

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

**HİPOPARATİROİDİZM TANISI ALMIŞ  
POSTMENOPUZAL HASTALARIN LABORATUVAR  
VE KEMİK MİNERAL DENSİTOMETRİ  
VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. EMİNE JANSET UNCULU**

**İÇ HASTALIKLARI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. MURAT DOĞAN**

**ÇORUM -2024**

## **Yardımcı Araştırmacılar**

Doç. Dr. Derya Köseoğlu, Özel Elitpark Hastanesi Endokrinoloji



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ilk günden itibaren elimden geldiğince özveri ile çalıŐtıđım iç hastalıkları kliniğinde bilgi ve deneyimlerini paylaşan, yol gösteren, her sorunuma anında çözüm bulan, yetiŐmemde büyük emeği olan değerli hocalarıma en içten teŐekkürlerimi sunarım. Tezimi hazırlarken desteğini esirgemeyen tecrübelerini benimle paylaşan değerli danıŐman hocam Doç. Dr. Murat DOĞAN 'a en samimi ve içten teŐekkürlerimi sunarım.

İstatistik analizlerdeki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Emre DEMİR' e teşekkür ederim.

Tüm hemŐire, teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma her türlü destekleri, katkıları için teşekkür ederim.

Ayrıca tüm tez süreci boyunca bilgi ve tecrübesiyle yardımlarını eksik etmeyen değerli hocam Doç. Dr. Derya KÖSEOĞLU'na teŐekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca beraber çalıŐtıđım, hem zevkli hem de yorucu zamanlar paylaşarak dostluklar edindiğim tüm asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana her zaman destek olan, mutlu ve üzüntülü günlerimde yanımda olan manevi desteğini esirgemeyen aileme, çok değerli dostlarıma ve arkadaşlarıma Őükranlarımı sunarım.

Dr. Emine Janset UNCULU

Mayıs 2024

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT .....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ .....	x
ŞEKİL LİSTESİ .....	xii
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>	<b>13</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. Paratiroid Bezlerin Anatomi, Embriyoloji ve Histolojisi.....	3
2.2 Parathormon ve Kalsiyum Homeostazisi .....	4
2.3. Hipoparatiroidizm .....	6
2.3.1. Hipoparatiroidizm Epidemiyolojisi .....	7
2.3.2. Yetişkinlerde Hipoparatiroidizmin En Sık Görülen Nedenleri .....	7
2.3.3. Prevalans ve insidans .....	11
2.3.4. Morbidite ve Mortalite .....	11
2.3.5. Tanı.....	12
2.3.6. Hipokalsemi ve Klinik Belirtiler .....	15
2.3.7. Tedavi.....	17
2.4. Osteoporoz .....	18
2.4.1. Sıklığı .....	19
2.4.2. Osteoporoz Tanısı .....	20

2.4.3. Postmenopozal Osteoporoz ve Tedavisi .....	24
2.5. Postmenopozal Hastalarda Hipoparatiroidizm, D vitamini ve Osteoporoz .....	27
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>28</b>
3.1. Araştırmanın Yöntemi.....	29
3.1.1. Hastalardan Elde Edilen Parametreler.....	30
3.1.2. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri.....	30
3.2. İstatistiksel Yöntem.....	32
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>33</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>54</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>61</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>62</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>73</b>

## ÖZET

**Amaç:** Hipoparatiroidizm tanılı postmenopozal dönem kadın hastaların kemik mineral yoğunluğu, laboratuvar verileri ve osteoporotik kırık riskinin değerlendirilmesi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup; çalışmamıza 40 vaka 40 kontrol grubu kadın hasta alınmıştır. Çalışmanın örneklemini Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine Şubat 2017-Eylül 2023 tarihleri arasında başvurmuş hipoparatiroidizm tanılı hasta grubu ile osteoporoz tarama amaçlı kemik mineral yoğunluğu ölçülen osteoporoza yönelik laboratuvar tetkikleri yapılmış hipoparatiroidizm tanısı olmayan postmenopozal dönem kadın hastalar oluşturmaktadır. Vaka ve kontrol grubu verileri; polikliniğe başvuru sırasında alınan anemnez bilgileri, sosyo-demografik özellikleri, fizik muayene bilgileri, özgeçmiş, kullandığı ilaçları, komorbiditeleri, laboratuvar ve kemik mineral yoğunluğu ölçümleri hastane kayıtları üzerinden retrospektif olarak tarandı. Kemik mineral yoğunluğu verileri Dual X-Işını absorpsiyometri tekniği ile yapılan ölçümler ile hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü kırık riskini değerlendirme ölçütü (FRAX) ile 10 yıllık kırık riski, femur boynu kemik mineral yoğunluğu kullanılarak ayrı ayrı hesaplandı. Vaka ve kontrol grubu için dahil edilme kriterlerine uygun benzer demografik özelliklere sahip hastalar seçildi. Elde edilen veriler SPSS Programı kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Hasta grubunun kalça T-skoru, L1-L4 T-skoru, femur boynu, femur total ve L1-L4 total kemik mineral yoğunluğu ölçümleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Sırasıyla,  $p=0,002$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ). Hasta grubunun parathormon, serum total kalsiyum ve düzeltilmiş kalsiyum değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Hasta grubunun 25-hidroksi vitamin D ve 24 saat idrar kalsiyum değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,011$ ,  $p=0,008$ ). Hasta grubunda 25-hidroksi vitamin D değeri, 20 ve altı olan hastalar ile 20 üzeri olan hastalar arasında 25-hidroksi vitamin D değerlerine göre oluşturulan alt gruplar arasında kemik mineral yoğunluğu ölçümleri, kırık riski değerlendirme skorları ve laboratuvar kan değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi. Hasta ve kontrol gruplarında

yer alan tüm hastaların (n=80) 25-hidroksi vitamin D değerleri ile sadece PHT değerleri arasında negatif yönlü zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon belirlendi ( $r=-0,371$ ,  $p=0,001$ ). 25-hidroksi vitamin D değerleri ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

**Sonuçlar:** Çalışmamız, hipoparatiroidizm tanılı postmenopozal dönem kadın hastalarda önemli bulgular ortaya koymaktadır. Özellikle, hipoparatiroidizm tanılı hastaların kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, yüksek kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ve düşük major osteoporotik kırık riski olduğunu tespit ettik. Hasta grubunda parathormon seviyelerinin düşük ve 24 saatlik idrarda kalsiyum seviyelerinin yüksek olması beklenen bulgular arasındaydı. Hipoparatiroidizm ile ilgili literatür incelendiğinde, çalışmamız ülkemizde hipoparatiroidizmin kemik sağlığı üzerine etkisini araştıran ilk çalışma özelliğine sahiptir. Dünya çapında hipoparatiroidizmin kırık riski üzerine etkisini araştıran çok az yayın bulunmaktadır. Bu durum, çalışmamızın uluslararası alandaki önemini vurgulamakta ve literatüre katkı sağlayacağını göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hipoparatiroidizm, Kemik Mineral Yoğunluğu, Osteoporoz, Postmenopoz

**EVALUATION OF LABORATORY AND BONE MINERAL DENSITOMETRY  
DATA IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS DIAGNOSED WITH  
HYPOPARATHYROIDISM**

**ABSTRACT**

**Aim:** The aim of the study was to evaluate the bone mineral density, laboratory data, and osteoporotic fracture risk in postmenopausal women diagnosed with hypoparathyroidism and compare them with a control group.

**Materials and methods:** This study is a retrospective study; 40 female patients in the hypoparathyroidism group and 40 female patients in the control group were included in our study. The sample of the study consists of patients diagnosed with hypoparathyroidism who applied to the Endocrinology outpatient clinic of Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital between February 2017 and September 2023 and postmenopausal female patients who underwent bone mineral density measurements for osteoporosis screening. The data of the case and control groups were retrospectively screened through hospital records, including anamnesis information, socio-demographic characteristics, physical examination findings, medical history, medications used, comorbidities, and laboratory and BMD measurements. Bone mineral density data were calculated from measurements obtained using Dual X-Ray Absorptiometry technique. The 10 year fracture risk assessed by the FRAX tool using femoral neck bone mineral density was calculated either. Patients with similar demographic characteristics who met the inclusion criteria for the case and control groups were selected. The data obtained were analyzed using the SPSS program.

**Results:** Hip T-score, L1-L4 T-score, femur neck, femur total and L1-L4 bone mineral density measurements of the patient group were statistically significantly higher than the control group ( $p=0,002$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p<0,001$  respectively). Creatinine measurements of the patient group were statistically significantly higher than the control group ( $p=0,013$ ). Parathormone, serum total calcium and corrected calcium values of the patient group were statistically significantly lower than the control group ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). The 25-

hydroxy vitamin D and 24-hour urine calcium values of the patient group were statistically significantly higher than the control group ( $p= 0,011$ ;  $p= 0,008$ ). The patient group was divided into two groups according to 25-hydroxy vitamin D levels as 20 ng/dL and below and above 20 ng/dL. Bone mineral density measurements, fracture risk assessment scores and laboratory blood values were not statistically significantly different between the subgroups formed according to hydroxyvitamin D values. A negative statistically significant correlation was determined between the 25-hydroxyvitamin D values of all patients ( $n=80$ ) in the patient and control groups and only the parathyroid hormone values ( $r=-0,371$ ,  $p=0,001$ ). No significant correlation was found between 25-hydroxyvitamin D values and other parameters ( $p>0,05$  for all comparisons).

**Conclusions:** Our study reveals important findings in postmenopausal women diagnosed with hypoparathyroidism. Particularly, when compared to the control group, we identified higher bone mineral density measurements and lower risk of major osteoporotic fractures in patients diagnosed with hypoparathyroidism. It was expected to find low levels of parathyroid hormone and high levels of calcium in 24-hour urine among the patient group. Upon reviewing the literature on hypoparathyroidism, our study stands out as the first in our country to investigate the impact of hypoparathyroidism on bone health. Globally, there are very few publications examining the effect of hypoparathyroidism on fracture risk. This underscores the international significance of your study and highlights its contribution to the literature.

**Key words:** Bone Mineral Density, Hypoparathyroidism, Osteoporosis, Postmenopause,

## KISALTMALAR

<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D</b>	: Aktif D Vitamini
<b>25(OH)D</b>	: 25-hidroksi vitamin D
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AIRE</b>	: Otoimmün Regülatör
<b>ALP</b>	: Alkale Fosfataz
<b>APS1</b>	: Otoimmün Poliglandüler Sendrom Tip 1
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>CaSR</b>	: Kalsiyum Algılama Reseptörü
<b>Cre</b>	: Kreatinin
<b>Cm</b>	: Santimetre
<b>dCa</b>	: Düzeltilmiş Kalsiyum
<b>DEXA</b>	: Dual Enerji X-Işını Absorptiometri
<b>eGFR</b>	: Estimated Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>FRAX</b>	: Kırık Risk Değerlendirme Aracı
<b>gr/dL</b>	: Gram /Desilitre
<b>HB</b>	: Hemoglobin
<b>HR</b>	: Hazard Ratio
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>kg/m<sup>2</sup></b>	: Kilogram/Metrekare
<b>KMY</b>	: Kemik Mineral Yoğunluğu
<b>MHC</b>	: Major Doku Uyumluluk Kompleksi

<b>Mg</b>	: Miligram
<b>mg/L</b>	: Miligram/Litre
<b>mg/dL</b>	: Miligram/Desilitre
<b>mg/gün</b>	: Miligram/Gün
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>µL</b>	: Mikrolitre
<b>NALP5</b>	: NACHT Lösün Açısından Zengin Tekrar Proteini 5
<b>ng/mL</b>	: Nanogram /Mililitre
<b>pg/mL</b>	: Pikogram /Mililitre
<b>PTH</b>	: Parathormon
<b>PTH 1-84</b>	: pre-pro-PTH
<b>PTH1R</b>	: Parathormon Tip 1 Reseptörü
<b>PTHrP</b>	: Paratiroid Hormonu İlişkili Protein
<b>RANK-OPG</b>	: Osteoprotegerin -Receptor Activator of NF-κB
<b>rhPTH</b>	: Recombinant human parathyroid hormone
<b>SD</b>	: Standart Sapma
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>WBC</b>	: Beyaz Kan Hücreleri
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hipoparatiroidizm Tanısı ve Değerlendirilmesi .....	13
Tablo 2: Hipoparatiroidizm Tanı ve Tedavi Önerileri .....	17
Tablo 3: Dünya Sağlık Örgütü'nün KMY'ye Dayalı Osteoporoz Tanımı.....	21
Tablo 4: Hasta ve kontrol grupları arasında sosyo-demografik verilerin karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular.....	33
Tablo 5: Hasta ve kontrol grupları arasında KMY ölçümlerinin karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular.....	34
Tablo 6: Hasta ve kontrol grupları arasında FRAX skorlarının karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular.....	37
Tablo 7: Hasta ve kontrol grupları arasında laboratuvar kan değerlerinin karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular.....	40
Tablo 8: Hasta grubunda 25(OH)D vitamin değerlerine göre oluşturulan alt gruplar arasında KMY ölçümleri, FRAX skorları ve laboratuvar kan değerlerinin karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular.....	44
Tablo 9: Kontrol grubunda 25(OH)D vitamin değerlerine göre oluşturulan alt gruplar arasında KMY ölçümleri, FRAX skorları ve laboratuvar kan değerlerinin karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular.....	45
Tablo 10: Hasta ve kontrol gruplarında yer alan tüm hastaların (n=80) 25(OH)D vitamin değerleri ile KMY ölçümleri, FRAX skorları ve laboratuvar kan değerleri arasındaki korelasyon analizine yönelik istatistiksel bulgular.....	46

Tablo 11: Hasta grubunda yer alan hastaların (n=40) 25(OH)D vitamin değerleri ile KMY ölçümleri, FRAX skorları ve laboratuvar kan değerleri arasındaki korelasyon analizine yönelik istatistiksel bulgular.....	48
Tablo 12: Kontrol grubunda yer alan hastaların (n=40) 25(OH)D vitamin değerleri ile T skoru verileri, KMY ölçümleri, FRAX skorları ve laboratuvar kan değerleri arasındaki korelasyon analizine yönelik istatistiksel bulgular.....	52



## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hipoparatiroidizmin Genetik Eiyolojisine Yönelik Klinik Yaklaşım.....	9
Şekil 2: Paratiroid Hormonu Tarafından Mineral Metabolizmasının Kontrolü.....	14
Şekil 3: Postmenopozal Osteoporoz Güncel Tedavi Önerileri.....	25
Şekil 4: Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların KMY kalça T-skoru değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği.....	35
Şekil 5: Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların L1-L4 T-skoru değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği.....	35
Şekil 6: Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların Femur Boyun KMY (gr/cm <sup>2</sup> ) değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği.....	36
Şekil 7: Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların Femur Total KMY (gr/cm <sup>2</sup> ) değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği.....	36
Şekil 8: Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların L1-L4 KMY (gr/cm <sup>2</sup> ) değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği.....	37
Şekil 9: Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların FRAX major kırığı (%) skorlarının dağılımını gösteren kutu grafiği.....	38
Şekil 10: Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların FRAX kalça kırığı (%) skorlarının dağılımını gösteren kutu grafiği.....	38
Şekil 11: Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların GFR ve Kreatinin ölçümlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği.....	41
Şekil 12: Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların PHT ve 25(OH)D vitamin ölçümlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği.....	41

Şekil 13: Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların total kalsiyum ve düzeltilmiş kalsiyum ölçümlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği.....	42
Şekil 14: Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların 24 Saat idrar kalsiyumu ölçümlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği.....	42
Şekil 15: Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların Mg ve Fosfor ölçümlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği.....	43
Şekil 16: 25(OH)D vitamini ile Kalça T-skoru arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrisi (%95 güven aralığı) ile birlikte saçılım grafiği.....	49
Şekil 17: 25(OH)D vitamini ile L1-L4 T-skoru arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrisi (%95 güven aralığı) ile birlikte saçılım grafiği.....	49
Şekil 18: 25(OH)D vitamini ile Femur Total KMY ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ) arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrisi (%95 güven aralığı) ile birlikte saçılım grafiği.....	50
Şekil 19: 25(OH)D vitamini ile L1-L4 KMY ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ) arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrisi (%95 güven aralığı) ile birlikte saçılım grafiği.....	51

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hipoparatiroidizm, kalsiyum (Ca) düşüklüğü ve yetersiz parathormon (PTH) salgısı ile karakterize bir endokrin bozukluktur. Hipoparatiroidizmin yetişkinlerde en sık nedeni boyun ameliyatlarıdır. Hipoparatiroidizmin diğer nedenleri arasında otoimmün, genetik, infiltrasyon, radyasyon yer almaktadır (1).

Hipoparatiroidizm hipokalsemiye yol açtığından, hastalarda hipokalsemi belirti ve bulguları mevcuttur. Hipokalsemi; hafif bulgulardan epileptik nöbet, kalp yetmezliği ve laringeal spazma kadar farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilir (2). Yetişkinlerde iskeletin yeniden şekillenmesi için PTH gereklidir. PTH'nın yokluğunda iskeletin yeniden şekillenmesi bozulur ve bu da düşük kemik döngüsü durumuna neden olur (3). Hipokalsemi varlığında düşük ya da normal PTH hipoparatiroidizm için klasiktir. Hastaların 1,25-dihidroksi vitamin D düzeyleri alt sınırdadır veya düşük olabilir (4).

Osteoporoz kemik yoğunluğunda azalma ve kemik dokusunun mikro yapısında bozulma nedeniyle kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize, milyonlarca postmenopozal kadın ve çeşitli yaşlarda erkek olguyu etkileyen, sık görülen, kronik, ilerleyici ve sistemik bir hastalıktır (5). Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen faktörler göz önüne alınarak, primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılmıştır. Primer osteoporoz; postmenopozal osteoporoz ve yaşa bağlı (senil) osteoporoz olarak ikiye ayrılır. Sekonder osteoporoz nedenleri arasında; renal osteodistrofi, diyabetes mellitus, tiroid ve paratiroid hastalıkları, malabsorbsiyon, inflamatuvar barsak hastalığı, beslenme problemleri, ilaç ilişkili, enfeksiyonlar, anemi, maligniteler, romatolojik hastalıklar, sistemik lupus eritematosus, sigara ve genetik sebepler bulunmaktadır (6). Osteoporoz tanısı, kemik mineral yoğunluğu'nun (KMY) dual X-ışını absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile ölçülmesi ile konulur (7).

Hipoparatiroidizm kemiklerde anormal mikro mimariye neden olur (8). Zayıf kemik mikro mimarisi ile uyumlu olarak, artmış kırık prevalansı birkaç ülkede yapılan vaka kontrol çalışmaları ile rapor edilmiştir (9).

Bu alışma, hipoparatiroidizm tanısı almış postmenopozal hastaların laboratuvar ve KMY verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesini ve kontrol grubu ile karşılaştırılmasını amaçlamaktadır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Paratiroid Bezlerinin Anatomi, Embriyoloji ve Histolojisi

Paratiroid bezleri; tiroid bezinin arka duvarının orta kesimine yerleşmiş endokrin bezlerdir. İkişerli gruplar şeklinde dört adet bez bulunur. İki tanesi inferior tiroid arterin tiroid bezine girdiği noktanın bir santimetre (cm) kadar üzerinde bulunur. Bunlara süperior paratiroid bezleri denir. İki tanesi de tiroid bezinin alt polüne yerleşmiştir. Bunlara inferior paratiroid bezleri denir. Her biri yaklaşık 35-40 miligram (mg) ağırlığında, 3-8 milimetre (mm) boyutlarında, rengi açık sarıdan kahverengine değişebilen bezlerdir (10).

Paratiroid bezleri, timüs bezi ile bağlantılı olarak endodermal epitelyal hücrelerden köken almaktadır (11). Üst paratiroid bezleri 5. gebelik haftasında gelişmeye başlar ve embriyolojik hayatta 4. brankiyal keseden, lateral tiroid ile beraber gelişerek tiroid bezinin median lobuna doğru göç ederek yer değiştirirler. Alt paratiroid bezleri ise embriyolojik hayatta 3. brankiyal keseden köken alarak göç sırasında timüs bezi ile beraber aşağı iner; boynun alt kısmında timüs bezinden ayrılarak tiroid bezinin alt lobuna yakın yerleşirler. Alt paratiroid bezlerinin bu embriyolojik inişi gerçekleşmediği takdirde üst paratiroid bezleri gibi boynun üst kısmında yerleşebilirler; inişin devam etmesi durumunda mediastanda yerleşik kalabilirler (12).

Paratiroid bezleri fibrovasküler stroma, yağ dokusu ve üç farklı epitelyal hücre içerir. Bunlar; esas hücreler, oksifil hücreler ve berrak hücrelerdir (13). Esas hücreler en fazla bulunan ve PTH salgılamakla sorumlu olan hücrelerdir. Esas hücreler embriyonel dönemden itibaren Ca metabolizmasının düzenlenmesinde sorumlu hücrelerdir (14). Oksifil hücreler yoğun mitokondri içerikleri nedeniyle asidofilik boyanırlar, esas hücre kökenli oldukları düşünülmektedir. Oksifil ve berrak hücreler puberteden sonra görülmeye başlar. Berrak hücreler sitoplazmik glikojenden zengindir (15). Paratiroid bezleri, Ca ve fosfor dengesinden sorumlu olan PTH üretir (16).

Paratiroid bezlerin kanlanması, genellikle arteriyel sistem aracılığıyla gerçekleşir ve tiroid bezinden gelen arterler tarafından sağlanır (17). Her bir paratiroid bezi, genellikle iki ana arterden beslenir. Bunlar; süperior ve inferior tiroid arterdir. İnférieur tiroid arter genellikle

paratiroid bezlerin alttan beslenmesini sağlar. Bu arter, subklavian arterden kaynaklanan ve tiroid bezinin alt kutbuna doğru ilerleyen bir arterdir. İnférieur tiroid arteri, genellikle alt paratiroid bezlerini besler (18). Superior tiroid arteri, dış karotid arterden çıkar ve tiroid bezinin üst kutbuna doğru ilerler. Bu arterler paratiroid bezlerine kan sağlarken, venöz drenaj genellikle boyun venlerine doğru gerçekleşir. Paratiroid bezlerin venöz drenajında önemli olan yapılar arasında üst ve alt tiroid venleri, internal juguler ven ve brakiosefalik venler yer alır. Bu dolaşım sistemi, paratiroid bezlerinin fonksiyonlarını destekleyen kan ve oksijen sağlar (19).

## **2.2 Parathormon ve Kalsiyum Homeostazisi**

Memelilerde PTH, pre-pro-PTH adı verilen 115 amino asitlik bir pre-propeptid olarak sentezlenir. Ancak, aktif form olarak sadece 84 amino asitlik bir peptid olan PTH, paratiroid bezleri tarafından salgılanır (20). Bu pre-pro-PTH dizileri, 25 rezidülü bir "pre" veya sinyal dizisi ve 6 rezidülü bir "pro" dizisi taşır (21). Sinyal dizisi, kısa pro dizisi ile birlikte, proteini salgı yoluna yönlendirme işlevi görür. Endoplazmik retikulum zarından geçiş sırasında, sinyal dizisi ayrılır ve hızla yıkılır. Kısa pro dizisinin rolü tam olarak anlaşılmamıştır, ancak sinyal dizisinin verimli çalışmasına yardımcı olabilir ve habercinin doğru ayrılmasını sağlayabilir (22). Pro sekansın ayrılmasından sonra, matür PTH (1-84), salgı kesecikleri ve granüller içinde konsantre edilir. Morfolojik olarak farklı bir granül alt tipi, hem PTH hem de proteazlar katepsin B ve katepsin H içerir. Proteazların ve PTH'nın salgı granüllerinde birlikte lokalizasyonu, muhtemelen paratiroid bezlerinden salgılanan PTH'nın bir bölümünün karboksiterminal PTH parçalarından oluştuğu gözlemini açıklar. PTH'nın aminoterminal fragmanları salgılanmaz. PTH'nın karboksi terminal fragmanlarının olası işlevleri hala tam olarak anlaşılmamış olsa da, bu fragmanlar PTH/PTHrP (PTH-ilişkili peptid) reseptörünü aktive etmez (23).

PTH'nın yarılanma zamanı 2- 4 dakikadır (24). PTH'nın yıkımı sonucu oluşan amino ve karboksiterminal parçalar böbrekler aracılığıyla temizlenir (25). PTH üretimi, salınımı ve yıkımı esas olarak ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu tarafından regüle edilir. Kalsiyum konsantrasyonundaki küçük değişimler PTH salınımında büyük değişimlere neden olabilir. PTH ve serum kalsiyum seviyeleri ters orantılıdır. Düşük serum kalsiyum seviyelerinde PTH, vitamin D ile birlikte vücutta birçok yerde kalsiyum depolarını harekete geçirir ve kalsiyum emilimini artırır. Hem kalsiyum hem de D vitamini, paratiroid bezlere negatif geri bildirim

sağlar; kalsiyum ve D vitamini seviyeleri arttıkça, paratiroid bezlerdeki reseptörlere bağlanır ve PTH üretimini ve salınımını inhibe ederler (26).

Serum kalsiyum seviyeleri genellikle dar bir aralıkta 8,5-10,5 mg/dL (2,1-2,6 mmol/L) sıkı bir şekilde kontrol edilir. Ancak, serum kalsiyum seviyeleri ekstrasellüler kalsiyumun %0,1-%0,2'sini temsil eder. Bu da toplam vücut kalsiyumunun yalnızca %1'ini oluşturur. Toplam vücut kalsiyumunun çoğu kemikte depolanmıştır. Toplam serum kalsiyum seviyesinin yaklaşık %40'ını oluşturan iyonize kalsiyum, fizyolojik olarak aktiftir, diğer taraftan iyonize olmayan kalsiyum albümin veya sitrat gibi anyonlara bağlıdır. Hipoalbuminemi durumunda, toplam kalsiyumun görel olarak iyonize kalsiyuma göre artması nedeniyle total serum kalsiyum ölçümleriyle fizyolojik olarak aktif (iyonize) serum kalsiyumunun altında kalması mümkündür. Toplam kalsiyumdan iyonize kalsiyumu tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan bir formül; serum albümininin 4 mg/dL'nin altındaki her 1 mg'lık azalması için 0,8 mg/dL eklemektir (27). Sadece iyonize kalsiyum hücrelere girebilir ve hücrel süreçleri etkinleştirebilir (28). Venipunktur sırasında hemokonsatrasyon, serum albüminini artırabilir ve toplam serum kalsiyum ölçümlerini yanlış bir şekilde yükseltebilir (29). Toplam kalsiyum seviyeleri arttığında veya azaldığında, albümin seviyeleri değişse bile, iyonize kalsiyum nispeten sabit kalabilir. Kan pH'ındaki değişiklikler, hatta normal serum albümin varlığında, albümin-kalsiyum kompleksinin denge sabitini değiştirebilir; asidoz bağlanmayı azaltırken, alkaloz artırır. Bu nedenle fizyolojik serum kalsiyum seviyesini belirlemek için iyonize kalsiyum seviyesinin doğrudan ölçülmesi gerekmektedir (30).

PTH salgılanmasının ana düzenleyici sinyali serum kalsiyumudur. İyonize kalsiyum seviyesindeki artış, hücre içindeki kalsiyum depolarından salınımı inhibe eder ve hücre zarları ve kanallarından hücre dışına kalsiyumun akışını artırarak hücre içi kalsiyum seviyesini düşürür. Bu durum, paratiroid hücrelerindeki PTH salgılanmasını azaltır. Bu mekanizma, diğer hücrelerin çoğundan farklıdır çünkü ürünlerinin salınması, genellikle hücre içi kalsiyum seviyelerinin artmasıyla uyarılır (31). Serum kalsiyumu ile PTH arasındaki ilişki sigmoidal bir doz yanıt eğrisi şeklinde açıklanabilir. Bu, paratiroid hücrelerinin hem kan kalsiyum seviyelerine hem de kalsiyum seviyelerindeki değişim hızına duyarlı olduğunu gösterir (32).

Kan kalsiyum seviyelerinde ani bir düşüş olduğunda, PTH seviyeleri hızla artar. Bu özellik, ani hipokalsemi durumlarında vücuda ek koruma sağlar (27).

Paratiroid hücrelerinde bulunan kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR), G protein bağlı reseptör ailesinin bir üyesidir. Bu reseptör, birçok hücre tipinde bulunur ve normal paratiroid hücrelerinde fosfolipaz C 'yi (PLC) aktive ederken siklik adenozin monofosfat (cAMP) üretimini bloke eder (33). CaSR, vücutta geniş bir şekilde ifade edilir ve böbrek tübüllerinde ve kalsitonin üreten tiroid bezinin hücrelerinde kalsiyum homeostazına katkıda bulunur (34).

PTH'nın kemik üzerindeki etkileri, PTH konsantrasyonu ve maruz kalma süresine bağlıdır (35). PTH'nın kemik üzerine etkileri hem doğrudan hem de dolaylı olarak gerçekleşir (36). Yüksek PTH seviyeleri, özellikle primer ve sekonder hiperparatiroidizm durumlarında, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu artırır. Bununla birlikte, düşük seviyelerde, özellikle epizodik olarak verildiğinde, PTH'nin osteoblastik kemik oluşumunu artırdığı gözlenmektedir. Bu etkisi sayesinde osteoporoz tedavisinde kullanılabilir (37). PTH reseptörünün ana olarak osteoblastlar üzerinde ifade edilmesi nedeniyle, PTH 'nın iskelet etkilerine osteoblastlar aracılık eder. Ancak, osteoblastlar, PTH 'nın etkilerini iletmek için osteoklastlarla da iletişim kurarlar. Bu iletişim, Osteoprotegerin -Receptor Activator of NF-κB (RANK-OPG) yoluyla gerçekleşir. PTH uygulaması her iki hücre tipinde de artışa neden olarak hem kemik rezorpsiyonunu hem de kemik oluşumunu artırır. Hangi eylemin baskın olduğu, PTH dozuna ve uygulama yoluna bağlıdır. Yüksek PTH konsantrasyonuna kronik maruziyet, kemik rezorpsiyonunun artmasına ve dolayısıyla plazma Ca konsantrasyonlarının artmasına neden olur (38).

### **2.3. Hipoparatiroidizm**

Hipoparatiroidizm, paratiroid bezlerinin yetersiz fonksiyon göstermesi sonucu ortaya çıkan bir endokrin bozukluktur. Bu durum, kalsiyum metabolizmasının önemli bir regülatörü olan PTH yetersiz salgılanması veya etkisiz hale gelmesiyle karakterizedir (39-43).

Hipoparatiroidizm, kalsiyum düzeylerindeki düşüşe ve buna bağlı olarak hipokalseminin neden olduğu klinik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur. Ayrıca, vitamin D metabolizmasıyla da yakından ilişkilidir ve bu durumun bir sonucu olarak metabolik kemik

hastalıkları da gelişebilir (44). Kan ve kemikteki Ca, fosfat düzeylerini kontrol eden PTH 'da ortaya çıkan azalma, hipokalsemi ve hiperfosfatemi dahil olmak üzere mineral homeostazisinde bozulmalara neden olur (45).

### **2.3.1. Hipoparatiroidizm Epidemiyolojisi**

Hastalığın nedenlerinin belirlenmesi, doğru tanı ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önemli bir adımdır. Hipoparatiroidizm en sık ön boyun ameliyatından kaynaklanır ve tüm vakaların %75'ini oluşturur (40,41,43). Yetişkinlerde ikincil en yaygın edinsel nedenin, tek başına paratiroid bezlerini veya diğer birçok endokrin bezi etkileyen otoimmün hastalıklar olduğu düşünülmektedir (45,46).

Daha önce idiyopatik hipoparatiroidizm olarak adlandırılan diğer tüm cerrahi olmayan hipoparatiroidizm formlarının, çoğunluğu genetik olan ve 3 ana kategoride gruplandırılabilen çeşitli nedenleri vardır: paratiroid gelişiminde bozukluk, paratiroid fonksiyon bozuklukları ve paratiroidlerde edinilmiş hasar. Hipoparatiroidizm, bireydeki tek hastalık olarak ortaya çıkabilir (izole hipoparatiroidizm) veya karmaşık sendromlar içindeki diğer belirtilerle (sendromik hipoparatiroidizm) ilişkili olabilir. Cerrahi olmayan formlarda genetik tanı çalışmalarına başlamadan önce, magnezyum bozukluklarından kaynaklanabilecek fonksiyonel hipoparatiroidizm her zaman dışlanmalıdır (47).

Geriye kalan kazanılmış hipoparatiroidizm vakaları, paratiroid bezlerinin metastatik hastalıktan, aşırı demir veya bakır birikiminden etkilenmesi veya iyonize radyasyona maruz kalması gibi nadir görülen durumlar sonucunda ikincil olarak ortaya çıkar (39).

### **2.3.2. Yetişkinlerde Hipoparatiroidizmin En Sık Görülen Nedenleri**

Yetişkinlerde hipoparatiroidizmin en sık görülen nedenleri aşağıda daha detaylı olarak açıklanmıştır.

### **2.3.2.1. Boyun Cerrahisi**

Tiroidektomi, paratiroidektomi, lenf nodu ve kanser boyun diseksiyon operasyonlarından sonra hipoparatiroidizm gelişir. En sık etiyoloji paratiroid bezlerinin cerrahi olarak çıkarılması veya canlılığının kaybıdır. Tiroid bezinin cerrahi olarak çıkarılması veya tiroid hormonu düzeylerini kontrol etmek için yapılan cerrahi müdahaleler, hipoparatiroidizmin yaygın nedenlerinden biridir. Bu operasyonlar sırasında paratiroid bezlerinin hasar görmesi veya yanlışlıkla çıkarılması sonucunda hipoparatiroidizm gelişebilir (48,49). Önlemlere ve uzmanlığa rağmen total tiroidektomi sonrası hastaların yaklaşık %20-30'unda geçici, %1-7'sinde ise kalıcı hipoparatiroidizm gelişir (39). Total tiroidektomi operasyonlarından sonra %10 oranında geçici hipoparatiroidizm görülebilir. Kalıcı hipoparatiroidizm, operasyondan 6 ay sonra hipoparatiroidizmin sebat etmesi olarak tanımlanır (41).

### **2.3.2.2. Otoimmün Hastalıklar**

Tek başına veya diğer endokrin bezlerle birlikte paratiroid bezlerinin hormonal eksikliklerine neden olan otoimmün hastalık, hipoparatiroidizmde ikinci en sık etiyolojiyi oluşturmaktadır (41,46). Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid hastalıkları, vücudun kendi dokularına saldırması sonucu paratiroid bezlerini etkileyebilir ve hipoparatiroidizme yol açabilir (50).

Otoimmün hipoparatiroidizm, paratiroid bezlerine karşı vücudun kendi bağışıklık sistemi tarafından saldırıya uğraması sonucunda ortaya çıkan bir durumdur. Otoimmün hipoparatiroidizm, sporadik bir hastalık olarak veya Otoimmün Poliglandüler Sendrom Tip 1 'in (APS1) major endokrin bozukluğu olarak ortaya çıkabilir.

İdiyopatik hipoparatiroidizmde, paratiroid bezinde lenfositik infiltrasyon ve ona karşı otoantikorlar rapor edilmiştir, ancak hastaların ne kadarının bu durum için otoimmün bir temele sahip olduğu henüz belli değildir (51). Ek olarak HLA-A\*26:01 'in idiyopatik hipoparatiroidizm ile güçlü bir ilişkisi vardır; bu durum, otoantijenik peptitlerin CD8+ sitotoksik T hücrelerine major doku uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf I aracılı sunumunun patogeneğinde önemli bir rol oynadığını düşündürür. Ayrıca MHC sınıf II HLA-DRB1\*01 ve

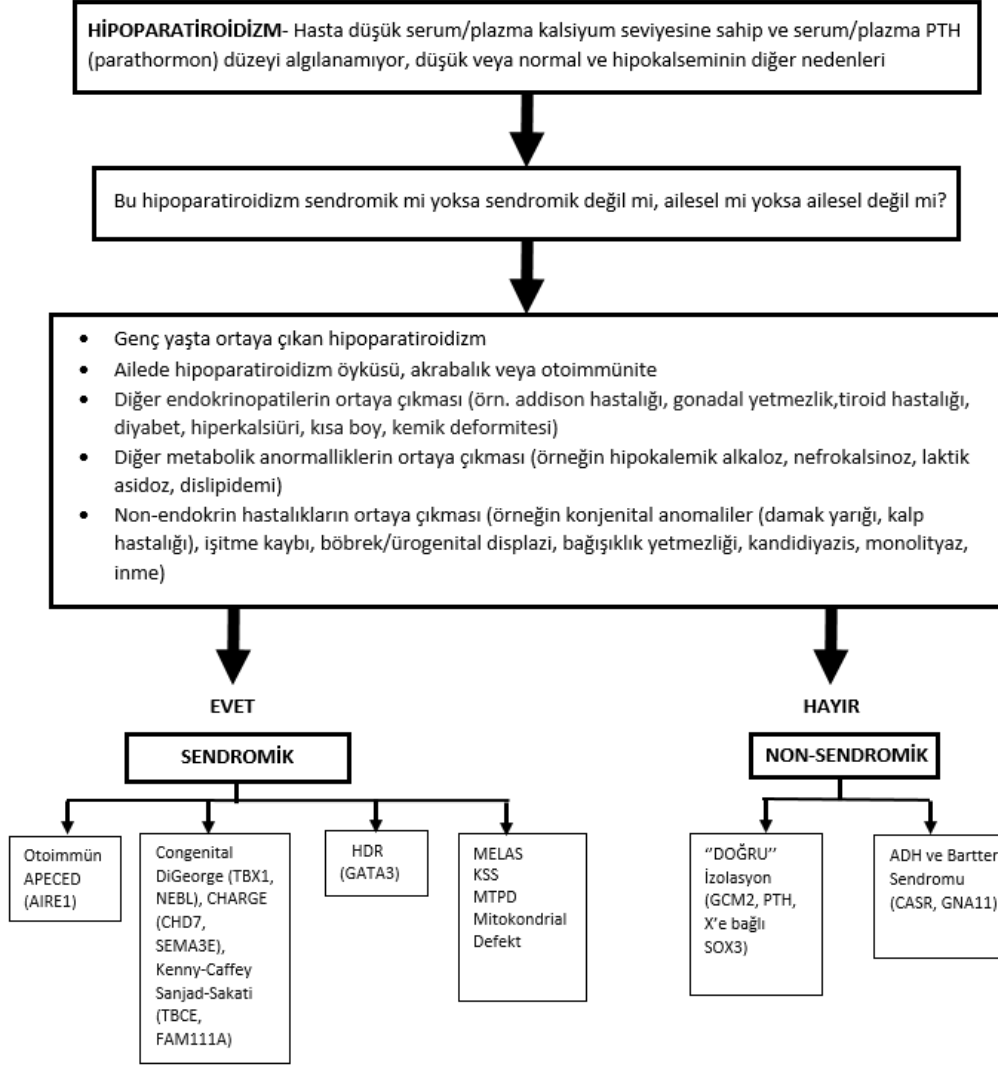
HLA-DRB1\*09 alelleri, idiyopatik hipoparatiroidizm hastalarında kontrollere göre daha sık görülür ve bu da hastalığın otoimmün temelini desteklemektedir. Otoimmün regülatör (AIRE) genindeki mutasyonların neden olduğu monogenik bir hastalık olan APS1'de, CaSR ve NACHT lōsin açısından zengin tekrar proteini 5 (NALP5) dahil olmak üzere paratiroid tarafından eksprese edilen hedeflere karşı otoantikorlar yaygındır. APS1'de paratiroide karşı T hücresi reaktivitesi daha az araştırılmıştır, ancak timik medüller epitel hücrelerinde AIRE gen ekspresyonu eksikliği nedeniyle klonal silinmeden kaçan otoreaktif T lenfositleri paratiroidi hedefleyebilir ve zarar vererek APS1 'in ayırt edici özelliği olan hipoparatiroidizme yol açabilir (51).

### **2.3.2.3. Kalıtsal Faktörler**

Nadir görülen genetik bozukluklar veya aile geçmişinde hipoparatiroidizm öyküsü olan kişilerde, kalıtsal faktörler hipoparatiroidizmin nedenlerinden biri olabilir ancak epidemiyolojik açıdan nadirdir. Hipoparatiroidizmin genetik formları bir dizi sendromik (poliglandüler yetmezlik, DiGeorge Sendromu, Barakat Sendromu olmak üzere diğer bezler ve sistemlerle ilişkili) ve sendromik olmayan izole formlardan oluşur (40,41).

Kanada'da gerçekleştirilen bir çalışmada hastaların %70 'inde (91/130) cerrahi sonrası hipoparatiroidizm, %30 'unda (39/130) otoimmün, genetik veya idiyopatik nedenlere bağlı hipoparatiroidizm saptanmıştır (52). Ayrıca cerrahi olmayan hipoparatiroidizimli hastaların 4/39'unda psödohipoparatiroidizm, 2/39 hastada DiGeorge Sendromu, 1/39'unda GATA3 geninde mutasyon bulunan Barakat Sendromu ve 3/39 hastada CaSR geninin aktive edici mutasyonları doğrulanmıştır (52).

Hipoparatiroidizmin genetik etiyolojisinin belirlenmesine yönelik klinik yaklaşım için Clarke ve ark. (40) tarafından oluşturulan akış diyagramı Şekil 1'de gösterildi.



Şekil 1. Hipoparatiroidizmin genetik etiolojisinin belirlenmesine yönelik klinik yaklaşım (40).

#### 2.3.2.4. Diğer Faktörler

İyot tedavisi, ilaca bağlı nedenler, yetersiz kalsiyum veya D vitamini alımı, başka endokrin bozukluklar da hipoparatiroidizmin nedeni olabilir (40). Tiroid kanseri gibi durumlarda radyoaktif iyot tedavisi uygulanabilir. Bu tedavi, paratiroid bezlerine zarar verebilir ve hipoparatiroidizmin bir nedeni olabilir. Bazı ilaçlar, özellikle tiroid hormonu düzenleyici ilaçlar, paratiroid bezlerinin fonksiyonlarını etkileyebilir ve hipoparatiroidizme neden olabilir.

Beslenme yoluyla yetersiz kalsiyum, D vitamini, magnezyum alımı paratiroid bezlerinin normal fonksiyonlarını sürdürmemesine ve hipoparatiroidizme yol açabilir (47,53). Bu

nedenlerin yanı sıra, travma, enfeksiyonlar veya tümörler gibi nadir durumlar da hipoparatiroidizme neden olabilir (54).

### **2.3.3. Hipoparatiroidizm’de Prevalans ve insidans**

Son epidemiyolojik araştırmalar, hipoparatiroidizm prevalansının 5,3 ile 40/100.000 arasında olduğunu ortaya koymaktadır (55). Powers ve ark. (45) tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tanıya dayalı hipoparatiroidizm prevalansını ve cerrahi temelli insidansı belirlemek amacıyla 12 aylık bir süre boyunca gerçekleştirilen prevalans araştırması sonucunda ABD’de prevalans tahminin 77.000 vaka olarak belirlendi. Ayrıca cerrahi bazlı insidans yaklaşımına göre genel olarak ameliyatların yaklaşık %7,6’sı hipoparatiroidizmle sonuçlandı; bu vakaların %75’i geçici, %25’i kronikti. Bir yıl içinde gerçekleştirilen tüm tiroidektomiler, paratiroidektomiler ve boyun diseksiyonları arasında ise %26’sının geçici hipoparatiroidizme yol açtığını ve %5’inin kronik duruma ilerlediği bildirildi.

Danimarka’da yapılan bir çalışmada, cerrahi sonrası hipoparatiroidizm prevalansını 22/100.000 kişi-yıl olarak, insidansı 0,8/100.000 kişi-yıl olarak belirledi (56). Danimarka’da yapılan başka bir çalışmada ise cerrahisiz hipoparatiroidizm prevalansı 2,3/100.000 kişi-yıl olarak belirlenmiştir (57).

Astor ve ark. (58) *Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism* Norveç’de gerçekleştirdikleri hipoparatiroidizmde prevalans araştırmasında, ameliyat sonrası hipoparatiroidizm (milyonda 64), cerrahi olmayan hipoparatiroidizm (milyonda 30) ve psödohipoparatiroidizm (milyonda 8) olmak üzere genel popölasyonda milyonda 102 olarak tahmin etmişlerdir. Cerrahi olmayan hipoparatiroidizm, APS1 (%17), DiGeorge Sendromu (%15), idiyopatik hipoparatiroidizm (%44) ve diğerlerini (%4) içerdiği bildirilmiştir.

### **2.3.4. Hipoparatiroidizm’de Morbidite ve Mortalite**

Kanada’da hipoparatiroidizm morbiditesini belirlemek için yapılan bir çalışmada hipoparatiroidizm tanılı 130 hasta ile gerçekleştirdikleri araştırma sonucunda cerrahi sonrası hipoparatiroidizmi olanların %28’inde ve cerrahi olmayan hipoparatiroidizmi olanların %46

'sında hastaneye yatış meydana geldiğini bildirmişlerdir (52). Ayrıca cerrahi olmayan hipoparatiroidizm tanılı hastaların 4/39'unda psödohipoparatiroidizm, 2/39 hastada DiGeorge Sendromu, 1/39'unda GATA3 geninde mutasyon bulunan Barakat Sendromu ve 3/39 hastada CaSR geninin aktive edici mutasyonları doğrulandığı bildirilmiştir (52).

Hadedeya ve ark. (59) çalışmasında ise postoperatif kronik hipoparatiroidizm olan hastaların kardiyak morbiditeler açısından yüksek risk taşıdığını, ancak kardiyak aritmiler açısından artmış bir risk olmadığını bildirmiştir. Ayrıca postoperatif hipoparatiroidizm tanılı hastaların renal hastalık geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu, renal taş oluşumu, nöbetler, ruh sağlığı problemleri ve enfeksiyonlar açısından artmış bir risk olduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte, hipoparatiroidizmin mortalite riski üzerinde bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Danimarka 'da cerrahi sonrası hipoparatiroidizm mortalitesi için hazard ratio (HR) 0,98 olarak belirlenirken, cerrahisiz hipoparatiroidizm mortalitesi için HR 1,25 olarak belirtmiştir (56,57).

### **2.3.5. Hipoparatiroidizm Tanısı**

Hipoparatiroidizmin tanısı önemli olarak PTH analizine bağlıdır. Normal kalsiyum metabolizması, PTH salgılanması ve etkili bir şekilde çalışmasıyla sağlanır. PTH, kemiklerden kalsiyum salınımını artırarak kalsiyumun kan dolaşımına geçişini sağlar. Ayrıca, böbreklerde kalsiyum emilimini artırır ve böylece kalsiyum düzeylerinin optimal seviyelerde tutulmasını sağlar (60,61). Hipoparatiroidizm durumunda, yetersiz veya etkisiz PTH salgılanması nedeniyle bu mekanizmalar etkilenir ve kalsiyum düzeylerinde düşüş görülür (42,43).

Hipoparatiroidizmin tanısız biyokimyasal özellikleri, yetersiz PTH üretimiyle ilişkili hipokalsemidir (39-42). Bu nedenle, dolaşımdaki PTH konsantrasyonunun yükseldiği genetik bir PTH direnci bozukluğu olan psödohipoparatiroidizmden kolayca ayırt edilir. Hipoparatiroidizm tanısı aynı zamanda PTH düzeyinin de yüksek olduğu hipokalseminin ikincil nedenlerinden (örn. D vitamini eksikliği) kolaylıkla ayırt edilebilir. Hipoparatiroidizmde dolaşımdaki aktif D vitamini (1,25-dihidroksivitamin D2) ve kemik döngüsü belirteçlerinin konsantrasyonları genellikle normalin alt aralığındadır. İdrarla kalsiyum atılımı, kalsiyum

alımının bir fonksiyonu olarak değişir, ancak hipoparatiroidizmde PTH eksikliğine bağlı olarak fraksiyonel kalsiyum atılımı artar (41).

PTH için "iki bölge" testler, öparatiroid bireylerde dolaşımdaki PTH'nın çoğunu oluşturan PTH'nın büyük, inaktif orta ve karboksi terminal parçalarını tespit etmez (60,41). Bunun yerine, yakalama ve tespit antikorları, molekülün karboksi ve amino terminal uçlarını birlikte tanır ve dolayısıyla bu büyük, dolaşımdaki inaktif PTH fragmanları tarafından karıştırılmaz. İkinci ve üçüncü nesil analizler, amino terminal tanıma bölgeleri bakımından birbirinden farklılık gösterir; üçüncü nesil analiz, daha ziyade yalnızca PTH 'yı (1-84) ölçer (61,41). Teorik olarak "tam" PTH olarak adlandırılan üçüncü nesil PTH analizlerinin daha spesifik ve dolayısıyla daha yararlı olması beklenebilir, ancak bu iki test türü arasında klinik olarak çok fazla fark yoktur. PTH için ikinci nesil test daha yaygın olarak kullanılır ve hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemi ile sekonder hiperparatiroidizmin hipokalsemik durumları arasında mükemmel bir ayırım sağlar (41).

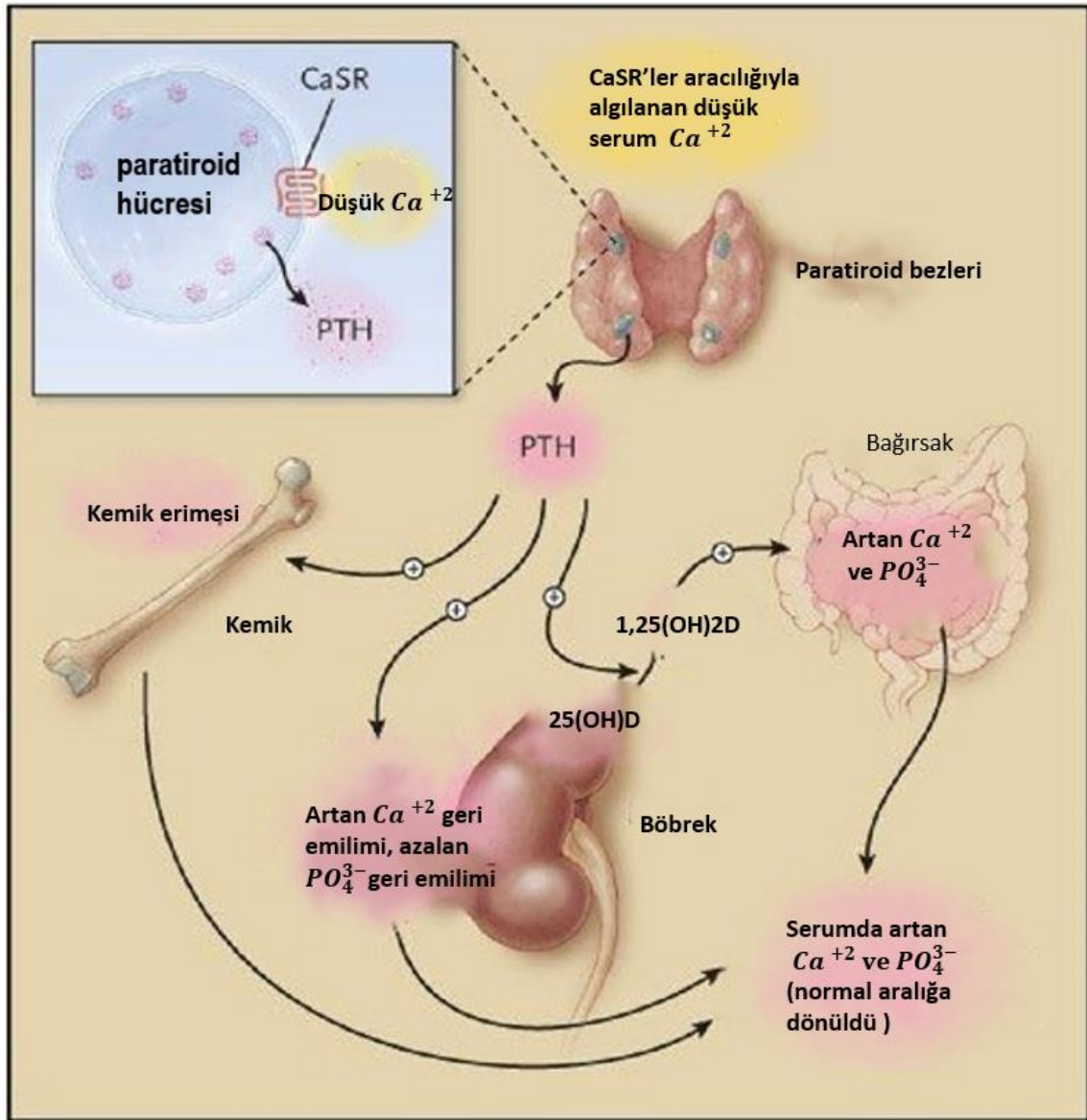
Hipoparatiroidizmin tanı ve değerlendirilmesi hakkındaki özeti Tablo 1'de gösterildi (41).

**Tablo 1.** Hipoparatiroidizmin Tanı ve Değerlendirilmesi (41).

<b>Hipoparatiroidizmin Tanısı</b>	<b>Hipoparatiroidizmin Değerlendirilmesi</b>
En az 2 hafta arayla en az iki kez doğrulanmış hipokalsemi (albümine göre düzeltilmiş).	Aile öyküsü: Hipoparatiroidizm veya diğer endokrin yetmezlik hastalıklarına ilişkin öykü
İkinci veya üçüncü nesil immünoanaliz yöntemiyle belirlenen PTH konsantrasyonu, en az 2 kez hipokalsemi varlığında tespit edilemeyen veya uygun olmayan düşük seviyede olmalıdır (<20 pg/mL).	Kişisel öykü: Önceki anterior boyun cerrahisi, diğer endokrin hastalıklar
Fosfat seviyeleri Fosfat düzeyleri normalin üst sınırında veya açıkça yüksek aralığa sahip olabilir (yardımcı ancak zorunlu değil).	Fiziksel muayene: <ul style="list-style-type: none"><li>• Ektopik kalsifikasyonlar (örneğin, gözlerde)</li><li>• Daha önceki boyun cerrahisinin belirtileri</li><li>• Chvostek veya Trousseau belirtisi</li><li>• Tırnak yatakları için fungal enfeksiyon</li><li>• Mukozal kandidiyazis</li><li>• Eklem hareket aralığı</li><li>• Vitiligo için cilt</li></ul>
Boyun cerrahisi sonrası, kronik hipoparatiroidizm sadece 6 ay sonra kesin olarak tanımlanır.	Biokimyasal değerlendirme (tanı konulduktan sonra) <ul style="list-style-type: none"><li>• Fosfat</li><li>• Magnezyum</li><li>• 25-hidroksi vitamin D</li><li>• 1,25-dihidroksi vitamin D</li><li>• BUN/kreatinin</li><li>• 24 saatlik idrar için kreatinin klirensi veya eGFR, kalsiyum atılımı ve biyokimyasal taş risk profil</li></ul>
	Hedef organ görüntüleme <ul style="list-style-type: none"><li>• X-ışını (kafatası)</li><li>• Böbrek ultrasonu veya bilgisayarlı tomografi taraması</li><li>• DEXA ile KMY</li></ul>
	Genetik çalışmalar: Genetik bir temel şüpheleniyorsa (genç yaş, aile öyküsü, çoklu endokrin bez yetmezliği)

### 2.3.6. Hipokalsemi ve Klinik Belirtiler

PTH düşüklüğü sonucu hipokalsemi ortaya çıkar. Hipoparatiroidizm, kemikten kalsiyumu mobilize etme, distal nefrondan kalsiyumu geri emilimi ve renal  $1\alpha$ -hidroksilaz aktivitesini uyararak yeterli aktif D vitamini üretimi için PTH salgısının yetersiz olmasından kaynaklanan hipokalsemiye neden olur; bu da bağırsaktan kalsiyum emilimini engeller (Şekil 2) (46).



Şekil 2. PTH Tarafından Mineral Metabolizmasının Kontrolü: Serum iyonize kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ) düzeyleri, PTH ve 1,25-dihidroksi vitamin D hormonlarının etkisiyle sıkı bir şekilde kontrol edilir. Serum iyonize

Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonundaki değişikliklerin hem hızı hem de büyüklüğü, paratiroid hücrelerinde bulunan ekstrasellüler CaSR tarafından algılanır. İyonize Ca<sup>2+</sup> düzeyleri azaldığında, PTH salgısının serbest bırakılması tetiklenir. Tersine, iyonize Ca<sup>2+</sup> düzeyleri arttığında, PTH salgısı baskılanır. PTH, kemik rezorpsiyonunu uyarır, bu da kalsiyum ve fosfor sağlayarak dolaşıma geçirir. Böbrekte, PTH, kalsiyumun renal geri emilimini uyarır ve fosfat atılımını artırır. PTH ayrıca 25-hidroksivitamin D' yi aktif vitamin D metaboliti olan 1,25(OH)2D'ye dönüştürerek, bağırsak hücrelerindeki işlemler aracılığıyla kalsiyum ve fosforun trans-epitel taşınımını artırır. Bu adımların bir araya gelmesiyle, iyonize Ca<sup>2+</sup> düzeyleri normal aralığa geri döner ve böbrekte PTH ve diğer faktörlerin (örneğin, fibroblast kökenli büyüme faktörü 23) etkileriyle, serum fosfor düzeyini normal aralığa getirir. PTH'nin etkileri azalır veya kaybolursa, homeostazın sürdürülmesindeki tüm sonraki adımlar bozulur, bu da hipokalsemi, hiperfosfatemi ve hiperkalsiüri ile sonuçlanır (46).

Hipokalsemi, sinir, kas ve doku fonksiyonlarını ciddi şekilde etkileyebilir. Bu durum, tetani, kas spazmları, parestezi, kardiyak aritmiler gibi çeşitli belirtilere yol açabilir (62). Akut hipokalseminin tipik klinik bulgusu tetanidir. Hafif tetani perioral uyuşma, ellerde-ayaklarda parestezi, kas krampları, şiddetli tetani, karpopedal spazm, laringospazm, fokal generalize epileptik atak şeklindedir. Akut semptom olarak uzamış QT intervali, aritmi ve kalp yetmezliği izlenebilir. Daha az spesifik semptomlar halsizlik, hiperirritabilite ve anksiyetedir (40).

Nöromüsküler irritabiliteye bağlı parestezi (perioral, ekstremiteler), kas seğirmesi, karpopedal spazm, Trousseau's ve Chvostek's bulguları, kasılma, laringospazm, bronkospazm gelişebilir (41).

Hipoparatiroidizmin klinik belirtileri genellikle kronik hipokalsemi ve hiperfosfatemiye bağlıdır. İlk belirtiler genellikle nöromüsküler semptomlar şeklinde ortaya çıkar. Hipokalsemi vücuttaki çeşitli sistemleri etkileyebilir, ancak en belirgin etkiler genellikle nörolojik, bilişsel, kas ve kardiyovasküler sistemde görülür (41).

Kronik hipokalsemiye bağlı olarak bazal ganglion kalsifikasyonu, katarakt, dental anomaliler ve ektodermal bulgular gibi bulgular da sıkça gözlemlenebilir. Hipoparatiroidizme bağlı hipokalseminin kronik semptomları arasında ekstrapiramidal bulgular, bazal ganglion kalsifikasyonu, demans, parkinson, subkapsüler katarakt, diş anomalileri ve cilt kuruluğu da bulunur (39).

Ayrıca, uzun süreli hipokalsemi metabolik kemik hastalıkları ve KMY'de azalma gibi komplikasyonlara yol açabilir (48). Son çalışmalar, hastalığın yaşam kalitesini böbrek,

kardiyovasküler ve iskelet sistemleri de dahil olmak üzere birçok organ sistemini etkileyen kronik belirtilerini daha iyi aydınlatmıştır (63,55).

### **2.3.7. Hipoparatiroidizm Tedavisi**

Nadir bir hastalık olmasına rağmen hipoparatiroidizmin hastalar üzerinde önemli etkileri vardır (55). Hipoparatiroidizm, eksik hormonla tedavinin standart tedavi olmadığı bir endokrin hastalıktır (42,43). Standart tedavi, diğer hormonal eksiklik durumlarında olduğu gibi, eksik olan hormonun yerine konulması değil, aktif D vitamini analogları ve kalsiyum takviyesidir (42,55,64).

Kronik yönetimin temel hedefleri arasında şunlar yer almaktadır:

- Serum total kalsiyumun kabul edilebilir aralıkta tutulması (genellikle düşük-normal aralıkta),
- Serum fosforunun kabul edilebilir aralıkta tutulması (genellikle yüksek-normal aralıkta),
- 24 saatlik idrar kalsiyum atılımının  $<7,5$  mmol/gün olması ve
- Kalsiyum -fosfat çarpımının  $<55$  mg<sup>2</sup> /dL<sup>2</sup> (4,4 mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup>) olması.

Kronik yönetim için mevcut tedavi seçenekleri arasında oral kalsiyum, D vitamini (metabolitleri ve analogları dahil) ve tiazid diüretikler bulunmaktadır. Özel durumlarda, fosfat bağlayıcılar, düşük tuzlu diyet veya düşük fosfatlı diyet yardımcı olabilir (43). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından hazırlanan Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda önerilen hipoparatiroidi tanı ve tedavi yaklaşımı Tablo 2'de sunuldu (65).

**Tablo 2.** Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Hipoparatiroidi Tanı ve Tedavi Önerisi (65).

Hipoparatiroidizm tanısı, hipokalsemi varlığında düşük veya hipokalsemiye cevap olarak uygunsuz artmayan PTH düzeyi ile konulur.
Kronik hipoparatiroidizmin tedavisinde albümin ile düzeltilmiş total kalsiyum veya iyonize kalsiyum değerleri normal referans aralığın alt sınırında veya alt sınırın hemen altında tutulmalıdır.
Kronik hipoparatiroidizmi olan ve hipokalsemisi (albümin ile düzeltilmiş kalsiyum <8.0 mg/dL) bulunan tüm hastalar tedavi edilmelidir.
Hastalarda tedavi sırasında 24 saatlik idrar atılımı cinsiyete göre normal aralıklarda tutulmalıdır (erkeklerde <300 mg/gün, kadınlarda <250 mg/gün ya da <4mg/kg/gün).
Tedavide, aktif D vitamini analogları (kalsitriol 0,25-2,0 µg/gün, alfakalsidol 0,5-4,0 µg/gün) ve bölünmüş dozlarda kalsiyum önerilir.
Serum fosfat düzeyleri de normal aralıkta bulunmalıdır. Serum kalsiyum fosfat çarpımı <55 mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> olmalıdır.
Serum magnezyum düzeyleri normal aralıklarda olmalıdır.
Hiperkalsüriisi olan hastalarda kalsiyum alımı azaltılmalı, sodyumdan kısıtlı diyet ve/veya tiazid diüretiklerinin tedaviye eklenmesi önerilir.

Avrupa Endokrinoloji Derneği tarafından hazırlanan kılavuzda; recombinant human parathyroid hormone (rhPTH) ile replasman tedavisi de dahil olmak üzere tedavinin nasıl optimize edileceği ve komplikasyonların nasıl önleneceği konusunda daha fazla sistematik ve ileriye dönük çalışmaların yapılması gerektiği vurgulanmıştır (42).

#### **2.4. Osteoporoz**

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından hazırlanan Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro-mimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanan progresif bir metabolik kemik hastalığı olarak tanımlanmıştır (65,66).

Osteoporoz, Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) tarafından kemik kırılabilirliğinin ve kırık riskinin artmasına neden olan düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro yapısının bozulmasıyla karakterize edilen bir sistemik iskelet sistemi hastalığı olarak tanımlanmaktadır (67-69). Osteoporoz; postmenopozal kadın ve çeşitli yaşlarda erkek olguyu etkileyen, sık görülen, kronik, ilerleyici ve sistemik bir hastalıktır (70).

Farklı sınıflandırma şekilleri bulunmakla birlikte yaygın olarak osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen faktörler göz önüne alınarak, etiyolojiye göre primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılmıştır. Primer osteoporoz, menopoz sonrası kadınlarda ve 70 yaş üstü kadın ve erkeklerde yaşlanmaya bağlı olarak görülür (71). Primer osteoporoz; postmenopozal osteoporoz ve yaşa bağlı (senil) osteoporoz olarak ikiye ayrılır. Sekonder osteoporoz hastalıklar, tedaviler veya idiyopatik nedenlerden kaynaklanır. Sistemik hastalıklar, endokrin hastalıklar ve malign neoplazmlar sekonder osteoporozu neden olan hastalıklar arasındadır (71). Sekonder osteoporoz nedenleri arasında; yaşam tarzı ile ilgili durumlar (sigara kullanımı, alkolizm, yetersiz fiziksel aktivite, vitamin D eksikliği, sık düşmeler vb.), genetik hastalıklar (kistik fibrozis, Ehler Danlos Hastalığı vb.), hipogonadal durumlar (androjen insensitivitesi, erken menopoz), endokrin hastalıklar (Cushing Sendromu, diabetes mellitus vb.), gastrointestinal hastalıklar (çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı vb.), hematolojik hastalıklar (hemofili, lösemi vb.), romatolojik ve otoimmün hastalıklar (romatoid artrit vb.), nörolojik ve kas-iskelet risk faktörleri (epilepsi, multipl skleroz vb.), ilaçlar, idiyopatik skolyoz, konjestif kalp yetmezliği, depresyon, böbrek yetmezliği vb. diğer bazı hastalıklar bulunmaktadır (44,65).

#### **2.4.1. Osteoporoz Sıklığı**

Osteoporozun tıbbi, ekonomik ve sosyal etkileri göz önünde bulundurulduğunda, dünya genelinde osteoporozun yaygınlığına dair sağlam ve kapsamlı tahminler; sağlık sistemi planlamasında ve politika oluşturmada, mevcut durumun ve geleceğin genel bir değerlendirmesiyle birlikte karar verme süreçlerini kolaylaştırabilir. Kırıklar ile ilişkili en yaygın komplikasyonlar vertebra kırıkları ve kalça kırıklarıdır (65,71,72).

Salari ve ark. (71) 86 çalışma ile kapsamlı bir örneklem büyüklüğüne dayalı olarak gerçekleştirdikleri güncel meta-analiz çalışmasında dünyadaki osteoporoz prevalansının %18,3 olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada dünya kadınlarında osteoporoz prevalansı %23,1, dünya erkeklerinde osteoporoz prevalansı %11,7 olarak bildirilmiştir.

Ballane ve ark. (72) ise yaptıkları meta-analiz çalışmasında en sık görülen osteoporotik kırıklardan vertebra kırıklarının dünya çapındaki prevalansını raporlamıştır. Bu çalışmada Avrupalı kadınlarda morfometrik vertebral kırık prevalansı İskandinavya 'da en yüksek (%26) ve Doğu Avrupa'da en düşük (%18) olarak belirlenmiştir. 50 yaş üstü beyaz kadınlarda, Kuzey Amerika'da prevalans oranları %20-24 olarak (Beyaz/Siyah oranı 1,6'dır) Latin Amerika'da ise Avrupa ve Kuzey Amerika'dan daha düşük (%11-19) olarak bildirilmiştir. Asya'da, 65 yaş üstü kadınlarda en yüksek oranlar Japonya'da (%24), en düşük oranlar ise Endonezya (%9) ve Orta Doğu ülkesi Lübnan'da (%20) olduğu belirlenmiştir. İnsidans verileri daha az sayıda ve daha heterojendir.

Avrupa ve Kuzey Amerika'da postmenopozal kadınların ortalama %30'unda osteoporoz yaşandığı ve bu kadınların %40'ının sonraki yaşantılarında bir veya birden fazla fragilite kırığı olacağı öngörülmektedir (65).

Türkiye'de de toplum giderek yaşlanmakta ve dolayısıyla osteoporoz önemli bir sağlık sorunu olarak öne çıkmaktadır. Türkiye'de 2010 yılında yapılmış FRAKTÜRK araştırmasında, 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50 'sinde osteopeni ve %25 'inde osteoporoz tespit edilmiştir. Bu oran, 50 yaş üstündeki kadınlarda %12,9 ve erkeklerde %7,5 olarak bildirilmiştir (73). Son yıllarda Türkiye'de yapılan bazı araştırmalarda ise Çorum ilinde, postmenopozal osteoporoz prevalansı %29,2 olarak ve Düzce ilinde osteoporoz prevalansı %11,8 olarak bildirilmiştir (74,75).

#### **2.4.2. Osteoporoz Tanısı**

Osteoporoz tanısında problem hastalığın kırık oluşturuncaya kadar belirti vermemesidir (67). Osteoporoz tanısı için kapsamlı bir yaklaşım önerilir. Bu yaklaşım, fizik muayene, biyokimyasal testler, detaylı anamnez alma ve KMY ölçümlerini içerir. Ayrıca, vertebral

kırıkların tespiti için vertebra görüntülemesi yapılır ve kırık riski değerlendirilir. WHO'ya göre, osteoporoz tanısı genellikle KMY'nin dansitometrik yöntemlerle ölçülmesiyle konulur. Tanımda genellikle standart olarak femur boynundaki KMY değerleri kullanılır, ancak klinik uygulamalarda lomber vertebra ve toplam femur gibi diğer bölgelerdeki KMY değerleri de osteoporoz tanısı için değerlendirilebilir. Ayrıca, biyokimyasal testler, laboratuvar yöntemleri ve kemik biyopsisi gibi ek yöntemlerle hastalık hakkında daha fazla bilgi edinilebilir ve değerlendirme yapılabilir (66,67).

#### **2.4.2.1. Dual Enerji X-Işını Absorptiometri Yöntemi ile Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü**

Osteoporoz tanısı, KMY ölçümü yapılarak DEXA yöntemi ile konulur (76). DEXA ile KMY ölçümü tanı konulmasına ek olarak kırık riskinin belirlenmesinde, farmakolojik tedaviye başlanma kararının alınmasında ve tedavi takibinde önemli bir yaklaşımdır (65).

DEXA; KMY ölçümü için en yaygın kullanılan metoddur ve ölçüm işlemi kolaydır (77). Bu ölçüm yöntemi sırasında maruz kalınan radyasyon miktarı ise son derece düşüktür. Takipte tekrarlanan ölçümlerin mümkünse aynı cihaz ve aynı teknisyen tarafından yapılması önerilir. Farklı cihazlarla yapılan ölçümlerde, değerleri eşleştirme için bulunan sonuçlar cihazlar için önceden saptanmış katsayılar ile çarpılıp elde edilen rakam göz önüne alınmalıdır (65). DEXA'nın önemli bir dezavantajı, çekim tekniği ve alet kalibrasyonundan kaynaklanabilen çekim hatalarıdır.

Osteoporoz tanısı için absorpsiyon teknikleri dışındaki kantitatif ultrasonografi, konvansiyonel komputere tomografi gibi yöntemlerin kullanılması, iskelet durumunu göstermeleri yönünden geçerlilikleri ispat edilmediğinden önerilmemektedir (65).

WHO kriterlerine göre osteoporoz, KMY'nin genç erişkinlere göre 2,5 standart sapmanın (SD) altında olması olarak tanımlanır. DEXA sonuçları osteoporoz açısından değerlendirilirken KMY değil, T ve Z skorları kullanılmaktadır (67). KMY 'yi ölçmek için en yaygın olarak onaylanmış teknik, DEXA ve osteoporozda farmasötik müdahalelerin

geliştirilmesi için önerilen giriş kriteri olan KMY alanı için T ve Z skoruna dayanan tanı kriterleridir (71).

DEXA kemik alanına düşen mineral yoğunluğunu ölçmektedir. Postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısında T skoru önemlidir. T skoru, hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunu ifade eder. Z skoru ise hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaş grubundaki KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç SD altında veya üstünde olduğunu ifade eder. Premenopozal kadınlar ve 50 yaş altı erkeklerde osteoporoz değerlendirmesinde Z skoru kullanılır. Z skoru  $-2$  SD veya daha düşükse, "kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi" ifadesi kullanılır;  $-2$  'nin üzerindeyse "kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesi" durumu söz konusudur (65,66). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından hazırlanan WHO'ya göre KMY ölçümüne dayalı osteoporoz tanımı Tablo 3'te sunulmuştur.

**Tablo 3.** WHO, KMY 'ye dayalı osteoporoz tanımı (65).

Sınıflama	KMY	T skoru
Normal	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olmak	-1 ve üzeri
Düşük kemik kütlesi (Osteopeni)	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1,0 ve 2,5 SD altında olmak	-1 ile -2,5 arası
Osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2,5 SD ya da daha fazla altında olmak	-2,5 ya da daha düşük
Ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2,5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden fragilite kırığı	-2,5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin önerdiği KMY ölçüm endikasyonları;

- 65 yaş ve üzerindeki kadın ve 70 yaş ve üzerindeki erkeklerde klinik risk faktörleri göz önüne alınmaksızın,
- Daha genç postmenopozal, menopoza geçiş devresindeki ve 50-69 yaşlarındaki kırık için klinik risk faktörleri olan kadınlar,
- 50 yaş sonrasında kırık geçiren erişkinler,
- Düşük kemik kütlesi ya da kemik kaybı ile birlikte romatoid artrit gibi hastalıkları olan ya da glukokortikoid (günde >5 mg prednison ya da eşdeğeri olan ilaçların >3 ay) kullanılması gibi kemik kaybı yaratan durumlar (65).

#### **2.4.2.2. Kırık Riskinin Kırık Risk Değerlendirme Aracı (FRAX) ile Hesaplanması**

Kırık risk değerlendirme aracı olan (Fracture Risk Assessment Tool, FRAX) osteoporotik kırık riskini değerlendirmek için kullanılan bir araçtır (78). FRAX, WHO tarafından orijinali 2008 yılında önerilen ve zamanla geliştirilen bir modeldir (79). Bu model, kırık riskini değerlendirmede klinik öneme sahip olan çeşitli risk faktörlerini göz önünde bulundurur (80).

FRAX risk skorlaması, hastanın yaş, cinsiyet, VKİ (vücut kitle indeksi), ailede osteoporotik kırık öyküsü, sigara içme alışkanlığı, alkol tüketimi, kortikosteroid kullanımı gibi kişisel özelliklerini ve aynı zamanda KMY ölçümlerini de değerlendirir. Bu faktörlerin kombinasyonu, hastanın 10 yıllık major osteoporotik kırık riskini belirlemek için kullanılır (65,79).

FRAX, klinik uygulamalarda ve araştırmalarda geniş ölçüde kabul görmüş bir yöntemdir. Kırık riskini belirlemede kolaylık sağlaması ve tedavi kararlarına destek olması açısından önemli bir araç olarak kabul edilir. Bu nedenle, osteoporoz ve kırık riski değerlendirmesi konusunda çalışan pek çok uzman ve kuruluş, FRAX 'ı etkin bir yöntem olarak önermektedir (78-80).

FRAX skorlamasına göre, eğer 10 yıllık kalça kırığı riski %3'ten yüksek veya major osteoporotik kırık riski %20 'den fazla ise, tedaviye başlamak maliyet etkin olarak kabul edilir. Ancak, farmakolojik tedavi kararı klinik değerlendirme ile birlikte alınmalıdır (65).

FRAX değerlendirme aracına <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/> web adresinden ücretsiz olarak ulaşılmaktadır. Ayrıca Türkiye için uyarlanmış FRAX değerlendirme aracına ise “<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=6>” web adresinden ulaşılmaktadır (65,80).

FRAX aracında göz önüne alınan risk faktörleri; yaş, düşük beden kitle indeksi ( $<20 \text{ kg/m}^2$ ), cinsiyet, daha önceden osteoporotik kırığın olması (klinik ve asemptomatik vertebral kırıklar dahil), ailede kalça kırığı öyküsü, sigara (halen içiyor olmak), glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit, alkol alımı ( $\geq 3$  ünite/gün), sekonder osteoporoz nedenleri (tip 1 diyabet, erişkinde osteogenezis imperfekta, uzun süre tedavisiz kalmış hipertiroidizm, hipogonadizm ya da erken menopoza, kronik malnutrisyon ya da malabsorbsiyon, kronik karaciğer hastalığı), femur boynu KMY yer alır (65).

### **2.4.3. Postmenopozal Osteoporoz ve Tedavisi**

Postmenopozal osteoporoz, menopoza sonrası dönemde kadınlarda sıkça görülen bir kemik hastalığıdır (81-84). Menopozla birlikte östrojen hormon seviyelerindeki düşüş, KMY'nun azalmasına ve kemik kırıkları riskinin artmasına neden olabilir (85,86). Bu durum, özellikle yaşlı kadınları etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Ancak, erken teşhis ve uygun tedavi yaklaşımlarıyla hastalığın ilerlemesi engellenebilir ve kemik sağlığı korunabilir. Tedavi planı, hastanın genel sağlık durumu ve bireysel ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilmelidir (86,87).

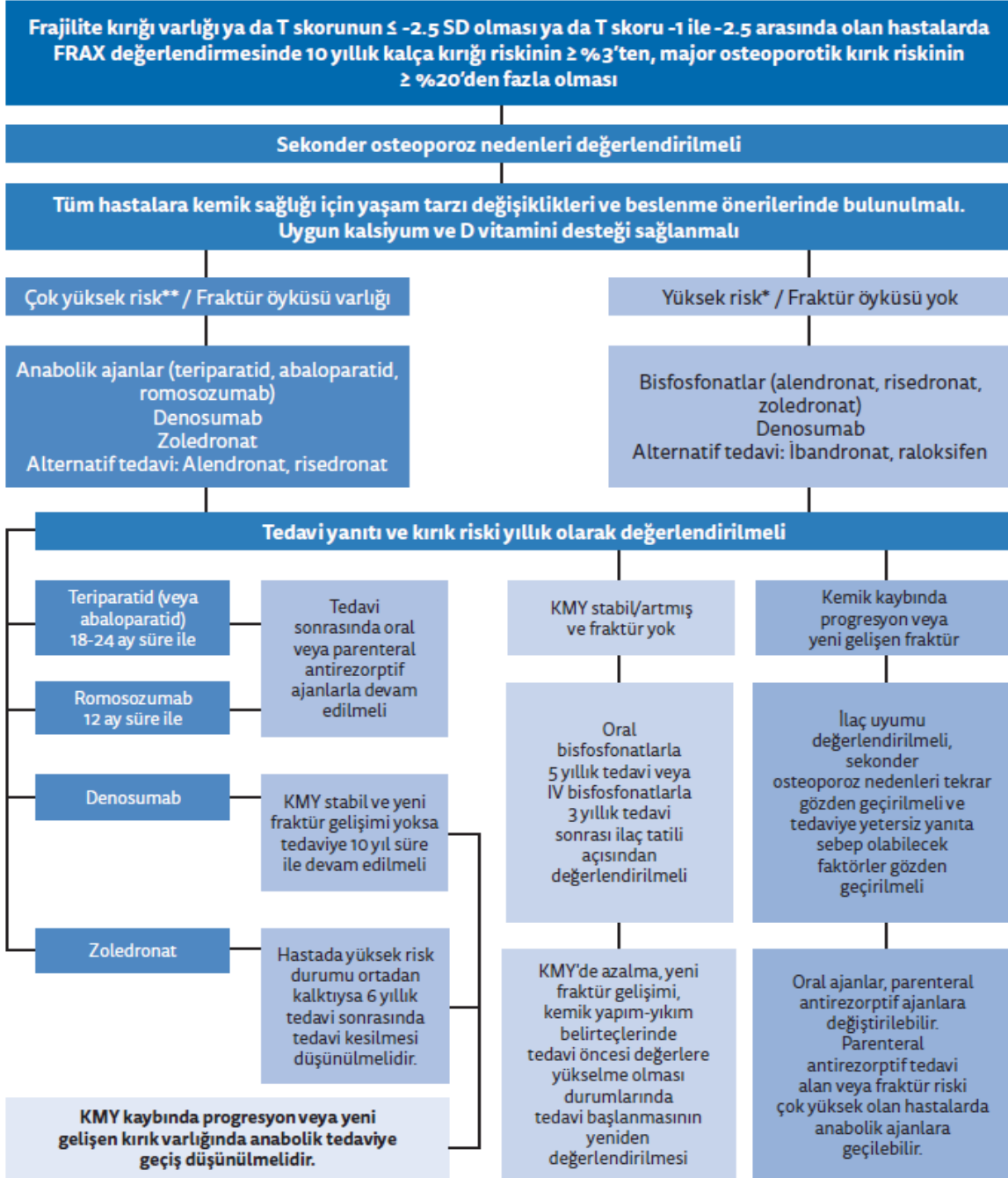
Postmenopozal osteoporoz, genellikle KMY ölçümleri ve kırık riski değerlendirmeleriyle teşhis edilir. KMY ölçümleri için DEXA, kemik kırığı riskini belirlemek için FRAX skorlaması yaygın kullanılan yöntemlerdir (79). Ayrıca, klinik belirtiler ve hastanın yaşam tarzıyla ilgili bilgiler de değerlendirmeye alınır (87).

Postmenopozal kadınlarda kırık riskini artıran risk faktörleri (65):

1. Geçirilmiş frajilite kırığı: Özellikle kalça, omurga veya bilek gibi frajilite kırıkları osteoporozun bir belirtisi olabilir.
2. Üç aydan uzun süre boyunca  $\geq 5$  mg/gün prednizon veya eşdeğer glukokortikoid kullanımı: Uzun süreli glukokortikoid kullanımı kemik yoğunluğunda azalmaya ve osteoporoz riskinde artışa neden olabilir.
3. Sigara içmek: Sigara içmek kemik sağlığına zarar verebilir ve osteoporoz riskini artırabilir.
4. Fazla alkol tüketimi: Aşırı alkol tüketimi kemik yoğunluğunda azalmaya ve osteoporoz riskinde artışa neden olabilir.
5. Düşük VKİ ( $<20$  kg/m<sup>2</sup>) veya majör kilo kaybı: Düşük VKİ veya önemli kilo kaybı, kemik yoğunluğunu olumsuz yönde etkileyebilir.
6. Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü: Ailede osteoporoz öyküsü olan kişilerde osteoporoz riski artabilir.
7. Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü: Belirli ilaçlar, özellikle uzun süreli kullanımları, osteoporoz riskini artırabilir.
8. Direkt grafilerde kırık varlığı: Kırık görüntüsü, osteoporozun mevcut olduğunu gösterebilir ve gelecekteki kırık riskini artırabilir.

Tedavi yaklaşımları genellikle hastanın yaşına, kırık riskine ve genel sağlık durumuna göre belirlenir. Tedavide kullanılan yöntemler arasında farmakolojik ve farmakolojik olmayan yaklaşımlar bulunmaktadır. Bunlar içerisinde kemik sağlığını destekleyen ilaçlar (örneğin, bifosfonatlar, selektif östrojen reseptör modülatörleri, hormon replasman tedavisi, teriparatid abaloparatide, stronsiyum ranelat, kalsitonin, denosumab, romosozumab (monoklonal anti-sklerostin analogu)), Ca ve D vitamini takviyeleri, sigaranın kesilmesi ve alkol tüketiminin sınırlanması, egzersiz programları ve yaşam tarzı değişiklikleri yer alır (65,88-90). Postmenopozal osteoporozun tedavisinde hedefler, kemik kırığı riskini azaltmak, kemik yoğunluğunu artırmak, hastanın yaşam kalitesini iyileştirmek, mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır. Bu amaçlar doğrultusunda kişiye özgü bir tedavi planı oluşturulur ve düzenli takip ile tedaviye yanıt değerlendirilir (65,87). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından Postmenopozal Osteoporoz tedavisi için hazırlanan güncel tedavi önerileri Şekil 3'te gösterilmiştir (65).

## TEMD 2022 POSTMENOPUZAL OSTEOPOROZ TEDAVİ ÖNERİLERİ



**Şekil 3.** Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından Postmenopuzal Osteoporoz tedavisi için hazırlanan güncel tedavi önerileri (65).

\*Yüksek risk: Frajilite fraktürü öyküsü olması veya T skorunun  $\leq -2,5$  olması veya 10 yıllık kalça kırığı riskinin  $\geq \%3$  veya major osteoporotik kırık riskinin  $\geq \%20$  olması.

\*\*Çok yüksek risk: T skorunun  $\leq -2,5$  olması ve ciddi veya multiple vertebra fraktürü olması; T skorunun  $\leq -3$  olması; 12 aydan daha yakın zamanda geçirilen kırık; Tedavi sırasında birden fazla kırık;

İskelete zarar veren ilaç kullanımı; FRAX ile hesaplanan 10 yıllık kalça kırığı riskinin  $\geq$  %4,5 veya major osteoporotik kırık riskinin  $\geq$  %30 olması; düşme riskinin yüksek olması

## 2.5. Postmenopozal Hastalarda Hipoparatiroidizm, D vitamini ve Osteoporoz

Kronik PTH eksikliğinin iskelet sistemi üzerinde belirgin bir etkisi vardır (91-96). Sağlıklı yetişkinlerde; kemik yeniden yapılanma süreci, kemik rezorpsiyonu ve oluşumu arasında belirli bir denge ile düzenlenir (97). PTH, kemik yenilenme hızının ana düzenleyicisidir ve dolaşımdaki PTH'nın azalması veya yokluğu belirgin bir kemik yenilenmesi azalması ve kemik kütlelerinde artışlara yol açar. Biyokimyasal, görüntüleme ve histomorfometrik metodolojileri kullanan çok sayıda kanıt, PTH 'nın yokluğunda iskeletin değiştiğini ve bu anormalliklerin PTH tedavisi ile tersine çevrilebileceğini göstermiştir (97,98).

Hipoparatiroidizm; kemiğin yeniden şekillenmesinde azalma, bunun sonucunda kemik yoğunluğunda artış ve mikro-mimari ve kemik gücünde anormallikler ile ilişkilidir. Hipoparatiroidide kırık riskinde artış olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır. İskelette, kronik PTH eksikliği kemik yenilenmesini azaltır ve hacim bazlı KMY'yi artırır (41). Bununla birlikte, kısmen nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle kırık verileri yetersizdir ve kırık insidansını tespit etmek için geniş kohortları değerlendirmek neredeyse mümkün değildir. Küçük bir kohort, hipoparatiroidizmli postmenopozal kadınlarda morfometrik vertebral kırıklarda artış olduğunu göstermiştir; ancak Danimarka'daki daha büyük kayıt çalışmaları, hipoparatiroidizm tanılı hastalar ve kontroller arasında genel kırık oranında bir fark göstermemiştir (48,57,63).

D vitamini; kalsiyum metabolizması ve kemik sağlığında olduğu kadar çeşitli hastalıklarda da önemli bir rol oynar, bunlar arasında multipl skleroz, otoimmün hastalıklar ve prostat veya kolon kanserleri gibi çeşitli kanserler yer alır (86-88). Bununla birlikte, vitamin D yetersizliği genel nüfusta çok yaygındır ve farklı tanımlar nedeniyle bildirilen yaygınlık oranları geniş bir aralıkta (%14-%75) değişir (86,89). Bu yetersizlik, özellikle osteoporozlu kadınlarda daha yaygın olup, %60'tan %98'e kadar ulaşabilir (86,90,91).

Vitamin D yetersizliği ve uygunsuz düşük serum PTH seviyesine sahip postmenopozal kadınlarda, bu metabolik profilin telafi edici ancak zararlı mekanizmalarının olmaması

nedeniyle kemik durumu üzerinde paradoksal bir koruyucu rolü olan fonksiyonel hipoparatiroidizm kavramı önerilmiştir. Fonksiyonel hipoparatiroidizm, sekonder hiperparatiroidizme kıyasla daha yüksek total kalça KMY ile ilişkilendirilmiştir (99).

Klasik anlayışa göre, vitamin D yetersizliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizm kortikal kemikte artan kemik yenilenmesine ve uzun süreli kemik kaybına katkıda bulunur (100-102). Hafif bir vitamin D yetersizliği bile PTH artışına neden olabilirken; osteopeni, osteoporoz ve kırık riskinde artışa neden olabilir (103). Ayrıca, vitamin D yetersizliği sarkopeni, denge bozuklukları ve artan düşme riski ile ilişkilidir, tüm bunlar kırık riskini artırır (104). Vitamin D ve kalsiyum takviyesi belirli popülasyonlarda osteoporotik kırık riskini azaltmada etkili olmuştur (105).

Bir meta-analizde, vitamin D takviyesi alanlar ile plaseboya/kontrole randomize edilen bireyler arasında kalça kırığı riskinde anlamlı bir fark olmadığını gösterilmiştir. Özellikle, yüksek doz vitamin D (örneğin, günde 800 IU veya daha fazla dozlar) alan katılımcıları randomize eden denemelerde kalça kırığı için anlamlı bir fayda gösterilmemiştir (106).

Çok sayıda çalışmada, vitamin D yetersizliği vakalarında D vitamini ve PTH seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (107-110).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Yöntemi

Çalışma tasarımı retrospektif olarak dizayn edilmiştir. Retrospektif olarak dizayn edilen araştırmaların temel amacı, hastalığın seyrini, belirli bir tedavi yönteminin etkinliğini veya bir olayın nedenlerini anlamak için gerçekleştirilir (111,112).

Çalışmaya 40 vaka 40 kontrol grubu kadın hasta alınmıştır. Çalışmanın örneklemini Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine Şubat 2017-Eylül 2023 tarihleri arasında başvurmuş hipoparatiroidizm tanılı hasta grubu ile osteoporoz tarama amaçlı KMY ölçülen osteoporoza yönelik laboratuvar tetkikleri yapılmış hipoparatiroidizm tanısı olmayan postmenopozal dönem kadın hastalar oluşturmaktadır.

Çalışmaya başlamadan önce Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29.11.2023 tarihinde 2023-134 karar no ile onay alınmıştır (Ek-1). Ayrıca Etik onay alındıktan sonra Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi AR-GE biriminden 12.03.2024 tarihinde veri toplama izni alınmıştır.

Çalışmamız için gerekli izinler alındıktan sonra hastaların alınan anamnez, fizik muayene bilgileri, vital bulguları, komorbiditeleri, kullandığı ilaçlar, KMY, laboratuvar ve sosyo-demografik bilgileri hastane veri sistemi üzerinden elde edilmiştir.

DEXA ölçümleri Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde bulunan Hologic (Wi S/N 300901M) cihazı ile yapıldı.

Hastaların ve ebeveynlerinin kırık durumu hasta dosyalarından, direkt, telefonla iletişim yoluyla ve hastane veri sistemi üzerinden elde edilmiştir. T.C. Sağlık Bakanlığı e-Nabız Kişisel Sağlık Sistemi üzerinden doğrulanmıştır. Tüm hastalarla telefon yoluyla iletişime geçilip ebeveynlerinde kalça kırığı öyküsü sorgulanmıştır.

Hastaların FRAX skoru web versiyonu 4.2 Türkiye için adapte edilmiş model üzerinden, <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=tu> linkinden hesaplanmıştır.

### 3.1.1. Hastalardan Elde Edilen Parametreler

Hastaların sosyo-demografik ve klinik bazı parametreleri: Yaş (yıl), menopoza yaşı (yıl), VKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) ve komorbidite (n, %) elde edilmiştir.

Hastaların KMY ölçümleri total kalça KMY ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ), femur boyun KMY ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ), L1-L4 KMY ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ) elde edilmiştir.

Hastaların T skoru ölçümleri; total kalça T skoru, L1-L4 total T skoru elde edilmiştir.

Hastaların kırık riski değerlendirme skorları; FRAX major osteoporotik kırık riski ve FRAX kalça kırığı riski elde edilmiştir.

FRAX skorunda kullanılan parametreler: Yaş, düşük beden kütle indeksi ( $<20 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), cinsiyet, daha önceden osteoporotik kırığın olması (klinik ve asemptomatik vertebral kırıklar dahil), ailede kalça kırığı öyküsü, sigara, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit, alkol alımı ( $\geq 3$  ünite/gün), sekonder osteoporoz nedenleri (tip 1 diyabet, erişkinde osteogenezis imperfekta, uzun süre tedavisiz kalmış hipertiroidizm, hipogonadizm ya da erken menopoza ( $<40$  yaş) kronik malnütrisyon, malabsorbsiyon, kronik karaciğer hastalığı), femur boynu KMY.

Hastaların laboratuvar kan değerleri: Beyaz kan hücreleri (WBC) ( $10^3/\mu\text{L}$ ), hemoglobin (Hb) ( $\text{g}/\text{dL}$ ), glukoz (glu) ( $\text{mg}/\text{dL}$ ), glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ( $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ), kreatinin (kre) ( $\text{mg}/\text{dL}$ ), alkalen fosfataz (ALP) (U/L), PTH ( $\text{pg}/\text{mL}$ ), tiroid stimulan hormon (TSH) ( $\mu\text{IU}/\text{mL}$ ), 25(OH)D Vitamin ( $\text{ng}/\text{mL}$ ), Ca ( $\text{mg}/\text{dL}$ ), dCa ( $\text{mg}/\text{dL}$ ), 24 saat idrar Ca ( $\text{mg}/\text{gün}$ ), albümin (ALB) ( $\text{g}/\text{dL}$ ), magnezyum (Mg) ( $\text{mg}/\text{dL}$ ) ve fosfor ( $\text{mg}/\text{dL}$ ) elde edilmiştir.

### 3.1.2. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Vaka ve kontrol gruplarına dahil edilme kriterlerine uygun benzer demografik özelliklere sahip hastalar seçilmiştir. Dahil etme ve dışlama kriterleri aşağıda sunulmuştur.

### **3.1.2.1. Dahil Edilme Kriterleri;**

- 18 yaş üzeri olmak,
- Hasta grubunda; postmenopozal dönem, hipoparatiroidizm tanılı kadın hastalar,
- Kontrol grubunda; postmenopozal dönem kadın hastalar.

### **3.1.2.2. Dışlama Kriterleri;**

- 18 yaşın altında olmak,
- Erkek cinsiyete sahip olmak,
- Alkol tüketimi,
- Sigara kullanımı,
- Premenopozal dönem kadın olmak,
- Primer hiperparatiroidi nedeniyle opere olan hastalar,
- Son bir yıl içinde boyun cerrahi operasyon öyküsü olanlar,
- Sekonder osteoporoz nedenlerine (Siroz, Kronik Böbrek Hastalığı, Cushing Sendromu, Romatolojik hastalıklar, Çölyak, Diyabetes Mellitus, Tirotoksikoz, Addison Hastalığı, Akromegali, malignite öyküsü) sahip olmak,
- Osteoproza yönelik tedavi almış olmak,
- Steroid tedavisi almış olmak.

### 3.2. İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Grafik çizimleri için R Studio (Versiyon: 2023.06.2 Build 561) paket programında ggplot2 kütüphanesi kullanıldı (113). Kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri frekans (n) ve yüzde (%) kullanılarak raporlandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki araştırmaları ve oran karşılaştırmaları çapraz tablo hücrelerindeki örneklem büyüklüklerine bağlı olarak Ki-kare testi veya Fisher exact testi ile gerçekleştirildi. Sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri normal dağılım varsayımı sağlandığı durumlarda sadece ortalama  $\pm$  standart sapma ile normal dağılım varsayımı sağlanmadığı durumlarda ortanca (minimum-maksimum) ile birlikte ortalama  $\pm$  standart sapma kullanılarak raporlandı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu, Shapiro-Wilk testi, Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram, Q-Q grafiği gibi grafiksel yöntemler kullanılarak değerlendirildi. Bağımsız iki grup arasında normal dağılıma uyan sayısal verilerin karşılaştırılması için t-testi (Student's t-testi), normal dağılıma uymayan sayısal verilerin karşılaştırılması için Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal veriler arasındaki korelasyon araştırmaları veri normal dağılımına bağlı olarak Pearson veya Spearman Korelasyon Katsayıları kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık sınırı için  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmada hasta grubunda 40 ve kontrol grubunda 40 olmak üzere toplam 80 hasta verisi analiz edildi. Tüm hastaların yaş ortalaması  $59\pm 6,56$  (minimum- maksimum: 45-81) ve menopoş yaş ortalaması  $48,24\pm 5,08$  (35-59) idi. VKİ ortalaması  $31,88\pm 5,44$  (20,69-45,44) idi.

Hasta ve kontrol grupları arasında sosyo-demografik özelliklerin karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular Tablo 4’de gösterildi. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,710$ ). Hasta grubunun yaş ortalaması  $59,28\pm 6,13$  ve kontrol grubunun yaş ortalaması  $58,73\pm 7,03$  idi. Hasta ve kontrol gruplarının menopoş yaşı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,585$ ). Hasta grubunun menopoş yaşı ortalaması  $48,55\pm 4,66$  ve kontrol grubunun menopoş yaşı ortalaması  $47,93\pm 5,5$  idi. Hasta ve kontrol gruplarının VKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,057$ ). Hasta grubunun VKİ ortalaması  $30,72\pm 5,33$  ve kontrol grubunun VKİ ortalaması  $33,03\pm 5,36$  idi. Araştırma grupları arasında komorbidite durumlarının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklı idi ( $p<0,001$ , Tablo 4).

Vaka grubunda hipoparatiroidizm; nodüler guatr nedeniyle tiroidektomi sonrası 30 hastada, papiller tiroid kanseri nedeniyle operasyon sonrası 7 hastada, idiopatik hipoparatiroidizm tanısı 3 hastada mevcuttu (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hasta ve kontrol grupları arasında sosyo-demografik verilerin karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular

	<b>Hasta grubu (n=40)</b>	<b>Kontrol grubu (n=40)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	59,28±6,13	58,73±7,03	0,710 <sup>a</sup>
<b>Menopoz yaşı (yıl)</b>	48,55±4,66	47,93±5,5	0,585 <sup>a</sup>
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30,72±5,33	33,03±5,36	0,057 <sup>a</sup>
<b>Hipoparatiroidizm Etiyoloji n(%)</b>	Nodüler guatr nedeniyle tiroidektomi	30 (75%) 0	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
	Papiller tiroid kanseri nedeniyle tiroidektomi	7 (17,5%) 0	
	İdiyopatik hipoparatiroidizm	3 (7,5%) 0	

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, HT: Hipertansiyon

<sup>a</sup>Student's t-test

<sup>b</sup>Fisher exact test

Hasta ve kontrol grupları arasında KMY ölçümlerinin karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular Tablo 5'de gösterildi. Hasta grubunun kalça total T-skoru, L1-L4 total T-skoru, femur boynu KMY, femur total KMY ve L1-L4 KMY ölçümleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Sırasıyla,  $p=0,002$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p<0,001$ , Tablo 5).

**Tablo 5.** Hasta ve kontrol grupları arasında KMY ölçümlerinin karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular

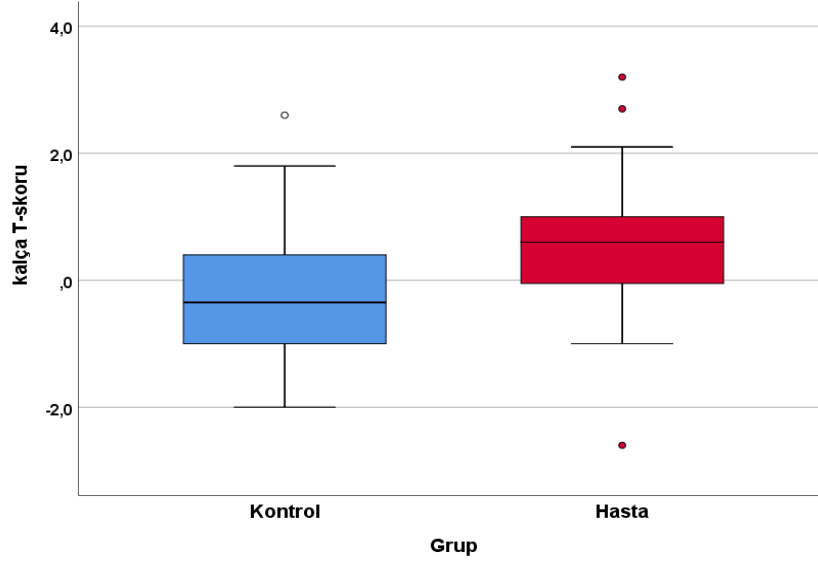
	Hasta grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=40)	P değeri
<b>Kalça Total T-skoru</b>	0,49±1,04	-0,23±1,02	<b>0,002<sup>a</sup></b>
<b>L1-L4 Total T-skoru</b>	0,3 (-2,6 & 7,4) (0,42±1,8)	-1,35 (-3,1 & 1,4) (-1,03±1,17)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
<b>Femur Boyun KMY (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	0,92±0,16	0,77±0,11	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>Femur Total KMY (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	1,01±0,13	0,91±0,12	<b>0,001<sup>a</sup></b>
<b>L1-L4 KMY (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	1,07 (0,76 & 1,86) (1,09±0,19)	0,9 (0,71 & 1,2) (0,93±0,12)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

<sup>a</sup>Student's t-test: ortalama ± standart sapma

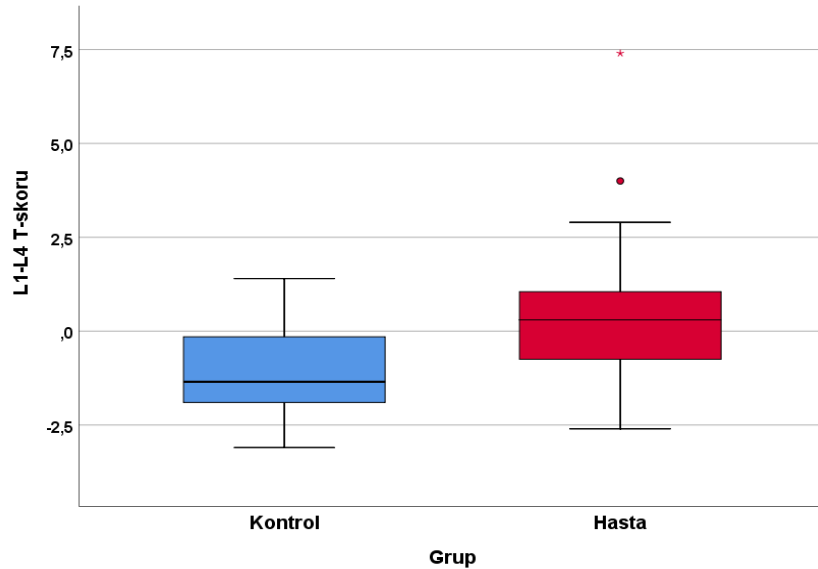
<sup>b</sup>Mann Whitney U test: medyan (min & maks) ve ortalama ± standart sapma

Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların kalça T-skoru değerlerinin dağılımı Şekil 4'de gösterildi.



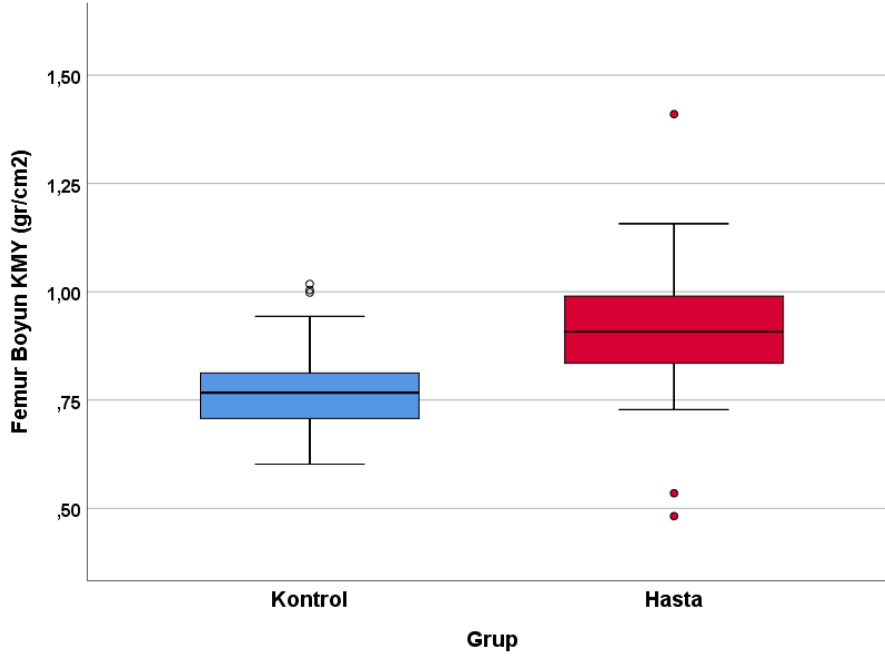
**Şekil 4.** Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların kalça T-skoru değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği. Asterisk (\*)  $Q1 - 3 * IQR$  den daha küçük veya  $Q3 + 3 * IQR$ 'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Daire (o),  $Q1 - 1,5 * IQR$  den daha küçük veya  $Q3 + 1,5 * IQR$ 'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Q: Quartile, IQR: Interquartile range.

Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların L1-L4 T-skoru değerlerinin dağılımı Şekil 5’de gösterildi.



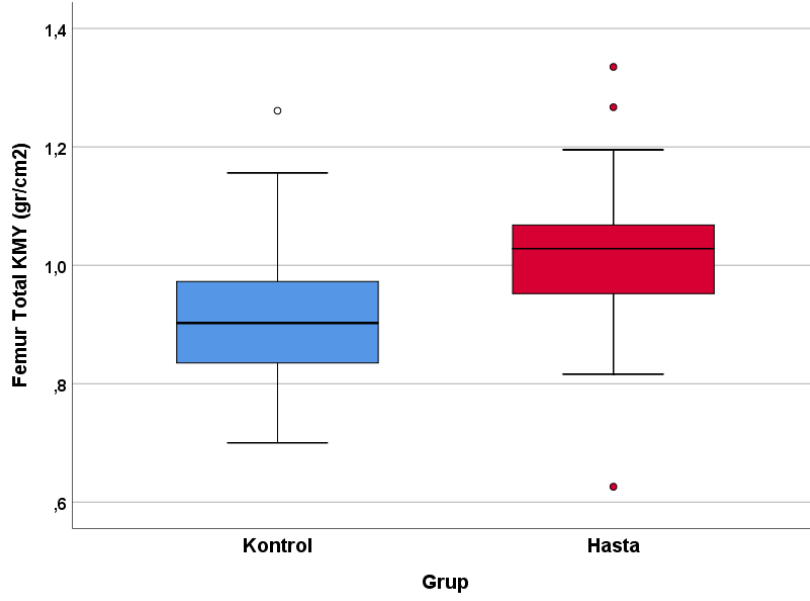
**Şekil 5.** Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların L1-L4 T-skoru değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği. Asterisk (\*)  $Q1 - 3 * IQR$  den daha küçük veya  $Q3 + 3 * IQR$ 'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Daire (o),  $Q1 - 1,5 * IQR$  den daha küçük veya  $Q3 + 1,5 * IQR$ 'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Q: Quartile, IQR: Interquartile range.

Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların femur boynu KMY ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ) değerlerinin dağılımı Şekil 6’te gösterildi.



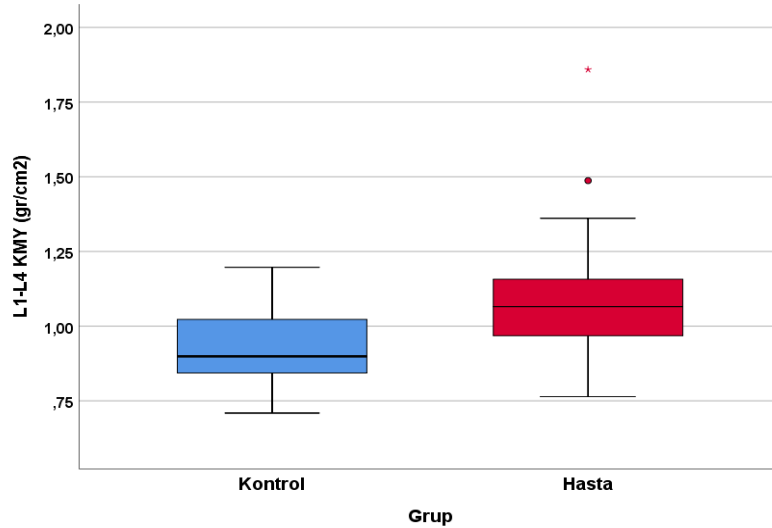
**Şekil 6.** Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların femur boynu KMY ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ) değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği. Asterisk (\*)  $Q1 - 3 * IQR$  den daha küçük veya  $Q3 + 3 * IQR$ 'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Daire (o),  $Q1 - 1,5 * IQR$  den daha küçük veya  $Q3 + 1,5 * IQR$ 'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Q: Quartile, IQR: Interquartile range.

Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların femur total KMY ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ) değerlerinin dağılımı Şekil 7’te gösterildi.



**Şekil 7.** Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların femur total KMY ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ) değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği. Asterisk (\*)  $Q1 - 3 * IQR$  den daha küçük veya  $Q3 + 3 * IQR$ 'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Daire (o),  $Q1 - 1,5 * IQR$  den daha küçük veya  $Q3 + 1,5 * IQR$ 'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Q: Quartile, IQR: Interquartile range.

Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların L1-L4 KMY ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ) değerlerinin dağılımını Şekil 8’te gösterildi.



**Şekil 8.** Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların L1-L4 KMY ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ) değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği. Asterisk (\*)  $Q1 - 3 * IQR$  den daha küçük veya  $Q3 + 3 * IQR$ 'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Daire (o),  $Q1 - 1,5 * IQR$  den daha küçük veya  $Q3 + 1,5 * IQR$ 'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Q: Quartile, IQR: Interquartile range.

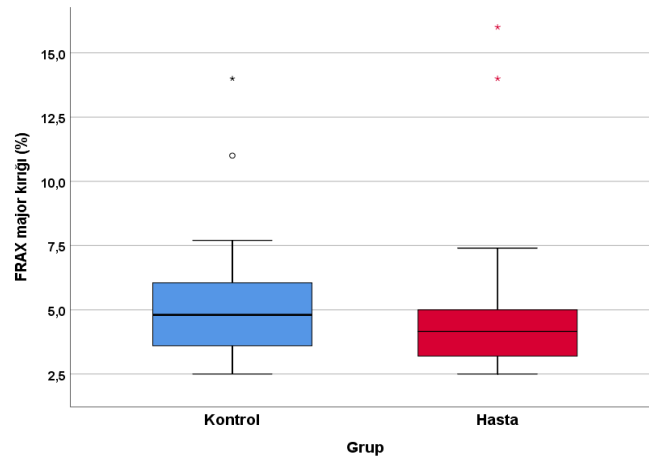
Hasta ve kontrol grupları arasında kırık riski değerlendirme skorlarının karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular Tablo 6’da gösterildi. Hasta grubunun FRAX kalça kırığı skorları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p<0,001$ , Tablo 6). Araştırma grupları arasında FRAX major kırığı skorları istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ancak farklılık sınırına yakın idi ( $p=0,051$ , Tablo 6).

**Tablo 6.** Hasta ve kontrol grupları arasında kırık riski değerlendirme skorlarının karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular

	Hasta grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=40)	p değeri
FRAX major kırığı (%)	4,15 (2,5 & 16) (4,72±2,69)	4,8 (2,5 & 14) (5,14±2,16)	0,051 <sup>b</sup>
FRAX kalça kırığı (%)	0,1 (0 & 5,4) (0,37±1,1)	0,3 (0 & 4,7) (0,53±0,79)	<0,001 <sup>b</sup>

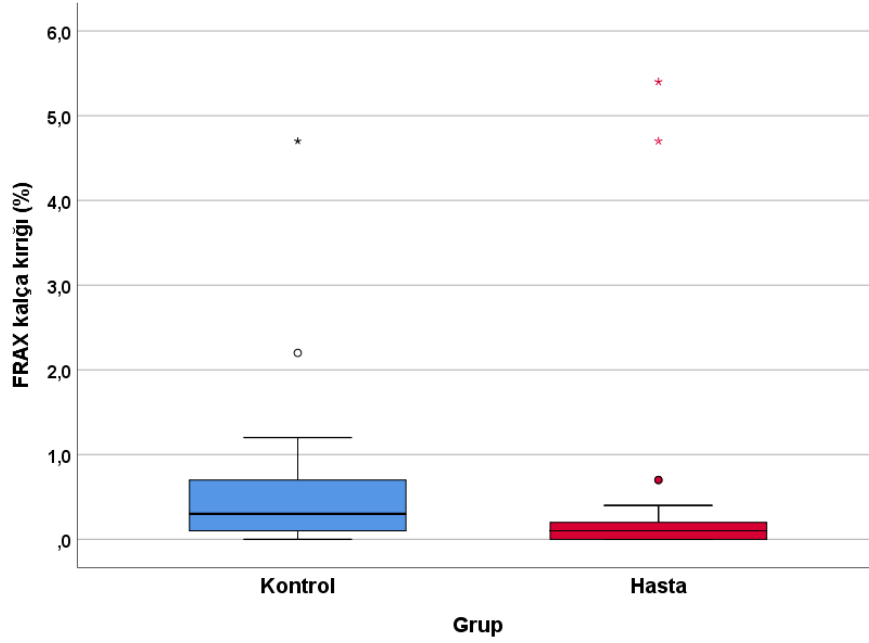
FRAX: Kırık risk değerlendirme aracı (Fracture risk assessment tool) <sup>b</sup>Mann Whitney U test: medyan (min & maks) ve ortalama ± standart sapma

Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların FRAX major kırığı skorlarının dağılımını Şekil 9’da gösterildi.



**Şekil 9.** Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların FRAX major kırığı (%) skorlarının dağılımını gösteren kutu grafiği. Asterisk (\*) Q1 - 3 \* IQR'den daha küçük veya Q3 + 3 \* IQR'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Daire (o), Q1 - 1,5 \* IQR'den daha küçük veya Q3 + 1,5 \* IQR'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Q: Quartile, IQR: Interquartile range.

Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların FRAX kalça kırığı skorlarının dağılımı Şekil 10’de gösterildi.



**Şekil 10.** Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların FRAX kalça kırığı (%) skorlarının dağılımını gösteren kutu grafiği. Asterisk (\*) Q1 - 3 \* IQR den daha küçük veya Q3 + 3 \* IQR'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Daire (o), Q1 - 1,5 \* IQR den daha küçük veya Q3 + 1,5 \* IQR'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Q: Quartile, IQR: Interquartile range

Hasta ve kontrol grupları arasında laboratuvar kan değerlerinin karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular Tablo 7’te gösterildi. Araştırma grupları arasında WBC, Hb, Glukoz, ALP, TSH, ALB değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi (Sırasıyla,  $p=0,072$ ,  $p=0,588$ ,  $p=0,777$ ,  $p=0,246$ ,  $p=0,733$ ,  $p=0,673$ , Tablo 7). Hasta grubunun GFR ölçümleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p=0,034$ , Tablo 7). Hasta grubunun kreatinin ölçümleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,013$ , Tablo 7). Hasta grubunun PTH, Serum dCa kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ , Tablo 7). Hasta grubunun 25(OH)D Vitamin ve 24 Saat idrarda kalsiyum değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,011$ ,  $p=0,008$ , Tablo 7). Hasta grubunun Mg değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük ( $p=0,012$ , Tablo 7), fosfor değerleri ise anlamlı yüksekti ( $p<0,001$ , Tablo 7).

**Tablo 7.** Hasta ve kontrol grupları arasında laboratuvar kan değerlerinin karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular

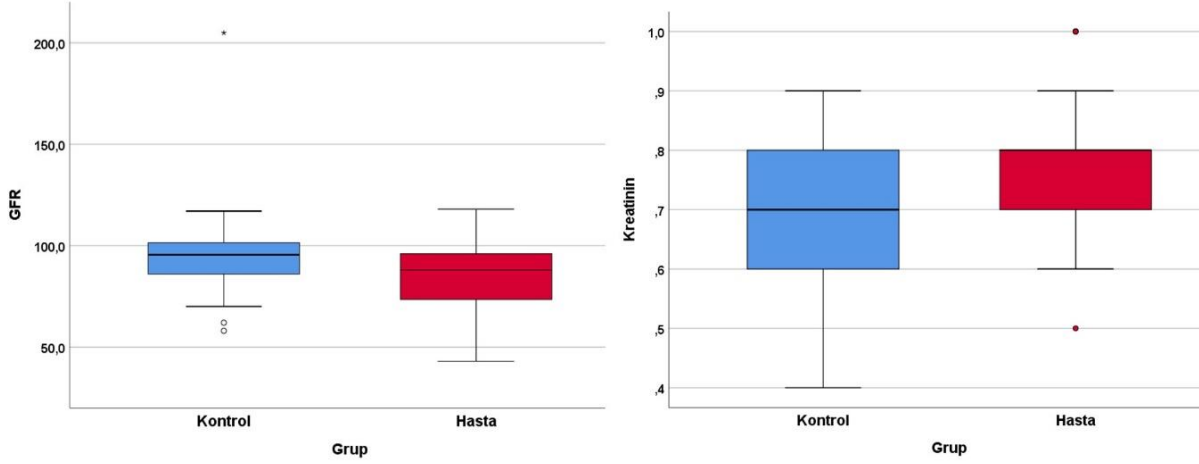
	<b>Hasta grubu (n=40)</b>	<b>Kontrol grubu (n=40)</b>	<b>p değeri</b>
<b>WBC (10<sup>3</sup>/μL)</b>	7425±1718	6751±1588	0,072 <sup>a</sup>
<b>Hb (gr/dL)</b>	13,62±1,16	13,5±0,81	0,588 <sup>a</sup>
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	94,18±10,26	93,55±9,35	0,777 <sup>a</sup>
<b>GFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	88 (43 & 118) (85,23±15,25)	95,5 (58 & 205) (94,4±22,37)	<b>0,034<sup>b</sup></b>
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,8 (0,5 & 1,0) (0,77±0,11)	0,7 (0,4 & 0,9) (0,7±0,12)	<b>0,013<sup>b</sup></b>
<b>ALP (U/L)</b>	74 (37 & 180) (74,95±25,26)	69,5 (32 & 191) (70,67±25,78)	0,246 <sup>b</sup>
<b>PTH (pg/mL)</b>	8 (1 & 16) (8,20±4,88)	38,5 (20 & 120) (42,15±17,95)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
<b>TSH (μIU/mL)</b>	1,96 (0,07 & 12) (2,72±2,75)	1,88 (0,3 & 4,3) (2,02±1,08)	0,733 <sup>b</sup>
<b>25(OH)D Vitamin (ng/mL)</b>	24,35±10,27	18,40±10,27	<b>0,011<sup>a</sup></b>
<b>dCa (mg/dL)</b>	8,37±0,63	9,41±0,24	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>24 saat idrarda Ca (mg/gün)</b>	199,3 (42,6 & 598) (262,2±140,3)	174,2 (102 & 298) (173,7±40,66)	<b>0,008<sup>b</sup></b>
<b>ALB (g/dL)</b>	4,4 (3,7 & 5) (4,39±0,26)	4,4 (2,7 & 4,8) (4,33±0,35)	0,673 <sup>b</sup>
<b>Mg (mg/dL)</b>	1,87±0,16	1,97±0,18	<b>0,012<sup>a</sup></b>
<b>Fosfor (mg/dL)</b>	4,6±0,86	3,56±0,41	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>

KMY: Kemik mineral yoğunluğu, WBC: Beyaz Kan Hücreleri, Hb: Hemogloblin, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, ALP Alkalen Fosfataz, PTH Paratiroid Hormonu, TSH Tiroid Uyarıcı Hormon, dCa: Düzeltilmiş Kalsiyum, 24 saat idrarda Ca, ALB: Albumin, Mg: Magnezyum

<sup>a</sup>Student's t-test: ortalama ± standart sapma

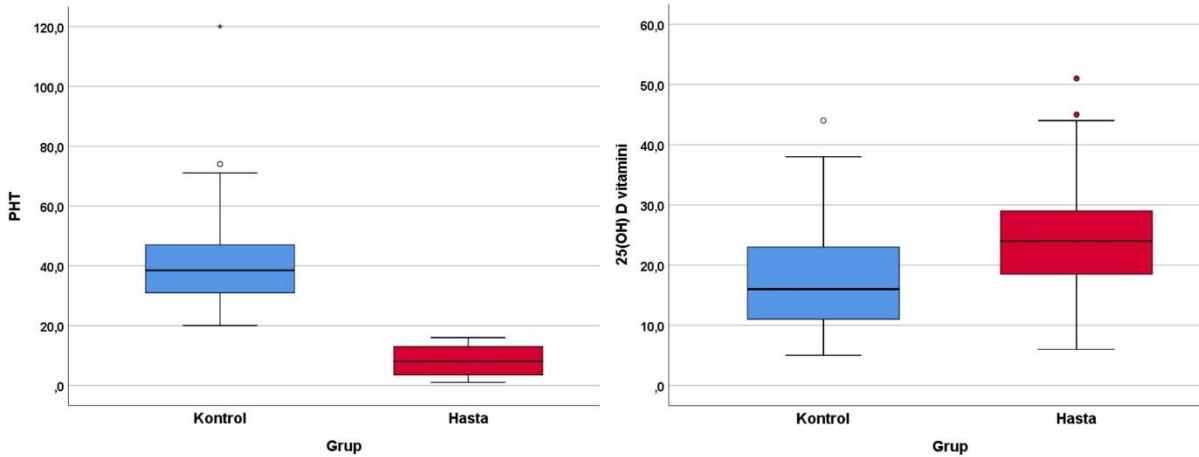
<sup>b</sup>Mann Whitney U test: medyan (min & maks) ve ortalama ± standart sapma

Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların GFR ve Kreatinin ölçümlerinin dağılımı Şekil 11’de gösterildi.



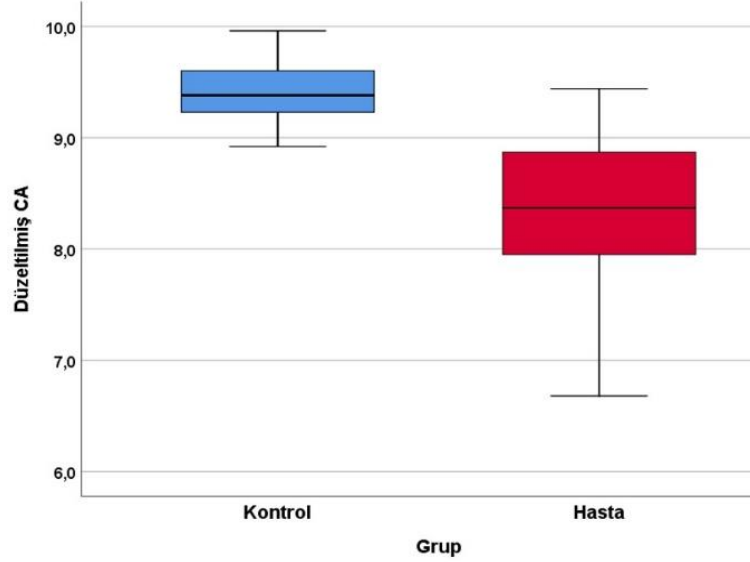
**Şekil 11.** Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların GFR ve kreatinin ölçümlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği. Asterisk (\*)  $Q1 - 3 * IQR$  den daha küçük veya  $Q3 + 3 * IQR$ 'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Daire (o),  $Q1 - 1,5 * IQR$  den daha küçük veya  $Q3 + 1,5 * IQR$ 'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Q: Quartile, IQR: Interquartile range.

Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların PHT ve 25(OH)D vitamin ölçümlerinin dağılımı Şekil 12’de gösterildi.



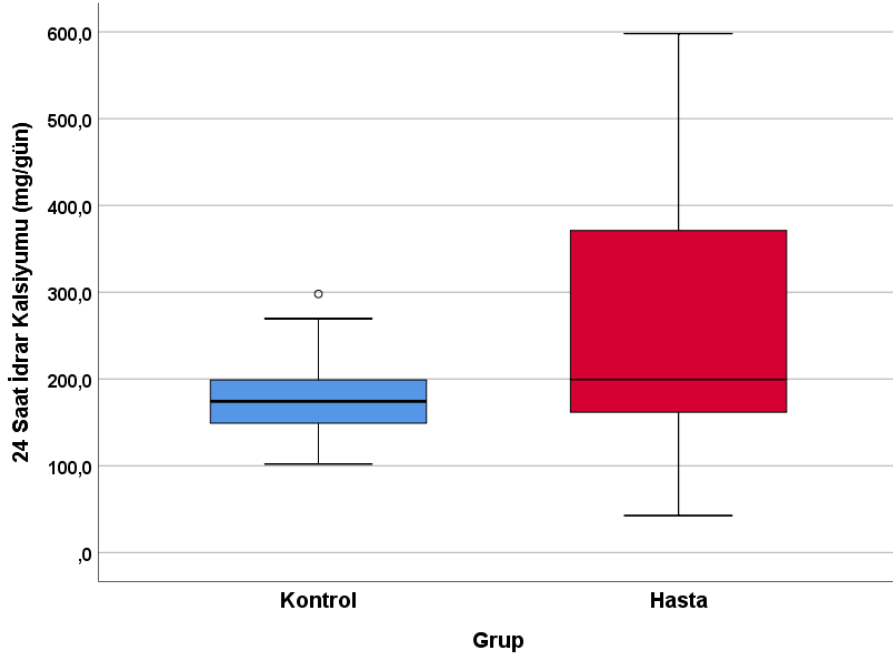
**Şekil 12.** Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların PHT ve 25(OH)D vitamin ölçümlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği. Asterisk (\*)  $Q1 - 3 * IQR$  den daha küçük veya  $Q3 + 3 * IQR$ 'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Daire (o),  $Q1 - 1,5 * IQR$  den daha küçük veya  $Q3 + 1,5 * IQR$ 'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Q: Quartile, IQR: Interquartile range.

Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların serum total kalsiyum ve düzeltilmiş kalsiyum ölçümlerinin dağılımı Şekil 13’de gösterildi.



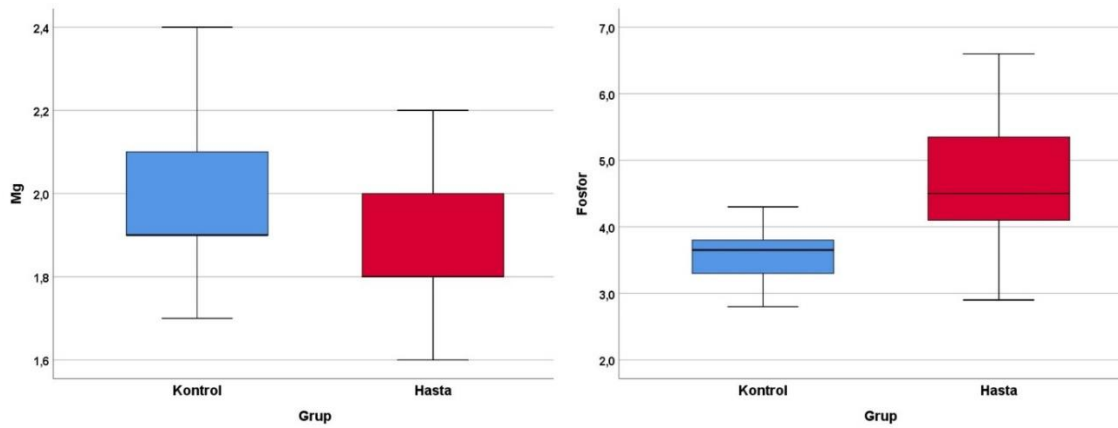
**Şekil 13.** Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların düzeltilmiş kalsiyum ölçümlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği. Asterisk (\*)  $Q1 - 3 * IQR$  den daha küçük veya  $Q3 + 3 * IQR$ 'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Daire (o),  $Q1 - 1,5 * IQR$  den daha küçük veya  $Q3 + 1,5 * IQR$ 'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Q: Quartile, IQR: Interquartile range.

Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların 24 Saat idrar kalsiyumu ölçümlerinin dağılımı Şekil 14’de gösterildi.



**Şekil 14.** Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların 24 Saat idrar kalsiyumu ölçümlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği. Asterisk (\*) Q1 - 3 \* IQR'den daha küçük veya Q3 + 3 \* IQR'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Daire (o), Q1 - 1,5 \* IQR'den daha küçük veya Q3 + 1,5 \* IQR'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Q: Quartile, IQR: Interquartile range.

Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların Mg ve fosfor ölçümlerinin dağılımını Şekil 15'de gösterildi.



**Şekil 15.** Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların Mg ve fosfor ölçümlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği. Asterisk (\*) Q1 - 3 \* IQR'den daha küçük veya Q3 + 3 \* IQR'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Daire (o), Q1 - 1,5 \* IQR'den daha küçük veya Q3 + 1,5 \* IQR'den daha büyük olan veri noktalarıdır. Q: Quartile, IQR: Interquartile range.

Hasta grubunda 25(OH)D vitamin değeri 20 ve altı olan hastalar ile 20 üzeri olan hastalar arasında 25(OH)D vitamin değerlerine göre oluşturulan alt gruplar arasında KMY lmleri, kırık riski değerlendirme skorları ve laboratuvar kan değerlerinin karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular Tablo 8'te gösterildi. 25(OH)D vitamin alt grupları arasında T skoru verileri, KMY lmleri, kırık riski değerlendirme skorları istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ( $p=0,595$ ,  $p=0,486$ ,  $p=0,907$ ,  $p=0,525$ ,  $p=0,360$ ,  $p=0,932$ ,  $p=0,955$  Tablo 8) 25(OH)D vitamin alt grupları arasında laboratuvar kan değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ( $p=0,290$ ,  $p=0,467$ ,  $p=0,488$ ,  $p=0,458$ ,  $p=0,568$ ,  $p=0,674$ , Tablo 8)

**Tablo 8.** Hasta grubunda 25(OH)D vitamin değerlerine göre oluşturulan alt gruplar arasında KMY ölçümleri, FRAX skorları ve laboratuvar kan değerlerinin karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular

	<b>25(OH)D ≤ 20 ng/mL (n=13)</b>	<b>25(OH)D &gt; 20 ng/mL (n=27)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Kalça Total T-skoru</b>	0,62±0,65	0,43±1,19	0,595 <sup>a</sup>
<b>L1-L4 Total T-skoru</b>	0,71±1,35	0,28±1,98	0,486 <sup>a</sup>
<b>Femur Boyun KMY (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	0,92±0,08	0,91±0,19	0,907 <sup>a</sup>
<b>Femur Total KMY (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	1,03±0,08	1±0,14	0,525 <sup>a</sup>
<b>L1-L4 KMY (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	1,08 (0,94 & 1,49) (1,21±0,15)	1,02 (0,76 & 1,86) (1,07±0,21)	0,360 <sup>b</sup>
<b>FRAX major kırığı (%)</b>	4,1 (2,7 & 6,4) (4,15±0,99)	4,3 (2,5 & 16) (5±3,19)	0,932 <sup>b</sup>
<b>FRAX kalça kırığı (%)</b>	0,1 (0 & 0,4) (0,11±0,11)	0,1 (0 & 5,4) (0,50±1,33)	0,955 <sup>b</sup>
<b>dCa (mg/dL)</b>	8,26±0,43	8,42±0,71	0,467 <sup>a</sup>
<b>24 saat idrar Ca (mg/gün)</b>	239,7±115,2	273,1±151,8	0,488 <sup>a</sup>
<b>ALP (U/L)</b>	74 (42 & 180) (81,69±33,14)	74 (37 & 111) (71,7±20,42)	0,458 <sup>b</sup>
<b>PTH (pg/mL)</b>	8,85±4,93	7,89±4,93	0,568 <sup>a</sup>
<b>Fosfor (mg/dL)</b>	4,69±0,97	4,56±0,83	0,674 <sup>a</sup>

KMY: Kemik mineral yoğunluğu, Ca: Kalsiyum, 24 saat idrarda Ca, ALP: Alkalen Fosfataz, PTH: Paratiroid Hormon

<sup>a</sup>Student's t-test: ortalama ± standart sapma

<sup>b</sup>Mann Whitney U test: medyan (min & maks) ve ortalama ± standart sapma

Kontrol grubunda 25(OH)D vitamin değeri 20 ve altı olan hastalar ile 20 üzeri olan hastalar arasında 25(OH)D vitamin değerlerine göre oluşturulan alt gruplar arasında KMY ölçümleri, kırık riski değerlendirme skorları ve laboratuvar kan değerlerinin karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular Tablo 9'da gösterildi. 25(OH)D vitamin alt grupları arasında T

skoru verileri, KMY ölçümleri ( $p=0,850$ ,  $p=0,749$ ,  $p=0,446$ ,  $p=0,823$ ,  $p=0,681$ , Tablo 8) ve kırık riski değerlendirme skorları istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ( $p=0,612$ ,  $p=0,353$ , Tablo 9). 25(OH)D vitamin alt grupları arasında laboratuvar kan değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ( $p=0,419$ ,  $p=0,132$ ,  $p=0,563$ ,  $p=0,881$ ,  $p=0,612$ ,  $p=0,789$ , Tablo 9).

**Tablo 9.** Kontrol grubunda 25(OH)D vitamin değerlerine göre oluşturulan alt gruplar arasında KMY ölçümleri, FRAX skorları ve laboratuvar kan değerlerinin karşılaştırılmasına yönelik istatistiksel bulgular

	25(OH)D $\leq$ 20 ng/mL (n=29)	25(OH)D $>$ 20 ng/mL (n=11)	<i>p</i> değeri
<b>Kalça Total T-skoru</b>	-0,25 $\pm$ 0,95	-0,18 $\pm$ 1,24	0,850 <sup>a</sup>
<b>L1-L4 Total T-skoru</b>	-1,06 $\pm$ 1,24	-0,93 $\pm$ 1	0,749 <sup>a</sup>
<b>Femur Boyun KMY (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	0,76 $\pm$ 0,11	0,79 $\pm$ 0,11	0,446 <sup>a</sup>
<b>Femur Total KMY (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	0,91 $\pm$ 0,11	0,92 $\pm$ 0,15	0,823 <sup>a</sup>
<b>L1-L4 KMY (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	0,93 $\pm$ 0,13	0,94 $\pm$ 0,11	0,681 <sup>a</sup>
<b>FRAX major kırığı (%)</b>	4,8 (2,8 & 14) (5,3 $\pm$ 2,4)	4,8 (2,5 & 7,7) (4,74 $\pm$ 1,39)	0,612 <sup>b</sup>
<b>FRAX kalça kırığı (%)</b>	0,4 (0 & 4,7) (0,61 $\pm$ 0,91)	0,3 (0 & 0,9) (0,33 $\pm$ 0,29)	0,353 <sup>b</sup>
<b>dCa (mg/dL)</b>	9,38 $\pm$ 0,26	9,51 $\pm$ 0,19	0,132 <sup>a</sup>
<b>24 saat idrarda Ca (mg/dL)</b>	176,1 $\pm$ 43,78	167,6 $\pm$ 32	0,563 <sup>a</sup>
<b>ALP (U/L)</b>	70 (32 & 191) (71 $\pm$ 29,16)	68 (42 & 93) (69,82 $\pm$ 14,53)	0,881 <sup>b</sup>
<b>PTH (pg/mL)</b>	38 (20 & 120) (43,72 $\pm$ 20,08)	39 (24 & 54) (38 $\pm$ 10,12)	0,612 <sup>b</sup>
<b>Fosfor (mg/dL)</b>	3,55 $\pm$ 0,42	3,59 $\pm$ 0,40	0,789 <sup>a</sup>

KMY: Kemik mineral yoğunluğu, dCa: Düzeltilmiş Kalsiyum, 24 saat idrarda Ca, ALP: Alkalen Fosfataz, PTH: Paratiroid Hormon <sup>a</sup>Student's t-test: ortalama  $\pm$  standart sapma <sup>b</sup>Mann Whitney U test: medyan (min & maks) ve ortalama  $\pm$  standart sapma

Hasta ve kontrol gruplarında yer alan tüm hastaların (n=80) 25(OH)D vitamin değerleri ile T skoru verileri, KMY ölçümleri, kırık riski değerlendirme skorları ve laboratuvar kan

değerleri arasındaki korelasyon analizine yönelik istatistiksel bulgular Tablo 10’de gösterildi. 25(OH)D vitamin değerleri ile sadece PHT değerleri arasında negatif yönlü zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon belirlendi ( $r=-0,371$ ,  $p=0,001$ ). 25(OH)D vitamin değerleri ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunamadı (Tüm karşılaştırmalar için  $p>0,05$ , Tablo 10).

**Tablo 10.** Hasta ve kontrol gruplarında yer alan tüm hastaların (n=80) 25(OH)D vitamin değerleri ile KMY ölçümleri, FRAX skorları ve laboratuvar kan değerleri arasındaki korelasyon analizine yönelik istatistiksel bulgular

		<b>25(OH)D vitamini</b>
<b>Kalça Total T-skoru</b>	<i>r</i>	-0,106
	<i>p</i>	0,348 <sup>a</sup>
<b>L1-L4 Total T-skoru</b>	<i>r</i>	-0,019
	<i>p</i>	0,867 <sup>a</sup>
<b>Femur Boyun KMY (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	<i>r</i>	0,021
	<i>p</i>	0,854 <sup>a</sup>
<b>Femur Total KMY (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	<i>r</i>	-0,086
	<i>p</i>	0,450 <sup>a</sup>
<b>L1-L4 KMY (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	<i>r</i>	-0,010
	<i>p</i>	0,930 <sup>a</sup>
<b>FRAX major kırığı (%)</b>	<i>r</i>	-0,022
	<i>p</i>	0,844 <sup>b</sup>
<b>FRAX kalça kırığı (%)</b>	<i>r</i>	-0,109
	<i>p</i>	0,336 <sup>b</sup>
<b>dCa (mg/dL)</b>	<i>r</i>	-0,025
	<i>p</i>	0,827 <sup>a</sup>
<b>24 saat idrarda Ca (mg/gün)</b>	<i>r</i>	0,085
	<i>p</i>	0,456 <sup>b</sup>
<b>ALP (U/L)</b>	<i>r</i>	-0,142
	<i>p</i>	0,209 <sup>b</sup>
<b>PTH (pg/mL)</b>	<i>r</i>	<b>-0,371</b>
	<i>p</i>	<b>0,001<sup>b</sup></b>
<b>Fosfor (mg/dL)</b>	<i>r</i>	0,031
	<i>p</i>	0,786 <sup>a</sup>

KMY: Kemik mineral yoğunluğu, dCa: Düzeltilmiş Kalsiyum, 24 saat idrarda Ca, ALP: Alkalen Fosfataz, PTH: Paratiroid Hormon <sup>a</sup>Pearson Korelasyon Katsayısı <sup>b</sup>Spearman Korelasyon Katsayısı

Hasta grubunda yer alan hastaların (n=40) 25(OH)D vitamin değerleri ile T skoru verileri, KMY ölçümleri, FRAX skorları ve laboratuvar kan değerleri arasındaki korelasyon analizine yönelik istatistiksel bulgular Tablo 11’de gösterildi. 25(OH)D vitamin değerleri ile

kalça total T-skoru, L1-L4 total T-skoru, femur total KMY (gr/cm<sup>2</sup>), ve L1-L4 total KMY (gr/cm<sup>2</sup>) değerleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon belirlendi (Sırasıyla,  $r=-0,421$ ,  $p=0,007$ ,  $r=-0,341$ ,  $p=0,032$ ,  $r=-0,390$ ,  $p=0,013$ ). 25(OH)D vitamin değerleri ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunamadı (Tüm karşılaştırmalar için  $p>0,05$ , Tablo 11).

**Tablo 11.** Hasta grubunda yer alan hastaların (n=40) 25(OH)D vitamin değerleri ile KMY ölçümleri, FRAX skorları ve laboratuvar kan değerleri arasındaki korelasyon analizine yönelik istatistiksel bulgular

		25(OH)D vitamini
Kalça Total T-skoru	<i>r</i>	<b>-0,421</b>
	<i>p</i>	<b>0,007<sup>a</sup></b>
L1-L4 Total T-skoru	<i>r</i>	<b>-0,341</b>
	<i>p</i>	<b>0,032<sup>b</sup></b>
Femur Boyun KMY (gr/cm <sup>2</sup> )	<i>r</i>	-0,245
	<i>p</i>	0,127 <sup>a</sup>
Femur Total KMY (gr/cm <sup>2</sup> )	<i>r</i>	<b>-0,390</b>
	<i>p</i>	<b>0,013<sup>a</sup></b>
L1-L4 KMY (gr/cm <sup>2</sup> )	<i>r</i>	<b>-0,333</b>
	<i>p</i>	<b>0,036<sup>b</sup></b>
FRAX major kırığı (%)	<i>r</i>	0,111
	<i>p</i>	0,496 <sup>b</sup>
FRAX kalça kırığı (%)	<i>r</i>	0,155
	<i>p</i>	0,340 <sup>b</sup>
dCa (mg/dL)	<i>r</i>	0,281
	<i>p</i>	0,079 <sup>a</sup>
24 saat idrarda Ca (mg/gün)	<i>r</i>	0,046
	<i>p</i>	0,779 <sup>b</sup>
ALP (U/L)	<i>r</i>	0,021
	<i>p</i>	0,900 <sup>a</sup>
PTH (pg/mL)	<i>r</i>	-0,161
	<i>p</i>	0,321 <sup>b</sup>
Fosfor (mg/dL)	<i>r</i>	-0,285
	<i>p</i>	0,075 <sup>a</sup>

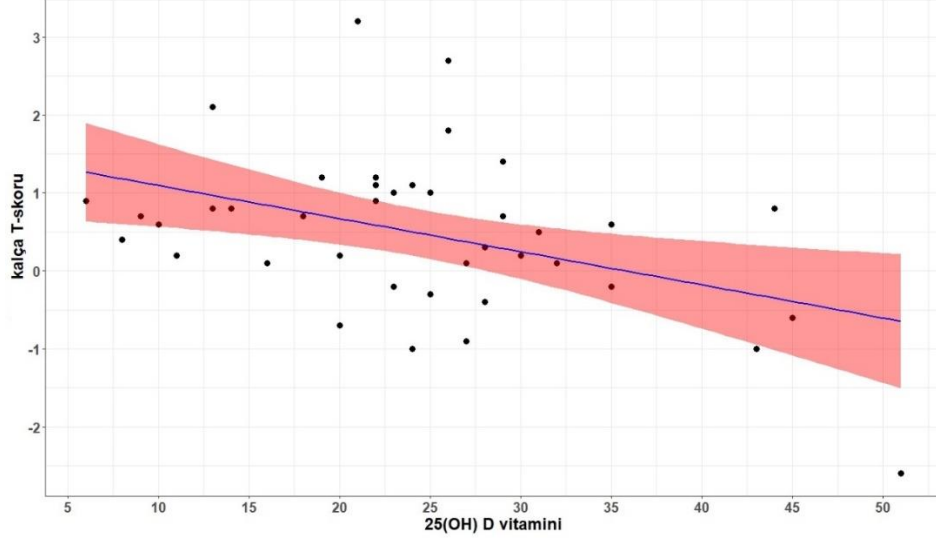
KMY: Kemik mineral yoğunluğu, Ca: Kalsiyum, 24 saat idrarda Ca, ALP: Alkalen Fosfataz, PTH: Paratiroid Hormon

<sup>a</sup>Pearson Korelasyon Katsayısı

<sup>b</sup>Spearman Korelasyon Katsayısı

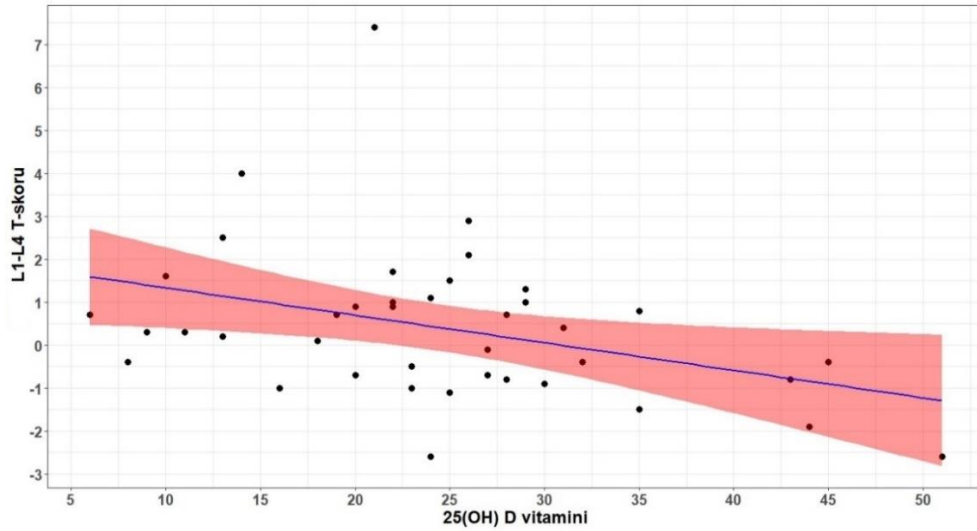
Hasta grubunda 25(OH)D vitamini ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunan KMY ölçümleri saçılım grafiği ve regresyon eğrisi ile birlikte modellendi. 25(OH)D vitamini

ile kalça total T-skoru arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrisi (%95 güven aralığı) ile birlikte saçılım grafiği Şekil 16’da gösterildi.



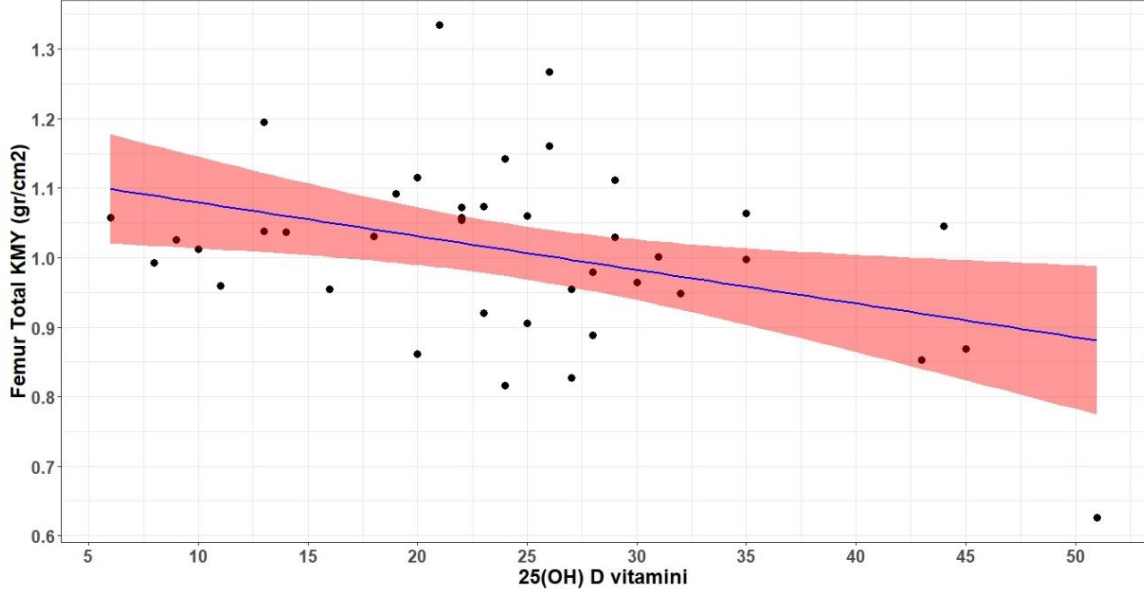
**Şekil 16.** 25(OH)D vitamini ile kalça T-skoru arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrisi (%95 güven aralığı) ile birlikte saçılım grafiği

25(OH)D vitamini ile L1-L4 T-skoru arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrisi (%95 güven aralığı) ile birlikte saçılım grafiği Şekil 17’te gösterildi.



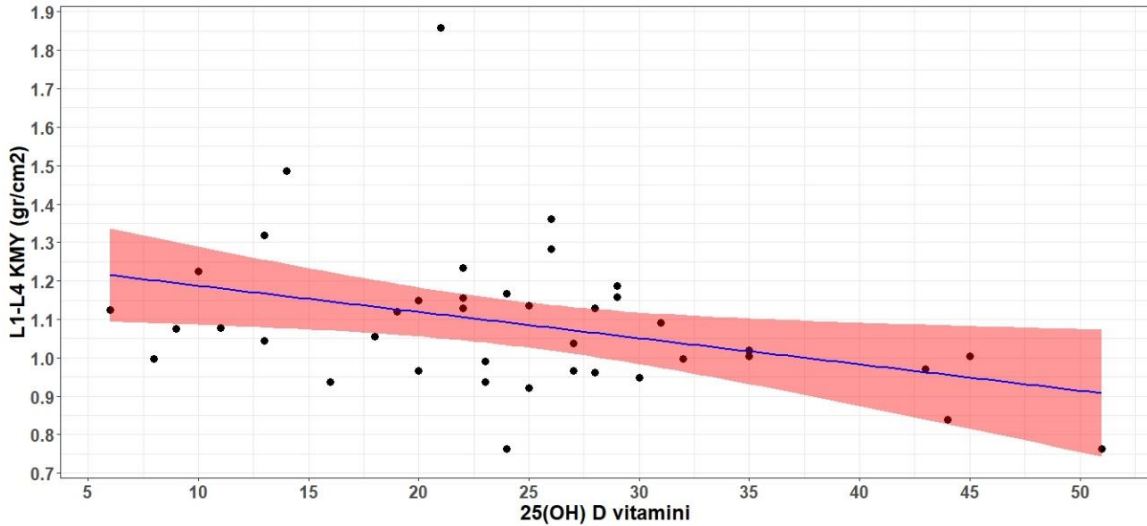
**Şekil 17.** 25(OH)D vitamini ile L1-L4 T-skoru arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrisi (%95 güven aralığı) ile birlikte saçılım grafiği

25(OH)D vitamini ile femur total KMY ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ) arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrisi (%95 güven aralığı) ile birlikte saçılım grafiği Şekil 18’te gösterildi.



**Şekil 18.** 25(OH)D vitamini ile femur total KMY ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ) arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrisi (%95 güven aralığı) ile birlikte saçılım grafiği

25(OH)D vitamini ile L1-L4 KMY ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ) arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrisi (%95 güven aralığı) ile birlikte saçılım grafiği Şekil 19’da gösterildi.



**Şekil 19.** 25(OH)D vitamini ile L1-L4 KMY ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ) arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrisi (%95 güven aralığı) ile birlikte saçılım grafiği

Kontrol grubunda yer alan hastaların (n=40) 25(OH)D vitamin değerleri ile KMY ölçümleri, kırık riski değerlendirme skorları ve laboratuvar kan değerleri arasındaki korelasyon analizine yönelik istatistiksel bulgular Tablo 12’de gösterildi. 25(OH)D vitamin değerleri ile dCa değerleri arasında pozitif yönlü, ALP değerleri arasında negatif yönlü zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon belirlendi (Sırasıyla,  $r=-0,382$ ,  $p=0,015$ ,  $r=-0,345$ ,  $p=0,029$ ). 25(OH)D vitamin değerleri ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunamadı (Tüm karşılaştırmalar için  $p>0,05$ , Tablo 12).



**Tablo 12.** Kontrol grubunda yer alan hastaların (n=40) 25(OH)D vitamin değerleri ile T skoru verileri, KMY ölçümleri, FRAX skorları ve laboratuvar kan değerleri arasındaki korelasyon analizine yönelik istatistiksel bulgular

		<b>25(OH)D vitamini</b>
<b>Kalça Total T-skoru</b>	<i>r</i>	-0,018
	<i>p</i>	0,911 <sup>a</sup>
<b>L1-L4 Total T-skoru</b>	<i>r</i>	0,139
	<i>p</i>	0,393 <sup>a</sup>
<b>Femur Boyun KMY (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	<i>r</i>	0,029
	<i>p</i>	0,857 <sup>a</sup>
<b>Femur Total KMY (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	<i>r</i>	-0,022
	<i>p</i>	0,892 <sup>a</sup>
<b>L1-L4 KMY (gr/cm<sup>2</sup>)</b>	<i>r</i>	0,155
	<i>p</i>	0,341 <sup>a</sup>
<b>FRAX major kırığı (%)</b>	<i>r</i>	0,034
	<i>p</i>	0,837 <sup>b</sup>
<b>FRAX kalça kırığı (%)</b>	<i>r</i>	-0,071
	<i>p</i>	0,661 <sup>b</sup>
<b>dCa (mg/dL)</b>	<i>r</i>	<b>0,382</b>
	<i>p</i>	<b>0,015<sup>a</sup></b>
<b>24 saat idrarda Ca (mg/gün)</b>	<i>r</i>	-0,107
	<i>p</i>	0,513 <sup>a</sup>
<b>ALP (U/L)</b>	<i>r</i>	<b>-0,345</b>
	<i>p</i>	<b>0,029<sup>b</sup></b>
<b>PTH (pg/mL)</b>	<i>r</i>	-0,221
	<i>p</i>	0,170 <sup>b</sup>
<b>Fosfor (mg/dL)</b>	<i>r</i>	-0,015
	<i>p</i>	0,925 <sup>a</sup>

KMY: Kemik mineral yoğunluğu, dCa:

Düzelmiş Kalsiyum, 24 saat idrarda Ca, ALP: Alkalen Fosfataz, PTH: Paratiroid Hormon

<sup>a</sup>Pearson Korelasyon Katsayısı

<sup>b</sup>Spearman Korelasyon Katsayısı

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hipoparatiroidizm tanılı hastaların laboratuvar verileri, KMY ölçümleri, FRAX skorları kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve hipoparatiroidizmin kemik kalitesi ve kırık riski üzerine etkisinin olup olmadığının tespiti amaçlandı. Hipoparatiroidizm tanılı hastaların KMY ölçümleri yüksek olup FRAX kalça kırığı riski kontrol grubuna göre daha düşük saptandı.

Hipoparatiroidizm, Ca düşüklüğü ve yetersiz PTH salgısı ile karakterize bir endokrin bozukluktur. Hipoparatiroidizm tanısı biyokimyasal olarak dCa veya iyonize Ca düzeyinin normalin altında olması ve eşlik eden uygunsuz serum PTH düşüklüğü ile konulur (114).

Hipoparatiroidizm prevalansı Kuzey Amerika'da 100.000 de 37, Avrupa'da 100.000 de 22 olarak rapor edilmiştir. Ülkemizdeki prevalansı bilinmemektedir (115). Hipoparatiroidizmin yetişkinlerde en sık nedeni boyun ameliyatlarıdır ve diğer nedenleri arasında otoimmün, genetik, infiltrasyon, radyasyon yer alır (65). Tiroidektomi, paratiroidektomi, boyun diseksiyonu sonucu gelişen hipoparatiroidizm vakaların %75'ini oluşturur (115). Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada hipoparatiroidizm vakalarında etiyolojik nedenlerin %82,6'sının boyun cerrahisi kaynaklı olduğu bildirilmiştir (116). Bilezikian'ın yaptığı çalışmada boyun ameliyatından sonra hipoparatiroidizm insidansı %8 saptanmıştır. Bu vakaların %75'i geçici olup, 6 ay içinde iyileştiğini belirtilmiştir. Dolayısıyla boyun cerrahisi sonrası kronik hipoparatiroidizm görülme sıklığı <%2 olarak tespit edilmiştir (117). Çalışmamızda 40 hastanın 37'sinde boyun cerrahisi sonrası gelişen hipoparatiroidizm tanısı vardı. Çalışmamız etiyolojik açıdan literatür ile benzerlik göstermektedir.

Hipoparatiroidizmin iskelet sistemi üzerine etkileri mevcuttur. PTH, kemiğin yeniden şekillenme hızının ana düzenleyicisi olduğundan, dolaşımdaki PTH seviyelerinin azalması veya yokluğu, kemiğin yeniden şekillenmesinde karakteristik düşüşlere yol açar (118). Dolaşımdaki kemik yapım (procollagen tip1 amino terminal, osteokalsin, kemik spesifik alkale fosfataz) ve kemik yıkım belirteçleri (serum C telopeptide, tartarat rezistan asit fosfataz) normalin alt sınırında izlenir. 2020 yılında yapılan bir çalışmada hipoparatiroidizm tanılı hastalarda tetrasiklin ile yaptıkları dinamik histomorfometri çalışmalarında osteoklast sayısının azaldığını

belirtilmiştir (117). Bizim çalışmamız retrospektif olarak planlandığı için, hastaların tetkik sonuçlarından kemik yapım ve yıkım belirteçleri değerlendirilememiştir.

Osteoporoz; düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro-mimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanan progresif bir metabolik kemik hastalığıdır (119). Kemik yıkımı yapımdan daha fazla olduğunda, kemik kaybı başlar, osteoporoz ortaya çıkar. Kemik kütlesindeki azalmalar, kırıklarla orantılıdır. Osteoporoz vakalarının %80'ini kadınlar oluşturur ve bunların çoğu postmenopozal dönemdedir (65).

KMY ve FRAX skoru, osteoporozun değerlendirilmesinde kullanılan iki önemli ölçümdür. KMY kemik gücü ile yakın ilişkilidir; prospektif çalışmalar KMY azalması ile kırık riskinin arttığını göstermiştir (120). FRAX skoru, sadece KMY'yi değil, aynı zamanda diğer risk faktörlerini de dikkate alır. Bu nedenle, bir kişinin kırık riskini değerlendirirken her iki ölçüm de dikkate alınmalıdır (121). Düşük döngü nedeni ile DEXA ile ölçülen KMY değerleri benzer yaş ve cinsiyete kıyasla daha yüksek izlenebilir. Hipoparatiroidizm tanılı hastalarda periferik kantitatif tomografide trabeküler volümetrik kemik yoğunluğu ve kortikal kalınlık kontrollerle kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur (117). Rubin ve ark. (118) hipoparatiroidimin iskelet sistemi üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada hipoparatiroidizmde kemik özellikleri değiştiğini; DEXA ile ölçülen KMY ölçümlerinin arttığını, biyokimyasal ve histomorfometrik değerlendirme ile kemiğin yeniden şekillenmesinde azalma olduğunu belirtirken hipoparatiroidizmde kırık riskinin arttığına dair güçlü veri bulunmadığını belirtmiştir. Bir meta-analiz çalışmada hipoparatiroidizm tanılı hastalarda kontrol grubuna göre lomber omurga, femur boyun ve total kalça bölgesinde KMY verilerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (122). Postmenopozal hipoparatiroidizm tanılı hastalar ile yapılan bir çalışmada KMY verilerininin yüksek olduğu saptanmıştır (123).

Literatürde hipoparatiroidizm ile kırık riski ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Büyük bir popülasyonda yapılan retrospektif bir çalışmada hipoparatiroidizm olan hastalarda üst ekstremitelerde kırık riskinin azaldığı bildirilmiştir (124). Pal ve ark. (122) hipoparatiroidizmin kırık riskini önemli ölçüde arttırdığına ancak epidemiyolojik çalışmalarında cerrahi sonrası gelişen hipoparatiroidizmde azalmış humerus riski bulunmuşken cerrahi olmayan hipoparatiroidizmi olan hastalarda artmış üst kol kırığı riski saptamıştır.

Cerrahi sonrası gelişen hipoparatiroidizmde azalmış humerus kırığı riski bulunmuşken cerrahi olmayan hipoparatiroidizmi olan hastalarda artmış humerus ve vertebral kırık riski saptanmıştır. 275 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında hipoparatiroidizm tanılı hatalarla kontrol grubu karşılaştırılmış; hipoparatiroidizm tanılı grupta KMY değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Her iki grupta da en sık görülen kırık bölgesi benzer oranlarda vertebra iken; hipoparatiroidizm tanılı hasta grubunda yüksek KMY değerleri düşük kırık riski ile ilişkilendirilememiş iken sessiz morfometrik kırıkların oldukça yaygın oluşu yüksek fosfor düzeylerine bağlanmıştır (125). Hipoparatiroidizmin KMY üzerine etkisini araştıran bir çalışmada; ameliyat sonrası hipoparatiroidizmi olan hastaların KMY ölçümleri ortalamanın üzerinde saptanmıştır. İdiyopatik hipoparatiroidizm tanılı bir hastada kemik yoğunluğunda artış gözlenmezken, psödohipoparatiroidi tanılı iki hastada değişken sonuçlar gözlemlendi. Bu bulgulara göre cerrahi sonrası hipoparatiroidizmde, osteoporoz için risk faktörleri bulunmasına rağmen KMY normal ortalamanın üzerindedir ve hem kortikal hem de trabeküler kemik etkilenmektedir (126).

Çalışmamızda hipoparatiroidizm tanılı hasta grubu ile kontrol grubu KMY ölçümleri karşılaştırıldı; femur boyun KMY, femur total KMY ve L1-L4 KMY ölçümleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Hipoparatiroidili hastalar ile kontrol grubu T skoru karşılaştırıldı; kontrollere göre kalça total T-skoru, L1-L4 total T-skoru yüksek saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında FRAX skorları karşılaştırıldı. Hipoparatiroidizm tanılı hastaların FRAX kalça kırığı skorları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı.

KMY ve FRAX skoru arasındaki ilişki, KMY'nin FRAX skorunun bir bileşeni olduğu için önemlidir. Düşük KMY, genellikle FRAX skorunu yükseltir ve dolayısıyla osteoporotik kırık riskini artırır (123). Bizim çalışmamızda hipoparatiroidizm tanılı hastalarda KMY ve T skoru yüksek iken FRAX kalça kırığı riski düşük bulundu.

Hipoparatiroidizmli hastalarda artmış kemik yoğunluğu rapor edilmesine rağmen, hipoparatiroidizmin osteoporoz için risk faktörlerinin etkisini aşabilip aşamadığı veya artmış kemik yoğunluğunun kemik bileşimi ve konumuna bağlı olarak iskeletin tümünde mi yoksa belirli bölgelerde mi daha fazla olduğu bilinmemektedir (115).

Hipoparatiroidizmin laboratuvar bulguları persistan hipokalsemiye eşlik eden düşük veya uyumsuz normal PTH düzeyleri ve hiperfosfatemidir. Tam eş zamanlı olarak serum total kalsiyum, albumin, magnezyum ve PTH düzeylerinin ölçümü ile doğrulanır. Hipoparatiroidizmin ana bulgusu olan hipokalsemi tekrar laboratuvar ölçümü ile doğrulanmalıdır. Serum kalsiyum ölçümü için albumin düzeyleri dikkate alınmalıdır (117). PTH, kalsiyum homeostazı, D vitamini bağımlı kalsiyum emilimi, renal kalsiyum reabsorpsiyonu ve renal fosfat atılımı için esansiyel olan önemli bir kalsiyum düzenleyici hormondur (126). Yapılan bir kohort çalışmada oral kalsiyum ve D vitamini analogları kullanan hipoparatiroidizm tanılı hastalarda ortalama kalsiyum değerini  $8,6 \pm 1,1$  mg/dL ve ortalama fosfor değerini  $4,2 \pm 0,9$  mg/dL olarak tespit ettiğini belirtti. Bu durumun nedenini ise hipoparatiroidizm de relatif olarak yüksek serum fosfor düzeyi PTH'nin azalmış fosfatürik etkisi ve aktif vitamin D tedavisine bağlı bağırsaklardan azalmış fosfor geri emilimi ile açıklamıştır (127). Çalışmamızda hipoparatiroidizimli hastaların ortalama dCa değeri  $8,37 \pm 0,63$  mg/dL olup kontrol grubunun dCa değeri  $9,41 \pm 0,24$  mg/dL olarak tespit ettik. Hipoparatiroidili hastaların ortalama fosfor değerini  $4,6 \pm 0,86$  olarak saptadık. Kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda dCa değerini anlamlı düşük saptarken fosfor değerini anlamlı yüksek olarak buldu.

Hipoparatiroidizm tanılı hastalar ile yapılan bir kohort çalışmasında GFR değerleri karşılaştırmış, kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha düşük saptanmış (127). Ulusal Sağlık Enstitüleri'ndeki bir kohortta hipoparatiroidizm hastalarının %33'ünde GFR 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altında bulunmuştur (128). Çalışmamızda hipoparatiroidizm tanılı hastaların GFR ölçümleri ortalaması 88 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> iken kontrol grubunun GFR ölçümleri ortalaması 95,5 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olarak hesaplandı. Hipoparatiroidizm tanılı hastalarda literatürle benzer şekilde GFR ortalamalarını anlamlı düşük tespit ettik.

Hipoparatiroidizm tanılı hastalarda kalsiyum ve D vitamini analogları ile tedavi, hiperkalsiüri riskini artırır; hiperkalsiüri, nefrokalsinoz, nefrolityazis ve bozulmuş böbrek fonksiyonu için bir risk faktörüdür. Hipoparatiroidizm tanılı hastalarda hiperkalsiüri serum kalsiyum düzeyi, renal fonksiyon ve tedavi için alınan kalsiyum miktarı ile ilişkilidir. Hiperkalsiüri tedavi komplikasyonu olarak izlenebilir. Renal taş sıklığı hipoparatiroidizmde 5 kat

artmıştır. 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının periodik ölçümü tedavi dozunun ayarlanması ve nefrolitiazis riskinin azaltılması için önerilmektedir (117). Bu nedenle Avrupa Endokrinoloji Birliği'nin hipoparatiroidizm tedavisi ile ilgili yayınladığı kılavuzda 24 saatlik idrar kalsiyumunun kadınlarda 250 mg/gün ve altı, erkeklerde 300 mg/gün ve altında tutulması gerektiği belirtilmiştir (117). Hipoparatiroidizm tanılı hastalarda idrarda kalsiyum atılımını inceleyen bir çalışmada; hasta grubunda 24 saatlik idrar kalsiyum atımları nefrokalsinozis olan ve olmayan hastalarda sırası ile ortalama 188 mg/gün ve 151 mg/gün olarak tespit edilmiş (129). Yapılan kesitsel bir çalışmada, postoperatif hipoparatiroidizimli 25 hastanın %23'ünde, 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı 320 mg'dan yüksek olduğu tespit edilmiş (130). Bizim çalışmamızda hipoparatiroidizm tanılı hastalar ile kontrol grubu 24 saat idrarda Ca atılımı karşılaştırıldı. Hipoparatiroidizm tanılı hastaların 24 saat idrarda Ca atılımı 199,3 mg/gün olarak hesaplanırken kontrol grubunun 24 saat idrarda Ca atılımı 174,2 mg/gün olarak hesaplandı. İki grup karşılaştırıldığında hipoparatiroidizm tanılı hastaların 24 saat idrarda Ca atılımı anlamlı yüksek bulundu. Hipoparatiroidizm tanılı hastaların 24 saat idrarda Ca atılımı 250 mg/gün altında olduğu ve kılavuz önerilerine uygun olduğu görüldü (117).

D vitamini eksikliği tüm dünyada bütün yaş grupları için önemli bir sorundur. Vitamin D eksikliği, sekonder hiperparatiroidizm ve yüksek kemik dönüşümüne neden olur (131). Ciddi vitamin D eksikliğinde, mineralizasyon defekti daha belirgin olmasına rağmen, sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle kemik dönüşümü yüksektir ve kemik kaybı, osteoporoz ve kırıklara yol açar. Yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, vitamin D eksikliği ile kırıklar arasında bir ilişki olduğunu belirtilmiştir (132). Longitudinal Aging Study Amsterdam'da yapılan çalışmada, D vitamini 30 ng/mL'den düşük olduğunda kırık insidansının daha yüksek olduğu bulunmuştur (133). İsviçre'de yapılan bir çalışmada, 25(OH)D'nin 15 ng/mL'nin altında olduğunda kırık riskinin arttığı belirtilmiştir (134). Bir meta-analiz çalışmasında osteoporoz tanılı 7441 postmenopozal kadında yapılan bir klinik çalışmada D vitamini seviyesinin yükselmesiyle L1-L4 KMY ve femur total KMY artışı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (135). 237 postmenopozal kadın hasta ile yapılan bir çalışmada; D vitamini seviyesinin 15 ng/mL'den büyük olduğu alt grupta, 15 ng/mL'den küçük veya eşit olan gruba kıyasla KMY ölçümlerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (136). Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında yer alan tüm hastaların D vitamin değerleri ile KMY ölçümleri, T skoru verileri,

FRAX skorları ve laboratuvar verileri karşılaştırıldı. D vitamini ile T skoru, KMY ve FRAX skoru arasında korelasyon saptanmazken sadece laboratuvar parametreleri arasında PHT ile negatif yönlü zayıf düzeyde anlamlı korelasyon saptandı.

Hipoparatiroidizm tanılı hastalarda D vitamini değerleri ile T skoru verileri, KMY ölçümleri, FRAX skorları arasında negatif korelasyon saptanırken, Ca değerleri ile pozitif yönlü zayıf düzeyde anlamlı korelasyon belirlendi. Kontrol grubunda D vitamini ile T skoru, KMY ölçümleri, FRAX skorları arasında korelasyon saptanmazken, D vitamini ile dCa arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Vaka ve kontrol grubunda D vitamini değeri 20 ng/mL ve altı olan hastalar ile 20 ng/mL üzeri olan hastalar arasında T skoru verileri, KMY ölçümleri, FRAX skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hipoparatiroidizm tanılı hastalarda D vitamini seviyesi arttıkça KMY'nin azaldığı saptadık.

D vitamini seviyelerinin KMY ve osteoporoz üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada D vitamini yetersizliği olan hastalarda, zirve kemik kütlelerine sahip yaş grubundaki kadınların %84,2'si ve erkeklerin %88,9'u ile  $\geq 50$  yaşındaki kadınların %83,3'ü ve erkeklerin %80'i düşük kemik kütlelerine sahip olduğu saptanmış. D vitamini eksikliği olan hastalarda, zirve kemik kütleleri yaş grubundaki erkek ve kadınlar veya  $\geq 50$  yaşındaki erkek ve kadınlardan hiçbirinin normal KMY'si olmadığı tespit edilmiş ve D vitamini ile KMY arasında pozitif korelasyon saptarken PTH ile negatif korelasyon olduğunu belirtmiştir. Optimal bir serum D vitamini seviyesinin tanımı konusunda bir uzlaşma olmamakla birlikte  $>30$  ng/mL seviyesi normal kabul edilir, 20-30 ng/mL arası ise D vitamini yetersizliği olarak tanımlanır (137). Çalışmamızda D vitamini seviyesi ile KMY ölçümleri arasında pozitif korelasyon saptanmadı, bu durumun nedeni, hasta ve kontrol grubunda D vitamini seviyesinin, birkaç hasta dışında optimal seviyenin altında olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca her iki grupta da değişik dozlarda D vitamini tedavisi alan hastalar mevcuttu. D vitamini tedavisinin kemik sağlığına etkisini değerlendirmek için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulabilir. Ayrıca, D vitamini eksikliğinin kemik sağlığı üzerindeki etkilerini değerlendirmek için farklı parametreleri de dikkate almak önemlidir.

Çalışmamızda vaka-kontrol grubu arasında yaş, menopoz yaşı açısından anlamlı fark yoktu. Bu sayede çalışmamızda bakılan laboratuvar verileri ve KMY ölçümlerinin hastalara ait

sosyo-demografik diğer değişkenlerden etkilenmediğini dűşünebiliriz. Çalışmada bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmamız retrospektif olarak planlandığı için, hastaların tetkik sonuçlarından kemik yapım ve yıkım belirteçleri değerlendirilememiştir. Vaka grubundaki hastalar kalsiyum preparatları, D vitamini analogları ve tiroid hormon replasmanı almakta idi. Ayrıca menopoğ sonrası geçen süre ve hipoparatiroidizm tanısı alan hastaların tanı aldıktan sonra geçen süreleri dikkate alınmadı. Çalışmamızda bu kısıtlılıklara rağmen hipoparatiroidizm tanılı hastaların KMY ölçümleri belirgin yüksek saptanmış olup, 10 yıllık kalça kırığı riski daha düşük olarak saptandı.



## 6. SONUÇ

Çalışmamız, postmenopozal dönemde hipoparatiroidizm tanılı hastalarda önemli bulgular sunuyor. Özellikle, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek KMY ölçümleri ve düşük major osteoporotik kırık riski olduğunu saptadık. Bununla birlikte, hasta grubunda PTH düzeylerinin düşük olması ve 24 saatlik idrarda kalsiyum seviyelerinin yüksek olması beklenen bulgular arasında idi.

Çalışmanın önemli bir bulgusunda, hipoparatiroidizm hastalarının 25(OH)D değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmasıdır. Ancak, alt grup analizi yapıldığında, 25(OH)D düzeyinin KMY, FRAX skorları ve laboratuvar kan değerlerinde anlamlı farklılıklarla ilişkili olmadığı saptadık. Kontrol grubunda D vitamini ile T skoru, KMY ölçümleri, FRAX skorları arasında korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında yer alan tüm hastaların D vitamini ile T skoru, KMY ve FRAX skoru arasında korelasyon saptanmazken sadece PTH ile negatif yönlü korelasyon saptandı.

Bu bulgular, postmenopozal kadınlarda hipoparatiroidizmin kemik sağlığı üzerindeki spesifik etkilerini anlamamıza ve bu hastalarda daha iyi yönetim stratejileri geliştirmemize yardımcı olabilir. Çalışmamız, hipoparatiroidizimli hastaların klinik yönetiminde önemli bir rol oynayabilir ve tedavi planlarının belirlenmesine katkı sağlayabilir.

Hipoparatiroidizm ile ilgili literatür incelendiğinde, çalışmamız ülkemizde hipoparatiroidizmin kemik sağlığı üzerine etkisini araştıran ilk çalışma özelliğine sahiptir.

Dünya çapında hipoparatiroidizmin kırık riski üzerine etkisini araştıran çok az yayın bulunmaktadır. Bu durum, çalışmamızın uluslararası alandaki önemini vurgulamakta ve literatüre katkı sağlayacağını göstermektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Pasiëka JL, Wentworth K, Yeo CT, Cremers S, Dempster D, Fukumoto S, et al. Etiology and Pathophysiology of Hypoparathyroidism: A Narrative Review. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(12): 2586-2601.
2. Bhadada SK, Bhansali A, Upreti V, Subbiah S, Khandelwal N. Spectrum of neurological manifestations of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Neurol India.* 2011; 59(4): 586-589
3. Rubin MR. Skeletal Manifestations of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018; 47(4): 825-837.
4. Maeda SS, Moreira CA, Borba VZC, Bandeira F, Farias MLF, Borges JLC, et al. Diagnosis and treatment of hypoparathyroidism: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018; 62(1): 106-24.
5. Sözen T, Özişik L, Başaran N Ç. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017; 4(1): 46-56.
6. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014; 25: 2359-81.
7. Golding PH. Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) to measure bone mineral density (BMD) for diagnosis of osteoporosis-experimental data from artificial vertebrae confirms significant dependence on bone size. *Bone Reports.* 2022; 17: 101607.
8. Dempster DW. Bone Histomorphometry in Hypoparathyroidism, Brandi M L, Brown E M, editors, *Hypoparathyroidism*, 1st ed., Milano, Springer Milan, 2015, 287-296.
9. Chawla H, Saha S, Kandasamy D, Sharma R, Sreenivas V, Goswami R. Vertebral Fractures and Bone Mineral Density in Patients With Idiopathic Hypoparathyroidism on Long-Term Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(1):251-258.
10. Yao K, Singer FR, Roth SI, Sassoon A, Ye C, Giuliano AE. Weight of normal parathyroid glands in patients with parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3208-3213.

11. Peissing K, Condie BG, Manley NR. Embryology of the parathyroid glands. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2018;47(4): 733-742.
12. Yazıcıoğlu A, Karaoğlanoğlu N, Mediyasteninin Paratiroid Tümörleri. *Mediyasten Hastalıklar ve Cerrahisi*. 2015: 407-424.
13. Chen C. Parathyroid Pathology. Brendan SC, Bodenner DL, editors. *Medical and Surgical Treatment of Parathyroid Diseases*, 1st ed. Cham, Springer International Publishing, 2017: 359-392.
14. Al-suhaimi EA. Bone Remodeling Physiology: Regulation of Parathyroid Glands, C Cells, Vitamin D, and Bone as an Endocrine Organ. In: *Emerging Concepts in Endocrine Structure and Functions*. Singapore: Springer Nature Singapore; 2022: 161-199.
15. Cozzolino M, Monciino P, Frittoli M, Perna F, Fasulo E, Casazza R et al. Parathyroid Glands in CKD: Anatomy, Histology, Physiology and Molecular Biology in CKD. *Parathyroid Glands in Chronic Kidney Disease*; 2020: 1-19.
16. Rasmussen H. Parathyroid hormone. Nature and mechanism of action. *Am J Med*. 1961; (30): 112-128.
17. Sakr, MF. Surgical Anatomy of the Parathyroid Glands. In: *Parathyroid Gland Disorders: Controversies and Debates*. Cham: Springer International Publishing. 2022: 23-31.
18. Welsh DA. Concerning the parathyroid glands: a critical, anatomical, and experimental study. *Journal of anatomy and physiology*. 1898; 32(Pt 3): 380.
19. White AM, Lasrado S, Anatomy, Head and Neck, Thyroid Arteries. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 24, 2023.
20. Shaker JL, Deftos L. Calcium and phosphate homeostasis. *Endotext* [Internet], 2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905252/>
21. Walker V. The Intricacies of Renal Phosphate Reabsorption: An Overview *Int J Mol Sci*. 2024; 25: 4684.

22. Amizuka N, Fukushi-Irie M, Sasaki T, Oda K, Ozawa H, Inefficient function of the signal sequence of PTHrP for targeting into the secretory pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2000;273(2): 621-629.
23. Diment S, Martin KJ, Stahl PD. Cleavage of parathyroid hormone in macrophage endosomes illustrates a novel pathway for intracellular processing of proteins. *Journal of Biological Chemistry*. 1989; 264(23): 13403-13406.
24. Chen LS. PTH Measurement in Clinical Laboratories [Internet]. *Parathyroid Glands- New Aspects*. IntechOpen; 2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.103894>
25. Chen H, Han X, Cui Y, Ye Y, Purrusing Y, Wang N. Parathyroid Hormone Fragments: New Targets for the Diagnosis and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Biomed Res Int*. 2018; 9619253.
26. Aydın T. Düşük Serum D Vitamin Düzeylerine Parathormon Yanıtını Etkileyen Faktörler. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020,4: 706–710.
27. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2008; 35(2): 215-237.
28. Hamroun A, Pekar J, Lionet A, Ghulam A, Maboudou P, Mercier A, et al. Ionized calcium: analytical challenges and clinical relevance. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*; 2020: 1-16.
29. Jeong Y, Park H, Jung M J, Kim M S, Byun S, Choi Y. Comparisons of laboratory results between two blood samplings: Venipuncture versus peripheral venous catheter-A systematic review with meta-analysis. *J Clin Nurs*. 2019; 28(19-20): 3416-3429.
30. James, MT, Zhang J, Lyon AW, Hemmelgarn BR. Derivation and internal validation of an equation for albumin-adjusted calcium. *BMC clinical pathology*. 2008; 8: 1-6.
31. Lombardi G, Ziemann E, Banfi G, Corbetta S. Physical Activity-Dependent Regulation of Parathyroid Hormone and Calcium-Phosphorous Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(15): 5388.

32. Friedman P A. Molecular biology of parathyroid hormone. Singh A, Williams G, editors. 1st edition, Boston, Academic Press, In: Textbook of Nephro-Endocrinology. 2009; 95-104.
33. Hannan FM, Kallay E, Chang W, Brandi ML, Thakker RV. The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019, 15(1): 33-51.
34. Canaff L, Hendy GN. Calcium-sensing receptor gene transcription Is up-regulated by the proinflammatory cytokine, interleukin-1 $\beta$ : role of the NF- $\kappa$ B pathway and  $\kappa$ B elements. *Journal of Biological Chemistry*. 2005, 280(14): 14177-14188.
35. Frolik CA, Black EC, Cain RL, Satterwhite JH, Brown-Augsburger PL, Sato M, et al. Anabolic and catabolic bone effects of human parathyroid hormone (1-34) are predicted by duration of hormone exposure. *Bone*. 2003; 33(3): 372-379.
36. Gaffney-Stomberg E, Macarthur MR, Mcclung JP. Parathyroid Hormone (PTH) and the Relationship Between PTH and Bone Health: Structure, Physiology, Actions, and Ethnicity. *Biomarkers in Bone Disease*. 2017; 443-461.
37. Rejnmark L, Ejlsmark-Svensson H. Effects of PTH and PTH hypersecretion on bone: a clinical perspective. *Current osteoporosis reports*. 2020; 18: 103-114.
38. Kim JM, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim JH. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis. *Cells*, 2020; 9(9): 2073.
39. Vokes T. Quality of life in hypoparathyroidism. *Bone*. 2019; 120: 542-547.
40. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Uppner H, Lakatos P, Levine M A, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(6): 2284-2299.
41. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke B L, Thakker R V, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(6): 2273-2283.

42. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback D M, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173(2): G1-G20.
43. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10): 2317-2337.
44. Sobh MM, Abdalbary M, Elnagar S, Nagy E, Elshabrawy N, Abdelsalam M, et al. Secondary Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases. *J Clin Med.* 2022;11(9): 2382.
45. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res.* 2013;28 (12): 2570-2576.
46. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008;359(4): 391-403.
47. Cianferotti L. Classification of Hypoparathyroid Disorders. *Front Horm Res.* 2019; 51: 127-138.
48. Edafe O, Balasubramanian SP. Incidence, prevalence and risk factors for post-surgical hypocalcaemia and hypoparathyroidism. *Gland Surg.* 2017;6(Suppl 1): 59-68.
49. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg.* 2008; 143(2): 132-137.
50. Hakami Y, Khan A. Hypoparathyroidism. *Front Horm Res.* 2019; 51:109-126.
51. Kemp EH, Anthony PW. Autoimmune hypoparathyroidism. *Hypoparathyroidism.* 2015: 177-188.
52. Khan AA, AbuAlrob H, Punthakee Z, Shrayyef M, Werfalli RE, Kassem HA, et al. Canadian national hypoparathyroidism registry: an overview of hypoparathyroidism in Canada. *Endocrine.* 2021;72(2): 553-561.
53. Kumsar AK, Yılmaz FT. Troidektomi sonrası hipoparatiroidizm ve etkileri. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2019;8(1): 41-48.

54. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, Hannan FM, Clarke BL, Rejnmark L, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; (5)3: 17080.
55. Cusano NE, Bilezikian JP. Update on hypoparathyroidism. *Curr Opin Rheumatol*. 2019; 31(4): 381-387.
56. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res*. 2013; 28(11): 2277-2285.
57. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Miner Res*. 2015; 30(9): 1738-1744.
58. Astor MC, Løvås K, Debowska A, Eriksen E F, Evang JA, Fossum C, et al. Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(8): 3045-3053.
59. Hadedeya D, Kay J, Attia A, Omar M, Shalaby M, Youssef MR, Et Al. Effect Of Postsurgical Chronic Hypoparathyroidism On Morbidity And Mortality: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Gland Surg*. 2021; 10(10): 3007-3019.
60. Thakker RV, Bringhurst F R, Jüppner H. Genetic disorders of calcium homeostasis caused by abnormal regulation of parathyroid hormone secretion or responsiveness. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 2016:1063–1089.
61. D'Amour P. Acute and chronic regulation of circulating PTH: significance in health and in disease. *Clin Biochem*. 2012; 45(12): 964-969.
62. Bove-Fenderson E, Mannstadt M. Hypocalcemic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018; 32(5): 639-656.
63. Mendonça ML, Pereira FA, Nogueira-Barbosa MH, Monsignore LM, Teixeira SR, Watanabe PC, et al. Increased vertebral morphometric fracture in patients with postsurgical hypoparathyroidism despite normal bone mineral density. *BMC Endocr Disord*. 2013; 13: 1.

64. Rubin MR. Recent advances in understanding and managing hypoparathyroidism. F1000Res. 2020; F1000 Faculty Rev-766.
65. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu, Osteoporoz tanımı, önemi, sınıflaması, Cantürk Z. Editors, Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi kılavuzu, Birinci baskı, Ankara, BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., 2022; 1-30.
66. Vasilyeva LV, Bezzubtseva EN, Gosteva EV, Evstratova EF. The role of genetic and metabolic disorders in osteoporosis. Medical Herald of the South of Russia. 2021; 12(1): 6-13.
67. Hızlı S. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda osteoporoz tarama sıklığının osteoporoza ilişkin sağlık inançları ile değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, 2023.
68. Demir Ç. Postmenopozal Osteoporozu Olan Hastalarda D Vitamini Düzeyi ile Yorgunluk Arasındaki İlişki. Tıpta Uzmanlık Tezi Marmara Üniversitesi, İstanbul, 2019.
69. Dikker O. Postmenopozal Osteoporozlu Kadınlarda Kemik Mineral Yoğunluğu ve 25-Oh-D3'ün Oksidatif Stres Belirteçleri ve Serum Omentin-1 Düzeyleri ile İlişkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2016.
70. Kutlu R, Civi S, Pamuk G. Frequency of osteoporosis and calculation of 10-years fracture probability by using FRAX™ tool in postmenopausal women/Postmenopozal kadınlarda osteoporoz sikliği ve FRAX™ skalasi kullanılarak 10 yıllık kırık riskinin hesaplanması. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 2012; 126-136.
71. Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, Behzadi MH, Rabieenia E, Shohaimi S, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. J Orthop Surg Res. 2021; 16(1): 609.
72. Ballane G, Cauley J A, Luckey MM, El-Hajj Fuleihan G. Worldwide prevalence and incidence of osteoporotic vertebral fractures. Osteoporos Int. 2017; 28(5): 1531-1542.

73. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int.* 2012; 23(3): 949-955.
74. Keskin M. Postmenopozal Kadınlarda Osteoporoz Prevalansı ve Risk Faktörleri. (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Hitit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Çorum, 2021.
75. Yılmaz M, Başbuğ A, Kaya A E, Çağlar M, Özkara, A, Sungur MA. Osteoporoz Sıklığı ve Tarama Programı Başlangıç Yaşının Belirlenmesi: Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Örnekleme. *Konuralp Tıp Dergisi.* 2017; 9(1): 30-4.
76. Carey JJ, Chih-Hsing Wu P, Bergin D. Risk assessment tools for osteoporosis and fractures in 2022. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2022; 36(3): 101775.
77. Kanis J A, Burlet N, Cooper C, Delmas P D, Reginster J Y, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008; 19(4): 399-428.
78. Balaban B, Aşık Z. Postmenopozal Kadınların Osteoporoz Yönünden Taranma Durumunun ve Kırık Risklerinin Değerlendirilmesi. *Forbes J Med.* 2023; 4(1): 45-50
79. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008; 19(4): 385-397.
80. McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, Lorentzon M, Liu E, Vandenput L, et al. Fracture risk assessment by the FRAX model. *Climacteric.* 2022; 25(1): 22-28.
81. Ishtiyag W, Tariq A, Fatima, A. Prevalence of Osteoporosis and Its Impact on Quality of Life of Pre and Post Menopausal Women. *International Journal of Pharmacy & Integrated Health Sciences.* 2020; 1(1): 74-80.
82. Hemmati E, Mirghafourvand M, Mobasseri M, Shakouri S K, Mikaeli P, Farshbaf-Khalili A. Prevalence of primary osteoporosis and low bone mass in postmenopausal women and related risk factors. *J Educ Health Promot.* 2021; 10: 204.

83. Górczewska B, Jakubowska-Pietkiewicz E. Sociodemographic factors affecting the disease acceptance in the group of women with postmenopausal osteoporosis. *Int J Occup Med Environ Health*. 2022; 35(3): 273-283.
84. Grygorieva NV, Kovalenko V M, Korzh MO, Tatarchuk TF, Dedukh NV, Strafun SS, et al. Guideline for diagnostic, prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Pain, Joints, Spine*. 2023; 13(3): 128-154.
85. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, Langdahl B, Reid IR, Gold DT, et al. Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16069.
86. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019; 30(1): 3-44.
87. Gao S, Zhao Y. Quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res*. 2023; 32(6):1551-1565.
88. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001; 344(19): 1434-1441.
89. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis, *N Engl J Med*. 2009; 361(8): 756-765.
90. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016; 375(16): 1532-1543.
91. Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol*. 2015; 22: 41-50.

92. Duan Y, De Luca V, Seeman E. Parathyroid hormone deficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(2): 718-722.
93. Rubin MR, Bilezikian JP. Hypoparathyroidism: clinical features, skeletal microstructure and parathyroid hormone replacement. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010; 54(2): 220-226.
94. Lewiecki EM, Miller PD. Skeletal effects of primary hyperparathyroidism: bone mineral density and fracture risk. *J Clin Densitom.* 2013; 16(1): 28-32.
95. Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone.* 2013;54(2):250-257.
96. Silva BC, Bilezikian JP. Skeletal abnormalities in Hypoparathyroidism and in Primary Hyperparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021; 22(4): 789-802.
97. Mannstadt M, Clarke BL, Bilezikian JP, Bone H, Denham D, Levine MA, et al. Safety and Efficacy of 5 Years of Treatment With Recombinant Human Parathyroid Hormone in Adults With Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(11): 5136-5147.
98. Langdahl BL, Mortensen L, Vesterby A, Eriksen EF, Charles P. Bone histomorphometry in hypoparathyroid patients treated with vitamin D. *Bone.* 1996; 18(2): 103-108.
99. Iglesias SG, Dominguez ML M, Herrero EF, Martinez-Pueyo JI, Arroba CM, Diaz-Guerra GM, Hawkins Carranza F, et al. Trabecular bone score and bone mineral density in patients with postsurgical hypoparathyroidism after total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 2019; 165(4): 814-819.
100. Dretakis K, Igoumenou VG. The role of parathyroid hormone (PTH) and vitamin D in falls and hip fracture type. *Aging Clin Exp Res.* 2019; 31(10): 1501-1507
101. 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(18): 2336-2341.

102. Rostand G, Drüeke T B. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney international*, 1999; 56(2): 383-392.
103. Saliba W, Barnett O, Rennert HS, Lavi I, Rennert G. The relationship between serum 25(OH)D and parathyroid hormone levels. *Am J Med*. 2011; 124(12): 1165-1170.
104. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res*. 1996; 11(10): 1531-1538.
105. Meunier PJ. Calcium and vitamin D are effective in preventing fractures in elderly people by reversing senile secondary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int*. 1998; 8 (2): 1-3
106. Lai JK, Lucas RM, Clements MS, Roddam AW, Banks E. Hip fracture risk in relation to vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMC public health*, 2010, 10: 1-17.
107. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(3): 436-446.
108. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(6): 3215-3224.
109. Sahota O, Munday MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking D J. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone*. 2004; 35(1): 312-319.
110. Sahota O, Gaynor K, Harwood RH, Hosking DJ. Hypovitaminosis D and 'functional hypoparathyroidism'-the NoNoF (Nottingham Neck of Femur) study. *Age Ageing*. 2001; 30(6): 467-472.
111. Dalkılıç Hökenek U, Deneysel Araştırma Yöntemleri, Güven R, Tekindal MA eds., *Bilimsel Araştırma Süreci ve Kavramlar*, 1. Baskı, Ankara, Akademisyen Kitabevi, 2022 :229-237.

112. Talari K, Goyal M. Retrospective studies–utility and caveats. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. 2020; 50(4): 398-402.
113. Wickham H, ggplot2, Hornik K, Parmigiani G Editors, *Elegant Graphics for Data Analysis*, 2. Baskı, Houston, Springer International Publishing, 2016: 189-201.
114. Lopes MP, Kliemann BS, Bini IB, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: etiology, laboratory features and complications. *Arch Endocrinol Metab*. 2016; 60: 532
115. Gogas Yavuz D, Hipoparatiroidi: Etiyoloji, Klinik ve Tanıya Gidiş, Çakır B editors, *Paratiroid Hastalıkları*, Ankara, Akademisyen Kitabevi, 2023: 347-352.
116. Konca Degertekin C, Gogas Yavuz D, Pekkoyay Z, et all. Identifying Clinical Characteristics of Hypoparathyroidism in Turkey: HIPOPARATURK-NET Study. *Calcif Tissue Int*. 2022; 110(2): 204-214.
117. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(6): 1722–1736
118. Wein MN, Kronenberg HM. Regulation of Bone Remodeling by Parathyroid Hormone. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018; 8(8): 031237.
119. Schmidt S, Post TM, Peletier LA, Boroujerdi MA, Danhof M. Coping with time scales in disease systems analysis: application to bone remodeling. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2011; 38(6): 873-900.
120. Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, Josse RG, Leslie WD. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ*. 2007; 177(6): 575-580.
121. Eroğlu Gökmen N, Çakır Kandemirli G, Baştuğ E, Avşaroğlu B, Ok N, Tekiner Ünal S, et al. FRAX ile Yapılan Kırık Riski Değerlendirmesi ve Geleneksel Risk Faktörleriyle İlişkisi. *Uludağ Tıp Derg*. 2014; 40: 69–73.
122. Pal R, Bhadada SK, Mukherjee S, Banerjee M, Kumar A. Fracture risk in hypoparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2021; 32(11): 2145-2153.

123. Fujiyama K, Kiriya T, Ito M, Nakata K, Yamashita S, Yokoyama N, et al. Attenuation of postmenopausal high turnover bone loss in patients with hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995; 80(7): 2135-2138.
124. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism—risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res*. 2014; 29: 2504-2515.
125. Slutzky-Shraga I, Hirsch D, Gorshtein A, Masri-Iraqi H, Shochat T, Robenshtok E, et al. Features of patients and fracture risk in hypoparathyroidism; a single center study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2024; 47(3): 593-601.
126. Touliatos JS, Sebes JJ, Hinton A, McCommon D, Karas JG, Palmieri G, et al. Hypoparathyroidism counteracts risk factors for osteoporosis. *The American journal of the medical sciences*. 1995; 310(2): 56-60.
127. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, Lauter KB, Vrla MC, Becker CB, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(12): 4507-4514.
128. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9): 604-612.
129. Saha S, Kandasamy D, Sharma R, Bal C, Sreenivas V, Goswami R, et al. Nephrocalcinosis, renal dysfunction, and calculi in patients with primary hypoparathyroidism on long-term conventional therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020; 105(4): 1215-1224.
130. Arlt W, Fremerey C, Callies F, Reincke M, Schneider P, Timmermann W, et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *European journal of endocrinology*. 2002; 146(2): 215-222.
131. Wahl D, Cooper C, Ebeling P, Eggersdorfer M, Hilger J, Hoffmann K, et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Archives of osteoporosis*. 2012; 7: 155-72.

132. Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, van Dam RM, Visser M, et al. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91: 2980–2985.
133. Van Schoor NM, Visser M, Pluijm SM, Kuchuk N, Smit JH, Lips P. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone*. 2008; 42(2): 260–266.
134. Melhus H, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Berglund L, Mallmin H, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and fracture risk in a community-based cohort of elderly men in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(6): 2637-45.
135. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25(4): 585-91.
136. Amouzougan A, Chopin F, Laporte S, Vico L, Thomas T. Functional hypoparathyroidism in postmenopausal women with fragility fracture. *Joint Bone Spine*. 2012; 79(2): 170-5.
137. Sadat-Ali M, Al Elq AH, Al-Turki HA, Al-Mulhim FA, Al-Ali AK. Influence of vitamin D levels on bone mineral density and osteoporosis. *Ann Saudi Med*. 2011; 31(6): 602-608.