

# Vitamin D Eksikliğinin Öngörülmesinde Serum Kalsiyum, Fosfor ve Paratiroid Hormon Değerlerinin Rolü

## The Diagnostic Values of Serum Parathyroid Hormone, Calcium and Phosphorus Levels for the Prediction of Vitamin D Deficiency

Başak OĞUZ,<sup>a</sup>  
Sayid Shafi ZUHUR,<sup>a</sup>  
Yüksel ALTUNTAŞ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği,  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 02.01.2014  
Kabul Tarihi/Accepted: 11.06.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Başak OĞUZ  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği,  
İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
drbasakoguz@gmail.com

**ÖZET Amaç:** 25-hidroksi vitamin D [25(OH)D] düzeyleri ile serum paratiroid hormon (PTH), kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve vitamin D eksikliğinin tanımlanmasında serum iPTH, Ca ve P değerlerinin prediktif bir rolünün olup olmadığının araştırılmasıdır. **Gereç ve Yöntemler:** Yedi yüz erişkinde serum iPTH, Ca, P değerleri geriye dönük (retrospektif) olarak analiz edildi. Çalışmaya 619 (%88,4) kadın ve 81 (%11,6) erkek birey dâhil edildi. Ortalama yaş 47,44±16,58 yıl idi. Vitamin D eksikliğinin tanımlanmasında bireyler dört gruba ayrıldı. 25(OH)D düzeyleri <25 nmol/L olan grup ciddi vitamin D eksikliği, 25-49,9 nmol/L vitamin D eksikliği, 50-74,9 nmol/L arasındaki değerler vitamin D yetersizliği ve ≥75 nmol/L üzerindeki değerler ise vitamin D'nin yeterli bulunduğu grubu göstermektedir. **Bulgular:** Ortalama 25(OH)D, iPTH, Ca ve P düzeyleri sırasıyla 39,42±29,43 nmol/L; 66,15±34,59 pg/mL, 9,64±0,48 mg/dL ve 3,35±0,52 mg/dL olarak bulundu. Bireylerin 271 (%38,7)'i ciddi 25(OH)D eksikliği grubunda, ve 237 (%33,9)'si 25(OH)D eksikliği grubunda, 91 (%13,0)'i 25(OH)D yetersizliği grubunda ve son olarak 101 (%14,4)'i ise 25(OH)D'nin yeterli olduğu gruba uygun olarak sınıflandırıldı. Sekonder hiperparatiroidi 277 (%46,24) bireyde gözlenirken, bu grupta 25(OH)D düzeyleri sırasıyla ciddi eksiklik, eksiklik ve 25(OH)D'nin yetersizliğinin olduğu gruplarda sınıflandı [167 (%61,6); 81 (%34,2) ve 29 (%31,9)]. iPTH ve 25(OH)D arasında anlamlı ilişki gözlenirken ( $r=-0,264$ ), 25(OH)D ile Ca, P, yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi (sırasıyla  $r=0,099$ ; 0,065; 0,003 ve 0,012). "Post-hoc" analizde iPTH düzeyleri ciddi eksiklik grubunda diğer üç gruba oranla (eksiklik, yetersizlik, 25(OH)D yeterli) anlamlı olarak daha yüksek gözlendi ( $p<0,05$ ). iPTH değeri 25(OH)D eksiklik grubunda yetersizlik ve 25(OH)D'nin yeterli olduğu gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). ROC analizi eğrisinde PTH "cut-off" en iyi değeri (62,5 pg/mL) için bile sensitivite ve spesifisite sırasıyla %65,3 ve %64,8 olarak bulundu. **Sonuç:** 25(OH)D ciddi eksikliği olan bireylerde PTH değeri anlamlı yüksek olarak bulunmakla beraber, Ca, P ve PTH değerlerinin hiçbirisi vitamin D eksikliğini göstermede yeterli sensitivite ve spesifisiteye sahip değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Hiperparatiroidi, sekonder; D vitamini eksikliği

**ABSTRACT Objective:** To evaluate the relationship between 25 hydroxy vitamin D [25(OH)D] levels and serum parathyroid hormone (iPTH), calcium (Ca), phosphorus (P) levels and to determine the diagnostic values of iPTH, Ca and P for the prediction of vitamin D deficiency. **Material and Methods:** We analysed iPTH, Ca and P levels retrospectively, in 700 subjects (619 (88.4%) female, 81 (11.6%) male, mean age 47.44±16.58 years). To define deficiency status, 25(OH)D were classified into four groups (<25 nmol/L as severe deficient, 25-49.9 nmol/L as deficient, 50-74.9 nmol/L as insufficient and ≥75 nmol/L as sufficient, respectively). **Results:** The mean 25(OH)D, iPTH, Ca and P levels were 39.42±29.43 nmol/L, 66.15±34.59 pg/mL, 9.64±0.48 mg/dL and 3.35±0.52 mg/dL, respectively. Subjects were divided into four groups. 271 (38.7%) of the individuals included into severe 25(OH)D deficiency group, 237 (33.9%) into 25(OH)D deficiency group, 91 (13.0%) into 25(OH)D insufficiency group and 101 (14.4%) into 25(OH)D sufficiency group. Secondary hyperparathyroidism were present in 277 (46.24%) with low 25(OH)D levels [in 167 (61.6%), 81 (34.2%) and 29 (31.9%) with severe deficient, deficient and insufficient 25(OH)D, respectively]. iPTH were inversely correlated with 25(OH)D ( $r=-0.264$ ), while no correlation was found between it and Ca, P, age and gender with 25(OH)D ( $r=0.099$ ; 0.065; 0.003 and 0.012, respectively). iPTH were significantly higher in subjects with severe 25(OH)D deficiency compared to the other groups ( $p<0.05$  for all) in post hoc analysis. Nevertheless, iPTH were not significantly different when subjects with deficient 25(OH)D were compared with those who had insufficient and sufficient 25(OH)D ( $p>0.05$  for all). The overall sensitivity and specificity for the best iPTH cut-off value (i.e., 62.5 pg/mL) with low 25(OH)D were 65.3% and 64.8%, respectively. **Conclusion:** Despite of a significantly higher iPTH levels in subjects with severe 25(OH)D deficiency, neither iPTH nor Ca or P have sufficient sensitivity and specificity to precisely predict vitamin D deficiency.

**Key Words:** Hyperparathyroidism, secondary; Vitamin D deficiency

**25** hidroksi vitamin D [25(OH)D] günümüzde yalnızca klasik bir vitamin olarak değil, bir hormon olarak da tanımlanmaktadır. Yeterli güneş ışığı maruziyetinde deride sentez edilebilmektedir.<sup>1</sup>

25(OH)D barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) metabolizmasını düzenler.<sup>1,2</sup> 25(OH)D eksikliğinde diyetle alınan Ca'nın sadece %30'u, P'nin ise %60'ı barsaklardan emilebilmekte iken, yeterli düzeyde 25(OH)D varlığında Ca emilimi %60'a, P emilimi ise %80'e kadar yükselebilmektedir.<sup>3,4</sup> Ayrıca, böbreklerden Ca reabsorpsiyonu artmaktadır. 25(OH)D eksikliğinde Ca düzeyini artırabilmek amacıyla paratiroid hormon (PTH) seviyeleri yükselir. Bu sekonder hiperparatiroidizm etkisi ile kemik rezorpsiyonu artar. 25(OH)D yetmezliği çocuklarda rikets, erişkinlerde ise osteoporoz ve osteomalazi ile ilişkilidir.<sup>5-7</sup>

Güncel çalışmalar, 25(OH)D eksikliğinin bu klasik hastalıklar dışında birçok kanserin, otoimmün hastalığın, kardiyovasküler hastalığın, diyabet, şizofreni, osteoartrit ve astım gibi hastalıkların gelişiminde de rolü olduğunu göstermiştir.<sup>3</sup>

25(OH)D eksikliği, tüm dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de çok sık görülmekte olan bir sağlık problemidir. Genel dâhiliye klinik pratiğinde 25(OH)D eksikliği düşünülen hasta grubu sıklıkla kendisini kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü ve düşük serum Ca ve P seviyeleri ile prezente etmektedir.<sup>8-10</sup> 25(OH)D eksikliğini öngörmede kullanılabilecek olan parametrelerin bu son derece yaygın sağlık probleminin saptanmasındaki rolü bilinmemektedir.

Amacımız, serum Ca, P ve PTH düzeylerinin, 25(OH)D eksikliğini ön görmekte yeterli olup olmadığını tespit etmektir. Bu çalışma, bu anlamda literatürdeki çalışmaların devamı olmakla birlikte Türkiye'de yürütülmüş en kapsamlı çalışmadır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 1 Ocak 2010-30 Kasım 2011 tarihleri arasında İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma klinik ve polikliniklerine başvurmuş

olan, herhangi bir sebepten 25(OH)D düzeyleri incelenmiş olan 700 kişi dâhil edildi. Bu bireylerin serum 25(OH)D, Ca, P ve PTH değerleri geriye dönük olarak taranarak değerlendirildi; 25(OH)D düzeyi 0-24,9 nmol/L arasında "ciddi eksik", 25-49,9 nmol/L arasında "eksik", 50-74,9 nmol/L arasında "yetersiz", 75 nmol/L ve üzeri de "yeterli" olarak kabul edildi.<sup>3</sup>

## ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLME KRİTERLERİ

Çalışmaya, 18 yaş üzerinde, aynı gün içerisinde Ca, P, PTH ve 25(OH)D düzeyi bakılmış kişiler veya 25(OH)D eksikliği saptanan ve tedavi öncesi, yine aynı gün içerisinde, Ca, P ve PTH değerleri bakılmış olan kişiler dâhil edildi.

## ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

18 yaş altındaki olgular, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı, primer hiperparatiroidisi, metabolik kemik hastalığı olanlar ve bunlarla ilgili ilaç kullananlar, anti epileptik ilaç kullanımı olanlar, 25(OH)D veya Ca takviyesi kullanmakta olanlar, bilinen malignitesi olanlar çalışmaya dâhil edilmedi.

Çalışma için Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulundan onay alındı (21.06.2011-Sayı: 74).

## BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Çalışmaya katılan bireylerin kanları en az sekiz saatlik açlık sonrası sabah alınmıştır. Serum Ca, P, PTH ve 25(OH)D düzeylerinin ölçümü için antekubital venden kuru düz tüplere kan örnekleri alınmıştır. Ca düzeyi, "o-Cresolphthalein complexone" yöntemi ile ölçülmektedir (Roche COBAS c 701/702, Roche Diagnostic, GmbH, Mannheim, Germany). P düzeyi, Phosphomolibdate methodu ile UV metoduyla değerlendirilmiştir (Roche COBAS c 701, Roche Diagnostic, GmbH, Mannheim, Almanya). 25(OH)D ölçümü için kan örneği alındıktan sonra 2000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Örnekler -80°C'de saklanmış ve haftada bir kez önceden belirlenen laboratuvarında çalışılmıştır. 25(OH)D düzeyleri elektrokemiluminesans yöntemi ile (Roche COBAS, Roche Diagnostic, GmbH, Mannheim, Almanya); "inter-assay" ve "intra-assay" CV %2,4; %5,7 sırasıyla çalışılmıştır. PTH

için kan örneği alınıp hızla laboratuvara gönderilmiştir. Ölçümler kemiluminesans yöntemi ile (Roche COBAS, Roche Diagnostic, GmbH, Mannheim, Almanya; CV %6) yapılmıştır.

## İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veriler Windows için SPSS 15.0.0 programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında, Pearson ki-kare ve Fisher's testleri kullanıldı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Tamhane's ve Tukey testleri kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Pearson ve Spearman analizleri uygulandı. Parametrelerin prediktif anlamlarının belirlenmesinde, sensitivite ve spesifisite değerlendirmesinde "Receiver Operating Characteristic (ROC)" analizi kullanıldı.  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 619 (%88,4)'u kadın, 81 (%11,6)'i erkek olmak üzere toplam 700 birey alındı. Tüm bireylerin yaş, Ca, P, PTH ve 25(OH)D değerlerinin ortalamaları Tablo 1'de, cinsiyet dağılımı ise Şekil 1'de görülmektedir.

Bireyler 25(OH)D seviyelerine göre dört gruba ayrıldılar. 25(OH)D seviyesi 0-24,9 nmol/L arasında olanlar "ciddi eksiklik" grubu (grup 1, 271 birey; %38,7), 25-49,9 nmol/L arasında olanlar "eksiklik" grubu (grup 2, 237 birey; %33,9), 50-74,9 nmol/L arasında olanlar "yetersizlik" grubu (grup 3, 91 birey; %13), 75 nmol/L ve üzerinde olanlar ise "yeterli" grup (grup 4, 101 birey; %14,4) olarak belirlendi. Gruplara göre bireylerin dağılımı Tablo 2'de görülmektedir.

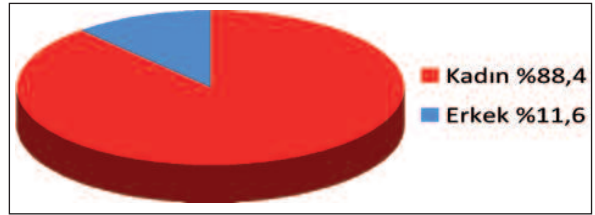
Gruplara göre Ca, P ve PTH değerlerinin ortalamaları ve dağılımları sırasıyla Şekil 2, 3 ve 4'te görülmektedir.

25(OH)D düzeyine göre dört gruba ayrılan bireyler arasında yaş, Ca, P, PTH değerleri arasında farklılık gözlenip gözlenmediği değerlendirildi. Yapılan analizde (ANOVA), gruplar arasında yalnızca

**TABLO 1:** Çalışmaya katılan bireylerin yaş, Ca, P, PTH ve 25(OH)D düzeylerinin ortalamaları.

	Ortalama±standart sapma
Yaş (yıl)	47,44±16,5
Ca (mg/dL)	9,64±0,48
P (mg/dL)	3,36±0,57
i-PTH (pg/mL)	66,15±34,59
25(OH)D (nmol/L)	39,42±29,43

Ca: Kalsiyum; P: Fosfor; PTH: Paratiroid hormon, 25(OH)D: 25 hidroksivitamin D.



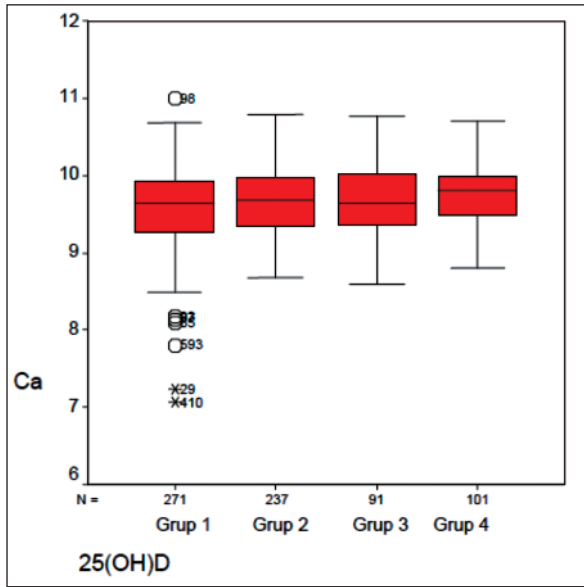
**ŞEKİL 1:** Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyet dağılımı.

**TABLO 2:** Çalışmaya katılan bireylerin 25(OH)D seviyelerine göre gruplandırılması ve gruplara göre bireylerin dağılımı [25(OH)D: 25 hidroksivitamin D].

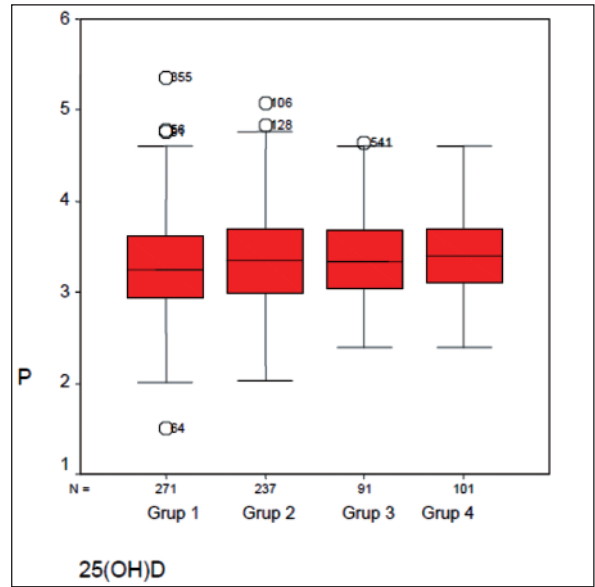
25(OH)D seviyesi	Tanımlama	Grup	Hasta sayısı	
			n	(%)
0-24,9 (nmol/L)	Ciddi eksiklik	1	271	%38,7
25-49,9 (nmol/L)	Eksiklik	2	237	%33,9
50-74,9 (nmol/L)	Yetersizlik	3	91	%13
≥ 75 (nmol/L)	Yeterli	4	101	%14,4

Ca ve PTH değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,063$ ;  $p < 0,001$  sırasıyla). Grupların ortalama Ca ve PTH değerleri Tablo 3'te görülmektedir. Gruplar arası yaş ve P düzeyleri arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0,7$ ,  $p=0,63$ ). "Post-hoc" analizinde, Ca değerlerinde grup 1 ve grup 4 arasında anlamlı farklılık vardı. Grup 1'de ortalama Ca düzeyi ( $9,59 \pm 0,55$  mg/dL), grup 4'ten ( $9,73 \pm 0,35$  mg/dL) anlamlı olarak düşüktü ( $p=0,018$ ) (Tablo 3). Grup 1 ve 2, grup 1 ve 3, grup 2 ve 3, grup 2 ve 4, grup 3 ve 4 karşılaştırıldığında Ca değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,685$ ,  $p=0,661$ ,  $p=0,999$ ,  $p=0,339$ ,  $p=0,858$ , sırasıyla).

PTH değerleri ortalaması ise grup 1'de ( $81,72 \pm 37,11$  pg/mL) grup 2 ( $57,35 \pm 31,43$  pg/mL),



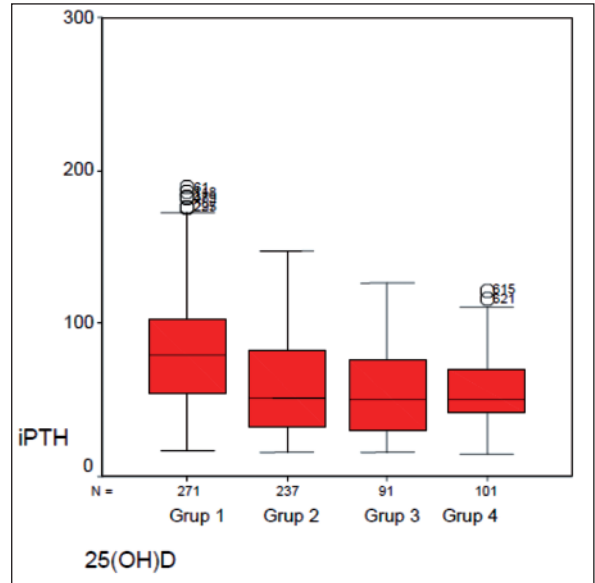
ŞEKİL 2: Gruplara göre Ca değerleri dağılımı ve ortalamaları [Ca: Kalsiyum; 25(OH)D: 25 hidroksivitamin D].



ŞEKİL 3: Gruplara göre P değerleri dağılımı ve ortalamaları [P: Fosfor; 25(OH)D: 25 hidroksivitamin D].

grup 3 ( $54,75 \pm 29,12$  pg/mL) ve grup 4 ( $55,32 \pm 21,81$  pg/mL)'ten anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,001$ ;  $p<0,001$ ;  $p<0,001$ ). Ancak, grup 2 ve 3, grup 2 ve 4, grup 3 ve 4 arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,98$ ;  $p=0,984$ ;  $p=1,0$ ) (Tablo 3).

25(OH)D eksikliği veya yetersizliğini göstermede Ca, P ve PTH'nin tanısal değerinin belirlenmesi için ROC analizi yapıldı (Şekil 5). 25(OH)D eksikliği ve yetersizliğinin saptanmasında bu üç parametreden yalnızca PTH için "area under the curve (AUC) (eğrinin altında kalan alan)" değeri anlamlı bulundu (Şekil 5). AUC değeri PTH için 0,411 olarak bulundu. Ancak iyi bir prediktif parametre olması için 0,411 değeri yeterli değildi. PTH'nin ciddi 25(OH)D eksikliğinin gösterilmesinde daha yüksek bir prediktif değeri olabileceği düşünülerek, PTH için yalnız grup 1 alınarak yeniden ROC eğrisi çizildi ve AUC=0,704 olarak hesaplandı (Şekil 6). Bu ikinci ROC eğrisinden PTH için 25(OH)D eksikliğini göstermede en hassas ve duyarlı olabilecek "cut-off" değeri 62,5 pg/mL olarak belirlendi (sensitivite: 65,3, spesifisite: 64,8) (Şekil 6). Bu 62,5 pg/mL değeri "cut-off" olarak alındığında grup 1'de 94 (%34,7) bireyin PTH değeri normal sınırlar içerisinde kalırken, 177



ŞEKİL 4: Gruplara göre PTH değerleri dağılımı ve ortalamaları [iPTH: İntakt paratiroid hormon; 25(OH)D: 25 hidroksivitamin D].

TABLO 3: Gruplara göre ortalama Ca ve PTH değerleri.

25(OH)D	Ca (mg/dL)	PTH (pg/mL)
Grup 1	9,59±0,55	81,72±37,11
Grup 2	9,65±0,45	57,35±31,43
Grup 3	9,67±0,45	54,75±29,12
Grup 4	9,73±0,35	55,32±21,81

Ca: Kalsiyum; PTH: Paratiroid hormon, 25(OH)D: 25 hidroksivitamin D.

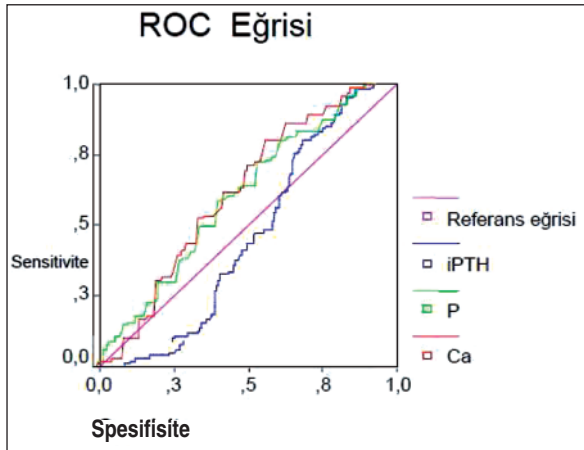
(%65,3) bireyde PTH değeri üst limitin üzerinde bulunuyordu (sekonder hiperparatiroidi).

PTH için bilinen standart “cut-off” değeri (65 pg/mL) kullanıldığında ise grup 1’de 104 (%38,4) bireyde PTH seviyeleri normal limitler içerisindeyken; 167 (%61,6) bireyde üst sınırın üzerinde (%61,6) idi. Grup 2’de 156 (%65,8) bireyde PTH seviyeleri normal limitler içerisindeyken; 81 (%34,2) bireyde üst sınırın üzerinde idi. Grup 3’te 62 (%68,1) bireyde PTH seviyeleri normal limitler içerisindeyken; 29 (%31,9) bireyde üst sınırın üzerinde idi. Grup 4’te 92 (%91,1) bireyde normal limitler içerisinde olan PTH seviyesi; 9 (%8,9) bireyde üst sınırın üzerinde idi.

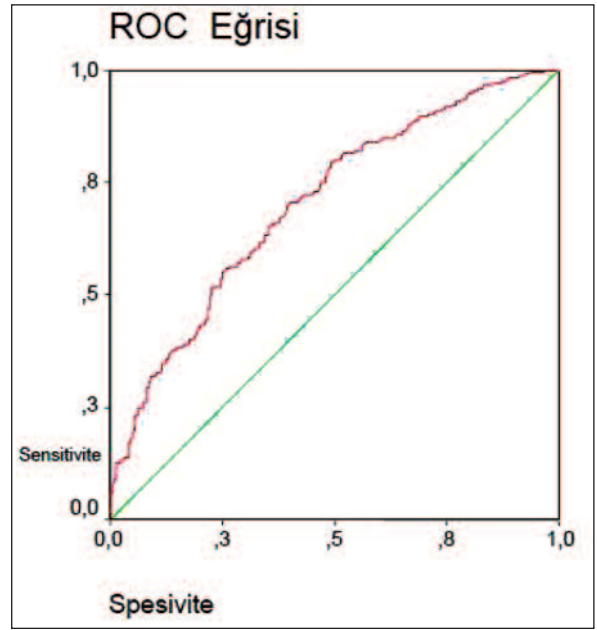
25(OH)D’nin diğer parametrelerle olan korelasyonu değerlendirildiğinde ise tek anlamlı ilişki PTH ile saptandı. PTH ve 25(OH)D arasında negatif korelasyon mevcuttu ( $r=-0,264$ ;  $p<0,001$ ). Ancak aralarındaki ilişki lineer değildi (Şekil 7).

## TARTIŞMA

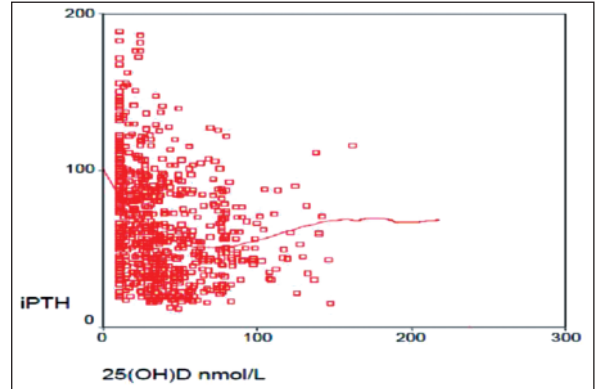
25(OH)D, direkt güneş ışığı maruziyetinde ciltte yapılan sentezi ve diyetle alımı ile yeterli seviyelerde tutulabilmektedir. Ancak bu kaynaklardan biri azaldığında diğeri kolaylıkla yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle 25(OH)D eksikliği dünya genelinde sıkça karşılaşılan bir sağlık problemi olabilmektedir. 25(OH)D’nin, son yıllarda yapılan



ŞEKİL 5: Tüm bireyler için Ca, P ve PTH değerlerinin 25(OH)D eksikliğini göstermedeki sensitivite ve spesifisitelerinin değerlendirildiği ROC eğrisi [iPTH: İntakt paratiroid hormon; P: Fosfor; Ca: Kalsiyum].



ŞEKİL 6: Yalnızca grup 1(ciddi 25(OH)D eksikliği) için PTH değerinin 25(OH)D eksikliğini göstermedeki sensitivite ve spesifisitesinin değerlendirildiği ROC eğrisi.



ŞEKİL 7: 25(OH)D ve PTH seviyeleri arasındaki ilişki (iPTH: İntakt paratiroid hormon).

çalışmalarda bilinen klasik etkileri (Ca, P metabolizması ve iskelet sistemi üzerine) dışında otoimmün hastalıklar, diabetes mellitus, osteoartrit, kardiyovasküler hastalıklar, şizofreni, depresyon, astım, çeşitli maligniteler gibi birçok hastalıkla ilişkisi olduğu kanıtlanmıştır.<sup>3</sup>

Yapılan çeşitli çalışmalarda ülkelerin 25(OH)D eksikliği prevalansları incelenmiştir. Chapuy ve



ark., Fransa'da yürüttükleri çalışmada ülkelerindeki 25(OH)D eksikliği [25(OH)D<30 nmol/L] sıklığını %14, Akdeniz'e kıyı olan kesimde ise %7 olarak bildirmişlerdir.<sup>11</sup> İtalya'da sağlıklı erişkinlerde yapılan bir çalışmada; 25(OH)D seviyesi 12 ng/mL'nin altında %17, 20 ng/mL'nin altında %30 olarak kaydedilmiştir. Almanya'da yapılan bir genel populasyon çalışmasında 25(OH)D eksikliğinin erişkinlerde %50, çocuklarda ise %60 seviyelerinde olduğu bildirilmiştir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada 75 nmol/L'nin altı hipovitaminöz kabul edildiğinde sağlıklı erişkinlerde kış aylarında %87,1, yaz aylarında ise %60,9 hipovitaminöz gözleendiği bildirilmiştir. Fransa, Belçika gibi ülkelerden ise sağlıklı erişkinlerde hipovitaminöz sıklığının %60'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir.<sup>12</sup>

Ülkemizde ise 25(OH)D eksikliği konusunda en kapsamlı araştırma Hekimsoy ve ark. tarafından yürütülmüş olup, bu çalışmaya 391 sağlıklı birey dâhil edilmiştir. Çalışmada 25(OH)D<20 ng/mL 25(OH)D eksikliği; 20-30 ng/mL arasındaki değerler 25(OH)D yetersizliği olarak kabul edilmiş ve %74,9 bireyde 25(OH)D eksikliği, %13,8 bireyde de 25(OH)D yetersizliği olduğu bildirilirken, katılımcıların yalnızca %11,3'ünde 25(OH)D seviyesi yeterli bulunmuştur.<sup>13</sup>

Çalışmamızda ise bireylerin %38,7'sinde "ciddi" 25(OH)D eksikliği (25(OH)D<25 nmol/L); %33,9'unda 25(OH)D "eksikliği" (25<25(OH)D<50 nmol/L), %13'ünde 25(OH)D "yetersizliği" [50<25(OH)D<75 nmol/L] saptanırken, bireylerin yalnızca %14,4'ünde 25(OH)D seviyeleri yeterli (25(OH)D>75 nmol/L) düzeyde idi. Yapmış olduğumuz çalışma bir 25(OH)D eksikliği prevalans çalışması olmamakla birlikte, bu sonuçlar Hekimsoy ve ark.nın sonuçlarına benzerdi. Ancak Hekimsoy ve ark.nın yürütmüş oldukları çalışmada, Ca, P ve PTH parametrelerinin 25(OH)D eksikliğindeki prediktif rolleri değerlendirilmemişti. Çalışmamız bu anlamda, bu konu üzerine yürütülen ilk kapsamlı çalışmadır.<sup>13</sup>

Hekimsoy ve ark.nın çalışmasında bireylerin 25(OH)D seviyeleri ortalaması 16,91±13,09 ng/mL (42,2 nmol/L±32,67) iken, bizim çalışmamızda 39,42±29,43 nmol/L olarak bulundu. Sonuçlar bir-

birine oldukça yakındı.<sup>13</sup> Hekimsoy ve ark. 25(OH)D seviyesini kadın cinsiyette erkeğe oranla anlamlı düşük bulmuşlardır. Ancak, bizim çalışmamızda kadın bireylerin sayısının oldukça fazla olması nedeni ile ideal bir değerlendirme yapılamamakla birlikte, erkek ve kadın cinsiyet arasında 25(OH)D seviyeleri bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır.<sup>13</sup> Bunun olası nedenlerinden biri, çalışmamızın yalnızca şehirde yürütülmüş olması ve şehirde yaşayan kadınların kıyafet alışkanlıkları olabilir. Hekimsoy ve ark. 25(OH)D düzeyini yalnızca Ege Bölgesi'ndeki yöre insanlarında değerlendirmiştir, ancak biz çalışmamızda daha büyük bir hasta grubu içerisinde ve kozmopolit bir şehirde inceleme yaptığımız için bu grubun Türkiye genelini daha iyi yansıtabileceğini düşünüyoruz.<sup>13</sup>

Son 20 yıldır 25(OH)D eksikliğinin tanınmasında en sık kullanılan parametre 25(OH)D olmuştur. Ancak hâlen bu parametrenin uluslararası standardizasyonunda yetersizlikler bulunmaktadır. Paul ve ark. yaptıkları çalışmanın sonucunda farklı laboratuvarlar ve farklı bölgelerde bakılan 25(OH)D düzeylerinin birbirleriyle mukayese edilemeyeceğini bildirmişlerdir.<sup>12</sup> Çalışmamız tek merkezden yürütüldüğü için bakılan bütün değerler aynı laboratuvarında ve aynı yöntemle çalışılmıştır. Çok merkezden yürütülen çalışmalarda gözlenen standardizasyon problemi ve bundan doğabilecek istatistiksel karmaşıklık bu çalışmada gözlenmemiştir.

Gözden geçirilmesi son derece anlamlı olan 25(OH)D'nin "cut-off" değerlerinin belirlenmesi hakkında dünya genelinde halen bir uzlaşma bulunmamakla beraber, çeşitli bölgelere ve araştırmacılara göre önerilen değerler değişiklik göstermektedir. 25(OH)D için keskin "cut-off" değerler belirlemek güçtür, çünkü bu değer yüksek tutulursa istenmeyen kemik kaybı, osteoporoz ve non-skeletal birçok hastalığa yol açılabilirken, düşük tutulursa gereksiz tetkik ve tedavi maliyetini de beraberinde getirmektedir.<sup>12</sup> Öte yandan önceleri yalnızca 25(OH)D eksikliği kavramı kullanılmaktayken, günümüzde bunun yanı sıra 25(OH)D yetersizliği, 25(OH)D ciddi eksikliği gibi tanımlamalar gündeme gelmiştir.<sup>3</sup> Biz hastalarımızı bu yeni

kavramlar ışığında dört grupta değerlendirdik [ciddi 25(OH)D eksikliği, 25(OH)D eksikliği, 25(OH)D yetersizliği ve yeterli 25(OH)D].

Lips ve ark., yaptıkları çalışmada 25(OH)D eksikliğinin değerlendirilmesi için yalnızca 25(OH)D seviyesinin bakılmasının yetersiz olduğunu ve bu durumun yol açabileceği klinik durumların da göz önünde bulundurularak fonksiyonel bir sınıflama yapılması gerekliliğinden söz etmişlerdir.<sup>12</sup> Lips, bu sınıflamada sekonder hiperparatiroidi, kemik kaybı, osteomalazi gibi 25(OH)D eksikliğine sekonder klinik bulguların kullanılması gerektiğine işaret etmiştir.<sup>12</sup> Biz de yaptığımız çalışmada benzer bir fikirden yola çıkarak 25(OH)D eksikliğini öngörmede, rutin tetkikler sırasında gözden geçirdiğimiz Ca, P ve PTH'nin yeterliliğini değerlendirdik. 25(OH)D ile P düzeyleri arasında bir ilişki saptamadık. Ca değerinde ise yalnızca ciddi 25(OH)D eksikliği olan bireylerle 25(OH)D düzeyi yeterli olan bireyler arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Bu durum tanımlamaya yeni giren 25(OH)D yetersizliği ve eksikliğini tanımamıza imkân sağlamıyordu. Lips ve ark.nın da önerdiği üzere sekonder hiperparatiroidi 25(OH)D eksikliğini öngörmede kullanılabilir miydi?<sup>12</sup>

Yapılan birçok çalışma, PTH değerinde normal limitler içerisindeki yükselmelerin bile kemik metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu kanıtlamıştır.<sup>11</sup> Buradan yola çıkarak, Krall ve ark. PTH'nin bu normal referanslar içerisindeki yükselmelerin minimale indiği 95 nmol/L değerinin; Chapuy ve ark. ise 25(OH)D seviyesi yükselirken PTH değerinin plato çizmeye başladığı 78 nmol/L değerinin 25(OH)D'nin yeterli olarak değerlendirileceği "cut-off" olarak kullanılması gerektiğini önermişlerdir.<sup>11</sup>

Sonuçlarımıza göre 25(OH)D düzeyleri ile en güçlü korelasyonu olan parametre PTH idi. Aralarında negatif korelasyon vardı, ancak ilişkileri lineer değildi (Şekil 7).

Ciddi 25(OH)D eksikliği grubundaki bireylerin %61,6'sında, 25(OH)D eksikliği grubundakilerin ise %34,2'sinde, 25(OH)D yetersizliği grubundakilerin %32,7'sinde sekonder hiperparatiroidi saptanmış-

tır. Yalnızca ciddi 25(OH)D eksikliği grubunda 25(OH)D ve PTH oldukça anlamlı korelasyon göstermesine rağmen %38,4 yanlış negatiflik gösterebilmektedir. Bu grup için yapılan ROC eğrisinden belirlenen en iyi PTH "cut-off" değeri (62,5 pg/mL) kullanıldığında bile 25(OH)D eksikliğinin gösterilmesinde sensitivitesi %65,3, spesifisitesi ise %64,8 olabilmektedir. Bu sonuç, 25(OH)D'nin eksikliğinin öngörülmesinde PTH değerinin yeterli bir rolü olamayacağını göstermiştir.<sup>14</sup>

Yapılan maliyet yarar çalışmaları da bize bu sık görülen halk sağlığı sorununun daha sıkı taranması ve belirlenmesi gerekliliğini göstermektedir. Ca, P ve PTH seviyelerinin 25(OH)D eksikliğini öngörmedeki rolünün araştırıldığı çalışmamızda, 25(OH)D eksikliğini en iyi yansıtan parametrenin yine 25(OH)D seviyesi olduğunu gözlemledik. Bu çalışma sonuçları ile ülkemizde kullanılan referans değerlerin yeni ölçütler ve kavramlar [25(OH)D ciddi eksikliği, 25(OH)D yetersizliği gibi] önderliğinde yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini ve rutin dâhiliye poliklinik kontrolleri sırasında bireylerin 25(OH)D düzeylerinin de incelenmesi gerektiğini öneriyoruz. Ancak bu konuda, bu bilgiler ışığında geliştirilecek yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## SONUÇ

25(OH)D eksikliğinin öngörülmesinde Ca, P ve PTH değerlerinin prediktif rolünün araştırılması için yaptığımız bu çalışmada;

- Gruplar 25(OH)D seviyelerine göre "ciddi" 25(OH)D eksikliği, 25(OH)D "eksikliği", 25(OH)D "yetersizliği" ve 25(OH)D "yeterli" olmak üzere dört gruba ayrıldılar.

- Gruplar arasında yalnızca Ca ve PTH değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı.

- Ca değerleri ortalaması, ciddi 25(OH)D eksikliği ve 25(OH)D yeterli grup arasında anlamlı farklı idi; 25(OH)D yeterli grupta anlamlı yüksek olarak bulundu.

- PTH değerleri ortalaması, ciddi 25(OH)D eksikliği grubunda diğer tüm gruplardan anlamlı yüksekti.

■ Ancak PTH'nin ciddi 25(OH)D eksikliğinde en iyi "cut-off" değeri seçildiğinde bile 25(OH)D eksikliğini göstermedeki sensitivitesi %65,3, spesifitesi %64,8'di.

■ PTH tek başına 25(OH)D eksikliğini göstermede yetersizdi. Tüm parametreler beraber değeri-

lendirildiğinde bile prediktif olarak yetersiz kalmakta idiler.

■ Çalışmamızın sonuçlarına göre 25(OH)D eksikliğini göstermede en iyi parametre yine 25(OH)D serum seviyesi idi.

## KAYNAKLAR

1. Potts JT. [Parathyroid gland diseases]. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Sağlık Y, çeviri editörü. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 15<sup>th</sup> ed. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. p.2205-26.
2. Uysal AR. [Parathyroid and methabolic bone diseases]. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. Erdoğan G, editör. 2. Baskı. Adana: Nobel Yayınevi; 2005. p.285-94.
3. Holick MF. Medical progress vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357(3):266-81.
4. İliçin G, Unal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G. [Endocrine and metabolic diseases, bone metabolism disorders]. İç Hastalıkları. 2. Baskı. Cilt 2. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. p.2217-9.
5. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004;80(6 Suppl)1678-88.
6. Reis JP, von Mühlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. Diabetes Care 2007;30(6):1549-55.
7. Büyüköztürk K. [Metabolic Bone Diseases]. İç Hastalıkları. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007. p.401-43.
8. Jongen MJ, van der Vijgh WJ, van Beresteyn EC, van den Berg H, Bosch R, Hoogenboezem T, et al. Interlaboratory variation of vitamin D1) metabolite measurements. J Clin Chem Clin Biochem 1982;20(10):753-6.
9. Jongen MJ, Van Ginkel FC, van der Vijgh WJ, Kuiper S, Netelenbos JC, Lips P. An international comparison of vitamin D metabolite measurements. Clin Chem 1984;30(3):399-403.
10. Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HA, Holick MF. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. Osteoporos Int 1999;9(5):394-7.
11. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int 1997;7(5)439-43.
12. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocr Rev 2001;22(4): 477-501.
13. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. BMC Public Health 2010;10:782.
14. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bödeker RH, et al. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. Osteoporos Int 2006;17(8): 1133-40.