

PRİMER HİPERPARATİROİDİ TANILI TÜRK HASTA POPÜLASYONUNDA 25-HİDROKSİ (OH) VİTAMİN D EKSİKLİĞİ PREVELANSI**PREVALENCE OF 25-HYDROXY (OH) VITAMİN D DEFICIENCY IN THE TURKISH PATIENT POPULATION DIAGNOSED WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM**

Muhammed Erkam SENCAR¹, Murat ÇALAPKULU¹, Davut SAKIZ², Hayri BOSTAN¹, İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL¹, Erman Çakal¹

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada primer hiperparatiroidi (PHP) hastalarında 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) eksikliğinin frekansını belirlemeyi ve mevsimsel değişimin 25(OH)D düzeyine etkisi olup olmadığını araştırmaya çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya PHP tanısı almış 144 hasta ve 80 kontrol hastası alındı. Demografik ve laboratuvar veriler kaydedildi.

BULGULAR: PHP hastalarının parathormon (PTH) ($p<0,001$), kalsiyum (Ca) ($p<0,001$), ve alkalin fosfataz (ALP) ($p<0,001$) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanırken, 25(OH)D ($p=0,006$) ve fosfor (P) ($p<0,001$) düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı. PHP hastalarında 25(OH)D eksikliği %76 oranında saptanırken, 25(OH)D yetersizliği %17 düzeyinde saptandı. Kontrol grubunda 25(OH)D eksikliği %70 oranında saptandı. PHP hastalarının 25(OH)D düzeyini tanı aldıkları mevsime göre incelendiğimizde ortalama 25(OH)D düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,66$). PHP hastalarında; 25(OH)D eksikliği bulunanlarda PTH ($p=0,02$) düzeyi, 25(OH)D yetersiz ve yeterli gruba göre anlamlı oranda yüksek bulunurken P ($p=0,04$) düzeyi anlamlı oranda düşük saptandı. Üç grup arasında Ca düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,47$). 25(OH)D düzeyi ile PTH düzeyi arasında negatif korelasyon saptanırken ($r=-0,308$, $p<0,001$) 25(OH)D düzeyi ile Ca düzeyi arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır ($p=0,31$).

SONUÇ: PHP hastalarında 25(OH)D eksikliği prevalansı sağlıklı popülasyona göre daha yüksek oranda saptanmıştır. PHP hastalarında 25(OH)D düzeyi mevsimden bağımsız olarak düşüktür.

Anahtar Kelimeler: Primer Hiperparatiroidi; Vitamin D Eksikliği; 25-hidroksivitamin D

ABSTRACT

AIM: In this study, we tried to determine the frequency of 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D) deficiency in primary hyperparathyroidism (PHP) patients and to investigate whether seasonal change affects 25(OH)D level.

MATERIAL AND METHOD: 144 patients diagnosed with PHP and 80 control patients were included in the study. Demographic and laboratory data were recorded.

RESULTS: In PHP patients, parathormone (PTH) ($p<0,001$), calcium (Ca) ($p<0,001$), and alkaline phosphatase (ALP) ($p<0,001$) values were found to be significantly higher than the control group, while 25(OH)D ($p=0,006$) and phosphorus (P) ($p<0,001$) levels were significantly lower. 25(OH)D deficiency was detected in 76% of PHP patients, while 25(OH)D insufficiency was found at 17%. 25(OH)D deficiency was found in 70% of the control group. When we analyzed the 25(OH)D level of PHP patients seasonally, there was no statistically significant difference in mean 25(OH)D levels according to the seasons ($p=0,66$). PTH ($p=0,02$) level was found to be significantly higher and P ($p=0,04$) level was found to be significantly lower in the PHP patients with 25(OH)D deficiency compared to groups with 25(OH)D insufficient and sufficient groups. There was no significant difference between the Ca levels among three groups ($p=0,47$). While there was a negative correlation between 25(OH)D level and PTH level ($r=-0,308$, $p<0,001$), no correlation was found between 25(OH)D level and Ca level ($p=0,31$).

CONCLUSION: The prevalence of 25(OH)D deficiency was higher in PHP patients than the healthy population. 25(OH)D level was low in PHP patients regardless of season.

Keywords: Primary Hyperparathyroidism; Vitamin D Deficiency; 25-hydroxyvitamin D

¹ S.B.Ü. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Departmanı, Ankara, Türkiye.

² Mardin Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Departmanı, Mardin, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Nisan 2020 / April 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Haziran 2020 / June 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Murat ÇALAPKULU

Endokrinoloji ve Metabolizma Departmanı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 596 20 00 Faks: +90 312 318 66 90

E-posta: calapkulumurat89@gmail.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Murat ÇALAPKULU (ORCID : 0000-0002-7445-2275),

Muhammed Erkam SENCAR (ORCID : 0000-0001-5581-4886)

Tel: +90 312 596 20 00 Faks: +90 312 318 66 90 E-posta: erkamsencar@gmail.com,

Davut SAKIZ (ORCID : 0000-0003-1480-888X)

Tel: +90 312 596 20 00 Faks: +90 312 318 66 90 E-posta: davut.dr@hotmail.com,

Hayri BOSTAN (ORCID : 0000-0002-4957-9856)

Tel: +90 312 596 20 00 Faks: +90 312 318 66 90 E-posta: drhayribostan@gmail.com,

İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL (ORCID : 0000-0003-3999-6426)

Tel: +90 312 596 20 00 Faks: +90 312 318 66 90 E-posta: ilknur_dr@yahoo.com,

Erman ÇAKAL (ORCID : 0000-0003-4455-7276)

Tel: +90 312 596 20 00 Faks: +90 312 318 66 90 E-posta: ermancakal@hotmail.com

Bu çalışma için hastalardan bilgilendirilmiş onam ve Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (09.12.2019, Karar No:77/08) alındı.

GİRİŞ

Primer hiperparatiroidi (PHP), otonom çalışan bir veya daha fazla paratiroid bezine bağlı paratiroid hormonun (PTH) kalsiyum (Ca) düzeyinden bağımsız şekilde aşırı salgılanmasına neden olan endokrin bozukluktur. 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) eksikliğinin PHP hastalarında normal popülasyona göre daha sık izlendiğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (1). Özellikle gelişmiş ülkelerde 25(OH)D eksikliğinin azalması ile birlikte PHP hastalarında osteitis fibroza sistika gibi komplikasyonların azaldığı ve asemptomatik hastaların arttığı saptanmıştır (2). PHP hastaları ile yapılan çalışmalarda aynı zamanda 25(OH)D eksikliği (≤ 20 ng/ml) veya yetersizliği (>20 ve <30 ng/mL) olan hastaların hastalıklarının daha şiddetli olduğu, kemik bulgularının daha belirgin olduğu ve daha büyük adenom hacimlerine sahip olduğu gösterilmiştir (2,3). Ayrıca 25(OH)D replasmanının beklenilen aksine Ca düzeyinde yükselme yapmadığı hatta PTH düzeyinde gerileme yaptığı gösterilmiştir (4). Asemptomatik PHP yönetim kılavuzunda bu vakalarda 25(OH)D düzeyinin >20 ng/ml olacak şekilde replase edilmesi önerilmektedir (5). Literatürde mevsimsel 25(OH)D seviyesindeki değişikliklerin PTH seviyesini ve hastalık şiddetini etkilediği gösteren çalışmalar mevcuttur (6-8). Bu çalışmada, literatürde Türk popülasyonundaki PHP hastalarında 25(OH)D eksiklik prevalansını ve mevsimsel değişikliğin 25(OH)D üzerine etkisini gösteren ilk çalışmadır. Bu çalışmada PHP hastalarında 25(OH)D eksikliğinin frekansını belirlemeyi ve mevsimsel değişikliğin 25(OH)D düzeyine etkisi olup olmadığını araştırmaya çalıştık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma merkezimizde 2017 ile 2019 yılları arasında PHP tanısı alan 156 hastanın ve 80 sağlıklı kontrolün retrospektif olarak değerlendirilmesi ile yapılmıştır. PHP tanısı hiperkalsemi ve eşlik eden uygun olmayan yüksek serum PTH düzeyleri ile konuldu. Normokalsemik hiperparatiroidizm tanısı olan 12 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Tüm hastaların tanı öncesi Ca ve PTH düzeyleri 2 kere çalışıldı ve tüm hastalar preoperatif ultrasonografi (US) ve technetium-99m sestamibi sintigrafi ile birlikte değerlendirildi. Tüm hastaların 25(OH)D düzeyleri tanı anı ölçüldü. 25(OH)D replasmanı alan veya 25(OH)D metabolizmasını etkileyen ilaç kullanan hastalar çalışmadan çıkarıldı. PHP hastalarında mevsimsel değişikliğin 25(OH)D düzeyine etkisi hastaların tanı aldıkları mevsime göre 4 gruba ayrılmasından sonra tanı anı 25(OH)D düzeyleri karşılaştırılarak yapıldı. Kontrol grubu merkezimize rutin bir kontrol için başvuran sağlıklı gönüllülerden oluşmaktadır.

Serum total 25(OH)D ve PTH, Beckman Coulter UniCel DxI 800 immünoanaliz sistemleri kullanılarak ölçüldü (Beckman Coulter Inc. Brea, California, USA). Referans değerleri PTH için 19,8-74,9 pg/ml iken 25(OH)D için 10-42 ng/mL'dir. Serum 25 (OH) D düzeylerine göre hastalar üç gruba ayrıldı; ≤ 20 ng/mL (D vitamini eksikliği), >20 ila <30 ng/mL (D vitamini yetersiz) ve ≥ 30 ng/mL (yeterli D vitamini) (9,10). Paratiroid US, US kulla-

nımında deneyimli endokrinoloji uzmanları tarafından, 13MHz lineer prob ile Hitachi HI Vision Prerius marka US (Hitachi, Tokyo, Japonya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm sintigrafik görüntüler; kafanın, boynun ve üst toraksın erken ve geç statik düzlemsel görüntüleri ve ayrıca spekt görüntüleri, çift başlıklı bir gama kamera (Siemens ecam-signature; Siemens, Hoffmann Estates, Illinois, ABD) kullanılarak elde edildi. Bu çalışma için hastalardan bilgilendirilmiş onam ve Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Etik Kurulu onayı (09.12.2019, Karar No:77/08) alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı (versiyon 21.0, SPSS, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kategorik veriler sıklık ve yüzde (%) ile özetlendi. Normal dağılıma sahip devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) değerler olarak, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler median (min-max) değerler olarak ifade edildi. Normal dağılım varsayımın sağlanması durumunda bağımsız gruplar için bağımsız örneklem T-testi ve Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ölçümlerinden yararlanılmıştır. Bu ölçümlerde dağılım varyanslarının homojen olmadığı durumlarda Mann Whitney U ve Kruskal Wallis H Testleri kullanılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışma 144 PHP ve 80 sağlıklı gönüllünün değerlendirilmesi ile yapıldı. Hastaların ve kontrol grubunun demografik verileri ve başlangıç laboratuvar bilgileri **Tablo 1**'de verilmiştir. PHP hastaları ile kontrol grubu arasında yaş ($p=0,19$) ve cinsiyet ($p=0,15$) açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. Beklenildiği gibi PHP hastalarının PTH ($p < 0,001$), Ca ($p < 0,001$), ve alkalen fosfataz (ALP) ($p < 0,001$) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanırken 25(OH)D ($p=0,006$) ve fosfor (P) ($p < 0,001$) düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı. PHP hastalarında ortalama 25(OH)D düzeyi 15 ng/ml saptanırken kontrol grubunda 19 ng/ml saptandı. Çalışmada PHP hastalarında 25(OH)D eksikliği %76 oranında saptanırken, 25(OH)D yetersizliği %17 düzeyinde saptanmıştır. Kontrol grubunda 25(OH)D eksikliği %70 oranında saptanırken, 25(OH)D yetersizliği %24 oranında saptanmıştır. PHP hastalarının 25(OH)D düzeyini tanı aldıkları mevsime göre incelediğimizde ortalama 25(OH)D düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,66$) (**Tablo 2**). PHP hastalarında; 25(OH)D eksikliği bulunanlarda PTH ($p=0,02$) düzeyi, 25(OH)D yetersiz ve yeterli gruba göre anlamlı oranda yüksek bulunurken, fosfor ($p=0,04$) düzeyi anlamlı oranda düşük saptandı (**Tablo 3**). Üç grup arasında Ca düzeyleri arasında fark saptanmadı (11,4; 11; 11 mg/dl $p=0,47$). 25(OH)D yetersiz grup (20-30 ng/mL) ile 25(OH)D yeterli grubu (≥ 30 ng/mL) karşılaştırdığımızda biyokimyasal verilere göre

hastalık şiddeti açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). 25(OH)D düzeyi ile PTH düzeyi arasında negatif korelasyon saptanırken ($r=-0,308$, $p<0,001$), 25(OH)D düzeyi ile Ca düzeyi arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır ($p=0,31$).

Tablo 2. Primer hiperparatiroidi hastalarında vitamin D düzeyinin mevsimsel dağılımı

	n	Vitamin D düzeyi	p
İlkbahar	35	14,4 ±9,5	0,66
Yaz	30	16,7 ±6,1	
Sonbahar	32	14,7 ±7,8	
Kış	47	14,8 ±8,7	

TARTIŞMA

Çalışmamızda PHP tanısı almış hastalarda vitamin D eksikliği oranı %75 ve 25(OH)D yetersizlik oranı %18 olarak saptandı. Toplam %93 hastada vitamin D eksikliği veya yetersizliği görüldü. Vitamin D eksikliği; sekonder hiperparatiroidinin en sık sebebi olduğu gibi, PHP hastalarında da yüksek oranda izlenmektedir (2,3). Kılavuzlar tüm PHP hastalarında 25(OH)D düzeyi görülmesini ve şiddetli hiperkalsemi olmadığı takdirde 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml altında olan hastalarda replasman önermektedir (4,5,11). Türkiye'de 25(OH)D eksikliği prevalansını belirlemek için yapılan çalışmalarda 25(OH)D eksik-

lik prevalansının %63-75 arasında olduğu saptanmıştır (12,13). Hatta Satman ve arkadaşlarının 9560 erişkini taramdığı TURDEP-2 çalışmasında 25(OH)D eksiklik prevalansı %93 olarak saptanmıştır (14). Türkiye 25(OH)D eksikliğinin endemik görüldüğü ülkelerden birisi olsa da PHP hastalarında kontrol grubuna göre bu oranın daha fazla ve eksikliğin daha şiddetli olduğunu tespit ettik.

Boudou ve arkadaşlarının Fransız popülasyonundaki PHP hastalarında yaptığı çalışmada 25(OH)D eksiklik (≤ 20 ng/mL) oranı %93 olarak saptanırken aynı dönemde Fransa popülasyonunda 25(OH)D eksiklik prevalansı %38 olarak tahmin edilmektedir (1,2). Danimarka'da yapılan, 289 PHP ve 289 sağlıklı vakanın incelendiği başka bir çalışmada mevsimlerden bağımsız olarak 25(OH)D düzeyi eksikliğinin PHP hastalarında anlamlı oranda daha fazla izlendiği saptandı (%80 vs %61) (7). PHP hastalarında 25(OH)D düzeyi 13 ng/mL saptanırken kontrol hastalarında 17 ng/ml olarak saptanmıştır (7). PHP ve 25(OH)D eksikliği birlikteliğinin sıklığının nedeni kesin olarak bilinmese de 2 hipotez üzerinde durulmaktadır. Kronik 25(OH)D eksikliğinin paratiroid bez stimülasyonu yaparak otonomiye sebep olduğu ve sonuçta hiperplazi ve adenoma neden olduğu düşünülmektedir (2). Bir diğer olası mekanizma ise artmış PTH düzeyinin 1 α -hidroksilaz stimülasyonuna neden olarak normale göre fazla oranda 25-OH(D)'nin 1,25-dihidroksivitamin-D'ye dönüşümünü stimüle etmesidir (2). Artan 1,25-dihidroksivitamin-D de dermal vitaminD3 üretimini baskılamaktadır.

Tablo 1. Demografik ve klinik veriler

	Primer hiperparatiroidi hastaları	Kontrol	p
Yaş (yıl)	49 ±8	48 ±5	0,19
Cinsiyet (K/E)	119 (%83)/ 25 (%17)	52(%74)/ 18 (%26)	0,15
Parathormon (pg/ml)	141 (67-922)	44 (18-64)	<0,001
Kalsiyum (mg/dl)	11,3 ±0,8	9,4 ±0,3	<0,001
Fosfor (mg/dL)	2,6 ±0,5	3,3 ±0,3	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,81 ±0,19	0,75 ±0,13	0,01
Alkalen Fosfataz (U/L)	118 (53-773)	67 (45-136)	<0,001
Vitamin D (ng/ml)	14,9±8,2	18,6±8,1	0,006

Tablo 3. Primer hiperparatiroidi hastalarında vitamin D düzeyine göre klinik veriler

Vitamin D	Eksiklik	Yetersizlik	Normal	p
Parathormon (pg/ml)	156 (67-922)	118 (67-431)	118 (80-271)	0,02*
Kalsiyum (mg/dl)	11,4 ±0,9	11 ±0,5	11 ±0,3	0,47
Fosfor (mg/dL)	2,6 ±0,5	2,8 ±0,5	2,9 ±0,2	0,04**
Kreatinin (mg/dL)	0,81 ±0,2	0,83 ±0,12	0,8 ±0,16	0,53
Alkalen Fosfataz (U/L)	119 (53-173)	112 (62-196)	96 (77-156)	0,17
Vitamin D (ng/ml)	11,2 ±4,1	23,7 ±2,4	36 ±5,8	<0,001***

*Normal&Yetersizlik $p= 0,98$; Normal&Eksiklik $p=0,03$; Yetersizlik&Eksiklik $p=0,02$

** Normal&Yetersizlik $p=0,48$; Normal&Eksiklik $p=0,01$; Yetersizlik&Eksiklik $p=0,42$

***Normal&Yetersizlik $p<0,001$; Normal&Eksiklik $p<0,001$; Yetersizlik&Eksiklik $p<0,001$

PHP ve 25(OH)D eksikliği birlikteliğinin diğer bir önemi ise 25(OH)D eksikliğinin, hastalığın şiddetini ve komplikasyonlarını arttırmasıdır (2,15,16). Bizim çalışmamızda da 25(OH)D eksik PHP hastalarında PTH, 25(OH)D yetersiz ve yeterli gruba göre anlamlı oranda yüksek saptanırken; P düzeyi anlamlı oranda düşük saptandı. 25(OH)D yetersiz grup ile 25(OH)D yeterli grup arasında biyokimyasal verilere göre hastalık şiddeti açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Amerika ve Çin'deki PHP hastalarını karşılaştıran çok merkezli bir çalışmada; Amerika ve Çin popülasyonlarında hastaların ortalama vitamin D düzeyi sırasıyla 21ng/ml ve 9 ng/ml olarak saptanırken Amerikan popülasyonunda hastaların >%80'inin asemptomatik olduğu Çin popülasyonunda ise hastaların %94'ünün semptomatik olduğu görülmüştür (16). Çin popülasyonundaki PHP hastalarında semptomatik hasta oranının fazla olması ve semptomların çok daha şiddetli olması 25(OH)D düzeyindeki farka bağlanmıştır (16).

Bu çalışmada yapılan alt analizlerde PHP hastalarının 25(OH)D düzeylerinde beklenenin aksine mevsimsel farklılık saptanmamıştır. Bu da PHP hastalarında 25(OH)D eksikliğinde güneş ışığından bağımsız bir faktörün de rol oynadığını göstermektedir. 25(OH)D seviyesi bireylerin güneş ışığına maruz kalma süresinden etkilenmektedir ve mevcut çalışmada katılımcıların güneş ışığına maruz kalma süresinin eksik olması bu çalışmanın limitasyonudur. Moosgaard ve arkadaşları mevsimden bağımsız olarak PHP hastalarında 25(OH)D düzeylerini kontrol grubuna göre daha düşük saptamıştır (7). Amerika'da yapılan başka bir çalışmada da PHP hastalarının 25(OH)D düzeylerinde mevsimsel değişiklik olmadığı tespit edilmiş ancak bu sonuç yaygın 25(OH)D takviyesine bağlanmıştır (17). Çalışmamızın bir diğer limitasyonu ise 25(OH)D düzeyinin semptomatik hastalık ve komplikasyonlar ile ilişkisinin değerlendirilememiş olmasıdır. Özetle PHP hastalarında 25(OH)D eksikliği prevalansı sağlıklı popülasyona göre daha fazla oranda görülmekte ve 25(OH)D düzeyi mevsimden bağımsız olarak düşük saptanmaktadır. Ayrıca vitamin D eksikliğinin hastalık şiddeti ve komplikasyonları ile ilişkisi bulunmaktadır ve uygun vitamin D replasmanının hiperkalsemi veya hiperkalsiüri seviyesinde kötüleşme yapmadığı literatürde gösterilmiştir (18). Bu nedenle PHP tanısı koyulan tüm hastalarda mevsimden bağımsız olarak 25(OH)D düzeyi de mutlaka kontrol edilmelidir.

SONUÇ

PHP hastalarında 25(OH)D eksiklik prevalansı sağlıklı popülasyona göre daha yüksek oranda saptanmıştır ve PHP hastalarında 25(OH)D düzeyi mevsimden bağımsız olarak düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca 25(OH)D eksik PHP hastalarında 25(OH)D yetersiz ve yeterli gruba göre PTH daha yüksek saptanırken P daha düşük saptanmıştır.

Çıkar çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

- 1.)Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, Sarfati E, Souberbielle JC. A very high incidence of low 25 hydroxy-vitamin D serum concentration in a French population of patients with primary hyperparathyroidism. *J.Endocrinol. Invest.* 29, 511-515 (2006)
- 2.)Silverberg SJ. Vitamin D Deficiency and Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2007.
- 3.)Walker MD, Cong E, Lee JA, et al. Vitamin D in primary hyperparathyroidism: Effects on clinical, biochemical, and densitometric presentation. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3443-51.
- 4.)Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Brief report; Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2122-6
- 5.)Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;3561-9.
- 6.)Darling AL, Hart KH, Gibbs MA, et al. Greater seasonal cycling of 25-hydroxyvitamin D is associated with increased parathyroid hormone and bone resorption. *Osteoporos Int* 2014;25:933-41.
- 7.)Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:506-13
- 8.)Nevo-Shor A, Kogan S, Joshua BZ, Bahat-Dinur A, Novack V, Fraenkel M. Seasonal changes in serum calcium, PTH and vitamin D levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Bone* 2016;89:59-63.
- 9.)Hollick MF. Vitamin D deficiency. *N Eng J Med* 2007;266-81.
- 10.)Hollick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30
- 11.)Walker MD, Silverberg SJ; Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 115-125
- 12.)Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10:782.
- 13.)Alpdemir M. Vitamin D deficiency status in Turkey: A meta-analysis. *Int J Med Biochem* 2019;2:0-3.
- 14.)Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-80.
- 15.)Bandeira F, Caldas G, Freese E, Griz L, Faria M, Bandeira C; Relationship between serum vitamin d status and clinical manifestations of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pr* 2002;266-70.
- 16.)Bilezikian JP, Meng X, Shi Y, Silverberg SJ; Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities--New York and Beijing. *Int J Fertil Womens Med.* 2000; 158-65
- 17.)Cong E, Walker MD, Kepley A, Zhang C, McMahon DJ, Silverberg SJ. Seasonal variability in Vitamin D levels no longer detectable in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3452-9.
- 18.)Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS, Vethakkan SR. Effect of vitamin D replacement in primary hyperparathyroidism with concurrent vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Minerva Endocrinol* 2019;44:221-31.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(1/ek cilt) : S11-S14

Bu çalışma için hastalardan bilgilendirilmiş onam ve Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (09.12.2019, Karar No:77/08) alındı.