

T.C.

ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

HİPOPARATİRODİ TANILI HASTALARDA

TEDAVİ UYUMU İLE

DEPRESİF DUYGU DURUM ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Hülya ODLUYURT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Levent DEMİRTAŞ

ERZİNCAN

2022

ONAY

“Hipoparatiroidi Tanılı Hastalarda Tedavi Uyumu İle Depresif Duygu Durum Arasındaki İlişki” isimli çalışmanın Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu’nun “16.12.2021” tarih ve “08” nolu sayılı kararının 3. bendinde Doç. Dr. Levent DEMİRTAŞ denetiminde, Arş. Gör. Dr. Hülya ODLUYURT tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüştür.

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	IV
TABLolar DİZİNİ.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. MATERYAL VE METOT	31
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
KAYNAKLAR	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

1,25-(OH) ₂ D3	:Kalsitriol
25-(OH) D3	:Kalsidiol
AMP	: Adenozin Monofosfat
βHCG	: beta HCG
Ca ₁₀ [PO ₄] ₆ [OH] ₂	: Hidroksiapatit Kristali
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CaSR	: Kalsiyum Duyarlı Reseptör
CRP	: C-Reaktif Protein
FGF-23	: Fibroblast Büyüme Faktörü
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
GFR	: Glomerül Filtrasyon Hızı
GNA11	: Guanin Nükleotid Bağlayıcı Protein Alfa 11
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
LH	: Lüteinleştirici Hormon
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
Npt2a/2c	: Sodyum-Fosfat Kotransporter Tip 2a/2c
P _i	: İnorganik Fosfor
PMCA1b	: Plazma Membran Kalsiyum ATPase 1b
PRKAR1A	: Protein Kinaz Bağımlı Düzenleyici Tip 1 alfa
PTHrP	: Parathormon İlişkili Peptit
rhPTH	: Rekombinan İnsan Parathormonu
TRPV5/6	: Geçici Reseptör Potansiyeli Vanilloid 5/6

Kısaltmalar

AHO	: Albright' ın Herediter Osteodistrofisi
BDÖ/BDI	: Beck Depresyon Ölçeği
BGK	: Bazal Ganglion Kalsifikasyonu
DEXA	: Çift Enerjili X-Işını Absorpsiyometri
DSM-V	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5
FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
HÇKK	: Henle' nin Kalın Çıkan Kolu
HipoPT	: Hipoparatiroidi
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
MTUÖ	: Morisky Tedavi Uyum Ölçeği
MeSH	: Medical Subject Headings
ODH	: Otozomal Dominat Hipokalsemi
PHP	: Psödohipoparatiroidi
PHPT	: Primer hiperparatiroidi
PHQ-2	: Hasta Sağlığı Anketi-2
PHQ-9	: Hasta Sağlığı Anketi-9
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO-5	: Dünya Sağlık Örgütü Well-Varlık İndeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Düzeltilmiş Total Kalsiyum İçin Formüller.....	5
Tablo 2.2. Hipoparatiroidi Nedenleri.....	11
Tablo 2.3. Hipoparatiroidide rhPTH (1-34) Tedavi Endikasyonları.....	24
Tablo 2.4. DSM-V Kriterleri.....	28
Tablo 4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Başlıca Laboratuvar Parametreleri.....	35
Tablo 4.2. Hastaya ve Hastalığa Özelliklerin MTUÖ' den Alınan Puanlar ile Korelasyonu.....	36
Tablo 4.3. Hastaya ve Hastalığa Ait Özelliklerin BDÖ' den Alınan Puanlar ile Korelasyonu.....	37
Tablo 4.4. Hastalığa Ait Özellikler.....	38
Tablo 4.5. Hastalığa Ait Özelliklerin MTUÖ ve BDÖ' den Alınan Puanlara Göre Korelasyonu.....	39
Tablo 4.6. Hasta ve Hastalığa Ait Özelliklerin MTUÖ' den Alınan Puanlara Göre Karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.7. Hastaların laboratuvar parametrelerinin MTUÖ' den alınan puanlara göre karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.8. Hasta ve Hastalığa Ait Özelliklerin BDÖ' den Alınan Puanlara Göre Karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.9. Hastaların laboratuvar parametrelerinin BDÖ' den alınan puanlara göre karşılaştırılması.....	44

ÖZET

Hipoparatiroidi Tanılı Hastalarda Tedavi Uyumu ile Depresif Duygu Durum Arasındaki İlişki

Giriş ve Amaç: Hipoparatiroidi, hipokalsemi ve hiperfosfatemiye yol açan düşük veya yetersiz paratiroid hormon düzeyi ile tanımlanan ve nadir görülen endokrin bir hastalıktır. Unipolar depresif bozukluk, iş gücü kaybı ve mortalite ile ilişkili önemli bir halk sağlığı sorunudur. Çalışmamızda hipoparatiroidi hastalarının tedaviye uyumunun depresif duygu durumuna etkisi incelendi.

Materyal ve Metot: Çalışmamız kesitsel olarak planlanmış olup 15.11.2021-15.05.2022 Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi polikliniklerine ve klinik servislerine başvurmuş olan hastalarla yapıldı. İlgili doktorlar tarafından hasta onamı alındıktan sonra, hipoparatiroidi hastalarının rutin takibinde kullanılan serum parametreleri ve idrar tetkikleri istendi. Hastaların tedaviye uyumunu değerlendirmek için Morisky Tedaviye Uyum Ölçeği; duygu durumunu değerlendirmek için Beck Depresyon Ölçeği kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda tedavi uyumu ile serum Ca^{+2} , ALP ve 24 saatlik idrarda bakılan kalsiyum düzeyi pozitif yönde; serum fosforu ve Beck depresyon ölçeği puanları ile negatif yönde istatistiksel anlamlı ilişki olduğu saptandı. Beck depresyon ölçeğinden alınan puanlarla serum B12 vitamini düzeyi arasında negatif yönde istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. Hastaların acil servis başvuru durumu ile Morisky tedavi uyum ölçeğinden alınan puanlar negatif yönde, Beck depresyon ölçeği puanlarıyla pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Hastaların Beck depresyon ölçeğinden aldıkları puanlar ile Morisky tedavi uyum ölçeğinden aldıkları puanlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Morisky tedavi uyum ölçeğine göre 3 gruba ayrılan hastaların Beck depresyon ölçeği puanları karşılaştırıldığında ise en az bir grup diğerlerinden istatistiksel olarak farklıydı. Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında ise her grup diğerlerinden istatistiksel olarak farklıydı ($p<0,001$).

Sonuç: Hipoparatiroidi tedavisi hasta uyumu değerlendirilerek yönetilmelidir. Paratiroid hastalıklarının depresif bozuklukların olası bir nedeni olduğu akılda tutulmalıdır. Tedavi sürecinde ve ilgili klinik birimlere yönlendirmede gecikmeden gerekli müdahaleler yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Depresif bozukluk, Hipoparatiroidi, Tedavi uyumu.

ABSTRACT

The Relationship Between Treatment Adherence and Depressive Mood in Patients Diagnosed with Hypoparathyroidism

Introduction and Aim: Hypoparathyroidism is a rare endocrine disease characterized by low or insufficient parathyroid hormone levels leading to hypocalcemia and hyperphosphatemia. Unipolar depressive disorder is an important public health problem associated with loss of work force and mortality. In our study, the effect of adherence to treatment on depressive mood in patients with hypoparathyroidism was investigated.

Material and Methods: Our study was planned as cross-sectional and was conducted with patients who applied to the outpatient clinics and clinical services of Erzincan Binali Yıldırım University Mengücek Gazi Training and Research Hospital between 15.11.2021 and 15.05.2022. After obtaining the patient's consent by the relevant doctors, serum parameters and urine tests used in the routine follow-up of hypoparathyroidism patients were requested. Eight questions in to evaluate patients' adherence to treatment and 21 questions from Beck Depression Scale to evaluate mood were asked to patients and all data were recorded.

Results: In our study, with treatment compliance, serum Ca^{+2} , ALP and 24-hour urine calcium levels were positive; It was determined that there was a statistically significant negative correlation with serum phosphorus and Beck Depression Scale scores. A statistically significant negative correlation was found between the scores obtained from the Beck Depression Scale and the serum vitamin B12 level. A statistically significant correlation was found between the emergency service admission status of the patients and the scores obtained from the Morisky Treatment Adherence Scale in the negative direction, and with the Beck Depression Scale scores in the positive direction. The difference between the scores the patients got from Beck Depression Scale and the scores they got from Morisky Treatment Adherence Scale was statistically significant ($p<0.001$). When the Beck Depression Scale scores of the patients who were divided into 3 groups according to Morisky Treatment Adherence Scale were compared, at least one group was statistically different from the others. In the double group comparisons, each group was statistically different from the others ($p<0.001$).

Conclusion: Treatment of hypoparathyroidism should be managed by evaluating patient compliance. It should be kept in mind that parathyroid diseases are a possible cause of depressive disorders. Necessary interventions should be made without delay in the treatment process and in referral to the relevant clinical units.

Keywords: Depressive Disorder, Hypoparathyroidism, Medical Adherence.

1. GİRİŞ

Hipoparatiroidi paratiroid bezlerinin yeterli miktarda biyolojik olarak aktif PTH salgılayamamasından veya PTH' nin hedefinde uygun bir biyolojik yanıt oluşturmamasından dolayı, hipokalsemi ve hiperfosfateminin meydana geldiği metabolik bir bozukluktur (1). Hipoparatiroidi sıklığı ülkeler arasında değişmekle birlikte nadir görülen bir kalsiyum homeostaz bozukluğudur.

Depresyon üzüntü, endişe, boşluk hissi, cesaret kırıklığı veya umutsuzluk duygularıyla belirtilen ruh hali olarak tanımlanabilir (2). Ayrıca depresif ruh hali başka bir tıbbi bozukluğun belirtisi de olabilir (2). Unipolar depresif bozukluklar DSM-V kriterlerine göre teşhis edilmektedir. (3).

Çalışmamızda 15.11.2021- 15.05.2022 tarihleri arasında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine ve klinik servislerine başvuran hasta grubunda (toplamda 85 hasta) tedavi uyumunun depresif duygu duruma etkisinin incelenmesi amaçlandı. Hastaların serum ve idrar tetkikleri incelendi ayrıca tedavi uyumu ve duygu durumlarını değerlendirmek için ölçekler (MTUÖ ve BDÖ) uygulandı.

Çalışmamızdaki temel hedef, hastaların tedaviye uyum düzeylerinin tespiti ve bu durumun ruh haline etkisi olup olmadığının gösterilmesidir. Bunun yanında hastaların hipoPT etiyolojisi, sosyodemografik verileri, komplikasyonları, acil servise başvuru sıklığı ve kontrol anındaki laboratuvar parametreleri de incelenerek hem tedavi uyumu ile hem de ruh halleri ile ilişkisi incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PARATIROID BEZİ

2.1.1. Embriyolojisi

Paratiroid bezler, intrauterin yaşamın beşinci haftasında 3. ve 4. brankial keselerin dorsal endoderminin epitelyal kalınlaşması ile gelişir ve 14. haftadan sonra histolojik olarak görülebilir (4, 5). Dördüncü brankial kese üst paratiroid bezlerini, 3. brankial kese alt paratiroid bezlerini oluşturur (4). Üst ve alt paratiroid bezlerin ektopik veya varyant yerleşimleri migrasyon yolları ile belirlenir. Üst paratiroid bezlerin ektopik yerleşimi daha nadirdir (6). Alt paratiroid bezlerin ise anatomik yerleşimi, daha uzun göç yolları olması nedeniyle, sıklıkla değişkendir (6).

2.1.2. Anatomisi

Paratiroid bezler yaklaşık 35-40 mg' dır (7). Üst paratiroid bezler genelde krikotiroid köşenin posteriorunda, alt paratiroid bezler ise tiroid distal lobunun yakınında bulunur (7). Paratiroid bezleri azalan sıklıkla trakeoözofageal oluk, retroözofageal bölge, postero-superior mediasten, paraözofageal, intratiroidal veya karotis kılıfında ektopik yerleşebilir (7). Çok daha nadiren perikardiyum, vagus sinir kılıfı, aortopulmoner pencere ve posterior servikal üçgende bulunabilirler (7). Üst paratiroid bezler nervus rekürrensın posterior süperiorunda, alt paratiroidler aynı sinirin anteriorunda yer alır (7). Paratiroid bezlerin beslenmesi inferior tiroid arter veya inferior ve süperior tiroid arterlerin anastomozlarından sağlanır (7).

2.1.3. Histoloji ve Fizyolojisi

Paratiroid bezinde esas (chief) hücre ve oksifil hücreler olmak üzere 2 tipte hücre bulunur. Esas hücreler kalsiyum metabolizmasını regüle ederler ve çoğunlukla açık sarı rengindedir (7). Serum kalsiyum seviyelerindeki düşüş CaSR tarafından algılanır (1). Hipokalsemiye yanıt olarak esas hücreler tarafından polipeptit yapıdaki PTH sentezlenir ve salgılanır (1). Oksifil hücreler daha büyüktür, tek tek veya küçük gruplar halinde bulunur ve esas hücrelerden daha az sayıdadır (8). Rutin histolojik kesitlerde bu hücreler daha asidofilik boyanırlar (8). Oksifil hücrelerin kalsiyum ve PTH mekanizması üzerindeki rolü tam olarak açıklanamamıştır.

2.1.4. Parathormon (PTH)

Parathormon, paratiroid bezinde hipokalsemiye yanıt olarak sentezlenir ve salgılanır. Paratiroid hücreleri içinde amino terminal kısmında önce pro-PTH' ye (90 amino asit içerir) ve sonra PTH' ye (84 amino asit içerir) bölünen pre-pro-PTH adı verilen 115 amino asitli bir polipeptit olarak PTH sentezlenir (9). Bu sentezlenme sürecinin 1 saatten daha kısa olduğu düşünülmektedir (9). Parathormon 1,84 hormonun depolanan, salgılanan ve biyolojik olarak aktif formudur (10). Bu hormon hipokalseminin indüklenmesinden sonra saniyeler içinde ekzositoz yoluyla salgılanır (10). Parathormon reseptörleri kemikte osteoblastlarda, böbrek proksimal ve distal tübül hücrelerinde yaygın olarak bulunur (11), PTH salgılandıktan sonra, esas olarak karaciğer ve böbrek tarafından plazmadan alınıp hızla temizlenir (9). PTH' un yarı ömrü 2 ila 4 dakikadır (9).

2.2. PARATİROİD BEZİNİN GÖREVLERİ

2.2.1. Kalsiyum Metabolizması

Kalsiyum vücudumuzda kardiyak kontraktilite, kas kontraksiyonu ve relaksasyonu, koagülasyon süreci, hormon sekresyonu, kemik metabolizması, nörotransmitter salınımı gibi pek çok biyolojik süreçte esansiyel rolü olan önemli bir iyondur (12). Kalsiyum aynı zamanda birçok enzimin tam aktivite ile çalışabilmesi ve hücre fonksiyonların sürdürülebilmesi için de gereklidir (12). Serum kalsiyumunun %40'ı albuminle, %15'i ise sitrat, sülfat gibi anyonlarla bağlı iken %45'i fizyolojik olarak önemli olan iyonize yani serbest formda bulunur (13). Serum total kalsiyumu 8.5- 10.5 mg/dL (2.12-2.62 mmol/L) olup iyonize kalsiyumun normal fizyolojik aralığı 4.65 - 5.25 mg/dL (1.16 to 1.31 mmol/L) dir (1). Albumin seviyesindeki her 1 g/dL azalma total serum kalsiyumunda 0.8 mg/dL (0.2 mmol/L) azalmaya neden olur. Total kalsiyum konsantrasyonları ayrıca plazma pH değeri ve plazmadaki anyonların düzeyine de bağlıdır (14). Asidoz kalsiyumun albumine bağlanmasını azaltıp iyonize kalsiyum düzeyini artırırken, alkaloz kalsiyumun albumine bağlanmasını artırarak serbest kalsiyum düzeyini azaltır (1). Bu sebeple özellikle pH normal değilse iyonize kalsiyum düzeyi de ölçülmelidir. Serum pH değerindeki değişimler dışında serumda dolaşan fosfat, sitrat ve paraprotein düzeyi de total kalsiyum düzeyini etkiler (1). Bu nedenle aşağıda verilen formüllerden faydalanılarak total kalsiyum düzeyi yeniden hesaplanmalıdır (1).

Tablo 2.1: Düzeltilmiş total kalsiyum için formüller	
Formül 1:	Düzeltilmiş total kalsiyum (mmol/L) = Ölçülen total kalsiyum (mmol/L) + (0.02 × [40 – ölçülen albumin (g/L)])
Formül 2:	Düzeltilmiş total kalsiyum (mg/dL) = Ölçülen total kalsiyum (mg/dL) + (0.8 × [4.0 – ölçülen albumin (g/dL)])

Kalsiyum seviyesinin dar bir aralıkta tutulmasında PTH, kalsitriol, kalsitonin ve FGF-23 etkin rol oynar (13). Bu hormonlar primer olarak kemikte, distal tübüllerde ve ince bağırsakta etkilidirler (12, 13). Kalsium-algılayıcı reseptör' lerdeki polimorfizm nedeniyle serum kalsiyum düzeyi sağlıklı bireylerde bile değişkenlik gösterir (14). Parathormon plazma kalsiyum düzeyini 3 farklı mekanizma ile artırır.

1. Bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonu artırır.

Diyetle alınan kalsiyum duodenum ve proksimal jejunumdan TRPV6 kanalı aracılığıyla transellüler yolla ve tüm bağırsaklardan parasellüler olarak absorbe edilir (15, 16). Bağırsaktan kalsiyum Emilimi için aktif D vitamini yani kalsitriol gereklidir (17). Sağlıklı bir yetişkinde günlük 1000 mg kalsiyum alındıktan sonra yaklaşık 400-500 mg' ı absorbe edilir. Buna ek olarak 300 mg kalsiyum ise feçese sekrete edilir. Sonuçta net olarak 100-200 mg kalsiyum absorbe edilmiş olur (17). Son çalışmalarda CaSR' ün gastrointestinal epitel boyunca kalsiyum taşınmasını da düzenlediği gösterilmiştir (18).

2. Kemik yıkımını artırır.

Vücuttaki kalsiyum ve fosfatın çoğu kemikte hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$) kristalleri olarak bulunur. Bu yüzden kemik, önemli bir kalsiyum deposudur. Parathormon ve kalsitriol başta olmak üzere birçok hormon ve protein tarafından osteoblastik ve osteoklastik aktiviteler düzenlenerek, plazma kalsiyum düzeyi fizyolojik sınırlarda tutulmaya çalışılır. Parathormon mevcut kalsiyum depolarından kalsiyumun plazmaya geçişini sağlayarak ve kemik rezorpsiyonu aracılığıyla plazma kalsiyumunu

arttırır. Kemik rezorbsiyonunu osteoblastlar üzerindeki PTH bağlayıcı reseptörler aracılığıyla osteoklastların sayısını ve aktivitesini artırarak yapar (19).

3. Renal kalsiyum reabsorbsiyonu arttırır.

Sadece iyonize kalsiyum glomerül tarafından filtrelendir. Filtrelenmiş kalsiyumun yaklaşık yüzde 70' i proksimal tübülde sodyum emilimiyle bağlantılı olarak (pasif) geri emilir (20). Yaklaşık yüzde 20' si ise sıkı bağlantı proteini olan claudin-16' nın aracılık ettiği paraselüler bir mekanizma ile Henle' nin kalın çıkan kolundan (HÇKK) yine pasif olarak geri emilir (20). Bu reabsorbsiyon, potasyumun (ve daha az ölçüde sodyumun) HÇKK hücrelerinden lümene geri akışı ile üretilen lümen içi pozitif potansiyelin etkisiyle gerçekleşir (20).

Kalsiyumun geri kalan % 10-15' inin yeniden emilmesi ise distal nefronda olur (21). Distal nefronda kalsiyum emilimi aktiftir. Parathormon, adenilil siklazı aktive ederek siklik adenosin monofosfat (AMP) seviyelerini arttırır, AMP ise protein kinaz A' yı uyarır (21). Protein kinaz A, geçici reseptör potansiyeli vanilloid 5'i (TRPV5) fosforile ederek aktive eder (21). Bu reseptör hem distal kıvrımlı tübülün hem de bağlantı tübül hücrelerinin apikal membranında bulunur (21). Ayrıca PTH distal nefronda kalsiyum taşıma proteinleri olan TRPV5, kalbindin-D28k, NCX1 ve PMCA1b' nin ekspresyonunu da arttırır (21). Böylece distal nefronda transellüler mekanizmayla kalsiyum emilimi arttırılır (21).

2.2.2. Fosfor Metabolizması

Fosfor (P) homeostazı kemik, bağırsak ve böbrek tarafından fosfat kullanımının düzenlenmesiyle sağlanır (11). Fosfor fosfolipit, ester fosfat gibi organik ve HPO_4^{-2} ya da H_2PO_4^- gibi inorganik (P_i) formlarıyla serumda bulunur (11). Serum P_i normal aralığı 2.5-4.5 mg/dL' dir (11).

Fosfor metabolizmasından sorumlu hormonlar başlıca PTH, D vitamini ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) ile birlikte kofaktörü olan klotho enzimidir (11). Bununla birlikte, serum fosforunun fizyolojik düzenlenmesi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Örneğin PTH, D vitamini aracılığıyla kemik yıkımını artırıp gastrointestinal sistemden P emilimini artırması ile serum P_i düzeyini artırır (11). Aynı zamanda PTH, renal proksimal tübüldeki tip 2a sodyum-fosfat kotransporter (Npt2a) ekspresyonunu azaltır ve serum P_i düzeyine azaltıcı yönde katkıda bulunur (11). Dolayısıyla PTH' un serum P_i metabolizmasına birbiriyle çelişiyor gibi duran etkileri vardır.

Fibroblast büyüme faktörü-23 serum fosfat düzeyine göre osteositler ve osteoblastlar tarafından üretilir (11). Hormonun aktivitesi, henüz tanımlanamayan bir enzim tarafından bölünmesi ve inaktivasyonu yoluyla düzenlenir (11). Fibroblast büyüme faktörü-23 glukuronidaz klotho ile bağlantılı olarak FGF reseptörleri aracılığıyla böbrekte Npt2a ve Npt2c ekspresyonunu azaltarak fosfaturik etki gösterir (22). Aynı zamanda 1,25-dihidroksivitamin D3 üretimi üzerindeki FGF-23' ün kısmi inhibitör etkisinden dolayı, fosfatın bağırsak emilimi de azaltır (22). Ek olarak FGF-23, paratiroid bezlerinde PTH mRNA'sını da azaltır (22). Sonuçta FGF-23 fosfat düzeyini azaltıcı etkinlik gösterir.

D vitamininin fosfor metabolizması üzerindeki etkisi yukarıda tartışılan 2 hormonal sistemden en az anlaşılandır (11). Dolaşımdaki aktif D vitamini PTH, FGF23, fosfat, kalsiyum, asit-baz dengesi gibi bir çok faktör tarafından düzenlenerek böbrekte üretilir (11). 1,25-dihidroksivitamin D3, hem osteoblast hem de osteoklast farklılaşmasını yapabildiği için serum fosforuna hem azaltıcı hem artırıcı yönde etki edebilir (11).

2.2.3. D Vitamini Metabolizması

Kolekalsiferol (D3 vitamini), ultraviyole ışık varlığında 7-dihidrokoledsterolden deride sentezlenir. Kolekalsiferol yağda çözünen bir steroiddir. Kolekalsiferol, hepatik enzim olan 25-hidroksilaz tarafından 25. pozisyonda hidroksillenir ve kalsidiol olarak da bilinen 25-hidroksivitamin D' yi oluşturur. Kalsidiol daha sonra dolaşıma girer, D vitamini bağlayıcı protein ile bağlanır, glomerül tarafından süzülür ve daha sonra tübül tarafından yeniden emilir. Kalsidiol böbrekte ya kalsitriol (aktif D vitamini formu; 1,25 dihidroksivitamin D) ya da 24,25 dihidroksivitamin D (inaktif D vitamini) formuna dönüşür (23). Kalsidiol' ün optimal aralığı 75-125 nmol/L' dir. 25 ile 74 nmol/L arasındaki bir seviye yetersiz kabul edilirken, 25 nmol/L'nin altındaki bir seviye D vitamini eksikliğini tanımlar (1). D vitamini serum kalsiyum düzeyini 3 mekanizma ile artırır.

1. Bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonu artırır.

Kalsitriolün ana etkisi, geçici reseptör potansiyeli vanilloid 6 (TRPV6) ekspresyonu ile intestinal epitelin apikal yüzeyinden ve PMCA1b ekspresyonu yoluyla bazolateral yüzeyden kalsiyum emilimini arttırmaktır (16).

2. Kemik yıkımını artırır.

Kalsitriolün insanlarda kemik rezorpsiyonunu nasıl etkilediği tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak hayvanlarda yapılan bir çalışmada diyetle alınan kalsiyum çok düşük düzeyde tutularak kalsitriolün, osteoblastlara ve osteositlere bağlanarak ve güçlü bir mineralizasyon inhibitörü olan pirofosfat düzeylerini artırarak iskelet depolarından kalsiyum salınımını artırdığı gösterilmiştir (24).

3. Renal kalsiyum reabsorbsiyonu artırır.

Kalsitriol, TRPV5 ve calbindin-D28k ekspresyonunu artırarak distal kıvrımlı tübülde ve toplayıcı tübülde kalsiyumun yeniden emilimini artırır (21).

2.3. PARATİROİD BEZİ HASTALIKLARI

2.3.1. Hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi, ayaktan hastalarda hiperkalseminin en sık nedenidir (25). Her yaşta ve cinsiyette görülebilir (25). Tamamen asemptomatik olabileceği gibi, PTH yüksekliğine bağlı gelişen hiperkalsemi, güçsüzlük, kolay yorulma, anoreksi veya anksiyete gibi semptomlara da neden olabilir (25). Kalıcı hiperkalsemi ve yüksek serum PTH düzeyi, primer hiperparatiroidi için tanı kriteridir. Primer hiperparatiroidi eğer semptomatikse (nefrolitiazis, nefrokalsinozis gibi) kesin tedavisi paratiroidektomidir (25). Asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda ise serum kalsiyum konsantrasyonunun üst limitin 1 mg/dl üzerinde olması, kreatinin klirensinin 60 ml/dk altında olması, KMY ölçümlerinde osteoporoz veya fragilite kırığı varlığı, idrar kalsiyum atılımının 400 mg/gün üzerinde olması, hastanın 50 yaşından genç olması durumunda cerrahi tedavi düşünülmelidir (26). Paratiroidektomi deneyimli endokrin cerrahları tarafından yapıldığında %90-95 başarı oranlarına ve düşük komplikasyon oranlarına sahiptir (25). Ameliyatı reddeden ya da medikal tedavi ile takip edilen hastalarda serum kalsiyum düzeyi yakın takip edilmelidir (25).

2.3.2. Hipoparatiroidi

2.3.2.1. Tanımı

Hipoparatiroidi paratiroid bezlerinin yeterli miktarda biyolojik olarak aktif PTH salgılayamamasından veya PTH' nin hedefinde uygun bir biyolojik yanıt

oluşturamamasından dolayı, hipokalsemi ve hiperfosfateminin meydana geldiği metabolik bir bozukluktur (1). PTH yokluğunda veya etkisine yetersiz yanıt olduğunda, distal renal tübüllerdeki filtrattan kalsiyumun aktif taşınması azalır. Sonuç olarak, idrarla kalsiyum atılımı artar. Hiperkalsiüriye neden olur. Parathormon yetersizliği ayrıca renal fosfor atılımının azalmasına ve serum fosfat düzeyinde artışa neden olur. Kronik hipoPT tanısını koyabilmek için hipokalsemi, hiperfosfatemi ve hiperkalsiüriye serum PTH düzeyinde düşüklük eşlik ettiği gösterilmeli ve bu testler 6 ay içinde tekrarlanmalıdır (27).

2.3.2.2. Etiyolojisi

Hipoparatiroidinin erişkinde en sık sebebi boyun cerrahisi (%75) ve otoimmün (<%10) nedenlerdir (27). Boyun cerrahisi sonrası hipoPT insidansı yaklaşık %8'dir, ancak bu vakaların %75'i geçici olup 6 ay içinde düzelmesi beklenir (28-30). Bu nedenle boyun cerrahisi sonrası kronik hipoPT insidansı %2' nin altındadır (31). Deneyimli cerrahlarının elinde bu oran daha da düşüktür (31). Hipoparatiroidi en sık boyun cerrahisinden hemen sonra ortaya çıkar ancak bazı vakalarda yıllar sonra da ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (32). Bu yüzden hipoPT' den şüphelenilen her hastada boyunda skar olup olmadığı kontrol edilmelidir. Total tiroidektomi, radikal boyun cerrahisi, PHPT nedeniyle yapılan bilateral boyun eksplorasyonu, tekrarlayan boyun cerrahisi, Graves hastalığı öyküsü, ameliyat sırasında >2 paratiroid bezinin saptanamaması, boyun cerrahisinden 24 saat sonra serum kalsiyumunun 7.5 mg/dL' nin altında olması ve postoperatif kanama gibi komplikasyonların varlığı hipoPT gelişimi için risk faktörleridir (27).

DiGeorge Sendrom, Otoimmün Poliendokrin Sendrom Tip 1, Otozomal Dominant Hipokalsemi gibi genetik nedenler ise tüm hipoPT vakalarının %10' undan daha azını oluşturur (27).

Hipoparatiroidi paratiroid bezlerde demir (hemokromatozis) ve bakır (Wilson hastalığı) birikimine bağlı oluşan infiltratif hastalıklar ile malign hastalıkların metastazlarına bağlı olarak da gelişebilir (33). Radyasyon hasarına bağlı hipoPT ise daha nadir sebepler arasındadır (33). HipoPT' nin nedenleri tablo 2.2' de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. : Hipoparatiroidi nedenleri (33).
Paratiroid dokusunun çıkarılması veya hasarına bağlı yetersiz rezerv • Cerrahi sonrası hipoPT • Otoimmün hipoPT • Radyasyon ilişkili paratiroid doku hasarı • Paratiroid bezlere metastatik infiltrasyon • Paratiroid bezlerde ağır metal depolanması PTH sekresyonunun veya PTH etkisinin geri dönüşümlü bozulması • Ağır magnezyum eksikliği • Hipermağnezemi • Aşırı aktif CaSR varlığı PTH biyosentezinde ve paratiroid bezi gelişiminde genetik bozukluklar • PTH gen mutasyonu • Transkripsiyon faktörlerindeki ve paratiroid bezin gelişiminin diğer düzenleyicilerindeki mutasyonlar veya delesyonlar • Mitokondrial DNA mutasyonları PTH etkisine direnç • Psödohipoparatiroidi

2.3.2.3. Epidemiyoloji

Ülkemizde ve Dünya'da genel popülasyonda hipoPT prevalansı hakkında çalışmalar yeterli değildir. Danimarka'da yapılan bir çalışmada bir milyon kişide 254 vakada hipoPT tespit edilmiştir, bu hastaların 1.000.000' da 220'sinde ameliyat sonrası komplikasyon olarak, 1.000.000' da 23' ünde ameliyat dışı nedenlere bağlı ve 1.000.000' da 11' i ise psödohipoparatiroidi olarak belirlenmiştir (34-36). Danimarka'da hipoPT

insidansı yaklaşık 8/1.000.000' dir (28). Amerika Birleşik Devletleri' nde ise hipoPT prevalansının 100.000' de 37 olduğu tespit edilmiştir (28). Hipoparatiroidi sıklığı ülkeler arasında değişmekle birlikte nadir görülen bir kalsiyum homeostaz bozukluğudur.

2.3.2.4. Klinik Bulgular

Hipokalsemi semptomlarının ve klinik belirtilerinin şiddeti, kalsiyumun azalma hızı ve derecesi ile ilişkilidir (1). Akut hipokalseminin belirti ve bulguları etiyojiden bağımsız olarak benzerdir (37). Hipokalsemi, nöromusküler uyarılabilirliği (tetani, pareteziler, kas krampları ve nöbetler gibi) artırır (1). Azalan plazma kalsiyum konsantrasyonları, aksiyon potansiyeli ateşlemesi için voltaj eşliğini düşürür, bu da nöromusküler hipereksitabilite ile sonuçlanır (1).

Asemptomatik hastalarda ise hipokalsemi tesadüfen saptanabilir. Tetani, spontan tonik kas kasılmasıdır ve şiddetli hipokalseminin ayırt edici özelliğidir (1). Tetani genellikle serum total kalsiyum konsantrasyonu 1.8–1.9 mmol/L' nin (7.0–7.5 mg/dL) altına düştüğünde ortaya çıkar (1). Tetani klinik olarak duysal ve motor semptomlarla kendini gösterir (1). Tipik duysal semptomlar perioral ve/veya akral paretezilerdir (1). Aşık (overt) tetani genellikle ağız çevresinde ve parmaklarda bir karıncalanma hissi olarak tanımlanır (1). Motor semptomlar ise kas ağrısı, kas spazmları ve kramplarını içerir (1). Tetaninin klasik örneği karpopedal spazmdır (1). Karpopedal spazm, başparmağın addüksiyonu ile başlar, ardından metakarpofalangeal eklemlerin fleksiyonu, interfalangeal eklemlerin ekstansiyonu ve bileklerin fleksiyonu ile devam eder (1). Tetani genelde ellerde olur ancak diğer kas gruplarında da görülebilir (1).

2.3.2.4.1. Akut Bulgular

Chevostek veya Trousseau İşareti

Nöromusküler irritabilitesi olan hastalardaki klasik fizik muayene bulguları Chevostek veya Trousseau işaretinin pozitif olmasıdır. Chevostek işareti, kulak memesinin yaklaşık 2 cm önünde, zigomanın hemen altında fasiyal sinire dokunularak ortaya çıkar. Ağız açısının seğirmesinden hemifasiyal kasılmalara kadar değişen yüz kaslarının kasılması durumuna Chevostek işareti pozitif denir. Trousseau belirtisi ise, bir kan basıncı manşonunun 3 dakika süreyle sistolik kan basıncının yaklaşık 20 mmHg üzerine şişirilmesiyle karpopedal spazmın ortaya çıkmasıdır. Trousseau işareti, Chevostek işaretinden daha belirgindir. Trousseau işareti sağlıklı bireylerin yaklaşık %1-4'ünde pozitifken, Chevostek işareti %25 pozitifdir (1).

Otonom bulgular

Glottis ve solunum kaslarının spazmı (bronkospazm) ciddi solunum sıkıntısına ve siyanoza neden olabilir (1). Düz kas spazmları yutma güçlüğüne, bağırsakta ve safra kesesinde kramplara neden olabilir (1). Bu istemsiz kasılmalar ağrılı olabilir (1). HipoPT'nin bir diğer otonom bulgusu da terlemedir (1).

Kardiyovasküler Sistem Bulguları

Akut hipokalsemi, bradikardi veya ventriküler aritmiler gibi kardiyak iletim anormalliklerine de neden olabilir (1). Diğer kardiyak belirtiler arasında IV hidrasyona ve vazopressörlere dirençli hipotansiyon, azalmış miyokardiyal kontraktilite ve kardiyovasküler kollaps bulunur (1). Özellikle altta yatan kalp hastalığı olan hastalarda konjestif kalp yetmezliği ve miyokard performansında azalma bildirilmiştir (1). Kalsiyum replasmanı ile miyokardiyal disfonksiyon geri dönüşümlüdür (1, 38). Klasik olarak

hipokalsemi, gecikmiş repolarizasyonun bir sonucu olarak elektrokardiyogramda QT aralığının uzamasına neden olur (38).

2.3.2.4.2. Kronik Bulgular

Nörolojik sistem bulguları

Hipokalsemi hastaları hipereksitabilite nedeniyle fokal veya jeneralize nöbetlere yatkındır. Nöbetler hipokalsemide tek başvuru semptomu olabilir (1). Hipokalsemi intrakraniyal hipertansiyon ve papil ödeme de neden olabilir (1, 39). Kafa içi basıncının artmasına neden olan patofizyoloji tam olarak anlaşılamamıştır ancak beyin omurilik sıvısının fazla salgılanmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (39). Hipoparatiroidi' ye bağlı gelişen nöropsikiyatrik belirtiler arasında sinirlilik, anksiyete, depresyon, halüsinasyonlar ve psikoz da bulunur (1). Bu semptomlar kalsiyum replasmanı ile geri döndürülebilir (1). Ancak çocuklarda kronik hipokalsemiye bağlı zeka geriliği geliştiği gösterilmiştir (40). Bu nedenle kalsiyumun fizyolojik sınırlarda tutulması önemlidir.

Ekstrapiramidal Bulgular

Bazal ganglion kalsifikasyonu genellikle uzun süredir devam eden hipoPT' nin (kronik hipokalsemi) bir belirtisi olarak ortaya çıkabilir (40) ve bilgisayarlı tomografi ile tespit edilebilir. Bazal ganglion kalsifikasyonuna bağlı parkinsonizm, demans, distoni, hemiballismus ve koreoatetoz gelişebilir (1).

Oküler bulgular

Kalsiyum-fosfat seviyesindeki uzun süreli yükselmelere bağlı subkapsüler katarakt olabilir ve hipoPT' nin tedavisi ile oküler değişiklikler geciktirebilir (37, 40).

Dental anomaliler

Hipokalsemiye bağlı diş anormallikleri, kalıcı diş sürmesinin olmaması veya gecikmesi, diş ve mine hipoplazisi, çürük dişler, azı köklerinin kısalması, kavite oluşumunda artış ve bazı durumlarda tüm dişlerin kaybı olabilir (1). Bu anormallikler genellikle erken gelişim sırasında hipokalsemi olduğunda ortaya çıkar ve hipokalseminin tedavisi ile iyileştirilebilir. Hipokalseminin başlama zamanı, bu komplikasyonların varlığı ile tahmin edilebilir (37, 40).

Ektodermal bulgular

Hipokalsemili hastalarda cilt kuru, kaba ve kabarık olabilir (1). Ek olarak, karakteristik enine oluklara sahip kırılğan tırnaklar ve yamalı alopesi ile kırılğan, kaba ve seyrek saçlar da olabilir (1). Bu anormallikler hipoPT' ye özgü değildir ve hipokalseminin şiddeti ve kronikliği ile ilişkilidir (1). Hastalar tedavi ile normokalsemik olduğunda bu değişiklikler iyileştirilebilir (37, 40).

2.3.2.5. Laboratuvar Bulguları

Hipoparatiroidi tanıılı hastalarda düşük serum kalsiyum düzeyine düşük ve/veya normal PTH seviyesi eşlik eder. Hipokalsemi tespit edildiğinde iyonize kalsiyum ve serum albümin düzeyine göre tekrar değerlendirilmelidir. Albumin düzeyi düşükse düzeltilmiş kalsiyum değeri hesaplanmalıdır (41). Hipoparatiroidi tanıılı hastalarda renal fosfor atılımının azalmasına bağlı olarak serum fosfor düzeyinin de yüksek olması beklenir. Parathormon yokluğunda veya etkisine yetersiz yanıt olduğunda, distal renal tübüllerdeki filtrattan kalsiyumun aktif taşınması azalacağı için hiperkalsiüri meydana gelir. Hem hipermagnezemi hem de şiddetli hipomagnezemi fonksiyonel hipoparatiroidiye yol açabildiğinden tanı koymadan önce mutlaka serum magnezyum

(Mg^{+2}) düzeyi de ölçülmelidir (42, 43). İki değerlikli bir katyon olan Mg^{+2} aynı Ca^{+2} gibi CaSR' e bağlanarak PTH sentez ve salınımını azaltır (42). Şiddetli hipomagnezemi ise CaSR' ün hücre içi etkisinde inhibisyon yaparak PTH sentez ve salgılanmasında azalmaya yol açar (42). Hipoparatiroidi tanılı hastalarda normal kalsidiol seviyesi olmakla birlikte; PTH' nun böbrekte aktif vitamin D3 üretimindeki rolü nedeniyle, kalsitriol seviyesi düşük veya normal bulunabilir. Parathormon gen mutasyonlarına bağlı hipoPT nadir görülmektedir (1). Ancak mutasyon varlığında PTH sentezi ve salgılanması bozulur (1). Ayrıca PTH gen mutasyonu olan ailelerde otozomal resesif izole hipoparatiroidi de görülebilir (44). Bu nedenle şüphelenilen olgularda PTH gen mutasyon analizi istenebilir. Ek olarak otoimmün hipoparatiroididen şüphelenilen (kişide ya da ailesinde otoimmün hastalık öyküsü olması, baş-boyun cerrahisi öyküsü olmaması gibi durumlarda) hastalar için paratiroid bezlerine karşı gelişen otoantikörler ölçülebilir (45).

2.3.2.6. Tanısı

Kronik (kalıcı) hipoPT tanısını koyabilmek için hipokalsemi, hiperfosfatemi ve hiperkalsiüriye serum PTH düzeyinde düşüklük eşlik ettiği gösterilmeli ve bu testler 6 ay içinde tekrarlanmalıdır (27). Özellikle baş-boyun operasyonunun hemen sonrasında akut hipokalsemiye bağlı nöromusküler hipereksitabilite kliniği olan hastalarda hipoPT tanısının akla gelmesi daha kolaydır. Ancak bazı hastalarda operasyondan yıllar sonra bile hipokalsemi gelişebileceği unutulmamalıdır. Özellikle perioral uyuşukluk, el ve ayaklarda parestezi, kas krampları veya şiddetli karpopedal spazm, laringospazm ve fokal veya generalize nöbet kliniği olan hastaların fizik muayenesinde boyunda skar olup olmadığı değerlendirilmelidir. Ayrıca asemptomatik hastalarda veya cerrahi dışı nedenlerle (bakınız tablo 2.2.) hipokalsemi/hipoPT gelişen hastalarda tanı koymak zor olabilir. Şüphelenilen her hastada tanı için serum total Ca^{+2} , albümin, Mg^{+2} , kreatinin ve

PTH seviyeleri eş zamanlı ölçülmelidir (41). Daha ileri tetkik olarak iyonize kalsiyum, serum pH değeri, 25-OH vitamin D ve 1,25-(OH)₂ D3 ve 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyine bakılabilir (1, 27, 41).

2.3.2.7. Ayrıcı Tanısı

Magnezyum Metabolizma Bozukluğu

Hem hipermagnezemi >1.2 mM (2.5 mg/dL) (43) hem de şiddetli hipomagnezemi < 0.5 mM (<1.04 mg/dL) (43) fonksiyonel hipoparatiroidizme yol açabildiğinden tanı koymadan önce mutlaka serum magnezyum düzeyi ölçülmelidir (42). İki değerlikli bir katyon olan Mg⁺² aynı Ca⁺² gibi CaSR' e bağlanarak PTH sentez ve salınımını azaltır (42). Şiddetli hipomagnezemi ise CaSR' ün hücre içi etkisinde inhibisyon yaparak PTH sentez ve salgılanmasında azalmaya yol açar (42). Bu hücre içi inhibisyon aynı zamanda periferel dokularda PTH' un etkisine de direnç geliştirir (42). Hipokalseminin nedeni Mg⁺² düşüklüğü ise, Mg⁺² normal sınırlara getirildikten sonra dakikalar - saatler içinde hipokalseminin düzelmesi beklenir (46).

Otozomal Dominant Hipokalsemi

PTH salınımı, paratiroid bezindeki esas hücrelerin membranları üzerinde yerleşmiş olan ve serum Ca⁺² düzeyini algılayan CaSR' ler tarafından kontrol edilmektedir. Bu reseptör G proteini ile ilişkili bir reseptördür ve serum Ca⁺² düzeyi arttığında PTH salgısı baskılanır. Otozomal dominant hipokalsemi (ODH) tip 1, CaSR genindeki bir mutasyona bağlı Ca⁺² reseptöründe duyarlılığın artması sonucunda gelişir (1). Reseptörün serum Ca⁺² ve PTH sentezine aşırı duyarlı olması nedeniyle iyonize (serbest) kalsiyum seviyesi azalır, böylece fonksiyonel bir hipoparatiroidi oluşur (1). ODH tip 2 ise G proteinin G11 alfa alt birimini kodlayan *guanin nükleotid bağlayıcı protein alfa 11 (GNA11)* genindeki aktive edici bir mutasyon sonucunda gelişir (1). Bu durumda daha düşük serum kalsiyum

seviyelerinde bile CaSR sinyal yolağı uyarılır ve PTH salınımı baskılanır (1). Otozomal dominant hipokalsemi tanılı bireylerde hafif hipokalsemi vardır. Bununla birlikte, stres dönemlerinde şiddetli semptomatik hipokalsemi meydana gelebilir. ODH tip 1' de renal kalsiyum reabsorbsiyonu, böbrekteki mutant CaSR'ler nedeniyle düşüktür, bu nedenle rölatif hiperkalsiüriye neden olur, ancak ODH tip 2 hastalarında üriner kalsiyum atılımı etkilenmez (47, 48).

Psödohipoparatiroidi (PHP, PTH direnci)

Psödohipoparatiroidi PTH ve $G\alpha$ ya bağlı reseptörlerle etkileşime giren diğer hormonlar tarafından $G\alpha$ /cAMP/PKA sinyal yolunun bozulması ile karakterize, nadir görülen, metabolik bir bozukluktur (49). Bu durumda hedef organ (böbrek ve kemik) parathormona yanıt veremez. Hastalarda hipokalsemi, hiperfosfatemi ve PTH yüksekliği olur (50).

PHP Tip 1: Guanozin trifosfat bağlayıcı proteinin (Gs veya G proteini) alfa alt birimini kodlayan *GNAS1* genindeki mutasyonlara bağlı gelişir (51). Bu mutasyonlar nedeniyle, PTH reseptörüne bağlandıktan sonra, G proteini adenil siklazı aktive edemez (50). Bu nedenle sinyal iletimi bozulur ve PTH etki edemez. Bu mutasyonunun anneden ya da babadan kalıtılmasına bağlı olarak PTH direnci kliniği değişir. Örneğin *GNAS1*' in renal ekspresyonu yalnızca maternal allel tarafından belirlendiği için *GNAS1*'in maternal allelindeki bir kusur, renal tübülün PTH bağlanmasına yanıt vermemesine neden olacaktır (50). Psödohipoparatiroidi tip 1 hastalarında, ekzojen PTH uygulamasına azalmış da olsa idrar siklik adenozin monofosfat (cAMP) yanıtı vardır (50).

PHP Tip 1a: *GNAS1* mutasyonuna bağlı adenil siklaz aktivasyon bozukluğu nedeniyle gelişen otozomal dominant bir hastalıktır (52) ve maternal kalıtılır (53). Psödohipoparatiroidi tip 1a' lı hastalarda, yuvarlak yüz, kısa boy, kısa metakarpal

kemikler (özellikle III-V), obezite, subkutan kalsifikasyonlar ve gelişimsel gecikmeyi içeren Albright'ın hereditör osteodistrofisi (AHO) bulunur (54). Ayrıca renal tübüldeki PTH direnci hiperfosfatemi, hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidi ve hiperparatiroidinin kemik hastalığına (osteitis fibrosa) yol açar (50). İnsanlarda tiroid bezi, gonadlar ve hipofizdeki GNAS1 fonksiyon kaybı mutasyonu da maternal kaynaklıdır (50). Bu nedenle PHP tip 1a hastalarında TSH, LH, FSH ve GnRH dahil olmak üzere diğer G-protein bağlı hormonlara karşı da direnç gelişebilir (55).

Psödo-psödohipoparatiroidi: GNAS1 mutasyonunun paternal kaynaklı olmasına bağlı renal tübüler direncin olmayıp AHO fenotipinin olması durumudur (56, 57). Bu hastalarda kalsiyum, fosfat ve PTH konsantrasyonları normaldir. Ayrıca paternal kalıtılan inaktive edici GNAS1 mutasyonları çocukluk döneminde yaygın dermal ossifikasyon ile karakterize otozomal dominant bir bozukluk olan progresif osseöz heteroplaziye neden olabilir (58).

PHP Tip 1b: GNAS1'in kendisindeki mutasyonlardan ziyade metilasyon kusurları veya GNAS1'in düzenleyici elemanlarını etkileyen mutasyonlar nedeniyle geliştiği düşünülmektedir (59). Psödohipoparatiroidi tip 1b de tıpkı PHP tip 1a gibi maternal kalıtılır (50), bu hastalarda hipokalsemi vardır ancak fenotipik AHO anormallikleri yoktur (50). Bu bozuklukta PTH direncinin böbrekle sınırlı olması beklenir.

PHP Tip 1c: G proteininin PTH reseptörüne bağlanmasının anormal olduğu durumudur (50) ve G_s alfa aktivitesi normaldir (60). Hastalar genellikle fenotipik olarak PHP tip 1a hastalarına benzer (50).

PHP Tip 2: *PRKARIA* (protein kinaz cAMP'ye bağımlı düzenleyici tip 1 alfa) genindeki mutasyonlara bağlı gelişen bir hastalıktır (61). Bu hastalarda AHO'nun

özellikleri bulunmaz (50). Eksojen PTH uygulamasına yanıt olarak normal veya yüksek idrar cAMP konsantrasyonlarına sahiptirler, ancak fosfat atılımında artış yoktur (62). Yakın zamanda D vitamini eksikliği nedeniyle tedavi edilen bazı hastaların biyokimya tetkikleri PHP tip 2 'ye benzediği görülmüştür (49). Bu nedenle, PHP tip 2 tanısını doğrulamadan önce bu tür hastaların D vitamini yeterliliği değerlendirilmelidir (50).

2.3.2.8. Hipoparatiroidi Tanı Sonrası Ek Değerlendirme

Tedaviye başlamadan önce bazal idrar kalsiyum atılımını belirlemek için 24 saatlik idrar hacmi, kreatinini ve kalsiyumu ölçülmelidir. Bu hastaların çoğunda hiperkalsiüri (>400 mg/gün) ya da yüksek fraksiyonel kalsiyum atılımı olduğu için, idrar kalsiyumu ölçülerek üriner sistemde taş oluşum riski ön görülebilir. Böbrek taşları ve/veya nefrokalsinozis tanısı için üriner ultrason ya da bilgisayarlı tomografi kullanılabilir [19]. Hipoparatiroidi tanılı hastalarda kemik yoğunluğunun artması nedeniyle çift enerjili X-ışını absorpsiyometri (DEXA) ölçümünün rutin olarak yapılması önerilmemektedir (27). Ancak özellikle postmenopozal bir hastada lomber vertebradaki T skor düşüklüğü hipoPT' nin menopozdan yıllar sonra geliştiğini gösterebilir (27). Ek olarak hipoPT tanısı konulduğunda bakılan ön kol DEXA ölçümündeki skor düşüklüğü, hipoPT kliniği gelişmeden önce hastada hiperparatiroidi olduğuna işaret edebilir (27). Ayrıca hastada istem dışı hareket bozukluğu varsa intraserebral ya da bazal ganglionda kalsifikasyon varlığını değerlendirmek için beyin görüntülemesi yapılabilir (27).

2.3.2.9. Tedavisi

Hipoparatiroidiye bağlı hipokalsemi gelişen hastaların tedavi yönetimi belirti ve bulguların şiddetine ve akut ya da kronik olmasına bağlı olarak değişmelidir.

Akut hipoparatiroidiye bağlı gelişen hipokalsemi tedavisi

Baş-boyun cerrahisinin hemen ardından veya hipoPT' nin kronik tedavisi devam ederken, araya giren gastrointestinal hastalıklar gibi kalsiyum emilimini bozan faktörler varlığında hastada akut hipokalsemi ve buna bağlı semptomlar gelişebilir. Bu semptomlar yaşamı tehdit edici olabilir ve hızlı müdahale gerektirir (63). Serum kalsiyum seviyelerini hızla eski haline getirmek için ilk olarak, 1-2 ampul %10 kalsiyum glukonat (93 mg elemental kalsiyum/10 mL) 50 mL %5 dekstrozu içinde 15-30 dakikada IV infüzyon ile hastaya verilir (27). İkinci adım ise 0.5–1.5 mg/kg/saat kalsiyum glukonat, 8-10 saatlik bir sürede yani daha yavaş ve daha uzun süreli bir infüzyon ile replase edilir (27). Her iki durumda da hastanın sürekli elektrokardiyogram ile takip edilmesi önerilir (27). Ayrıca serum Ca^{+2} düzeyi her 4-6 saatte bir kontrol edilmelidir (27).

Kronik Hipoparatiroidi Tedavisi

Öncelikle hastalara kalsiyumdan zengin, fosfattan fakir gıdalar, hatta gerekirse fosfor bağlayıcı reçineler önerilmelidir (29). Renal kalsifikasyon riskini azaltmak için ise tüm hastalar yeterli sıvı alımı konusunda uyarılmalıdır (29). Kronik tedavinin asıl amacı hipokalsemiyi ve hastalığın komplikasyonlarını önlemektir (63). Geleneksel hipokalsemi tedavisi (Ca^{+2} ve D vitamini) yeterli değildir hatta komplikasyon (nefrolitiazis gibi) riskini artırabilir (27). Bu tedavi ile hasta asemptomatik olduğu sürece, serum kalsiyumu 8.0 – 8.5 mg/dL veya normal popülasyon için alt sınırın biraz altında tutulmaya çalışılır (27).

Kalsiyum tedavisi

Diyetle yeterli kalsiyum alımı sağlanarak hipoPT' yi yönetmek neredeyse imkansızdır (27). Ayrıca, diyetteki ana kalsiyum kaynağı olan süt ürünleri fosfat açısından da zengindir. Bu nedenle, hastalara oral kalsiyum tedavisi verilmelidir.

Kalsiyum karbonat' ın moleköl ağırlığının %40 ı elemental kalsiyumdur, yani daha düşük dozda daha etkili olabilen formdur (27). Bu sebeple genellikle kalsiyum karbonat tedavisi tercih edilir. Kalsiyum karbonatın emilebilmesi için mide asidinin yeterli olması gerekir. Bu nedenle ya aç karnına ya da yemekle birlikte ancak asit kaynağı ile birlikte alınmalıdır (64). Kalsiyum karbonat her zaman iyi tolere edilemez ve bazı hastalar şişkinlik ve kabızlıktan şikayet edebilir. Magnezyum içeren kalsiyum karbonat preparatlarının kullanılması bu şikayetleri iyileştirebilir (27). Bir diğerkalsiyum preparatı ise kalsiyum sitrattır. Avantajı, asit kaynağı gerektirmemesi ve genellikle kabızlık ile ilişkili olmamasıdır (27). Kalsiyum sitratın dezavantajı ise moleküler ağırlığın sadece % 21' inin kalsiyum olması ve dolayısıyla hedefe ulaşmak için daha yüksek dozda ilacın perioral alınması gerekmesidir. Örneğin kalsiyum karbonat tedavisi günde 1-2 g ile etkin olabilirken, kalsiyum sitrat için bu doz günde 9 g' a kadar çıkmaktadır (65).

D vitamini tedavisi

Hipoparatiroidide PTH eksikliği ve hiperfosfatemi nedeniyle böbrekte aktif D vitamini oluşumu bozulur. Bu nedenle D vitaminin aktif formlarına (kalsidiol, kalitriol ya da 1-alfa hidroksikolekalsiferol gibi) ihtiyaç vardır. Aktif D vitamininin biyolojik yarı ömrü 4 ila 6 saattir. Bu nedenle günde 1-2 kez D vitamini almak gerekir. Ortalama günlük kalsitriol dozu 0.5 ila 1.0 mcg ya da 1-alfa hidroksikolekalsiferol dozu 1.0 ila 2.0 mcg' dir (27). Aktif D vitamini veya analoglarına neredeyse her zaman ihtiyaç duyulmasına rağmen, kolekalsiferol (D3 vitamini) veya ergokalsiferol (D2 vitamini) ihtiyacı net değildir (27). PTH eksikliği olan hastaların karaciğerde oluşan 25-hidroksivitamin D' yi böbrekte aktif metabolitine dönüştüremeyeceği varsayıldığından, ana vitamin D replasmanının hipoparatiroid tedavisine ek katkı sunmayacağı düşünülmektedir (27). D vitamini yeterliliği 25-hidroksivitamin D düzeyi ile tanımlanır (66). Tedavi ile

25-hidroksivitamin D seviyelerini $> 20 \text{ ng/mL}$ ' de (50 nmol/L) tutmak yeterli gibi görünmektedir (27).

Tiyazid diüretikleri tedavisi

Belirgin hiperkalsiüri olan hastalarda tiyazid diüretikleri kullanılabilir (67). Tiyazid diüretiklerinin dezavantajları renal potasyum ve magnezyum kaybına neden olmasıdır (33). Otoimmün poliendokrin sendrom tip 1' de ve Bartter sendromunun eşlik ettiği otozomal dominant hipokalsemi' de kontrendikedirler (67). Tiyazid diüretikleri hipokalseminin birinci basamak tedavisi değildir, sadece seçilmiş hastalarda endikasyon dahilinde kullanılabilir (27).

Paratiroid hormonu tedavisi

Kalsiyum ve aktif D vitamini ile uygulanan geleneksel tedavi, hipoPT' deki temel sorunu, yani hormonun eksikliğini çözemez. PTH olmadan ne iskelet sisteminde, ne böbreklerde, ne de merkezi sinir sisteminde kalsiyum etkin bir şekilde kullanılamaz (27). Geleneksel tedavilerle hipokalsemi düzeltilse bile, yüksek dozlara ihtiyaç duyulabildiğinden, böbrekte ve iskelet sisteminde komplikasyonlara yol açabileceği unutulmamalıdır. Hipoparatiroidide PTH replasman tedavisi, 1929'da bir hastayı sığır PTH özütüyle tedavi eden Fuller Albright ile başlamıştır (68). Daha sonra, Winer ve meslektaşları, PTH' nin aktif bir parçası olan PTH (1-34)' ün, hipoPT' li çocuklarda ve yetişkinlerde etkin bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir (69). Bu çalışmalarda PTH (1-34) etkisiyle daha az miktarda kalsiyum ve D vitamini ile serum kalsiyumunun kontrolü sağlanabildiği ancak yarı ömrünün kısa olması nedeniyle günde birden fazla kez tedavi uygulanması gerektiği (69, 70) ve PTH (1-34) kemik döngüsünü orta derecede artırdığı ancak BMD' ne ve idrarla kalsiyum atılımına etkisi olmadığı gösterilmiştir (70).

Rekombinant insan PTH (1-84) (rhPTH 1-84) hormon replasman tedavisinin başlamasıyla, serum kalsiyum seviyesinin korunduğu ve oral kalsiyum ve aktif D vitamini dozunda %50' den daha fazla azalma olabileceği gösterildi (71). REPLACE çalışması ile serum fosforunun da normal aralığa indiği ve kalsiyum-fosfat ürününü azalttığı tespit edildi (72). Faz 3 takipleri devam eden bu hastalarda idrar kalsiyumunda da %38' lik bir düşüş olduğu saptandı (27). İskelet sistemi üzerindeki etkisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır (27) ancak tüm PTH ve PTH ile ilişkili protein (PTHrP) moleküllerinin sıçanlarda uzun süre yüksek dozlarda kullanıldığında osteosarkoma neden olabileceği bilinmektedir (73, 74). Bu nedenle, insan kullanımı için onaylanmış tüm PTH ve PTHrP benzeri moleküller, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından hazırlanan osteosarkom riski için uyarı notları taşır. Osteosarkom açısından FDA uyarısı devam ediyor olmakla birlikte, kullanım süresiyle ilgili herhangi bir kısıtlama olmaksızın hipoPT tedavisinde rhPTH (1-84) onaylanmıştır (27).

PTH replasmanı ile ilgili en uzun deneyim, osteoporoz için onaylanmış bir tedavi olan teriparatid yani rhPTH (1-34) iledir (27). Özellikle PTH' un hiperkalsemi ve hiperkalsiüri yan etkisi açısından da en güvenilir PTH analogu teriparatiddir (75). HipoPT' de rhPTH (1-34) tedavisinin ne zaman verilmesi gerektiği tablo 2.3' te özetlenmiştir.

Tablo 2.3 : HipoPT' de rhPTH (1-34) tedavi endikasyonları (67)	
1.	Kontrol edilemeyen semptomatik hipokalsemisi olan veya serum kalsiyumu kronik olarak 7.5 mg/dL' nin altında olan kişiler
2.	Oral kalsiyum takviyesi miktarı 2.5 g/gün' den fazla veya aktif D vitamini miktarı 1.5 mcg/gün' den fazla veya 1-alfa analogu 3.0 mcg/gün' den fazla olan kişiler
3.	Hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, artmış taş riski veya kreatinin klerensi < 60 mL/dk olan kişiler
4.	Yüksek serum fosforu veya kalsiyum-fosfat ürünü >55 mg ² /dL ² olan kişiler
5.	Malabsorbsiyon ile ilişkili herhangi bir gastrointestinal sistem patolojisi (gastrik by-pass gibi) olan kişiler
6.	Yaşam kalitesini iyileştirmek istenilen kişiler

2.3.3. Gebelik ve Laktasyonda Hipoparatiroidi

Maternal PTHrP artarak böbrek ve plasentada 1-alfa hidroksilaz aktivitesini ve kalsitriol sentezini artırır (76). Maternal hipokalsemi; spontan abortus, büyüme ve gelişme geriliği, erken doğum, intrauterin ölüm, fetal iskelet demineralizasyonuna neden olan fetal hiperparatiroidi ve subperiostal kemik rezorpsiyonu ile ilişkilidir (77). Ayrıca maternal hipokalsemi fetal paratiroid stimülasyonuna da neden olabilir. Maternal hiperkalsemi ise fetal paratiroid bezlerinin baskılanmasına ve neonatal hipokalsemiye yol açabilir. Bu nedenle maternal hipokalsemiden ve hiperkalsemiden kaçınılmalı ve hastalar yakın takip edilmelidir.

Gebelikte kalsiyum, fosfor ve magnezyum ihtiyacı artar ancak düzeltilmiş kalsiyum, iyonize kalsiyum, fosfor ve magnezyum seviyeleri değişmez (76). Düzeltilmiş serum kalsiyum veya iyonize kalsiyum düzeyi gebelik boyunca 3-4 haftada bir, laktasyonda ilk ay haftalık sonra ayda bir ölçülmelidir ve serum kalsiyumu alt-normal aralıkta tutulmalıdır (76). Gebelikte kalsiyum, kalsitriol ve vitamin D desteği güvenle kullanılabilir (78). Maternal hipoparatiroidi tedavisinde günlük 1-1.5 gram kalsiyum ve 0.5-3 µg kalsitriol verilmesi önerilir (79). Kalsitriol'ün yarılanma ömrü 25 (OH) D vitamininin yarılanma ömründen daha kısa olduğu için bölünmüş dozlarda verilmelidir (76). Kalsidiol verilecekse haftalık 50.000-150.000 IU dozunda verilmelidir (80). Eğer kalsiyum veya kalsitriol dozunda değişiklik yapıldıysa, serum kalsiyum düzeyi 1-2 hafta sonra tekrar ölçülmelidir (76).

Postpartum dönemde kalsiyum homeostazı çok değişkendir. Bu sebeple laktasyonda hipoparatiroidinin yönetiminde; albümin düzeyine göre düzeltilmiş kalsiyum

düzeyi veya serbest kalsiyum düzeyleri yakından izlenmeli, ilk dönemlerde hastanın kalsiyum ve D vitamini dozları azaltılmalı, sonrasında emzirme azaldıkça dozlar kademeli olarak artırılmalıdır (76). Serum kalsiyum takibi, postpartum ilk ay haftalık sonrasında aylık yapılmalıdır (76). Bu dönemde postpartum adaptasyonun sağlanması ve takip edilebilmesi için kalsiyum ve kalsitriol dozları çok değiştirilmemelidir (76).

Yenidoğan bebekte emme güçlüğü gibi klinik bulgular varsa neonatal serum kalsiyum düzeyi ölçülmelidir (76). Gebelikte hipoparatiroidi takibi kadın doğum hekimi, endokrinoloji ve metabolizma hekimi ve pediatri hekimi birlikte yapılmalıdır.

2.2. DEPRESYON

2.2.1. Tanımı

Depresyon üzüntü, endişe, boşluk hissi, cesaret kırıklığı veya umutsuzluk duyularıyla belirtilen ruh hali olarak tanımlanabilir (2). Depresif (disforik) ruh hali normal olabildiği gibi bazen kayıp, hayal kırıklığı veya başarısızlık hissinin sonucu olarak karşımıza çıkabilir (2). Ayrıca depresif ruh hali başka bir tıbbi bozukluğun belirtisi de olabilir (2).

Depresif ruh halini içerebilen semptom ve belirtilerin bir araya gelmesiyle depresif sendromlar oluşur (2). Tipik olarak karşılaşılan depresif sendromlar majör depresyon, minör depresyon ve distimi (kalıcı depresif bozukluk) dir (2). Unipolar depresif bozuklukların tanısı için mutlaka klinik öykü ve muayene gerekir. Hastalar depresif belirtilerin şiddeti, depresif dönemin günlük hayata etkisi, hafifletici veya ağırlaştırıcı faktörlerin varlığı, eşlik eden başka bir hastalığın olup olmadığı ve ilaç kullanımı ile ilgili detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır (81).

2.2.2. Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Depresyon, dünya genelinde yetişkinlerde oldukça yaygın görülmektedir (82). Yirmi bir ülkede yapılan ulusal veya bölgesel temsili anketler, tüm ülkelerde unipolar majör depresyonun 12 aylık yaygınlığının %5 olduğunu tahmin etmektedir (83).

Dünya genelinde depresyon sıklığı kadınlarda erkeklerden yaklaşık 2 kat daha fazladır (84). Amerika Birleşik Devletleri' nde yapılan çalışmalarda majör depresyonun daha genç yetişkinlerde, daha az gelire sahip bireylerde yaygın olduğu ve en yüksek oranda da boşanmış veya dul yetişkinlerde görüldüğü tespit edilmiştir (82). Daha önceden geçirilmiş psikiyatrik hastalık öyküsü olması, aile öyküsü, bedensel özür ya da hastalık varlığı, ilaç/madde kullanımı ve stresli yaşam biçimi depresyon için diğer risk faktörlerindendir (85).

2.2.3. Laboratuvar Bulguları

Hastalık öyküsü veya muayene bulgularının olmadığı depresif semptomları olan hastalarda, laboratuvar testlerinin tarama amaçlı kullanılmasının faydası gösterilememiştir (2). Ancak yeni başlayan depresyon (özellikle tetikleyici faktör net değilse), şiddetli depresyon veya tedaviye dirençli depresyon için laboratuvar tetkikleri önemli bir yol gösterici olabilir (2). Tam kan sayımı, serum biyokimyası, tam idrar tahlili, tiroid fonksiyon testleri, CRP, beta HCG, vitamin B12, folat, EKG ve madde bağımlılığı için idrar toksikolojisi hastanın değerlendirilmesinde faydalı olabilir (2).

2.2.4. Tanısı

Unipolar depresif bozukluklar, Amerikan Psikiyatri Birliği' nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskı (DSM-V) kriterlerine

(tablo 2.4) göre teşhis edilmelidir (3). DSM-V kriterleri tablo 2.4’ de açıklanmış olup DSM-V’ te tanımlanan depresif bozukluklar şunlardır (3):

1. Unipolar majör depresyon (majör depresif bozukluk)
2. Kalıcı depresif bozukluk (distimi)
3. Yıkıcı duygu durum düzensizliği bozukluğu
4. Premenstrüel disforik bozukluk
5. Madde/ilaç kaynaklı depresif bozukluk
6. Başka bir tıbbi duruma bağlı depresif bozukluk
7. Diğer belirtilmiş depresif bozukluk (örn. minör depresyon)
8. Belirtilmemiş depresif bozukluk

Bu bozuklukların ortak özelliği hepsinde disfori yani üzgün veya sinirli ruh hali olmasıdır (3).

Tablo 2.4: DSM-V kriterleri (3).	
A. Aşağıdaki belirtilerden beşi ya da daha fazlasının, en az 15 gün süre ile gün boyu bulunması ve semptomlardan en az birinin ya depresif duyudurum ya da ilgi veya zevk kaybı olmasıdır	
-Depresif duyudurum	-İlgi veya zevk kaybı
-Yorgunluk ve enerji kaybı	-Uykusuzluk ya da hipersomnia
-Diyet yapmadığında kilo kaybı ya da kilo alımı	-Konsantrasyon güçlüğü
-Psikomotor retardasyon ya da ajitasyon	-Değersizlik ve suçluluk hissi
-Tekrarlayan intihar ve ölüm düşünceleri	
B. Bu semptomlar psikososyal işlevsellikte bozulmaya neden olur.	
C. Semptomlara bir maddenin kullanımı ve genel tıbbi durum neden olmaz.	
D. Diğer psikotik bozukluklarla açıklanamaz.	
E. Hiçbir zaman manik ya da hipomanik bir dönem yoktur.	

2.2.5. Tarama Yöntemleri

Depresyon taramasında kullanılan semptom şiddeti ölçeklerinin çoğu net bir tanı sağlamaz bu nedenle tanıyı kesinleştirmek için hasta öyküsü ve fizik muayene gereklidir. Tarama, semptom olsun veya olmasın her bireye yapılabileceği gibi yalnızca klinik görünümü depresyon şüphesini destekleyen hastalar için de yapılabilir. Bu sayede yanlış pozitif vaka sayısı en aza indirilmeye çalışılır. Ancak depresif bozukluğu olan hastaları gözden kaçırmaya neden olabilir.

Depresyon için alarm semptomları uykusuzluk, yorgunluk, kronik ağrı, stres faktörü varlığı, düşük sağlık durumu ve açıklanamayan fiziksel belirtiler olarak tanımlanabilir (86). Bir hasta bu semptomlardan herhangi birinden şikayetçi ise depresif bozukluk olasılığı 1.5 ila 3.5 kat artmıştır (87).

Depresyon taraması için anket seçimi yapılırken taranan popülasyondaki tanınal doğruluğu ve uygulamasının kolay ve ulaşılabilir olması gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Kısa tarama araçları arasında Hasta Sağlığı Anketi-9 (PHQ-9), Hasta Sağlığı Anketi-2 (PHQ-2), Beck Depresyon Ölçeği (BDI) ve Dünya Sağlık Örgütü Well-Varlık İndeksi (WHO-5) bulunmaktadır (87).

PHQ-9 özellikle hastanın tedaviye yanıtını izlemek için yararlıdır (87). PHQ-9, 0 ila 27 arasında puanlanır, 10 ve daha yüksek bir puan olası bir depresif bozukluğu gösterir (87). Bu hasta grupları uzman görüşü için sevk edilmelidir.

PHQ-2 "İki Soru Ekranı" olarak da adlandırılan PHQ-2, PHQ-9'daki ilk iki sorudan oluşur (87).

PHQ-2, kısa ve sözlü olarak uygulanması kolay olma avantajına sahiptir. Yanıtlar ikili (evet/hayır) veya ölçeklenebilir (0 ila 3) olabilir (87). Tek bir "evet" yanıtı veya hastanın 0 ila 6 arası olası bir puan üzerinden 3 ve daha fazla puan alması durumunda klinik olarak anlamlı depresyonu gösterir (87). PHQ-2 genellikle bir "ön tarama" muayenesi olarak kullanılır ve eğer pozitifse, PHQ-9 gibi daha ayrıntılı bir tarama ile takip edilir (87).

WHO-5 yüksek (%93) bir duyarlılığa sahiptir ancak diğer tarama araçlarından biraz daha az (%64) spesifiktir (88).

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) 1961 yılında Beck ve diğerleri tarafından depresyonu tanımlamak için güvenilir ve geçerli bir yöntem elde etmek için geliştirilmiştir (89). Sensitivitesi %97 spesifitesi %79' dur (87). Türkiye'de geçerlilik güvenilirlik çalışması 1988 yılında Hisli ve diğerleri tarafından yapılmıştır (90). BDÖ her yanıtı 0-3 arasında puanlanan ve toplam 21 sorudan oluşan bir ölçektir.

2.2.6. Başka Bir Tıbbi Duruma Bağlı Depresif Bozukluk

Sürekli olarak depresif veya sinirli bir ruh hali veya çoğu aktiviteye karşı ilginin ve isteğin azalması ile karakterize bir duygu durum bozukluğudur (3). Öykü, fizik muayene veya laboratuvar testlerinden elde edilen bulgular, bozukluğun başka bir tıbbi durumdan (örneğin adrenal yetmezlik, Huntington hastalığı, hiperkortizolizm, hipotiroidizm, multipl skleroz, obstrüktif uyku apnesi gibi) kaynaklandığını göstermektedir (2). Duygu durum bozukluğunun başlangıcı genellikle diğer hastalığın başlamasının ilk ayında meydana gelir (2). Hekim, depresyona neden olan veya buna katkıda bulunan başka hastalıkların olabileceğini her zaman aklında tutmalıdır.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışmanın Süreci

Çalışmamız için Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 27/10/2021 tarihli ve 11/03 no' lu kararı ile izin alınmıştır. Hastalarla paylaşılan onam formu ise; Ek-1'de sunulmuştur.

Araştırmaya, 15.11.2021- 15.05.2022 tarihleri arasında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine ve klinik servislerine başvuran hastalardan oluşmaktadır. Araştırma Kesitsel (Cross sectional) çalışma olarak planlandı.

Çalışmada 6 aylık süreç içerisinde polikliniğe başvuran hastaların bilgileri dikkate alındı. Bu çalışmaya hipoparatiroidi nedeniyle tedavi almakta olan, 18 yaş - 80 yaş arasında olan ötiroid hastalar dahil edildi. Depresyon nedeniyle tedavi alan, kronik sistemik hastalığı olan (kalp yetmezliği, hipertansiyon, diabetes mellitus, son dönem böbrek yetmezliği gibi), kemoterapi tedavisi almakta olan, son 6 ayda major ya da minör cerrahi girişim öyküsü olan, ötiroid olmayan, demir eksikliği ya da vitamin B12 eksikliğine bağlı gelişen anemisi olan, aktif enfeksiyonu olan ve geçici hipoparatiroidi olduğu düşünülen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Araştırma kriterlerini karşılayan toplamda 85 hastaya ulaşıldı.

Araştırma her bir hasta için uygun hasta seçimi, hasta muayenesi, hastalara çalışma ile ilgili bilgilendirme yapılması, anketlerin doldurulacağı şekilde uygun ortam hazırlanması, kan alma işlemi ve verilerin toplanması sürecini içermektedir.

Hastaların demografik özelliklerinde cinsiyeti, yaşı, tanı yaşı, boy, ağırlık, VKİ, sigara ve alkol kullanımı, ek hastalık varlığı (diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı gibi) sorgulandı. Hastaların tansiyon arteriyel değerleri, boy ve ağırlık ölçümleri poliklinik ortamında muayene sırasında yapıldı.

Hipoparatiroidi ile ilişkili olabilecek kas ağrısı, kramp, perioral uyuşma, yorgunluk ve halsizlik gibi semptomların varlığı sorgulandı. Hastaların sözel beyanlarına göre kaydedildi. Hastalar nefrolitiazis, katarakt, depresyon ve kırık gibi hipoPT komplikasyonları açısından sorgulandı. Hasta beyanları ve hastane kayıt sistemi üzerinden araştırılarak kaydedildi.

Anketler uygulanmadan önce tüm hastalar detaylı bir şekilde bilgilendirildi. Anketler poliklinik ortamında yüz yüze sorularak cevaplandırıldı. Hastaların anlamadıkları sorular hakkında açıklamalar yapıldı.

Hastaların tedavi uyumu Morisky tedavi uyum ölçeği (Ek-2) ile değerlendirildi. Morisky tedavi uyum ölçeğindeki ilk 7 soru evet-hayır şeklinde cevaplanabilirken 8. soru çok seçenekli yani likert tipinde idi. Ölçekteki 1, 2, 3, 4, 6 ve 7.sorulara verilen hayır yanıtı ile 5. soruya verilen evet yanıtı için 1 puan, diğer cevaplar için 0 puan verildi. Sekizinci sorudaki A seçeneği dışındakiler tedaviye uyumun düşük olduğunu göstermekte idi, A seçeneği dışında verilen cevaplar için 0 puan, A seçeneği için 1 puan verildi ve 8 puan üzerinden değerlendirildi. Altı puandan daha düşük değerler tedavi uyumunun düşük olduğunu, 6 ve 7 puan tedaviye orta düzeyde uyumun olduğunu, 8 puan ise tedavi

uyumunun yüksek olduğunu göstermekteydi. Hastalar bu puan sistemine göre 3 gruba ayrıldı.

Aynı hastalar Beck Depresyon Ölçeği kullanılarak (Ek-3) depresif duygu durum yönünden değerlendirildi. Ölçekteki 4 seçenekli toplam 21 soru, son 1 (bir) hafta göz önünde bulundurularak hastalardan cevaplanması istendi. Verilen cevaplar 0-3 puan arasında puanlandırılarak toplam puan elde edildi. Alınan puanlara göre hastalar depresif belirti yok, hafif duygu durum değişikliği ve orta düzey depresyon olmak üzere 3 gruba ayrıldı, hastalarda ağır ve çok ağır depresyon saptanmadı.

Laboratuvar testleri için serum numuneleri minimum sekiz saat açlık sonrası sabah saatlerinde alındı. Tüm hastalarda serum PTH, serum kalsiyum, albumin, fosfor, magnezyum, kreatinin, GFR, D vitamini ve 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi eş zamanlı olarak bakıldı. Hastaların GFR değeri Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) kullanılarak hesaplandı. Ek olarak halsizlik, yorgunluk gibi konstitüsyonel semptomları olan hastalardan tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 düzeyleri endikasyon dahilinde istendi. Tetkik sonuçları değerlendirildi. Replasman ihtiyacı olan, ciddi hipokalsemi, demir eksikliği anemisi ya da vitamin B12 eksikliği olan hastalara tedavi düzenlendi. Tedavi sonrası kontrole çağırılan hastalara, replasman tedavisi tamamlandıktan sonra anketler uygulandı.

3.2. Çalışmanın İstatistiksel Analizi

Veriler “Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0” (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Skewness-Kurtosis testleri ile analiz edildi.

Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve/veya medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Normal dağılım koşulu sağlanmadığından sayısal değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için Spearman's rho test istatistiği (r) kullanıldı. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırmaları Ki kare testi kullanılarak yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişki phi veya cramer V katsayısı ile verildi.

Grup sayısı 2 olduğunda grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile ikiden fazla olduğunda ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kruskal-Wallis ile değerlendirilen gruplarda ikili karşılaştırmalar ise Dunn Bonferonni testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı olarak yaptığımız çalışmada hipoparatiroidi tanısı ile takip edilen toplam 85 hastaya ulaşılmıştır. Bu hastaların 78' i (%91.8) kadın 7'si (%8.2) erkek olup hastaların yaş ortalaması 50.2 ± 13.2 idi. Hipoparatiroidi tanısı aldıktan sonra geçen süre ortalama 11.5 ± 8.5 yıl olarak hesaplandı.

Tablo 4.1: Hastaların sosyodemografik özellikleri ve başlıca laboratuvar parametreleri	
PARAMETRELER	ORTALAMA $\pm$ SS veya % (n)
Cinsiyet	
Kadın (K)	%91.8 (78)
Erkek (E)	%8.2 (7)
Yaş (yıl)	50 ± 13.20
Sigara kullanımı (Var-Yok)	%10.6 (9) - %89.4 (76)
Beden kitle indeksi (kg/m^2)	28.1 ± 5.5
Sistolik kan basıncı (mmHg)	100 ± 16.10
Diastolik kan basıncı (mmHg)	80 ± 8.89
Serum PTH düzeyi (pg/mL)	6.4 ± 3.9
Serum Kalsiyum düzeyi (mg/dL)	8.3 ± 0.89
Serum Albumin düzeyi (g/L)	42 ± 1.6
Serum Fosfor düzeyi (mg/dL)	4.6 ± 0.9
Serum Magnezyum düzeyi (mg/dL)	1.7 ± 0.2
Serum 25 OH vitamin D (ng/mL)	23.8 ± 12.0
Serum ALP düzeyi (u/L)	68 ± 25.05
Serum Kreatinin düzeyi (mg/dL)	0.85 ± 0.12
Serum GFR değeri (mL/dk)	82 ± 14.68
24 saatlik idrarda bakılan Kalsiyum düzeyi (mg)	103.2 ± 110.51
Serum Hb düzeyi (g/L)	13.5 ± 1.2
Serum TSH düzeyi ($\mu\text{U/mL}$)	2.0 ± 0.87
Serum B12 düzeyi (pg/mL) *	311 ± 257.8
MTUÖ Puanı	7 ± 2.3
BDÖ Puanı	13 ± 8.8
*Toplam 62 hastada tetkik edildi.	

4.1. Korelasyon Analizleri

Tablo 4.2 : Hastaya ve hastalığa ait özelliklerin MTUÖ' den alınan puanlar ile korelasyonu		
PARAMETRELER	r	p
Cinsiyet	0.119	0.173 [¥]
Yaş (yıl)	0.093	0.400
Sigara kullanımı (Var-Yok)	-0.084	0.437 [¥]
Beden kitle indeksi (kg/m^2)	0.158	0.149
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0.083	0.450
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	0.071	0.520
Serum PTH düzeyi (pg/mL)	-0.075	0.495
Serum Kalsiyum düzeyi (mg/dL)	0.378	<0.001
Serum Albumin düzeyi (g/L)	0.024	0.829
Serum Fosfor düzeyi (mg/dL)	-0.294	0.006
Serum Magnezyum düzeyi (mg/dL)	0.186	0.088
Serum 25 OH vitamin D (ng/mL)	0.095	0.386
Serum ALP düzeyi (u/L)	0.235	0.030
Serum Kreatinin düzeyi (mg/dL)	-0.087	0.430
Serum GFR değeri (mL/dk)	0.037	0.738
24 saatlik idrarda bakılan Kalsiyum düzeyi (mg)	0.323	0.003
Serum Hb düzeyi (g/L)	0.120	0.273
Serum TSH düzeyi ($\mu\text{U/mL}$)	-0.047	0.668
Serum B12 düzeyi (pg/mL) *	0.171	0.184
BDÖ Puanı	-0.620	<0.001
¥: phi r: Spearman Rho		

Hastaların cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, VKİ, TA değerleri gibi sosyodemografik özellikleri ve PTH, vitamin B12, albumin, Mg^{+2} , 25 OH vitamin D, kreatinin, GFR, Hb ve TSH değerleri gibi başlıca laboratuvar parametreleri ile MTUÖ' den aldıkları puanlar arasında istatistiksel anlamlı ilişki bir saptanmazken ($p>0.05$), serum Ca^{+2} , ALP ve 24 saatlik idrarda bakılan kalsiyum düzeyi pozitif yönde; serum fosforu ile negatif yönde ilişki olduğu saptandı (bakınız tablo 4.2.).

Tablo 4.3 : Hastaya ve hastalığa ait özelliklerin BDÖ' den alınan puanlar ile korelasyonu		
PARAMETRELER	r	p
Cinsiyet	0.025	0.816 [¥]
Yaş (yıl)	-0.061	0.579
Sigara kullanımı (Var-Yok)	0.018	0.868 [¥]
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	-0.196	0.072
Sistolik kan basıncı (mmHg)	-0.065	0.552
Diastolik kan basıncı (mmHg)	-0.073	0.509
Serum PTH düzeyi (pg/mL)	0.116	0.291
Serum Kalsiyum düzeyi (mg/dL)	-0.168	0.125
Serum Albumin düzeyi (g/L)	0.015	0.892
Serum Fosfor düzeyi (mg/dL)	0.122	0.264
Serum Magnezyum düzeyi (mg/dL)	-0.173	0.113
Serum 25 OH vitamin D (ng/mL)	-0.180	0.099
Serum ALP düzeyi (u/L)	-0.134	0.223
Serum Kreatinin düzeyi (mg/dL)	0.053	0.628
Serum GFR değeri (mL/dk)	-0.010	0.925
24 saatlik idrarda bakılan Kalsiyum düzeyi (mg)	-0.190	0.082
Serum Hb düzeyi (g/L)	-0.073	0.507
Serum TSH düzeyi (µU/mL)	0.16	0.816
Serum B12 düzeyi (pg/mL) *	-0.355	0.005
MTUÖ Puanı	-0.620	<0.001
¥: phi Cramer V p: Spearman Rho		

Hastaların cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, VKİ, TA değerleri gibi sosyodemografik özellikleri ve serum Ca⁺², albumin, fosfor, Mg⁺², PTH, 25-OH vitamin D, ALP, kreatinin, GFR, 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi, Hb ve TSH değerleri gibi başlıca laboratuvar parametreleri ile BDÖ' den aldıkları puanlar arasında istatistiksel anlamlı ilişki yokken (p>0,05), serum B12 vitamini ile BDÖ' den alınan puanlarla negatif yönde istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (Bakınız tablo 4.3.).

Hastaların etiyolojileri, hastalığa ait semptomları, komplikasyonları ve hastaneye başvuru sıklığı gibi hastalığa ilişkin özellikleri tablo 4.4' de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 4.4: Hastalığa ait özellikler	
Hipoparatiroidi süresi (yıl) Ortalama±ss Dağılım aralığı	11.5 ± 8.5 1-37
Etiyoloji Malign olmayan nedenlerle yapılan cerrahi (n,%) Tiroid cerrahisi Paratiroid cerrahisi Baş boyun cerrahisi Otoimmün nedenler Tiroid malign neoplazmı cerrahisi (n,%)	68, %80 % 68.2 % 4.7 % 1.2 % 5.9 17, %20
Semptomlar Şikayeti olan (n,%) Kas ağrısı Kramp Peroral uyuşma Yorgunluk ve halsizlik Baş ağrısı Şikayeti olmayan (n,%)	62, %72.9 %28.2 %28.2 %10.6 %3.5 %2.4 23, %27.1
Komplikasyonlar Komplikasyon olan (n,%) Fraktür Nefrolitiazis Nefrokalsinozis Bazal Ganglion kalsifikasyonu Katarakt Epileptik nöbet Kardiyovasküler hastalık Nefrolitiazis ve depresyon Nefrolitiazis ve katarakt Fraktür ve epileptik nöbet Fraktür ve katarakt Depresyon ve epileptik nöbet Komplikasyon olmayan (n,%)	33, %38.8 %1.2 %7.1 %1.2 %1.2 %11.8 %4.7 %3.5 %1.2 %1.2 %1.2 %3.5 %1.2 52, %61.2
Acil servise başvuru Yılda en az 1 defa acile başvuran Ortalama±ss Dağılım aralığı Acile başvurusu olmayan	%43.5 1.6±3.6 1-24 %56.5

Tablo 4.5: Hastalığa ait özelliklerin MTUÖ ve BDÖ’ den alınan puanlara göre korelasyonu				
PARAMETRELER	r¹	p¹	r²	p²
Hipoparatiroidi süresi (yıl) 1-10 yıl >10 yıl	0.078	0.473	0.070	0.516
Etiyoloji Malign olmayan nedenlerle yapılan cerrahi Tiroid malign neoplazmı cerrahisi	-0.038	0.729	0.118	0.277
Semptomlar Şikayeti olan Şikayeti olmayan	-0.202	0.063	0.115	0.287
Komplikasyonlar Komplikasyon olan Komplikasyon olmayan	-0.058	0.593	0.074	0.495
Acil servise başvuru Yılda en az 1 defa acile başvuran Acile başvurusu olmayan	-0.344	0.002	0.352	0.001
p: Phi r ¹ ve p ¹ :MTUÖ korelasyon r ² ve p ² : BDÖ korelasyon				

Hastalar ölçeklerden aldıkları puanlara göre MTUÖ puanı <6 olan grup ‘tedavi uyumu yok’; >6 puan olan grup ise ‘tedavi uyumu var’ olarak ve BDÖ puanı <11 olan grup ‘depresyon bulgu ve belirtileri yok’; >11 puan olan grup ise ‘depresif duygu durum var’ olmak üzere 2 ayrı gruba ayrıldı. Hastaların hipoparatiroidi süresi, etiyolojileri, semptom ve komplikasyon varlığı ile ölçeklerden alınan puanlarla istatistiksel anlamlı ilişki bir saptanmazken (p>0.05), acil servis başvurusu ve MTUÖ ile negatif yönde, BDÖ ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p<0.05).

4.2. Farklılık Analizleri

Çalışmaya katılan hastalar MTUÖ’ den alınan puanlara göre 3 gruba ayrılarak karşılaştırıldı (bakınız tablo 4.6).

Tablo 4.6: Hasta ve hastalığa ait özelliklerin MTUÖ' den alınan puanlara göre karşılaştırılması				
PARAMETRELER	MTUÖ Puanı Düşük (n=27)	MTUÖ PUANI Orta (n=27)	MTUÖ PUANI Yüksek (n=31)	p
Cinsiyet (K/E)*	26/1	25/2	27/4	0.442
Yaş (yıl)*				
Ortanca (min.-maks.)	48 (21-70)	47 (21-80)	53 (18-79)	0.576
Ortalama ± ss	49.7± 12.1	49.0 ± 12.8	51.8± 14.7	
HipoPT süresi (yıl)*				
Ortanca (min.-maks.)	10 (2-37)	11 (1-34)	8 (1-35)	0.783
Ortalama ± ss	11.6±7.9	12.5±9.8	10.6±8.1	
Sigara kullanmayan hasta*	24 (%88.9)	24 (%88.9)	28 (%90.3)	0.979
VKİ (kg/m2)*				
Ortanca (min.-maks.)	27.3 (18.50-39.10)	28.7 (19.50-50.80)	28.9 (22.40-41.00)	0.191
Ortalama ± ss	27.7±5.0	29.8±6.4	30.1±4.9	
Sistolik kan basıncı (mm Hg)*				
Ortanca (min.-maks.)	100 (90-140)	100(90-140)	110(90-140)	0.588
Ortalama ± ss	108.1±15.8	108.1±15.8	111.4±16.4	
Diastolik kan basıncı (mm Hg)*				
Ortanca (min.-maks.)	80 (70-90)	80 (60-95)	80 (60-95)	0.488
Ortalama ± ss	76.6±6.7	74.4±10.3	78.2±9.0	
Etiyoloji**				
Malign olmayan nedenlerle yapılan boyun cerrahisi	23(%85.2)	23(%85.2)	22(%71.0)	0.288
Semptom olan hasta **	23 (%85.2)	18 (%66.7)	21 (%67.7)	0.222
Komplikasyon olan hasta **	11 (%40.7)	12 (%44.4)	10 (%32.3)	0.618
Acile başvurusu olan hasta*	2±2.9 ^a	2.4±5.3 ^{ab}	0.6±1.8 ^b	0.014
MTUÖ skoru*				
Ortanca (min.-maks.)	3 (0-5) ^a	7 (6-7) ^b	8 (8-8) ^c	<0.001
Ortalama ± ss	3±1.8	6.6±0.49	8±0	
BDÖ skoru*				
Ortanca (min.-maks.)	21 (2.37) ^a	14 (0.20) ^b	7 (0-21) ^c	<0.001
Ortalama ± ss	20.2 ±9.1	12.5±5.6	7.1 ±5.8	

*: Kruskal-Wallis Testi
**: Ki Kare Testi
^{a,b,c}: Aynı harfle işaretlenen gruplar istatistiksel olarak benzer olup farklı harfe sahip gruplar arasında <0.05 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılık vardır.
p değeri <0.05 ise anlamlı kabul edildi.

Tablo 4.7: Hastaların laboratuvar parametrelerinin MTUÖ' den alınan puanlara karşılaştırılması

PARAMETRELER	MTUÖ Puanı Düşük (n=27)	MTUÖ PUANI Orta (n=27)	MTUÖ PUANI Yüksek (n=31)	p
Serum PTH düzeyi (pg/mL)*	5.8 (0.4-12.7)	7.4 (0.5-15.4)	5.2 (0-14.3)	0.480
Serum Kalsiyum düzeyi (mg/dL) *	7.8 (6.3-9.2) ^a	8.4(7.2-10.2) ^{ab}	8.9 (6.8-10.0) ^b	0.003
Serum Albumin düzeyi (g/L)*	41.4 (40.0-45.8)	42.7(38.9-45.0)	42 (40.1-45.3)	0.883
Serum Fosfor düzeyi (mg/dL)*	4.9 (3.5-6.2)	4.9 (2.9-6.1)	4.2 (3.2-6.6)	0.063
Serum Magnezyum düzeyi(mg/dL)*	1.7 (1.2-2.1)	1.8 (1.3-2.1)	1.7 (1.3-2.5)	0.192
Serum 25 OH vitamin D (ng/mL)*	22.2 (1.2-45.9)	24.4 (4.7-49.7)	23.8(2.0-53.7)	0.677
Serum ALP düzeyi (u/L)*	56 (42-124)	70 (36-194)	71 (38-151)	0.045
Serum Kreatinin düzeyi (mg/dL)*	0.85 (0.68-1.18)	0.86(0.68-1.10)	0.84(0.62-1.20)	0.648
Serum GFR değeri (mL/dk)*	80.1(51.8-109.7)	81.4 (57-107)	82 (53-113.9)	0.885
Kalsiyum düzeyi/24 sa idrar (mg)*	86 (5.20-418)	129 (3.60-388)	150 (6-456)	0.077
Serum Hb düzeyi (g/L) *	12.8 (10.8-14.6)	13.7(10.2-15.3)	13.6(11.1-16.7)	0.388
Serum TSH düzeyi (μU/mL)*	2 (1.07-7.93)	2.04(1.03-2.88)	1.8 (1.0-3.95)	0.795
Serum B12 düzeyi (pg/mL) *	277 (180-1060)	369 (180-2000)	332 (185-612)	0.101

*: Kruskal-Wallis Testi

**: Ki Kare Testi

^{a,b,c}: Aynı harfle işaretlenen gruplar istatistiksel olarak benzer olup farklı harfe sahip gruplar arasında <0.05 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılık vardır.

p değeri <0.05 ise anlamlı kabul edildi.

Vitamin B12 düzeyine 62 hastada bakıldı.

Hastaların cinsiyeti, yaşı, hipoparatiroidi süresi, sigara kullanımı, VKİ, TA değerleri, etiyolojileri, serum PTH, albumin, P, Mg⁺², 25(OH) vitamin D, kreatinin, GFR,

Hb, vitamin B12, TSH ve 24 saatlik idrarda bakılan kalsiyum düzeyinde semptom ve komplikasyon varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). MTUÖ' den alınan puanlara göre 3 gruba yarılan hastalarda serum Ca^{+2} ve ALP düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.045$). Serum Ca^{+2} düzeyinde tedavi uyumu düşük ve yüksek olan hasta gruplarında istatistiksel olarak farklılık saptanmış olup ($p=0.003$) tedavi uyumu orta düzeyde olan grupla istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.005$). Serum ALP düzeyinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.005$).

Hastaların tamamı kalsiyum, aktif D vitamini ve magnezyum gibi hipoparatiroidi için geleneksel tedaviler almaktaydı. Çalışmaya katılan hastaların 37'si (%43.5) hipokalsemi semptomları nedeniyle yılda bir ya da daha fazla kez acil servislere başvurduğu, bu hastaların 9' unda (%24.3) ise hipokalsemi tedavisinin devamı için hastaneye yatışının gerektiği öğrenildi. Hipokalsemi nedeniyle acil servise başvuran hastaların MTUÖ' den aldıkları puanlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.014$). Tedavi uyumu düşük ile yüksek olan gruplar arasındaki fark anlamlı iken ($p=0.010$) tedavi uyumu orta düzeyde olan grupla istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların BDÖ' den aldıkları puanlar ile MTUÖ' den aldıkları puanlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). MTUÖ' ne göre 3 gruba ayrılan hastaların BDÖ puanları karşılaştırıldığında ise en az bir grup diğerlerinden istatistiksel olarak farklıydı. Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında ise her grup diğerlerinden istatistiksel olarak farklıydı (p değerleri sırasıyla yüksek-orta:0.027; yüksek-düşük <0.001 ; orta-düşük 0.017).

Tablo 4.8: Hasta ve hastahğa ait özelliklerin BDÖ' den alınan puanlara göre karşılaştırılması				
PARAMETRELER	Normal (n=40)	Hafif Duygu Durum Değişikliği (n=16)	Orta Düzeyde Depresyon (n=29)	p
Cinsiyet (K/E)*	37/3	14/2	27/2	0.788
Yaş (yıl)*				
Ortanca (min.-maks.)	51.5 (18-79)	47.5 (34-80)	48 (21-77)	0.512
Ortalama ± ss	51.5±13.2	49.5±12.6	49.0±13.8	
HipoPT süresi (yıl)*				
Ortanca (min.-maks.)	8.5(1-35)	11(1-30)	10(1-37)	0.861
Ortalama ± ss	11.0±8.3	11.5±8.7	12.2±9.1	
Sigara kullanmayan hasta*	36 (%90)	13 (%81.3)	27 (%93.1)	0.463
VKİ (kg/m2)*				
Ortanca (min.-maks.)	29.4 (18.5-42.3)	28.0 (20.7-36.9)	27.8 (18.6-50.8)	0.106
Ortalama ± ss	30.4±5.2	28.2±4.0	28.1±6.3	
Sistolik kan basıncı (mm Hg)*				
Ortanca (min.-maks.)	108 (90-140)	105 (90-140)	100 (90-130)	0.684
Ortalama ± ss	109.6 ±14.9	112.5±21.1	107.2±14.2	
Diastolik kan basıncı (mm Hg)*				
Ortanca (min.-maks.)	80(60-90)	80 (60-95)	80(60-90)	0.627
Ortalama ± ss	77.5±8.6	75.3±11.6	75.8±7.6	
Etiyoloji**				
Malign olmayan nedenlerle yapılan boyun cerrahisi	30 (%75)	13 (%81.3)	25 (%86.2)	0.523
Semptom olan hasta **	27 (%67.5)	12 (%75)	23 (%79.3)	0.541
Komplikasyon olan hasta **	14 (%35)	6 (%37.5)	13 (%44.8)	0.705
Acile başvurusu olan hasta*	0.8± 2.4	1.1±2.5	3.0±4.9 ^a	<0.001
MTUÖ skoru*				
Ortanca (min.-maks.)	8 (0-8)	7 (6-8)	4 (0-8) ^a	<0.001
Ortalama ± ss	7 ±1.76	7 ±0.7	4±2.4	
BDÖ skoru*				
Ortanca (min.-maks.)	6 (0-10) ^a	14.5 (11-16) ^b	21 (17-37) ^c	<0.001
Ortalama ± ss	5.4±3.7	14.1 ±1.4	22.9 ±5.2	

*: Kruskal-Wallis Testi
**: Ki Kare Testi
^{a,b,c}: Aynı harfle işaretlenen gruplar istatistiksel olarak benzer olup farklı harfe sahip gruplar arasında <0.05 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılık vardır.
p değeri <0.05 ise anlamlı kabul edildi.

Tablo 4.9: Hastaların laboratuvar parametrelerinin BDÖ' den alınan puanlara göre karşılaştırılması				
PARAMETRELER	Normal (n=40)	Hafif Duygu Durum Değişikliği (n=16)	Orta Düzeyde Depresyon (n=29)	P değeri
Serum PTH düzeyi (pg/mL)*	5.1 (0-14.0)	7.4(1.9-15.4)	5.6(0.5-12.9)	0.186
Serum Kalsiyum düzeyi (mg/dL) *	8.3(6.8-10.0) ^{ab}	8.9(7.5-10.2) ^a	7.8(6.3-9.6) ^b	0.004
Serum Albumin düzeyi (g/L)*	41.9(40.0-45.3)	43(38.9-45)	41.6(40.2-45.8)	0.315
Serum Fosfor düzeyi (mg/dL)*	4.3(3.2-6.6)	4.8(2.9-6.3)	4.9(3.5-6.1)	0.224
Serum Magnezyum düzeyi(mg/dL)*	1.8(1.3-2.1)	1.7(1.6-2.5)	1.7(1.2-2.1)	0.296
Serum 25 OH vitamin D (ng/mL)*	25.4(2.0-53.7)	19.6(4.7-47.6)	22.2(1.2-49.7)	0.250
Serum ALP düzeyi (u/L)*	68(36-130)	75(50-194)	63(42-124)	0.122
Serum Kreatinin düzeyi (mg/dL)*	0.8(0.6-1.2)	0.8(0.7-1.1)	0.8(0.6-1.1)	0.686
Serum GFR değeri (mL/dk)*	81.5(51.8-113.9)	83(62-107)	81.4(57-109.7)	0.872
Kalsiyum düzeyi/24 sa idrar (mg)*	117(3.6-423)	159(7-456)	90(5.2-418)	0.237
Serum Hb düzeyi (g/L) *	13.4(10.2-16.7)	13.6(11.4-15.3)	13.3(11.1-15.6)	0.556
Serum TSH düzeyi (μU/mL)*	1.9(1.0-3.9)	2.1(1.1-2.7)	1.9(1.0-7.9)	0.687
Serum B12 düzeyi (pg/mL) *	379(185-2000) ^a	323(210-650) ^{ab}	260(180-724) ^b	0.008
*: Kruskal-Wallis Testi **: Ki Kare Testi a,b,c: Aynı harfle işaretlenen gruplar istatistiksel olarak benzer olup farklı harfe sahip gruplar arasında <0.05 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılık vardır. p değeri <0.05 ise anlamlı kabul edildi. Vitamin B12 düzeyine 62 hastada bakıldı.				

Çalışmaya katılan hastalar BDÖ' den alınan puanlara göre 3 gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Hastaların cinsiyeti, yaşı, hipoparatiroidi süresi, sigara kullanımı, VKİ, TA değerleri, etiyolojileri, serum PTH, albumin, P, Mg⁺², 25(OH) vitamin D, kreatinin, GFR,

ALP, Hb, TSH ve 24 saatlik idrarda bakılan kalsiyum düzeyinde semptom ve komplikasyon varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$) serum Ca^{+2} ve vitamin B12 düzeyi ile BDÖ puanları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p= 0.004$ ve $p=0.008$). BDÖ' ne göre 3 gruba ayrılan hastaların serum Ca^{+2} düzeyi karşılaştırıldığında hafif duyu durum değişikliği olan grupla orta düzeyde depresyonu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.003$). Serum B12 vitamin düzeyinde ise depresyon olmayan grupla orta düzeyde depresyonu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.005$).

Hipokalsemi nedeniyle acil servise başvuran hastaların BDÖ' den aldıkları puanlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.001$). Depresyon belirtisi olmayan ve hafif duyu durum değişikliği olan grup ile orta düzeyde depresyonu olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.018$).

Hastalar BDÖ' ne göre 3 gruba ayrıldı. BDÖ' ne göre 3 gruba ayrılan hastaların MTUÖ puanları karşılaştırıldığında ise en az bir grup diğerlerinden istatistiksel olarak farklıydı ($p<0.001$). Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında ise orta düzeyde depresyonu olan grubun tedavi uyumu, depresyon olmayan ve hafif duyu durum değişikliği olan gruplardan istatistiksel olarak farklıydı (p değerleri sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.002$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hipoparatiroidi tanılı hastaların tedavi uyumu ile depresif duygu durum arasındaki ilişkiyi inceledik. Tedavi uyumunu Morisky tedavi uyum ölçeği ile depresif duygu durumu ise Beck depresyon ölçeği kullanarak değerlendirdik. Ek olarak hastaların hem tedavi uyumuna hem de depresif duygu durumuna eşlik edebilecek sosyodemografik özelliklerini, semptomların varlığını ve başlıca laboratuvar bulgularını değerlendirdik.

Tedavi uyumu tedavi başarısının birincil belirleyicisidir. Tedavi uyumunun kötü olması başta hastalığın semptom ve komorbiditesini artıracak gibi sağlık sisteminin yükünü de artırabilir ve semptomların kontrol altına alınmasında daha yoğun ve daha maliyetli tedavilere ihtiyaç olabilir. Tedavi uyumu hasta hekim iletişimi, ilaç temini, tedavinin karmaşıklığı, çoklu ilaç kullanımı, ilaç yan etkileri ve sağlık sistemi gibi birçok faktörden etkilenebilir. İlaç uyumu, Dünya Sağlık Örgütü tarafından "kişinin davranışının bir sağlık hizmeti sağlayıcısının üzerinde anlaşmaya varılan tavsiyelerine ne ölçüde karşılık geldiği" olarak tanımlanmaktadır (91). Tedavi uyumsuzluğunun birkaç türü vardır. Birincisi hekim tarafından tavsiye edilip reçete edilen ilacın hiç başlanmaması, ikincisi ilaca başlandıktan sonra hekim görüşü alınmadan ilacın kesilmesi ve üçüncüsü ise reçete edilen ilacın tavsiye edildiği şekilde değil, doz atlanması veya fazla dozda ilaç alınmasıdır (92). İlaç uyumsuzluğunun tespit edilmesi ve gerektiğinde yeniden düzenleme yapılması bu nedenle çok önemlidir.

Avazeh ve diğerleri'nin yaptığı toplamda 6 ay süren kesitsel çalışmada, 575 psöriazis tanılı hastaya internet tabanlı bir anket uygulanmış, hastaların demografik verileri, MTUÖ ve sağlık okur-yazarlığı değerlendirilmiştir (93). Huang ve diğerleri ise

yine 6 ay süren kesitsel çalışmasında diyabetes mellitus tip 2 tanılı hastalarda sosyodemografik özellikleri, MTUÖ ve Eysenck kişilik anketini kullanmıştır (94). Hem Avazeh hem de Huang çalışmalarında hastaların yaşı arttıkça tedaviye uyumunun daha iyi olduğunu saptamıştır. Nwabuo ve diğerleri kötü kontrollü HT hastalarında tedavi uyumuyla ilişkili faktörleri yaş, cinsiyet, madde kullanımı, depresyon, HT bilgisi gibi faktörleri çoklu regresyon analizi ile değerlendirmiş ve toplamda 185 hastayı dahil ettiği çalışmasında tedavi uyumu ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamamıştır (95). Anaforoğlu ve diğerlerinin 20 farklı klinikte yaptığı çok merkezli prospektif bir çalışmada, hipoPT hastalarında demografik özellikler, hastaların aldığı tedaviler, hastalığın etiyojisi ve komplikasyonu yanında BDÖ, Beck anksiyete ölçeği ve yaşam kalitesi (Short Form-36) ölçeği değerlendirilmiştir (96). Bu çalışmada MTUÖ kullanılmamış, haftada 1 kez doz atlayan hastalar tedavi uyumu olmayan hasta olarak kabul edilmiş olup yaşı tedavi uyumu ile ilişkisi gösterilememiştir (96). Hastalarımızdan 28 kişide tedavi uyumu yokken (yaş ortalaması 42.27), 57 hastada (yaş ortalaması 43.36) tedavi uyumu vardı. Biz de Anaforoğlu ve diğerlerinin yaptığı çalışmada olduğu gibi yaş ile tedavi uyumu arasında ilişki saptayamadık.

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, hipoparatiroidili hastaların şikayet ve komplikasyonlar nedeniyle acil servise ve/veya hastaneye başvurularının yıllık ortalaması daha fazladır (97). Hadker ve diğerlerinin hipoPT tanılı hastalarda internet tabanlı yaptığı anket çalışmasında hastaların acil servise başvuru sayısı yılda ortalama 6 ± 15 dir (97). Bu çalışmada hastalar hafif-orta-ciddi semptomatik olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve ciddi hastalığı olanlarda acil servise başvuru sayısı yılda 13 ± 24 olarak bildirilmiştir (97). Astor ve diğerlerinin 2018 yılında yaptığı primer hipoparatiroidi tanılı hastalarda ‘acil durum kart gerekliliği’ çalışmasında hastaların %44’ ünün

(n=144) son 1 yılda hipokalsemi nedeniyle acil servislere başvurduğu, çalışmaya katılan 144 hastada ise en az bir defa hipokalsemi nedeniyle servis takibi gerektiği gösterilmiştir (98). Bu çalışmadaki hastaların %95' i acil durum kart gerektiğini söylemiştir. Yüzde 5' i ise durum bildirir bu kartın faydasının olmayacağını düşünmüştür. Anaforoğlu ve diğerlerinin yaptığı çalışmada haftada en az 1 defa ilacını almayan hastaların tedavi uyumu düşük olarak değerlendirilmiş ve tedavi uyumu %60.7 olarak, hastaların acil servise başvurusu ise yılda 2 ± 8.6 olarak bulunmuştur (96). Çalışmamızda MTUÖ' den 6 puan ve üzerinde puan alan yani tedavi uyumu orta-yüksek düzeyde olan hastaların oranı %68.5 olup hastaların son 1 yıl içerisinde hipokalsemiye bağlı acil servis başvurusu ortalama 1.6 ± 3.6 idi ve bu değer önceki çalışmalardaki raporlardan daha düşüktü. Tedavi uyumu arttıkça hastaların acil servise başvurusu azaldığı söylenebilir. Ayrıca bu orandaki düşüklüğe yaklaşık 2.5 yıldır pandemi sürecinde olmamız nedeniyle hastaların hastaneye başvurularında azalma olması da katkı sağlamış olabilir. Hastalara hipoPT' nin akut komplikasyonlarının ölümcül seyredebileceği ve nasıl korunacakları anlatıldığında tedavi uyumu ve başarısı artabilir. Khan ve diğerleri 2000-2018 yılları arasında PubMed, MEDLINE, COHRANE gibi veri tabanlarında MeSH terimlerini kullanarak hipoPT ile ilgili yazılan vaka sunumları dahil tüm çalışmaları incelemiş '2018 Paratiroid Zirvesinde' hipoPT tanı, tedavi, komplikasyon gibi durumlar için ortak ve standart bir yaklaşım oluşturmuştur (99). Bu çalışmada tedavi uyumunu azaltan nedenler arasında gastrointestinal yan etkiler ve çoklu ilaç kullanımı olduğu vurgulanmıştır (99). Hipoparatiroidi tedavisi ile ilgilenen tüm hekimlerin tedavi uyumunu bozan bu ve benzeri sebepleri ortaya çıkarmasının ve değiştirilebilir faktörlerin tekrar gözden geçirmesinin önemli olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamıza katılan hastaların %72.9' u kas ağrısı, kramp, perioral uyuşma gibi hipokalsemi ve/veya hipomagnezeminin neden olduğu belirtilerden şikayetçiydi. Otuz üç hastada ise katarakt, nefrolitiazis, kırık gibi komplikasyonlar vardı. Çalışmamızda semptom ve komplikasyon varlığı ile tedavi uyumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptayamadık. Literatürde bizim çalışmamızla benzer şekilde hipokalseminin, dolayısıyla tedavi uyumunun semptom olup olmamasıyla ilişkisi gösterilememiştir (96, 100). Hipoparatiroidiye bağlı perioral uyuşma, tetani gibi komplikasyonlar tedavi uyumunun düşük olmasıyla, nefrolitiazis, nefrokalsinozis, katarakt gibi komplikasyonlar tedavi dozunun fazla olmasıyla ilişkilidir (1). Bu nedenle çalışmamızda tedavi uyumu ile komplikasyon ve/veya semptom ilişkisini ortaya çıkaramamış olabiliriz. Çalışmamızda semptom varlığı ile tedavi uyumu arasında anlamlı olmayan ($p=0.063$) negatif yönde ($r=-0.202$) fark varken, komplikasyon varlığı ile tedavi uyumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamadık ($p=0.593$). Semptomların ve komplikasyonların kategorize edilip daha fazla sayıda hastanın katıldığı çok merkezli bir çalışmada bu ilişki daha net değerlendirilebilir.

İki ya da daha fazla hastalığın belirli bir zaman diliminde birlikte bulunması ek hastalık olarak tanımlanabilir (101). Psikiyatrik bozuklukların etiyopatogenezi günümüzde bile hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle depreyona eşlik eden ikinci bir hastalık varlığında, hastanın kliniğinin depresyona mı bağlı yoksa mevcut diğer hastalığından mı kaynaklandığı tam olarak açıklanamayabilir. Dayan ve diğerleri hipotiroidi ile depresyon ilişkisini ortaya koymak için PubMed veri tabanındaki konuyla ilgili çalışmaları incelemiş ve hipotiroidi-depresyon ilişkisi net olarak ortaya konulamamıştır. Ancak depresyon tanısı yeni konulan hastalara levotiroksinle birlikte (subklinik ve aşikar hipotiridili hastalar için) antidepresan tedavi başlandığında, bazı

hastaların tedaviye daha hızlı cevap verdiği görülmüştür (102). Palmer ve diğerleri de MEDLINE ve Embase veri tabanlarında kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı olan hastalarda depresyon sıklığı ile ilgili yaklaşık 60 yıllık bir süreçte yapılan tüm analizleri incelemiş ve KBY tanılı hastaların yaklaşık dörtte birinde depresyon olduğunu saptamışlardır (103). Kronik hastalıklara eşlik etmediği durumlarda depresyon hem morbiditeyi hem de mortaliteyi artırabilmektedir. Bu nedenle depresyon gibi önemli bir halk sağlığı sorununun organik hastalıklarla ilişkisi ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Depresyon kronik hipoPT' nin ana semptomlarından biri olabilir (104). Nöropsikiyatrik semptomları olan hipoparatiroidili bir hastada depresyon gibi primer duygudurum bozukluklarını ayırt etmek zor olabilir (104). Tiroid cerrahisi sonrası hipoparatiroidi gelişen hastalar ile ameliyat öyküsü olan ancak paratiroid fonksiyonu normal olan hastaların karşılaştırıldığı kesitsel bir çalışmada 'Semptom Kontrol Listesi-90', 'Giessen Şikayet Listesi', 'von Zerssen Belirti Listesi' kullanılmış, 25 hasta kontrol grubuyla (n=25) karşılaştırıldığında PTH düşüklüğü olan hastalarda daha yüksek depresyon ve anksiyete skorları olduğu gösterilmiştir (105). Arneiro ve diğerlerinin yaptığı çalışmada 'Semptom Kontrol Listesi-90', 'Global Şiddet İndeksi' gibi anketler kullanılarak pozitif semptomlar dikkate alınıp bir skor (T-skoru) elde edilerek cerrahi sonrası hipoPT olan (n=20) ve olmayan (n=37) hastalar değerlendirilmiş; hipoPT hastalarında psikolojik semptomların daha yaygın olduğu tespit edilmiştir, ancak bu semptomların hastaların laboratuvar değerleri ve hipoPT' nin diğer semptomlarıyla ilişkisi gösterilememiştir (106). Underbjerg ve diğerleri de malign olmayan nedenlerle cerrahi yapılan ve sonrasında hipoparatiroidi gelişen 688 hastanın verilerini genel popülasyondan alınan 2064 kontrol hastasının verileriyle karşılaştırmış ve hipoparatiroidi hastalarında daha yüksek oranda depresyon veya bipolar efektif bozukluk olduğunu

bildirmiştir (107). Bu çalışma cerrahi sonrasında hipoPT gelişen hastaların komorbiditelerinin incelendiği kapsamlı çalışmalardan biridir. Sadece nöropsikiyatrik semptomları değil, katarakt, enfeksiyon, üst ekstremitelerde kırık, gastrointestinal malignite gibi diğer durumların da hipoPT ile ilişkisini incelemiştir. Astor ve diğerlerinin Norveç’te yaşayan tüm hipoPT tanılı hastalarla yaptığı çalışmada, hastane anksiyete ve depresyon ölçeği puanlarının hipoPT hastalarında (n=511) normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (108). Çalışmamızda hastaların BDÖ’den aldıkları puanlar ile serum kalsiyum düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan ($p=0.125$) negatif (-0.168) korelasyon vardı. Bu hastalar BDÖ’den aldıkları puanlara göre 3 gruba ayrıldığında ise serum Ca^{+2} düzeyinin hafif duygu durum değişikliği olan grup ile orta düzeyde depresyonu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğunu saptadık. Hafif duygu durum değişikliği olan grupta Ca^{+2} ortalama 8.3 mg/dL iken orta düzeyde depresyon olan hastalarda ortalama 7.8 mg/dL olarak ölçüldü. Hastaların tedavi uyumu azaldıkça depresyon ölçek puanlarının arttığı görüldü, dolayısıyla hipoPT hastalarında depresyonun primer korumasında tedavi uyumu önemli hale gelmektedir. Bu durum Rosa ve diğerlerinin yaptığı çalışmayı desteklemektedir (104).

Ek olarak çalışmamızda serum vitamin B12 düzeyi ile depresyon ölçek puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki varken; acil servise başvuru sayısı ile BDÖ puanının istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişkisi olduğunu saptadık. B12 vitamin eksikliği ile ilgili epidemiyolojik veriler ülkeler arasında değişkenlik göstermektedir. Yaşlanmayla birlikte B12 vitamin eksikliği sıklığı artmaktadır (109). Vitamin B12 eksikliği makrositik anemiye neden olabileceği gibi bazen de nörolojik ve psikiyatrik semptomlarla ortaya çıkabilir. Bu nedenle depresyon, anksiyete, psikoz, demans ve deliryum gibi hastalıklarda etiolojide B12 vitamin eksikliğinin de bir rolü

olabilir. Borges ve diğerkleri depresyon ve anksiyete tanısı olan 2256 hastada, kendi farmakolojik tedavilerinin yanında, destekleyici olarak vitamin B12, D vitamini ve folik asit de ekleyerek yaptığı randomize kontrollü çalışmada, destek tedavisi alan gruplarda B ve D vitamininin; hastalığın şiddetine de bağılı olarak; tedaviye yanıtı olumlu yönde etkilediğini göstermiştir (110). Wu ve diğerkleri de diyetle alınan B12 vitaminin depresyon riskini azaltabileceğini savunmuştur (111). B12 vitamini emilimi, taşınması ve depolanması aşamalarında direkt kalsiyum ve/veya PTH etkisi gösterilememiştir. Ancak hücre içi enzim aktivasyonunda kalsiyumun rolü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle PTH ya da kalsiyum düşüklüğü B12 seviyesinde dolaylı olarak azalmaya neden olmuş olabilir. Ya da hipoPT' den bağımsız olarak B12 eksikliği saptanmış olabilir. İncelediğimiz kadarıyla literatürde PTH ve B12 vitamini ilişkisini değerlendiren bir çalışma bulamadık. Ancak B12 vitamini düşüklüğü ve depresyon skoru arasındaki bu pozitif yöndeki anlamlı ilişki nedeniyle hipoPT hastalarının rutin kontrolleri sırasında semptomdan bağımsız olarak B12 vitamin düzeyine bakılmasını öneriyoruz.

Depresyonun risk faktörleri genetik, tıbbi, çevresel ve sosyal nedenler olabilir. Hasin ve diğerkleri depresyonun yaygınlığını ulusal (ABD) düzeyde araştırmış, 36.309 kişiye ulaşmış ve genç yaşta olmak, kadın cinsiyet, hastalığın ciddiyeti gibi faktörleri depresyon için risk faktörü olarak tanımlamıştır (112). Cole ve Dendukuri yaşlı popülasyonda depresyonla ilişkili olabilecek risk faktörlerini incelediği çalışmasında; yaş, eğitim düzeyi, medeni durum, sosyoekonomik durum ile depresyon arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak anlamlı bulmazken; kadın cinsiyet, geçmiş yıllarda depresyon nedeniyle tedavi almış olmak ve uyku düzeni bozukluğu gibi nedenlerle istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur (113). Günümüzde sağlıklı yaşlanan bireylerde gençlere göre daha az depresyon görüldüğü söylenebilir ancak 1998 yılında yapılan bir çalışmada yaşlı

hastalar ‘kırılgan nüfus’ olarak tanımlanmış ve bu grupta depresyon açısından daha dikkatli olunması gerektiği önerilmiştir (114). Astor ve diğerlerinin 322’ si kadın hasta olan toplamda 522 hastanın dahil edildiği çalışmasında ‘Hastane Depresyon ve Anksiyete Skalası’ kullanılmış ve bu çalışmada cinsiyetin depresyonla ilişkisi gösterilememiştir (108). Biz de benzer şekilde yaşın ve cinsiyetin depresyon ile ilişkisini saptayamadık. Kadın hasta sayımızın erkek hastalara göre fazla olması ve hastalarımızın yaşlarının birbirine yakın olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamış olabiliriz.

Majör depresif bozukluk en az iki hafta süren ve bu süre zarfında hastanın depresif duygu durum veya anhedoni ile birlikte en az dört başka depresyon belirtisi yaşadığı klinik bir sendromdur (3). Altta yatan patofizyolojiden bağımsız olarak kronik hastalıklar depresyon için önemli bir risk faktörü olabilir. Literatürde birçok kronik hastalık (kanser, diyabetes mellitus tip 1 ve tip 2, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi) ile depresyon ilişkisi incelenmiş ve topluma göre daha yüksek oranda depresif belirtiler görüldüğü saptanmıştır (115, 116). Örneğin kronik böbrek yetmezliği ile takip edilen ve renal replaman tedavisi almayan hastalarda depresif belirtiler genel popülasyona göre 3-5 kat daha fazladır (103). Kronik hastalığın süresi uzadıkça, semptomlar kontrol altına alınmadıkça, hastaneye sık başvuru gerektiğinde kişinin yaşam kalitesi düşebileceğinden depresif belirtilerin görülme ihtimali de artabilir. Hepsen ve diğerleri hipoPT hastalarında hastaya ve hastalığa ait özelliklerin yaşam kalitesi ile olan ilişkisini incelemiş, hastalık süresi uzadıkça hastalığa adaptasyonun arttığını ve hastaların hipokalseminin hafif semptomlarını daha iyi tolere ettiğini savunmuştur (117). Ancak Astor ve diğerleri ise hipoPT hastalarını yaşam kalitesi ve depresif belirtiler yönünden değerlendirmiş ve bu hastalarda topluma göre daha yüksek oranda depresyon ve anksiyete olduğunu göstermiştir (108). Çalışmamızda hastalık süresi

ve semptom olup olmamasıyla BDÖ' den alınan puanlar ile ilişki yokken, acil servis başvuru sayısı arttıkça depresyon ölçek puanının arttığını saptadık. Depresyon belirtisi olmayan ya da hafif düzeyde olan grupla orta derecede depresif belirtisi olan grupta bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu nedenle kişinin acil servise başvurmasını gerektirecek şekilde şiddetli semptomatik olması depresyon açısından önemli bir risk faktörü olabilir. Ayrıca normokalsemik ve asemptomatik bireylerde de depresif duygu durumun görülebilmesinin nedeni PTH eksikliğine bağlı olabilir. Çünkü Büttner ve diğerleri tarafından yapılan araştırmada, hipoPT kliniğinin esas sorumlusunun kalsiyum dengesi değil PTH eksikliği olduğu bildirilmiştir (118). PTH reseptörleri kas, böbrek ve bağırsakta bulunduğu gibi santral sinir sisteminde de bulunmaktadır (119). PTH eksikliğinde sadece kalsiyum dengesi değil beyinde kaygıyı düzenleyen alanlar da etkilenebileceği için bu hastalarda depresif belirtiler görülebilir (118, 119). Bu nedenle geleneksel tedavilerle takip edilen hipoparatiroidi hastalarında normokalsemi sağlandığında depresif duygu durum saptanırsa PTH analoglarının kullanılması düşünülebilir. Çalışmamızda PTH analogu kullanan hastamız yoktu bu nedenle aralarındaki ilişkiyi inceleyemedik.

Çalışmamızın birkaç tane önemli limitasyonu vardır. Bunlardan en önemlileri tek merkezde ve nüfusu az (234.431) bir ilde çalışıldığından hastaların cinsiyeti, yaşı gibi sosyodemografik özellikleri ile etiyoloji, semptom ve komplikasyonlarının dağılımının homojen olmaması ve kontrol grubumuzun bulunmamasıdır. Çalışmaya dahil edebildiğimiz hasta sayısı 83 olup ulusal tez veri tabanındaki hipoPT ile ilgi tezlerdeki hasta sayısından fazla ancak ulusal ve uluslar arası bazı çalışmalardaki hasta sayısından düşüktür.

Diğer limitasyonumuz ise hipoPT hasta grubunda kullanılan özel bir depresyon tarama aracı olmadığından çalışmamızda BDÖ' nü kullanmak durumunda kaldık. Bu nedenle hipoPT' ye özgü durumların sorgulanmasında eksiklikler olmuş olabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hipoparatiroidi tedavisinin temel amacı hastaların kalsiyum seviyesinin normal veya normalin alt sınırındaki bir seviyede tutulması ve asemptomatik bir yaşam sürmesidir. Bu nedenle hekim, hastaların tedavisini düzenlerken, tedavi uyumunu dikkate almalı takip ve tedaviyi ona göre yönetmeli, hastalarda semptom olmasa bile kontrol muayenesi gerekliliği ve hipokalsemi farkındalığını artırmaya çalışmalıdır.

Hipoparatiroidi semptomatik ve asemptomatik olarak ortaya çıkabileceğinden depresif bozukluklarda olası nöroendokrinolojik bir neden olarak paratiroid hastalıkları akılda tutulmalıdır. Ayrıca hipoPT hastalarında PTH düşüklüğü ve buna bağlı gelişen semptomların tedavisinin yanında hastaların duygu durumları da değerlendirilmelidir. Mümkün olan erken sürede depresif duygu durum tespit edilip gerekli yönlendirmeler (psikiyatri konsültasyonu gibi) yapılmalıdır.

Depresyon ve B12 vitamini arasındaki yakın ilişki hipoparatiroidi hastalarında da hatırlanmalı ve rutin kontrolleri sırasında B12 vitamin düzeyine de bakılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hakami Y, Khan A. Hypoparathyroidism. *Frontiers of Hormone Research*. 2019;51:109-26.
2. Jeffrey M Lyness M. Unipolar depression in adults: Assessment and diagnosis 2022 [updated Oct 04, 2021.]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessmentanddiagnosis?search=depression&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
3. Association. AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5),2013.
4. Grevellec A, Tucker AS, editors. The pharyngeal pouches and clefts: Development, evolution, structure and derivatives. *Seminars in cell & developmental biology*; 2010: Elsevier.
5. Mallik S, Aggarwal P, Singh YI, Singh MM, Singh NS. A study on development and morphogenesis of parathyroid gland in the developing human embryo. *Journal of Medical Society*. 2017;31(3):195.
6. Guilmette J, Sadow PM. Parathyroid pathology. *Surgical Pathology Clinics*. 2019;12(4):1007-19.
7. DAĞ A. Paratiroid bezi embriyoloji, histoloji ve anatomisi. *Türkiye Klinikleri*. 2021;Özel Konular:6-11.
8. Victor P. Eroschenko, PhD. Di Fiore's Atlas of Histology with Functional Correlations 12 th edition. Moscow. Lippincott Williams & Wilkins 2013 p: 463.
9. Michael Mannstadt M. Parathyroid hormone secretion and action [updated Mar 22, 2021.]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/parathyroid-hormone-secretion-and-action?search=Parathyroid%20hormone%20secretion%20and%20action&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
10. Lorraine A . Fitzpatrick (konu yazarı). Biosynthesis of parathyroid hormone. In C. W. Bardin J . Clark D. K. Granner P. A. Kelly I. A. Recent progress in hormone research. San Diego, Academic Press, Inc 1976; 1993 p: 463-467.
11. Lederer E. Regulation of serum phosphate. *The Journal of Physiology*. 2014;592(18):3985-95.
12. John T. Potts, Jr., Harald Jüppner. Disorders of the Parathyroid Gland and Calcium Homeostasis. Loscalzo J. Kasper D.L. Longo Dan L. In *Harrison Principles of Internal Medicine*. 22 th Mc Graw Hill 2022 p: 11604-11624
13. Goyal A, Anastasopoulou C, Ngu M, Singh S. Hypocalcemia. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
14. Cole DE, Peltekova VD, Rubin LA, Hawker GA, Vieth R, Liew CC, et al. A986S polymorphism of the calcium-sensing receptor and circulating calcium concentrations. *Lancet* (London, England). 1999;353(9147):112-5.

15. Bronner F, Pansu D, Stein WD. An analysis of intestinal calcium transport across the rat intestine. *The American Journal of Physiology*. 1986;250(5 Pt 1):G561-9.
16. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiological Reviews*. 2005;85(1):373-422.
17. Kumar R. Vitamin D and calcium transport. *Kidney International*. 1991;40(6):1177-89.
18. Chanpaisaeng K, Teerapornpuntakit J, Wongdee K, Charoenphandhu N. Emerging roles of calcium-sensing receptor in the local regulation of intestinal transport of ions and calcium. *American Journal of Physiology Cell Physiology*. 2021;320(3):C270-c8.
19. Talmage RV, Mobley HT. Calcium homeostasis: reassessment of the actions of parathyroid hormone. *General and Comparative Endocrinology*. 2008;156(1):1-8.
20. Yu AS. Claudins and the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015;26(1):11-9.
21. Lambers TT, Bindels RJ, Hoenderop JG. Coordinated control of renal Ca²⁺ handling. *Kidney International*. 2006;69(4):650-4.
22. Silver J, Naveh-Many T. FGF23 and the parathyroid. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2012;728:92-9.
23. Kumar R, Tebben PJ, Thompson JR. Vitamin D and the kidney. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2012;523(1):77-86.
24. Lieben L, Carmeliet G. Vitamin D signaling in osteocytes: effects on bone and mineral homeostasis. *Bone*. 2013;54(2):237-43.
25. Taniguchi ED. Hyperparathyroidism. *American Family Physician*. 2004;69(2):333-9.
26. Bilezikian JP, Potts JT, Jr., Fuleihan GH, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(12):5353-61.
27. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105(6):1722-36.
28. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101(6):2284-99.
29. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, Hannan FM, Clarke BL, Rejnmark L, et al. Hypoparathyroidism. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17080.
30. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(18):1738-47.
31. Kazaure HS, Sosa JA. Surgical Hypoparathyroidism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2018;47(4):783-96.

32. Halperin I, Nubiola A, Vendrell J, Vilardell E. Late-onset hypocalcemia appearing years after thyroid surgery. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1989;12(6):419-20.
33. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359(4):391-403.
34. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of The American Society for Bone and Mineral Research*. 2013;28(11):2277-85.
35. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of The American Society for Bone and Mineral Research*. 2015;30(9):1738-44.
36. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Pseudohypoparathyroidism - epidemiology, mortality and risk of complications. *Clinical Endocrinology*. 2016;84(6):904-11.
37. 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. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of The American Society for Bone and Mineral Research*. 2011;26(10):2317-37.
38. Kazmi AS, Wall BM. Reversible congestive heart failure related to profound hypocalcemia secondary to hypoparathyroidism. *The American Journal of The Medical Sciences*. 2007;333(4):226-9.
39. Gregoric A, Bracic K, Marcun-Varda N. Familial hypomagnesemia--hypercalciuria and pseudotumor cerebri. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2001;113 Suppl 3:59-61.
40. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101(6):2300-12.
41. Hannan FM, Thakker RV. Investigating hypocalcaemia. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;346:f2213.
42. Siraj N, Hakami Y, Khan A. Medical Hypoparathyroidism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2018;47(4):797-808.
43. Van Laecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Acta Clinica Belgica*. 2019;74(1):41-7.
44. Arnold A, Horst SA, Gardella TJ, Baba H, Levine MA, Kronenberg HM. Mutation of the signal peptide-encoding region of the preproparathyroid hormone gene in familial isolated hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Investigation*. 1990;86(4):1084-7.
45. Betterle C, Garelli S, Presotto F. Diagnosis and classification of autoimmune parathyroid disease. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(4-5):417-22.

46. Rude RK, Adams JS, Ryzen E, Endres DB, Niimi H, Horst RL, et al. Low serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1985;61(5):933-40.
47. Lienhardt A, Bai M, Lagarde JP, Rigaud M, Zhang Z, Jiang Y, et al. Activating mutations of the calcium-sensing receptor: management of hypocalcemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(11):5313-23.
48. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Babinsky VN, Head RA, Cranston T, et al. Mutations affecting G-protein subunit $\alpha 11$ in hypercalcemia and hypocalcemia. *The New England Journal of Medicine*. 2013;368(26):2476-86.
49. Linglart A, Levine MA, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2018;47(4):865-88.
50. Thomas Carpenter M. Etiology of hypocalcemia in infants and children 2021 [updated Dec 14, 2021.]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-hypocalcemia-in-infants-and-children?search=pseudohypoparathyroidism&source=search_result&selectedTitle=1~42&usage_type=default&display_rank=1#H1308550.
51. Bastepe M, Jüppner H. GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Hormone Research*. 2005;63(2):65-74.
52. Farfel Z, Brickman AS, Kaslow HR, Brothers VM, Bourne HR. Defect of receptor-cyclase coupling protein in pseudohypoparathyroidism. *The New England Journal of Medicine*. 1980;303(5):237-42.
53. Nakamoto JM, Sandstrom AT, Brickman AS, Christenson RA, Van Dop C. Pseudohypoparathyroidism type Ia from maternal but not paternal transmission of a Gsalpha gene mutation. *American Journal of Medical Genetics*. 1998;77(4):261-7.
54. Bujan MM, Cervini AB, Fano V, Pierini AM. [Albright's hereditary osteodystrophy: report of three cases]. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2010;108(2):e24-7.
55. Levine MA, Downs RW, Jr., Moses AM, Breslau NA, Marx SJ, Lasker RD, et al. Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. Association with deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein. *The American Journal of Medicine*. 1983;74(4):545-56.
56. Mantovani G, Maghnie M, Weber G, De Menis E, Brunelli V, Cappa M, et al. Growth hormone-releasing hormone resistance in pseudohypoparathyroidism type Ia: new evidence for imprinting of the Gs alpha gene. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(9):4070-4.
57. Germain-Lee EL, Groman J, Crane JL, Jan de Beur SM, Levine MA. Growth hormone deficiency in pseudohypoparathyroidism type 1a: another manifestation of multihormone resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(9):4059-69.
58. Shore EM, Ahn J, Jan de Beur S, Li M, Xu M, Gardner RJ, et al. Paternally inherited inactivating mutations of the GNAS1 gene in progressive osseous heteroplasia. *The New England Journal of Medicine*. 2002;346(2):99-106.

59. Bastepe M, Fröhlich LF, Linglart A, Abu-Zahra HS, Tojo K, Ward LM, et al. Deletion of the NESP55 differentially methylated region causes loss of maternal GNAS imprints and pseudohypoparathyroidism type Ib. *Nature Genetics*. 2005;37(1):25-7.
60. Hendy GN, Cole DEC, Bastepe M. Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2022, MDText.com, Inc.; 2000.
61. Linglart A, Menguy C, Couvineau A, Auzan C, Gunes Y, Cancel M, et al. Recurrent PRKAR1A mutation in acrodysostosis with hormone resistance. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364(23):2218-26.
62. Rodriguez HJ, Villarreal H, Jr., Klahr S, Slatopolsky E. Pseudohypoparathyroidism type II: restoration of normal renal responsiveness to parathyroid hormone by calcium administration. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1974;39(4):693-701.
63. Babey M, Brandi ML, Shoback D. Conventional Treatment of Hypoparathyroidism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2018;47(4):889-900.
64. Heaney RP, Smith KT, Recker RR, Hinders SM. Meal effects on calcium absorption. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1989;49(2):372-6.
65. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, Zhang C, Ives R, Tulley A, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective four-year investigation of efficacy and safety. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(1):137-44.
66. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(1):53-8.
67. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101(6):2273-83.
68. Albright F, Ellsworth R. Studies on The Physiology of The Parathyroid Glands: I. Calcium and Phosphorus Studies on a Case of Idiopathic Hypoparathyroidism. *The Journal of clinical Investigation*. 1929;7(2):183-201.
69. Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB, Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *Jama*. 1996;276(8):631-6.
70. Winer KK, Sinaii N, Reynolds J, Peterson D, Dowdy K, Cutler GB, Jr. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(6):2680-8.
71. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism: A double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *The lancet Diabetes & Endocrinology*. 2013;1(4):275-83.

72. Clarke BL, Vokes TJ, Bilezikian JP, Shoback DM, Lagast H, Mannstadt M. Effects of parathyroid hormone rhPTH(1-84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study. *Endocrine*. 2017;55(1):273-82.
73. Jolette J, Wilker CE, Smith SY, Doyle N, Hardisty JF, Metcalfe AJ, et al. Defining a noncarcinogenic dose of recombinant human parathyroid hormone 1-84 in a 2-year study in Fischer 344 rats. *Toxicologic Pathology*. 2006;34(7):929-40.
74. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicologic Pathology*. 2002;30(3):312-21.
75. Tay YD, Tabacco G, Cusano NE, Williams J, Omeragic B, Majeed R, et al. Therapy of Hypoparathyroidism With rhPTH(1-84): A Prospective, 8-Year Investigation of Efficacy and Safety. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;104(11):5601-10.
76. Topaloğlu Ö, Şahin B, Şahin İ. Gebelikte ve Laktasyonda Mineral Metabolizması ve Hipoparatiroidizm. *Kocaeli Tıp Dergisi*. 2021;10(Suppl. 2):194-204.
77. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2011;40(4):795-826.
78. Khan AA, Clarke B, Rejnmark L, Brandi ML. Management of Endocrine Disease: Hypoparathyroidism in pregnancy: review and evidence-based recommendations for management. *European Journal of Endocrinology*. 2019;180(2):R37-r44.
79. Cardot-Bauters C. Hypoparathyroidism and pregnancy. *Annales d'endocrinologie*. 2016;77(2):172-5.
80. Salle BL, Berthezene F, Glorieux FH, Delvin EE, Berland M, David L, et al. Hypoparathyroidism during pregnancy: treatment with calcitriol. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1981;52(4):810-3.
81. Park LT, Zarate CA, Jr. Depression in the Primary Care Setting. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(6):559-68.
82. Ranga Krishnan M. Unipolar depression in adults: Epidemiology 2022 [updated Jan 06, 2021.]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-epidemiology?search=Unipolar%20depression%20in%20adults:%20Epidemiology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
83. Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S, Gruber M, Sampson N, Aguilar-Gaxiola S, et al. Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*. 2017;210(2):119-24.
84. Weinberger AH, Gbedemah M, Martinez AM, Nash D, Galea S, Goodwin RD. Trends in depression prevalence in the USA from 2005 to 2015: widening disparities in vulnerable groups. *Psychological Medicine*. 2018;48(8):1308-15.
85. Ünal S, Küey L, Güleç C, Bekaroğlu M, Evlice YE, Kırılı S. Depresif bozukluklarda risk etkenleri. *Klinik Psikiyatri*. 2002;5(1):8-15.

86. Jackson JL, O'Malley PG, Kroenke K. Clinical predictors of mental disorders among medical outpatients. Validation of the "S4" model. *Psychosomatics*. 1998;39(5):431-6.
87. John Williams MN, PhD. Screening for depression in adults 2022 [updated Feb 23, 2022.]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-depression-in-adults?search=depression%20Beck&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#references.
88. Henkel V, Mergl R, Kohnen R, Maier W, Möller HJ, Hegerl U. Identifying depression in primary care: a comparison of different methods in a prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003;326(7382):200-1.
89. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*. 1961;4:561-71.
90. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin gecerliligi uzerine bit calisma (A study on the validity of Beck Depression Inventory.). *Psikoloji Dergisi*. 1988;6:118-22.
91. Dobbels F, Van Damme-Lombaert R, Vanhaecke J, De Geest S. Growing pains: non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatric Transplantation*. 2005;9(3):381-90.
92. Jimmy B, Jose J. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Medical Journal*. 2011;26(3):155-9.
93. Avazeh Y, Rezaei S, Bastani P, Mehralian G. Health literacy and medication adherence in psoriasis patients: a survey in Iran. *BMC Primary Care*. 2022;23(1):113.
94. Huang J, Ding S, Xiong S, Liu Z. Medication Adherence and Associated Factors in Patients With Type 2 Diabetes: A Structural Equation Model. *Frontiers in Public Health*. 2021;9:730845.
95. Nwabuo CC, Dy SM, Weeks K, Young JH. Factors associated with appointment non-adherence among African-Americans with severe, poorly controlled hypertension. *Plos One*. 2014;9(8):e103090.
96. Anaforoglu I, Sancak S, Akbas EM, Oruk GG, Canat M, Tezcan KA, et al. Effects of Treatment Adherence on Quality of Life in Hypoparathyroid Patients. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes : Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2021;129(12):918-25.
97. Hadker N, Egan J, Sanders J, Lagast H, Clarke BL. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the PARADOX study. *Endocrine Practice : Official Journal of The American College of Endocrinology and The American Association of Clinical Endocrinologists*. 2014;20(7):671-9.
98. Astor MC, Zhu W, Björnsdóttir S, Bollerslev J, Kämpe O, Husebye ES. Is there a need for an emergency card in hypoparathyroidism? *Journal of Internal Medicine*. 2019;285(4):429-35.
99. Khan AA, Koch CA, Van Uum S, Baillargeon JP, Bollerslev J, Brandi ML, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: A Canadian and International Consensus. *European Journal of Endocrinology*. 2019;180(3):P1-p22.

100. Arneiro AJ, Duarte BCC, Kulchetscki RM, Cury VBS, Lopes MP, Kliemann BS, et al. Self-report of psychological symptoms in hypoparathyroidism patients on conventional therapy. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(3):319-24.
101. Annagür BB, Savaş HA. Depresyonda ekhastalık, ekhastalık olarak depresyon: Türkiye’de yapılmış çalışmaların gözden geçirilmesi. *Journal of Mood Disorders.* 2011;1(2):87-94.
102. Dayan CM, Panicker V. Hypothyroidism and depression. *European Thyroid Journal.* 2013;2(3):168-79.
103. Palmer S, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, Nicolucci A, et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney International.* 2013;84(1):179-91.
104. Rosa RG, Barros AJ, de Lima AR, Lorenzi W, Da Rosa RR, Zambonato KD, et al. Mood disorder as a manifestation of primary hypoparathyroidism: a case report. *Journal of Medical Case Reports.* 2014;8:326.
105. 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):215-22.
106. Arneiro AJ, Duarte BC, Kulchetscki RM, Cury V, Lopes MP, Kliemann BS, et al. Self-report of psychological symptoms in hypoparathyroidism patients on conventional therapy. *Archives of Endocrinology and Metabolism.* 2018;62:319-24.
107. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism—risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2014;29(11):2504-10.
108. Astor MC, Løvås K, Debowska A, Eriksen EF, Evang JA, Fossum C, et al. Epidemiology and health-related quality of life in hypoparathyroidism in Norway. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016;101(8):3045-53.
109. Robert T Means J, MD, MACPKathleen M Fairfield, MD, DrPH. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency 2022 [updated Jun 27, 2022.]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-vitamin-b12-and-folatedeficiency?search=b12%20deficiency&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2721228465.
110. Borges-Vieira JG, Cardoso CKS. Efficacy of B-vitamins and vitamin D therapy in improving depressive and anxiety disorders: A systematic review of randomized controlled trials. *Nutritional Neuroscience.* 2022:1-21.
111. Wu Y, Li S, Wang W, Zhang D. Associations of dietary B vitamins intakes with depression in adults. *International journal for vitamin and nutrition research Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung Journal International de Vitaminologie et de Nutrition.* 2021.
112. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(4):336-46.

113. Cole MG. Recurrence of geriatric depression. *The American Journal of Psychiatry*. 2000;157(7):1183-4.
114. Lyness JM, Caine ED, King DA, Cox C, Yoediono Z. Psychiatric disorders in older primary care patients. *Journal of General Internal Medicine*. 1999;14(4):249-54.
115. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *The Lancet Oncology*. 2011;12(2):160-74.
116. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2001;24(6):1069-78.
117. Hepsen S, Akhanli P. The effects of patient and disease-related factors on the quality of life in patients with hypoparathyroidism. 2020;15(1):75.
118. Büttner M, Musholt TJ, Singer S. Quality of life in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment: a systematic review. *Endocrine*. 2017;58(1):14-20.
119. Matsumoto M, Kondo S, Usdin TB, Ueda H. Parathyroid hormone 2 receptor is a functional marker of nociceptive myelinated fibers responsible for neuropathic pain. *Journal of Neurochemistry*. 2010;112(2):521-30.

EKLER

EK 1: Erişkin Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

EK 2: Morisky Tedavi Uyum Ölçeği

EK 3: Beck Depresyon Ölçeği



ERİŞKİN HASTALAR İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Hipoparatiroidi tanılı hastalarda tedavi uyumu ile depresif duygu durum arasındaki ilişki

Sorumlu Araştırmacının Adı: Doç. Dr. Levent DEMİRTAŞ

Diğer Araştırmacıların Adı: Dr. Hülya ODLUYURT

Destekleyici (varsa):

“Hipoparatiroidi tanılı hastalarda tedavi uyumu ile depresif duygu durum arasındaki ilişki” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde hipoparatiroidi hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, İç Hastalıkları Anabilim Dalında, Doç. Dr. Levent DEMİRTAŞ’ ın sorumluluğu altındadır.

1. Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

- Hastalığınız ile ilgili tedavi farkındalığınızı artırmak ve duygu durum değişikliğiniz varsa erken tanı koyabilmek.
- Toplamda 60 (altmış) kişinin katılacağı ön görülmektedir.

2. Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

3. Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

- Çalışma, hastalığınız ile ilgili rutin kontrole geldiğinizde yapılması gereken tetkikler, fizik muayeneniz ve 8 (sekiz) sorudan oluşan tedaviye uyum ölçeği ile 21 (yirmi bir) sorudan oluşan depresyon ölçeğindeki sorular sorularak poliklinik ortamında yapılacaktır.
- Araştırmanın süresi rutin kontrol için hastaneye gelişinizden sonuçlarınız çıkana kadar olan süre yani azami 3 (üç) gündür.
- Hastalığınız nedeni ile yapılan rutin tetkikler yani sizden alınan 8(sekiz) mL kanda serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, parathormon, D vitamini, kan üre nitrojen düzeyi, kreatinin, sodyum, potasyum, albümin, total protein, tam kan sayımı, TSH, T4, B12 ve 24 saatlik idrarınızda kalsiyum ve kreatinin düzeyi bakılacaktır. Ayrıca fizik muayeneniz sırasında tansiyon arteriyel düzeyinize, bel ve kalça çevresi ölçümünüze, boy ve ağırlık bilgilerinize bakılıp gerekli notlar alınacaktır.

4. Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

- I. Çalışma sırasında kan numune örneği alınırken uygulanan girişim dışında bir rahatsızlık veya risk yoktur.

II. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

5. Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Hipoparatiroidi hastalarının tedaviye uyum farkındalığını artırmak ve rutin kontrol sırasında duygu durumunuzun sorgulanarak tedavinizin bedenlen ve ruhen daha iyi bir düzeye çıkarılması hedeflenmiştir.

6. Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

7. Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

8. Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Hülya ODLUYURT
GÖREVİ : Araştırma Görevlisi, Doktor
TELEFON : 0446 212 22 22

EBYU İç Hastalıkları Anabilim dalında, Dr. Hülya ODLUYURT tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Hülya ODLUYURT, 0446 212 22 22, Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı' dan arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı: Hülya Odluyurt, Araştırma Görevlisi

Adres: Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı

Tel: 0446 212 22 22

İmza:

Tarih:

EK-2

MORİSKY TEDAVİ UYUM ÖLÇEĞİ

HASTA İSİM SOY İSİM

TARİH

1.Bazen ilacınızı almayı unutur musunuz?

EVET

HAYIR

2.İnsanlar bazen unutmanın dışında çeşitli nedenlerle ilacını almayı atlarlar. Son 2 haftayı düşündüğünüzde ilacınızı almadığınız gün ya da günler oldu mu?

EVET

HAYIR

3. İlacınızı aldığınızda kötü hissetmeniz nedeniyle, doktora söylemeksizin ilacınızı almayı kesintiye uğrattığınız veya durdurduğunuz oldu mu?

EVET

HAYIR

4.Seyahat ettiğiniz veya evden ayrıldığınız zaman ilacınızı yanınıza almayı bazen unutur musunuz?

EVET

HAYIR

5. Dün ilaçlarınızın hepsini aldınız mı?

EVET

HAYIR

6. Belirtileriniz kontrol altında gibi hissettiğiniz zaman bazen ilacınızı almayı durdurur musunuz?

EVET

HAYIR

7.Her gün ilaç almak bazı kişiler için gerçekten zahmetlidir. Tedavi planına bağlı kalmak konusunda sıkıntı hisseder misiniz?

EVET

HAYIR

8.Tüm ilaçlarınızı almayı hatırlamakta ne kadar sık zorluk yaşarsınız?

A.HİÇ BİR ZAMAN/NADİREN

B.ARADA BİR

C.BAZEN

D.GENELLİKLE

E.HER ZAMAN

BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

İSİM-SOYİSİM

TARİH

Aşağıda, kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o ruh durumunun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir hafta içindeki (şu an dahil) kendi ruh durumunuzu gözönünde bulundurarak, size en uygun olan ifadeyi bulunuz. Daha sonra, o maddenin yanındaki kutucuğu işaretleyiniz.

1. ☐ Kendimi üzgün hissetmiyorum.
☐ Kendimi üzgün hissediyorum.
☐ Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.
☐ Öylesine üzgün ve mutsuzum ki, dayanamıyorum.
2. ☐ Gelecekte umutsuz değilim.
☐ Geleceğe biraz umutsuz bakıyorum.
☐ Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
☐ Benim için bir gelecek yok ve bu durum düzelmeyecek.
3. ☐ Kendimi başarısız görmüyorum.
☐ Çevremdeki birçok kişiden daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.
☐ Geriye dönüp baktığımda, çok fazla başarısızlığımın olduğunu görüyorum.
☐ Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
4. ☐ Herşeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.
☐ Herşeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.
☐ Artık hiçbirşeyden gerçek bir zevk alamıyorum.
☐ Bana zevk veren hiçbirşey yok. Herşey çok sıkıcı.
5. ☐ Kendimi suçlu hissetmiyorum.
☐ Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.
☐ Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.
☐ Kendimi her an için suçlu hissediyorum.

6. ☐ Cezalandırıldığımı düşünmüyorum.
☐ Bazı şeyler için cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
☐ Cezalandırılmayı bekliyorum.
☐ Cezalandırıldığımı hissediyorum.
7. ☐ Kendimden hoşnutum.
☐ Kendimden pek hoşnut değilim.
☐ Kendimden hiç hoşlanmıyorum.
☐ Kendimden nefret ediyorum.
8. ☐ Kendimi diğer insanlardan daha kötü görmüyorum.
☐ Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.
☐ Kendimi hatalarım için çoğu zaman suçluyorum.
☐ Her kötü olayda kendimi suçluyorum.
9. ☐ Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
☐ Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum, fakat bunu yapmam.
☐ Kendimi öldürebilmeyi isterdim.
☐ Bir fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
10. ☐ Her zamankinden daha fazla ağladığımı sanmıyorum.
☐ Eskisine göre şu sıralarda daha fazla ağlıyorum.
☐ Şu sıralarda her an ağlıyorum.
☐ Eskiden ağlayabilirdim, ama şu sıralarda istesem de ağlayamıyorum.
11. ☐ Her zamankinden daha sinirli değilim.
☐ Her zamankinden daha kolayca sinirleniyorum ve kızıyorum.
☐ Çoğu zaman sinirliyim.
☐ Eskiden sinirlendiğim şeylere bile artık sinirlenemiyorum.

12. ☐ Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
☐ Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.
☐ Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
☐ Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
13. ☐ Kararlarımı eskisi kadar kolay ve rahat verebiliyorum.
☐ Şu sıralarda kararlarımı vermeyi erteliyorum.
☐ Kararlarımı vermekte oldukça güçlük çekiyorum.
☐ Artık hiç karar veremiyorum.
14. ☐ Dış görünüşümün eskisinden daha kötü olduğunu sanmıyorum.
☐ Yaşlandığımı ve çekiciliğimi kaybettiğimi düşünüyorum ve üzülüyorum.
☐ Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan olumsuz değişiklikler olduğunu hissediyorum.
☐ Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
15. ☐ Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
☐ Bir işe başlayabilmek için eskisine göre kendimi daha fazla zorlamam gerekiyor.
☐ Hangi iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.
☐ Hiç bir iş yapamıyorum.
16. ☐ Eskisi kadar rahat uyuyabiliyorum.
☐ Şu sıralarda eskisi kadar rahat uyuyamıyorum.
☐ Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta zorluk çekiyorum.
☐ Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
17. ☐ Eskisine kıyasla daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.
☐ Eskisinden daha çabuk yoruluyorum.
☐ Şu sıralarda neredeyse herşey beni yoruyor.
☐ Öyle yorgunum ki, hiç birşey yapamıyorum.
18. ☐ İştahım eskisinden pek farklı değil.
☐ İştahım eskisi kadar iyi değil.

- ☐ Şu sıralarda iştahım epey kötü.
- ☐ Artık hiç iştahım yok.
19. ☐ Son zamanlarda pek fazla kilo kaybettiğimi sanmıyorum.
- ☐ Son zamanlarda istemediğim halde    kilodan fazla kaybettim.
- ☐ Son zamanlarda istemediğim halde beŐ kilodan fazla kaybettim.
- ☐ Son zamanlarda istemediğim halde yedi kilodan fazla kaybettim.
20. ☐ Sağlığım beni pek endiŐelendirmiyor.
- ☐ Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sorunlarım var.
- ☐ AĞrı, sızı gibi sıkıntılarım beni epey endiŐelendirdiĐi için başka Őeyleri düŐünmek zor geliyor.
- ☐ Bu tür sıkıntılar beni öylesine endiŐelendiriyor ki, artık başka hiçbir Şey düŐünemiyorum.
21. ☐ Son zamanlarda cinsel yaŐantımda dikkatimi çeken hiçbir Şey yok.
- ☐ Eskisine göre cinsel konularla daha az ilgileniyorum.
- ☐ Şu sıralarda cinsellikle pek ilgili değilim.
- ☐ Artık, cinsellikle hiçbir ilgim kalmadı.