakat zayıf bir korelasyon saptandı.

Korelasyon analizinde (Tablo 4.) HP ve yaş ($r=0,210$), HP ve vitamin D ($r= -0,888$), HP ve Ca ($r= -0,414$), HP ve spot idrar ca ($r= -0,150$), HP ile CaxP ($r= -0,132$) arasında anlamlı korelasyon saptandı. Ayrıca ÖHF (Ölçülen hesaplanan PTH farkı) ile yaş ($r=0,094$), ÖHF ile P ($r=0,188$), ÖHF ile Mg ($r=0,236$), ÖHF ile spot idrar kreatinini ($r= -0,157$) ve ÖHF ile CaxP ($r=0,183$) arasında korelasyon vardı.

PTH<120 olan hasta sayısı 516 idi (Tablo 10). Bu vakalardan 214 ünde (%41,4) formül ile hiperparatiroidi öngörüldü. Gerçek PTH hesaplanandan düşük ve yüksek gruplarının diğer parametreler ile yapılan student T testinde vitamin D nin gerçek PTH hesaplanandan yüksek grubunda düşük gruba göre anlamlı daha yüksek olduğu tespit edildi ($p< 0,01$).

PTH<120 olanlardaki Pearson korelasyon analizinde (Tablo 11.) fark yüzdesi ile yaş ($r:0,088$), vitamin D ($r: 0,196$), PTH ($r: 0,50$), Ca ($r: 0,113$) arasında pozitif korelasyon vardı. Yine ölçülen PTH dan hesaplanan PTH farkı ile vitamin D ($r: 0,449$), PTH ($r: 0,832$), Ca ($r: 0,223$) arasında pozitif P ile ise negatif korelasyon saptandı ($r: -0,133$).

Bu grup içinden patoloji kayıtlarında 2 vakada (%0,3, n: 516) 1 hiperplazi ve 1 adenom çıkarıldığı saptandı.

718 vaka incelendiğinde ise 6 hiperplazi ve 7 adenom olmak üzere 13 vakada

(%2,1) hiperparatiroidi tanı ve tedavisi yapılmıştı. Formül ile 718 vakadan 404 ünde (%56) ölçülen PTH hesaplanan PTH dan fazla idi yani hiperparatiroidi öngörülmüştü.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre 25 OH vitamin D ile PTH arasında korelasyon bulamadığımızdan belki de bu bileşenin kat sayısının düşürülmesi gerekmektedir. Ayrıca $PTH \geq 120$ pg/ml olduğunda Mg da belki formülün bir bileşeni olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda Mg nerede ise tüm parametreler ile anlamlı ilişkili çıkmış ve 25 OH vitamin D ise hiç bir parametre ile ilişkili çıkmamıştır. Parametrelerin birbirleri ile etkileştiği eşik değerleri tespit etmiş bulunmaktayız.

ABSTRACT

This study is a retrospective work which aims to investigate and analyze the relationship between the parameters of calcium metabolism in data obtained from hospital records.

Scan has been done in blood samples obtained in the same day between 05/21/2012 and 09/03/2009 in patients that the following tests have been applied; 25 (OH) vitamin D₃ (ng / ml), Ca (mg / dl) P (mg / dL), Mg (mg / dL), PTH (pg / ml) and spot urinary Ca (mg / dl)-creatinine (mg / dl). In addition to the mentioned parameters, CaxP, urinary fractional excretion of Ca, age and gender groupings have been done and analyzed.

We have identified the $PTH = 120 - (6 \times Ca) - (0.52 \times 25 \text{ (OH) vitamin D}_3) + (0.26 \times \text{patient age})$ formula as a parameter which is developed to predict Primary hyperparathyroidism (PHP). We have identified the patients diagnosed with parathyroid adenoma-hyperplasia $PTH \leq 120$ pg/ml between the same dates aforementioned in Department of Pathology, Yuzuncu Yil University. On the basis of this parameter Calculated PTH (CP), Measured PTH – the gap of Calculated PTH (MCG), the percentage of the gap of the Calculated PTH to Measured PTH $([Measured PTH - Calculated PTH - PTH] / Calculated PTH)$ have been applied.

Data have been obtained from 718 patients between the ages of 16-96. 464 percent of the patients (64.6%) were female, 254 of them (35.4%) were male.

172 female patients out of 464 (37%) and 53 male patients out of 254 (20%) have 25 OH vitamin D <10 ng / ml ($p < 0.01$). In 309 female patients (66%) and 132 male patients (51%) the 25 OH vitamin D levels were <20 ; $p < 0.01$.

When the PTH limit is determined as 65 pg / ml and the sexes are compared in respect to the frequency of hyperparathyroidism, 280 female patients out of 434 (60.3%) and 135 male patients out of 254 (53%) have hyperparathyroidism ($p = 0.001$).

In 30 female patients 6% and in 30 male patients 11% PTH <30 pg/ml ($p: 0.013$) have been determined.

In Pearson correlation analysis significant correlations have been figured out between the following items; P and Ca ($r: -0,120$), spot urinary Ca and blood Ca ($r: 0,251$), CaxP and spot urinary creatine ($r: 0,172$), spot urinary Ca and blood P ($r: -0,152$), spot urinary creatine and spot urinary Ca ($r: 0,308$), Mg and Ca ($r: 0,138$), CaxP and P ($r: 0,923$), CaxP and Mg ($r: 0,239$), CaxP and Ca ($r: 0,248$). There is a weak correlation between Spot urinary creatine and P ($r=0,158$). There is a weak but meaningful correlation between Mg and P ($r: 0,212$).

There is a weak and inverse correlation between fractional Ca excretion and spot urinary creatine ($r = -0.340$) and there is a weak correlation between fractional Ca excretion and spot urinary Ca ($r = 0.164$). There is a weak and inverse correlation between spot urinary creatinine and age ($r = -0.234$).

When groups are analyzed according to their sexes, 25OH vitamin D and magnesium levels are found to be significantly lower in women. There is no significant correlation with other parameters. No significant correlation is observed between vitamin D and the correlation analysis.

A meaningful but weak correlation has been determined between Age and PTH ($r=0,1$), P and PTH ($r=0,189$), Mg and PTH ($r=0,235$), spot urinary creatine and PTH ($r=-0,162$), CaxP and PTH ($r=0,176$).

In correlation analysis (Table 4) significant correlation has been figured between HP and age ($r=0,210$), HP and vitamin D ($r= -0,888$), HP and Ca ($r= -0,414$), HP and spot urinary ca ($r= -0,150$), HP and CaxP ($r= -0,132$). Besides there is correlation

between MCG (Measured Calculated PTH gap) and age ($r=0,094$), MCG and P ($r=0,188$), MCG and Mg ($r=0,236$), MCG and spot urinary creatine ($r= -0,157$), MCG and CaxP ($r=0,183$).

The number of patients with $PTH<120$ is 516 (Table 10). 214 of these patients (41.4%) are predicted to have hyperparathyroidism with applying the formula.

In Pearson correlation analysis of patients with $PTH <120$ (Table 11.) positive correlation have been determined between percentage of gap and age ($r : 0.088$), vitamin D ($r: 0.196$), PTH ($r: 0.50$), Ca ($r: 0.113$). There is a positive correlation between gap of calculated PTH and vitamin D ($r: 0,449$), PTH ($r: 0,832$), Ca ($r: 0,223$) and a negative correlation with P ($r: -0,133$).

It has been figured that in two records of pathology (0.3%, n: 516) 1 hyperplasia and 1 adenoma have been removed.

When 718 cases are examined 6 hyperplasia and 7 adenoma, totally in 13 cases (2,1%) hyperparathyroidism have been diagnoses and treated. According to formula in 404 patients (56%) the measured PTH were predicted to be higher than calculated PTH.

According to data derived from this study we could not find a correlation between 25 OH vitamin D and PTH, that's why it can be suggested that maybe the coefficient component should be lowered. Besides Mg can be applied as a component of formula in case of $PTH \geq 120$ pg/ml.

In this study Mg has been determined as significant almost with every parameter and 25 OH vitamin D has not been figured relevant with any parameter. We have identified the threshold values of parameters that interact with each other.

KAYNAKLAR

¹ Lavin N. Manual of Endocrinology and Metabolism. Fourth edition. Section V. Mineral metabolism; 334

² Chase LR, Slatopolsky E. Secretion and metabolic efficacy of parathyroid hormone in patients with severe hypomagnesemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:363.

³ Connor TB, Toskes P, Mahaffey J, et al. Parathyroid function during chronic magnesium deficiency. *Johns Hopkins Med J* 1972; 131:100.

⁴ Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976; 5:209.

⁵ A Michael Parfitt, BChir, JC Gallagher, Robert P Heaney, CC Johnston, Robert Neer and G Donald Whedon Vitamin D and bone health in the elderly. *The American Journal of Clinical Nutrition* 36: NOVEMBER 1982, pp 1022

⁶ A Michael Parfitt, BChir, JC Gallagher, Robert P Heaney, CC Johnston, Robert Neer and G Donald Whedon Vitamin D and bone health in the elderly. *The American Journal of Clinical Nutrition* 36: NOVEMBER 1982, 1023

⁷ - M. Janet Barger-Lux and Robert P. Heaney. Effects of Above Average Summer Sun Exposure on Serum 25-Hydroxyvitamin D and Calcium Absorption. *J Clin Endocrinol Metab*, November 2002, 87(11):4955

⁸ Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med*. 1992 Oct 15; 327(16):1141-52.

⁹ Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. 1203

¹⁰ Divieti P, John MR, Juppner H, Bringham FR: Human PTH-(7-84) inhibits bone resorption in vitro via actions independent of the type 1 PTH/PTHrP receptor. *Endocrinology* 2002; 143(1):171-176.

¹¹ Mayer GP, Keaton JA, Hurst JG, Habener JF: Effects of plasma calcium concentration on the relative proportion of hormone and carboxyl fragments in parathyroid venous blood. *Endocrinology* 1979; 104(6):1778-1784.

¹² D'Amour P, Rakel A, Brossard JH, et al: Acute regulation of circulating parathyroid hormone (PTH) molecular forms by calcium: utility of PTH fragments/PTH(1-84) ratios derived from three generations of PTH assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1):283-389.

¹³ Parfitt AM: *Calcium homeostasis*. In: Mundy GR, Martin TJ, ed. *Physiology and Pharmacology of Bone*, Berlin: Springer-Verlag; 1993:1-65.

¹⁴ Hofer AM, Brown EM: Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4(7):530-538.

-
- ¹⁵ Pollak MR, Brown EM, Chou YH, et al: Mutations in the human Ca²⁺-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 1993; 75:1297-1303.
- ¹⁶ Pearce SH, Williamson C, Kifor O, et al: A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Eng J Med* 1996; 335(15):1115-1122.
- ¹⁷ Conigrave AD, Mun HC, Delbridge L, et al: L-Amino acids regulate parathyroid hormone secretion. *J Biol Chem* 2004; 279(37):38151-38159.
- ¹⁸ Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, et al: Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest* 1986; 78(5):1296-1301.
- ¹⁹ Sela-Brown A, Russell J, Koszewski NJ, et al: Calreticulin inhibits vitamin D's action on the PTH gene in vitro and may prevent vitamin D's effect in vivo in hypocalcemic rats. *Mol Endocrinol* 1998; 12:1193-1200.
- ²⁰ Naveh-Many T, Friedlaender MM, Mayer H, Silver J: Calcium regulates parathyroid hormone messenger ribonucleic acid (mRNA), but not calcitonin mRNA in vivo in the rat. Dominant role of 1,25-dihydroxyvitamin D. *Endocrinology* 1989; 125(1):275-280.
- ²¹ Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A, et al: Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res* 1996; 11(7):970-976.
- ²² Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al: Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. *J Clin Invest* 1996; 97(11):2534-2540.
- ²³ Kilav R, Silver J, Naveh-Many T: Parathyroid hormone gene expression in hypophosphatemic rats. *J Clin Invest* 1995; 96:327-333.
- ²⁴ Kremer R, Bolivar I, Goltzman D, Hendy GN: Influence of calcium and 1,25-dihydroxycholecalciferol on proliferation and proto-oncogene expression in primary cultures of bovine parathyroid cells. *Endocrinology* 1989; 125:935-941.
- ²⁵ Li YC, Pirro AE, Amling M, et al: Targeted ablation of the vitamin D receptor: an animal model of vitamin D-dependent rickets type II with alopecia. *Proc Nat Acad Sci U S A* 1997; 94(18):9831-9835.
- ²⁶ Manley NR, Capecchi MR: Hox group 3 paralogs regulate the development and migration of the thymus, thyroid, and parathyroid glands. *Dev Biol* 1998; 195(1):1-15.
- ²⁷ Su D, Ellis S, Napier A, et al: Hoxa3 and pax1 regulate epithelial cell death and proliferation during thymus and parathyroid organogenesis. *Dev Biol* 2001; 236(2):316-329.

-
- ²⁸ Peters H, Neubuser A, Kratochwil K, Balling R: Pax9-deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. *Genes Dev* 1998; 12(17):2735-2747.
- ²⁹ Xu PX, Zheng W, Laclef C, et al: Eya1 is required for the morphogenesis of mammalian thymus, parathyroid and thyroid. *Development* 2002; 129(13):3033-3044.
- ³⁰ Baldini A: Dissecting contiguous gene defects: TBX1. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15(3):279-284.
- ³¹ Bowl MR, Nesbit MA, Harding B, et al: An interstitial deletion-insertion involving chromosomes 2p25.3 and Xq27.1, near SOX3, causes X-linked recessive hypoparathyroidism. *J Clin Invest* 2005; 115(10):2822-2831.
- ³² Zahirieh A, Nesbit MA, Ali A, et al: Functional analysis of a novel GATA3 mutation in a family with the hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4):2445-2450.
- ³³ Ding C, Buckingham B, Levine MA: Familial isolated hypoparathyroidism caused by a mutation in the gene for the transcription factor GCMB. *J Clin Invest* 2001; 108(8):1215-1220.
- ³⁴ Martin KJ, Hruska KA, Freitag JJ, et al: The peripheral metabolism of parathyroid hormone. *N Engl J Med* 1979; 301(20):1092-1098.
- ³⁵ D'Amour P, Brossard JH, Rousseau L, et al: Structure of non-(1-84) PTH fragments secreted by parathyroid glands in primary and secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 68(3):998-1007.
- ³⁶ Friedman PA, Gesek FA: Calcium transport in renal epithelial cells. *Am J Physiol* 1993; 264:F181-F198.
- ³⁷ Bourdeau JE: Mechanisms and regulation of calcium transport in the nephron. *Semin Nephrol* 1993; 13:191-201.
- ³⁸ Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ: Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005; 85(1):373-422.
- ³⁹ van Abel M, Hoenderop JG, van der Kemp AW, et al: Coordinated control of renal Ca²⁺ transport proteins by parathyroid hormone. *Kidney Int* 2005; 68(4):1708-1721.
- ⁴⁰ Murer H, Forster I, Biber J: The sodium phosphate cotransporter family SLC34. *Pflugers Arch* 2004; 447(5):763-767.

-
- ⁴¹ Lotscher M, Scarpetta Y, Levi M, et al: Rapid downregulation of rat renal Na/Pi cotransporter in response to parathyroid hormone involves microtubule rearrangement. *J Clin Invest* 1999; 104(4):483-494.
- ⁴² Murayama A, Takeyama K, Kitanaka S, et al: Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and 1 α ,25(OH)₂D₃ in intact animals. *Endocrinology* 1999; 140(5):2224-2231.
- ⁴³ Yang W, Friedman PA, Kumar R, et al: Expression of 25(OH)D₃ 24-hydroxylase in distal nephron: coordinate regulation by 1,25(OH)₂D₃ and cAMP or PTH. *Am J Physiol* 1999; 276(4 Pt 1):E793-E805.
- ⁴⁴ Derrickson BH, Mandel LJ: Parathyroid hormone inhibits Na⁺-K⁺-ATPase through Gq/G11 and the calcium-independent phospholipase A₂. *Am J Physiol* 1997; 272(6 Pt 2):F781-F788.
- ⁴⁵ Canalis E, Centrella M, Burch W, McCarthy TL: Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 1989; 83(1):60-65.
- ⁴⁶ Qin L, Li X, Ko JK, Partridge NC: Parathyroid hormone uses multiple mechanisms to arrest the cell cycle progression of osteoblastic cells from G1 to S phase. *J Biol Chem* 2005; 280(4):3104-3111.
- ⁴⁷ Qin L, Tamasi J, Raggatt L, et al: Amphiregulin is a novel growth factor involved in normal bone development and in the cellular response to parathyroid hormone stimulation. *J Biol Chem* 2005; 280(5):3974-3981.
- ⁴⁸ Huang JC, Sakata T, Pflieger LL, et al: PTH differentially regulates expression of RANKL and OPG. *J Bone Miner Res* 2004; 19(2):235-244.
- ⁴⁹ Gensure RC, Gardella TJ, Juppner H: Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328(3):666-678.
- ⁵⁰ Traebert M, Volkl H, Biber J, et al: Luminal and contraluminal action of 1-34 and 3-34 PTH peptides on renal type IIa Na-Pi cotransporter. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278(5):F792-F798.
- ⁵¹ Janulis M, Tembe V, Favus MJ: Role of protein kinase C in parathyroid hormone stimulation of renal 1,25-dihydroxyvitamin D₃ secretion. *J Clin Invest* 1992; 90(6):2278-2283.
- ⁵² Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, et al: Photosynthesis of previtamin D₃ in human skin and the physiologic consequences. *Science* 1980; 210:203-205.

-
- ⁵³ Thomas M, Demay M: Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinol Metab Clin North AM* 2000; 29(3):611-627.
- ⁵⁴ Bikle DD, Gee E, Halloran B, et al: Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:954-959.
- ⁵⁵ Bikle DD, Siiteri PK, Ryzen E, Haddad JG: Serum protein binding of 1,25-dihydroxyvitamin D: A reevaluation by direct measurement of free metabolite levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:969-975.
- ⁵⁶ Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al: An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell* 1999; 96(4):507-515.
- ⁵⁷ Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al: FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19(3):429-435.
- ⁵⁸ Yoshida T, Fujimori T, Nabeshima Y: Mediation of unusually high concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in homozygous klotho mutant mice by increased expression of renal 1 α -hydroxylase gene. *Endocrinology* 2002; 143(2):683-689.
- ⁵⁹ Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al: Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 2006; 281(10):6120-6123.
- ⁶⁰ Fu G, Lin D, Zang M, et al: Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol* 1997;1961-1970.
- ⁶¹ Tanaka Y, Halloran B, Schnoes HK, DeLuca HF: In vitro production of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by rat placental tissue. *Proc Nat Acad Sci U S A* 1979; 76:5033-5035.
- ⁶² Barbour GL, Coburn JW, Slatopolsky E, et al: Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: evidence for extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 1981; 305:440-443.
- ⁶³ Liu PT, Stenger S, Li H, et al: Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311(5768):1770-1773.
- ⁶⁴ Rachez C, Freedman LP: Mechanisms of gene regulation by vitamin D3 receptor a network of coactivator interactions. *Gene* 2000; 246(9/21):9-21.
- ⁶⁵ Iida K, Shinki T, Yamaguchi A, et al: A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:6112-6116.

-
- ⁶⁶ Caffrey JM, Farach-Carson MC: Vitamin D3 metabolites modulate dihydropyridine-sensitive calcium currents in clonal rat osteosarcoma cells. *J Biol Chem* 1989; 264:20265-20274.
- ⁶⁷ van Os CH: Transcellular calcium transport in intestinal and renal epithelial cells. *Biochim Biophys Acta* 1987; 906:195-222.
- ⁶⁸ Karch U: Paracellular calcium transport across the small intestine. *J Nutr* 1992; 122:672-677.
- ⁶⁹ Hoenderop JG, van der Kemp AWC, Hartog A, et al: Molecular identification of the Apical Ca²⁺ channel in 1,25-dihydroxyvitamin D3-responsive epithelia. *J Biol Chem* 1999; 274(13):8375-8378.
- ⁷⁰ Peng J, Chen X, Berger UV, et al: Molecular cloning and characterization of a channel-like transporter mediating intestinal calcium absorption. *J Biol Chem* 1999; 274(32):22739-22746.
- ⁷¹ van de Graaf SF, Boullart I, Hoenderop JG, Bindels RJ: Regulation of the epithelial Ca²⁺ channels TRPV5 and TRPV6 by 1 α ,25-dihydroxy vitamin D3 and dietary Ca²⁺. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90(1-5):303-308.
- ⁷² Hoenderop JG, van Leeuwen JP, van der Eerden BC, et al: Renal Ca²⁺ wasting, hyperabsorption, and reduced bone thickness in mice lacking TRPV5. *J Clin Invest* 2003; 112(12):1906-1914.
- ⁷³ Kaune R, Munson S, Bikle DD: Regulation of calmodulin binding to the ATP extractable 110 kDa protein (myosin I) from chicken duodenal brush border by 1,25(OH)2D3. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1190:329-336.
- ⁷⁴ Cai Q, Chandler JS, Wasserman RH, et al: Vitamin D and adaptation to dietary calcium and phosphate deficiencies increase intestinal plasma membrane calcium pump gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90:1345-1349.
- ⁷⁵ Wasserman RH, Chandler JS, Meyer SA, et al: Intestinal calcium transport and calcium extrusion processes at the basolateral membrane. *J Nutr* 1992; 122:662-671.
- ⁷⁶ Li YC, Amling M, Pirro AE, et al: Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. *Endocrinology* 1998; 139(10):4391-4396.
- ⁷⁷ Harrison JR, Petersen DN, Lichtler AC, et al: 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits transcription of type I collagen genes in the rat osteosarcoma line ROS 17/2.8. *Endocrinology* 1989; 125:327-333.

⁷⁸ Price PA: Vitamin K–dependent formation of bone Gla protein (osteocalcin) and its function. *Vitam Horm* 1985; 42:65-108.

⁷⁹ Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al: Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(7):3597-3602.

⁸⁰ White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, et al: Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney Int* 2001; 60(6):2079-2086.

⁸¹ Shimada T, Muto T, Urakawa I, et al: Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 2002; 143(8):3179-3182.

⁸² Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al: Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(11):6500-6505.

⁸³ Araya K, Fukumoto S, Backenroth R, et al: A novel mutation in fibroblast growth factor 23 gene as a cause of tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(10):5523-5527.

⁸⁴ Chefetz I, Heller R, Galli-Tsinopoulou A, et al: A novel homozygous missense mutation in FGF23 causes familial tumoral calcinosis associated with disseminated visceral calcification. *Hum Genet* 2005; 118(2):261-266.

⁸⁵ Larsson T, Yu X, Davis SI, et al: A novel recessive mutation in fibroblast growth factor-23 causes familial tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4):2424-2427.

⁸⁶ Larsson T, Marsell R, Schipani E, et al: Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the $\alpha 1(I)$ collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology* 2004; 145(7):3087-3094.

⁸⁷ Saito H, Kusano K, Kinosaki M, et al: Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 production. *J Biol Chem* 2003; 278(4):2206-2211.

⁸⁸ Saito H, Maeda A, Ohtomo S, et al: Circulating FGF-23 is regulated by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo. *J Biol Chem* 2005; 280(4):2543-2549.

⁸⁹ Yu X, Sabbagh Y, Davis SI, et al: Genetic dissection of phosphate- and vitamin D–mediated regulation of circulating Fgf23 concentrations. *Bone* 2005; 36(6):971-977.

-
- ⁹⁰ Perwad F, Azam N, Zhang MY, et al: Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. *Endocrinology* 2005; 146(12):5358-5364.
- ⁹¹ . Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, et al: Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem* 1987; 33:1364-1367.
- ⁹² Hollis B: Quantitation of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D by radioimmunoassay using radioiodinated tracers. *Methods Enzymol* 1997; 282:174-186.
- ⁹³ Ersfeld DL, Rao DS, Body JJ, et al: Analytical and clinical validation of the 25 OH vitamin D assay for the LIAISON automated analyzer. *Clin Biochem* 2004; 37(10):867-874.
- ⁹⁴ de Rouffignac C, Quamme G: Renal magnesium handling and its hormonal control. *Physiol Rev* 1994; 74(2):305-322.
- ⁹⁵ Quamme GA. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. *Kidney Int* 1997; 52:1180.
- ⁹⁶ al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:737.
- ⁹⁷ Simon DB, Lu Y, Choate KA, et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ resorption. *Science* 1999; 285:103.
- ⁹⁸ Kausalya PJ, Amasheh S, Günzel D, et al. Disease-associated mutations affect intracellular traffic and paracellular Mg²⁺ transport function of Claudin-16. *J Clin Invest* 2006; 116:878.
- ⁹⁹ Quamme GA, Dirks JH. Intraluminal and contraluminal magnesium on magnesium and calcium transfer in the rat nephron. *Am J Physiol* 1980; 238:F187.
- ¹⁰⁰ Quamme GA. Effect of hypercalcemia on renal tubular handling of calcium and magnesium. *Can J Physiol Pharmacol* 1982; 60:1275.

¹⁰¹ de Rouffignac C, Quamme G. Renal magnesium handling and its hormonal control. *Physiol Rev* 1994; 74:305.

¹⁰² Stuiver M, Lainez S, Will C, et al. CNNM2, encoding a basolateral protein required for renal Mg²⁺ handling, is mutated in dominant hypomagnesemia. *Am J Hum Genet* 2011; 88:333.

¹⁰³ Groenestegge WM, Thébault S, van der Wijst J, et al. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2007; 117:2260.

¹⁰⁴ Shils ME. Experimental human magnesium depletion. *Medicine (Baltimore)* 1969; 48:61.

¹⁰⁵ Weber CJ, Sewell CW, McGarity WC: Persistent and recurrent sporadic primary hyperparathyroidism: histopathology, complications, and results of reoperation. *Surgery* 1994; 116(6):991-998.

¹⁰⁶ Shane E, Bilezikian JP: Parathyroid carcinoma: a review of 62 patients. *Endocr Rev* 1982; 3:218-226.

¹⁰⁷ 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(6):433-440.

¹⁰⁸ Lundgren E, Rastad J, Thruffjell E, et al: Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 1997; 121(3):287-294.

¹⁰⁹ Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al: A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery [see comments]. *N Engl J Med* 1999; 341(17):1249-1255.

¹¹⁰ Palmer M, Adami HO, Bergstrom R, et al: Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: a followup of 441 patients operated on from 1956-1979. *Surgery* 1987; 102:1-7.

¹¹¹ Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al: Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med* 1998; 104(2):115-122.

¹¹² Palmer M, Adami HO, Krusemo UB, Ljunghall S: Increased risk of malignant diseases after surgery for primary hyperparathyroidism. A nationwide cohort study. *Am J Epidemiol* 1988; 127:1031-1040.

¹¹³ Alhava EM: Bone mineral density and surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Acta Chir Scand* 1988; 154:345-347.

¹¹⁴ Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, et al: Longitudinal measurements of bone density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(3):723-728.

¹¹⁵ Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, et al: Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2000; 321(7261):598-602.

¹¹⁶ Bilezikian JP, Potts Jr JT, Fuleihan Gel H, et al: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12):5353-5361.

¹¹⁷ Murray J. Favus, David A. Bushinsky, and Jacob Lemann Jr. Regulation of Calcium, Magnesium, and Phosphate Metabolism. Chapter 13. 2006 American Society for Bone and Mineral Research:77,79.

¹¹⁸ Murray J. Favus, David A. Bushinsky, and Jacob Lemann Jr. Regulation of Calcium, Magnesium, and Phosphate Metabolism. Chapter 13. 2006 American Society for Bone and Mineral Research:81,82.

¹¹⁹ Murray J. Favus, David A. Bushinsky, and Jacob Lemann Jr. Regulation of Calcium, Magnesium, and Phosphate Metabolism. Chapter 13. 2006 American Society for Bone and Mineral Research:80.

¹²⁰ Elena Pérez González, F. Santos Rodríguez, E. Coto García. Magnesium homeostasis. Etiopathogeny, clinical diagnosis and treatment of hypomagnesaemia. A case study. *Nefrologia* 2009;29(6):518-24

¹²¹ Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976; 5:209.

¹²² Channa N Jayasena, Mohammad Mahmud, Fausto Palazzo, Mandy Donaldson, Karim Meeran, Waljit S Dhillon. Utility of the urine calcium-to-creatinine ratio to diagnose primary hyperparathyroidism in asymptomatic hypercalcaemic patients with vitamin D deficiency. Published online before print 8 February 2011, doi: 10.1258/acb.2010.010202 *Ann Clin Biochem* March 2011 vol. 48 no. 2 126-129

¹²³ Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005;10:94-111.

¹²⁴ Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005;135:317-22.

¹²⁵ Harinarayan CV, Alok Sachan, Amaresh Reddy P, Satish KM, Prasad UV, Srivani P. Vitamin D Status and Bone Mineral Density in Women of Reproductive and Postmenopausal Age Groups: A Cross-Sectional Study from South India. JAPI; november 2011; VO L. 59. 698-704

¹²⁶ Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CW, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxy vitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1244 – 50.

¹²⁷ Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency and calcium intake. JAMA 2005;294:2336 – 41.

¹²⁸ Kudlacek S, Scheneider B, Peterlik M. Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians European Journal of Clinical Investigation 2003; 33: 323-331.

¹²⁹ Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. N Eng J Med 1998; 338:773.

¹³⁰ Topçu N. Uzmanlık Tezi: Van Yöresinde Sağlıklı Erişkin Kadınlarda 25 OH D Vitamini Taraması 2004:47.

¹³¹ Jennifer Ford, Ana Hategan, James A. Bourgeois, Daniel K. Tisi. Hypovitaminosis D: A Contributor to Psychiatric Disorders in Elderly? Canadian geriatric journal. 2012; Vol 15:No3

¹³² Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, et al. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:351.

¹³³ Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:3001.

¹³⁴ A Nomogram for the Diagnosis of Primary Hyperparathyroidism. Adrian Harvey, MengJun Hu, Manjula Gupta, Robert Butler, Jamie Mitchell, Eren Berber, Allan Siperstein, Mira Milas. Endocrine Practice ; volume:18, number: 2/ March-April 2012: 124-131.

ÖZGEÇMİŞ

1974 yılında İstanbul da doğdum. ilk-orta öğrenimimi 1992 yılında İstanbul da tamamladım. 1998 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2005 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlığını aldım. 2009 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesinde Endokrinoloji üst ihtisası yapmaya hak kazandım.

Orta derecede İngilizce bilmekteyim.
Evli ve bir kız çocuk annesiyim.