



**T.C.**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

**Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı**

**PRİMER HİPERPARATİROİDİDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VE  
HASTALIK SEYRİ; MERKEZİMİZİN DENEYİMİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Mehmet Şahin GÜLEL**

**Ankara / 2015**



**T.C.**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

**Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı**

**PRİMER HİPERPARATİROİDİDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VE  
HASTALIK SEYRİ; MERKEZİMİZİN DENEYİMİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Mehmet Şahin GÜLEL**

**Tez danışmanı**

**Yrd. Doç. Dr. Cüneyd ANIL**

**Ankara / 2015**

## TEŞEKKÜRLER

İç Hastalıkları ihtisasım boyunca “*iyi insan ve iyi doktor*” olmayı ve bu ülkenin yetiştirdiği bir birey olarak şartlar ne olursa olsun hastaları ailelerine ve topluma en kısa sürede kazandırmayı bir “usta” gibi öğreten Prof. Dr. Ahmet Eftal YÜCEL ve Prof. Dr. Sedat BOYACIOĞLU 'na minnettarım.

Saygıdeğer tez hocam *Yrd. Doç. Dr. Cüneyd ANIL* 'a , Endokrinoloji BD başkanı sayın *Prof. Dr. Neslihan BAŞÇIL TÛTÛNCÛ* 'ye,

Aynı renklere gönül verdiğimiz kardeşim Cenker TEKER,

Bir erkeğin hayatında sahip olabileceği en değerli şey olan ailem; annem, babam ve kardeşlerime varlıkları için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Mehmet Şahin GÜLEL

## ÖZET

Primer hiperparatiroidi (PHPT), paratiroid dokudan aşırı parathormon(PTH) üretilmesi ile seyreden sık görülen bir endokrin hastalıktır. Geç tanı konmuş şiddetli komplikasyonlarla seyreden klasik PHPT son 30 yılda yerini erken tanı almış asemptomatik PHPT'ye bırakmıştır. Hastalığın küratif tedavisi cerrahi olup, son 15 yılda asemptomatik hastaların cerrahi zamanlaması hakkında dinamik bir hareketlilik vardır.

Çalışmaya 2005-2015 yılları arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde PHPT ile takip edilmiş, 18 yaşından büyük 171 hastanın verileri alındı. Hastalarda PTH, kalsiyum, fosfor, kreatinin, idrar kalsiyumu, kemik mineral dansitesi, operasyon endikasyonları, patoloji sonuçları, pre-operatif görüntüleme yöntemleri arasındaki uyum, komplikasyonlar, medikal tedaviler ve alınan yanıtlar incelendi. Hastaların en az 3 ay ara ile yapılan laboratuvar verileri kayıt altına alınarak seyirleri incelendi.

Hastalığın ortalama görülme yaşı 62 ( $\pm 13,07$ ) olarak izlendi. Tüm grup incelendiğinde hastalık belirgin olarak kadın cinsiyette izlendi (3/1). Hastalar gruplara ayrılarak laboratuvar ve klinik parametrelerdeki değişiklikler karşılaştırıldı. Klasik hastalık şeklinde prezente olan hastaların PTH (tanı anında  $153,6\pm 146,0$  pg/mL ; tedavi bitiminde  $86,5\pm 50,6$  pg/mL) ve kalsiyum (tanı anında  $10,4\pm 0,8$  mg/dl; tedavi bitiminde  $9,8\pm 0,7$  mg/dl) değerlerinin seyirde anlamlı olarak gerilediği izlendi.

Mevcut bilgilerimize göre cerrahi girişim endikasyonu olan ancak gerek hasta tercihi gerekse eşlik eden morbiditeler nedeniyle opere edilememiş hastaların laboratuvar verilerinde hiçbir anlamlı düzelme görülmedi. Cerrahi uygulanan hastaların ise PTH (tanı anında  $200,5\pm 204$  pg/mL; tedavi sonunda  $70,7\pm 50,87$  pg/mL) , kalsiyum (tanı anında  $11,1\pm 1,1$  mg/dl; tedavi sonunda  $9,3\pm 0,6$  mg/dl), fosfor (tanı anında  $2,9\pm 0,5$  mg/dl ; tedavi sonrası  $3,4\pm 0,6$  mg/dl ) değerlerinde anlamlı değiştiği izlendi. ( $p<0,001$ ) . Bu sonuçlar hastalığın kalıcı tedavisinde cerrahinin önemini göstermektedir.

Cerrahi uygulanmayan hastaların bir kısmına (25 hasta) medikal tedaviler (bisfosfonat, sinakalset, diüretik vs) denenmiştir. Medikal tedavi uygulanan hastalarda idrar kalsiyum atılımında anlamlı düzelme izlenmiştir (tanıda  $239,06\pm 135,3$  mg/gün; tedavi sonrası  $193,36\pm 116,0$  mg/gün) ( $p<0,001$ ). Ancak diğer parametrelerde anlamlı değişiklik izlenmedi. Hasta sayısının göreceli olarak az olmasının bulguları etkilemiş olabileceği düşünüldü.

Hastalığın en önemli komplikasyonlarından birisi kemik üzerine yıkıcı etkileridir. Bu çalışmada kemik mineral dansitelerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Ancak bu tedavi başarısızlığından ziyade hastaların bu konudaki takiplerinin ve kayıtlarının yetersizliğinden kaynaklanabilir. Klinisyenler tarafından kemik dansitometrik ölçümler, kılavuzlar ışığında daha sık yapılabilir.

Primer hiperparatiroidi hakkında uzun vadeli ve geniş vaka serili ulusal çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler: Parathormon, kalsiyum, primer hiperparatiroidi**

## ABSTRACT

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a frequently seen endocrine disorder which causes overproduction of parathormone (PTH) from parathyroid tissues. In the last three decades early diagnosed, asymptomatic PHPT has taken place of late diagnosed, classic PHPT with severe complications. While surgery is the curative therapy of the disease there is a dynamic discussion going on for last 15 years about concerning the timing of the operation for asymptomatic patients.

171 patients, all aged above 18 years, diagnosed with PHPT during 2005-2015 in Baskent University Ankara Hospital were enrolled into our study. Data regarding patients' serum PTH, calcium, phosphorus, creatinine and urinary calcium levels, bone mineral density (BMD) scores, indications for surgery, pathology results, compatibility of pre-operative imaging techniques, complications, medical therapies and outcomes were obtained. Laboratory datas of patients with an interval of at least three months were examined.

Mean age of disease was calculated as 62 ( $\pm 13.07$ ) years. The disease was shown to be predominant in females with the male-female ratio of 1:3. Patients then grouped, and changes in laboratory and clinic parameters were compared. Patients presented with classic disease, had significant decrease in serum PTH (at the time of diagnosis  $153.6 \pm 146.0$  pg/mL, at the end of therapy  $86.5 \pm 50.6$  pg/mL) and calcium (at the time of diagnosis  $10.4 \pm 0.8$  mg/dL, at the end of therapy  $9.8 \pm 0.7$  mg/dL) levels.

Patients fulfilling indication of surgery, but weren't operated for whether severe comorbidities or not giving consents showed no significant improvement regarding laboratory data. However patients who underwent surgery showed significant improvements in serum PTH (at the time of diagnosis  $200.5 \pm 204$  pg/mL; at the end of therapy  $70.7 \pm 50.87$  pg/mL), calcium (at the time of diagnosis  $11.1 \pm 1.1$  mg/dL; at the end of therapy  $9.3 \pm 0.6$  mg/dL) and phosphorus (at the time of diagnosis  $2.9 \pm 0.5$  mg/dL; at the end of therapy  $3.4 \pm 0.6$  mg/dL) levels ( $p < 0.001$ ). These results showed the importance of surgery for the curative therapy.

A subset of patients who did not undergo surgery (25 patients) were treated with medical therapy (bisphosphonates, cinacalset, diuretics etc.). These patients showed significant improvement in urinary calcium excretion (at the time of diagnosis  $239.06 \pm 135.3$  mg/day at the end of therapy  $193.36 \pm 116.0$  mg/day) ( $p < 0.001$ ). However no

significant improvement was observed in any other parameter. Relatively small number of the patient population may have caused this result.

A more serious complication of the disease is its destructive effects on bone tissue. In our study we did not observe any significant improvement in BMD scores. However we speculate this stems from insufficiency of follow-ups and data collecting in regard to BMD scores rather than the failure of therapy. In the light of the guidelines, BMD evaluations should be conducted more frequently by clinicians.

Trials with more patients and with longer follow-up are needed for PHPT.

**Keywords: Parathormone, calcium, primary hyperparathyroidism**

# İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGE VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLOLAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1.Tarihçe .....	2
2.2. Embriyoloji.....	2
2.3. Anatomi.....	2
2.4. Histoloji.....	3
2.5. Fizyoloji.....	3
2.5.1 Parathormon Ölçümü .....	3
3. PRİMER HİPERPARATİROİDİZM .....	8
3.1. Hiperparatiroidi Etyolojisi.....	8
3.2. Klasik Primer Hiperparatiroidizm .....	9
3.3. Asemptomatik Primer Hiperparatiroidizm .....	10
3.4. Laboratuar Bulguları .....	11
3.5. Görüntüleme Metotları .....	12
4. TEDAVİ.....	13
4.1. Medikal Tedaviler .....	14
4.2. Cerrahi Tedavi .....	14



<b>5. HASTALAR VE YÖNTEM .....</b>	<b>15</b>
<b>5.1. Vakaların Seçimi.....</b>	<b>15</b>
<b>5.2. Klinik ve Laboratuvar Parametreler .....</b>	<b>15</b>
<b>5.3 Analiz metodları.....</b>	<b>15</b>
<b>6. BULGULAR .....</b>	<b>16</b>
<b>7. TARTIŞMA.....</b>	<b>31</b>
<b>8. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>36</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>37</b>

## SİMGE VE KISALTMALAR

ALP	: Alkalen Fosfataz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
MEN	: Multiple Endokrin Neoplazi
MIBI	: Technetium 99m sestamibi
MR	: Manyetik rezonans
NIH	: National Institute of Health
PHPT	: Primer Hiperparatiroidizm
PTH	: Parathormon
SERMs	: Östrojen Reseptör Modölatörleri
USG	: Ultrasonografi
DEXA	: Dual-energy x-ray absorpsiometri
CASR	: Kalsiyum sensitif reseptör

## ŞEKİLLER

Şekil. 1.Ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu ile PTH salınımı arasındaki ilişki..... 4

Şekil. 2.Ciddi primer hiperparatiroidisi olan hastanın el grafisi. Artmış kemik döngüsüne bağlı üçüncü metakarpalde yaygın subperiosteal,endosteal ve trabekuler rezorbsiyon ..... 9

## TABLÖLAR

<b>Tablo . 1.</b> Hiperparatiroidiye bağlı laboratuvar anormallikleri.....	12
<b>Tablo . 2.</b> Asemptomatik PHPT de cerrahi tedavi endikasyonları; mevcut önerilerin öncekilerle karşılaştırılması (24).....	13
<b>Tablo . 3.</b> Hastaların bazı özelliklerinin dağılımı. ....	16
<b>Tablo . 4.</b> Hastalarda ölçülen bazı biyokimyasal parametreler ve seyirleri.....	17
<b>Tablo . 5.</b> Hastaların sintigrafi ve boyun USG'leri ve uyumlulukları.....	18
<b>Tablo . 6.</b> Hastaların operasyon özellikleri.....	19
<b>Tablo . 7.</b> Hastalarında bazı yandaş hastalıklar ve komplikasyonların dağılımı. ....	20
<b>Tablo . 8.</b> Tüm grupta parametrelerin değişimleri.....	21
<b>Tablo . 9.</b> Klasik ve Asemptomatik grupta bazı parametrelerin seyirleri.....	23
<b>Tablo . 10.</b> Cerrahi yapılan ve yapılmayan grupta bazı parametrelerin değerlendirilmesi.....	25
<b>Tablo . 11.</b> Cerrahi operasyon yapılmayan hastalarda medikal tedavi alan ve almayan grupta bazı parametrelerin değerlendirilmesi.....	27
<b>Tablo . 12.</b> Cerrahi yapılan ve cerrahi önerilip uygulanamayan grupta bazı parametrelerin değerlendirilmesi.....	29

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hiperparatiroidizm; paratiroid bezlerinden otonom olarak gereğinden fazla parathormon (PTH) salgılanması sonucunda gelişen bir hastalıktır. Hiperkalsemiye bağlı semptomlar, nefrolitiazis ve aşırı PTH salgısının iskelet üzerinde oluşturduğu belirtiler görülebilse de, serum kalsiyum ölçümünün yaygınlaşması nedeniyle , olguların önemli bir kısmına herhangi bir semptom veya bulgu olmadan tanı konulmaktadır. Primer hiperparatiroidizm nedeni paratiroid bezlerindeki patolojidir; bu patoloji %80 soliter adenom, %20 bezlerin hiperplazisi ve %1'den daha az bir kısmı paratiroid kanseridir. Nadir olarak birden fazla adenom izlenir. Primer hiperparatiroidi multiple endokrin neoplazi Tip-1 ve Tip-2A'nın bileşeni olabilir. Hiperplazi; kalıtsal hiperparatiroidi vakalarında görülür. İnsidans olarak her iki cinste 50 yaşından sonra artar. Kadınlarda 2-4 defa fazla görülür ( 1).

Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışmada; Başkent Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 2005-2015 yılları arasında primer hiperparatiroidi tanısı almış 171 hastanın tanı, tedavi yöntemleri ve gelişen komplikasyonları ele alınmıştır. Hastaların tanıdan itibaren en az 3 ay ara ile bakılan PTH, kalsiyum, fosfor, kreatinin, idrar kalsiyumu ve D vitamini düzeyleri kaydedildi. Ayrıca hastaların kemik mineral dansitometri takibi, pre-operatif boyun USG bulguları, eşlik eden tiroid nodülleri, pre-operatif sintigrafi bulguları, uygulandıysa operasyon tipi, patoloji sonuçları, medikal tedavileri, hipertansiyon prevalansı, nefrolitiazis, operasyon yapılmadıysa nedenleri incelenecektir. PHPT tanısı olan vakalar içinde, en az bir yıl ara ile bakılmış kalsiyum, PTH değerinin bulunması araştırmaya dahil etme kriteri olarak belirlenmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği hastaları araştırmaya dahil edilmemiştir.

Primer hiperparatiroidi vakalarının seyri hakkında ulusal datalar yetersizdir. Bu hastaların seyri, komplikasyonları ve uygulanan tedavilerin başarısı hakkında yapılmış çok sayıda vaka içeren çalışmalar bulunmamaktadır. Çalışmanın öncelikli amacı asemptomatik PHPT vakaları ile klasik PHPT hastalarının hastalık seyirleri ve gelişen komplikasyonları karşılaştırmaktır. Ayrıca hastaların başlangıç değerleri, seyirde gösterdikleri değişimler, cerrahi müdahalelerin başarı oranı incelendi.

Hastalıkla direk ilişkili olmasa da eşlik eden malignite varlığı, malignite çeşitleri, tiroid nodülü varlığı bu çalışmada araştırılmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Tarihçe**

Remak, 1855 yılında paratiroid bezleri göstermiştir. 1864 yılında Virchov, paratiroidlerin yapısını yayınlamış, 1880’de Sandström 4 adet tiroidle ilişkili bez tanımlamış ve onlara “paratiroid” adını vermiştir. Fakat onları embriyolojik kalıntı sanmıştır. Aynı dönemde Weiss tetaniyi, tiroidektominin komplikasyonu olarak tanımlamıştır. 1900 yılında Loeb kan kalsiyum seviyesi ile kas kasılması arasında ilişki olduğunu yayınlamıştır. 1907 yılında Halsted ve Evans paratiroidlerin anatomisini detaylı olarak yayınlamışlardır. Bu makalede; tiroid operasyonlarında paratiroid enfarktının, hipokalsemi için potansiyel risk olduğunu ilk kez bildirmişlerdir (2).

### **2.2. Embriyoloji**

Paratiroid bezler endodermden gelişirler. Gebeliğin 5-14. Haftalarında brankiyal poşların 3. ve 4. Çiftlerinden (üst paratiroidler 4. Alt paratiroidler 3.poştan) gelişir ve ventral boyun bölgesine doğru göç ederek tiroid bezine komşu olurlar. Alt paratiroidler timusla paralel bir gelişim gösterirler ve beraber migrasyon yaparlar. Bu beraberlik farinksten göğüs boşluğuna kadar farklı lokalizasyonlarda olmalarına neden olur; ön mediastende timus ile beraber olabilirler (3). Akerström ve ark. çalışmasına göre üst paratiroidler %80 oranında, rekürren laringeal sinir ile inferior tiroid arterin kesişme bölgesini içine alan 2 cm çaptaki bir dairede yer alırlar, alt paratiroidler ise %61 ihtimalle tiroidin alt kutbunun arka,alt veya lateralinde yerleşirler (4).

### **2.3. Anatomi**

Paratiroid bezleri sarı-kahverengi renkte, yaklaşık 35-40 mg ağırlığında ve sıklıkla 4 adettir. Otopsilerde % 5-13 3 bez, % 4-6 5 bez olarak bildirilmiştir. Paratiroid bezlerinden üst teki çift süperior ve inferior tiroid arterden, alttaki çift inferior tiroid arterden beslenirler. Alt paratiroid bezlerinin % 10’u superior tiroid arterin dalından beslenir. Üstteki paratiroid bezlerinin ektopik lokalizasyonları genellikle trakeoözofageal oluk, retroözofageal, retrofarengeal, posterior mediasten ve intratiroidal yerleşimde olur (5).

Dörtten az paratiroid var ise eksik olanların lokalize edilemediği kabul edilir. Dörtten fazla paratiroid varlığında ise 5 mg ın altında olanlar aksesuar paratiroid kabul edilmektedir ve genellikle ana paratiroidin yakınında yer alırlar (4).

Paratiroidlerin lenfi internal jugüler lenf zincirine oradan da duktus torasikus'a dökülür (3).

## **2.4. Histoloji**

Paratiroidler üç tip epitelyal hücreden meydana gelir. Esas hücreler, oksifil hücreler ve Waterclear hücrelerdir. Başlıca sekretuar hücreler esas hücrelerdir (chief-cell). Adenom ve hiperplazilerde çoğalarak patolojiyi meydana getiren hücreler esas hücrelerdir. Oksifil hücreler puberteye kadar ortaya çıkmazlar, yaşla birlikte artarlar. Fonksiyonları bilinmemektedir. Waterclear hücreler ise yetişkinde nadiren izlenirler. Muhtemelen esas hücre ile oksifil hücre arasında bir geçiş kademesi oluştururlar. Paratiroidler kapsüllü bezlerdir. Bezden çıkan septumlar bezi lobüllere ayırır (3).

## **2.5. Fizyoloji**

Parathormon (PTH) paratiroid bezi şef hücrelerde pre-pro PTH ve pro-PTH olarak sentez edilir ve salınım öncesi 84 aminoasitlik bir peptid olan PTH'a dönüşür. Vücut kalsiyumunun düzenlenmesinde PTH önemli rol oynar, PTH böbrek distal tübülünde kalsiyum geri emilimini artırır ve proksimal tübül epitelyum hücresinde 1  $\alpha$  hidroksilaz enzimini aktive eder. 1-25 hidroksivitamin-D oluşumunu sağlar, 1-25 hidroksivitamin-D sindirim sisteminden kalsiyum emilimini artırır . PTH kemikte bulunan osteoklastik ve osteoblastik hücreleri yönetir, pulsatil olarak PTH uyarımı daha çok osteoblastik aktivitede artışa neden olurken, primer hiperparatiroidide olduğu gibi devamlı olarak parathormona maruziyet osteoklastik aktiviteyi artırır ve hiperkalsemiye neden olur. PTH salınımı öncelikli olarak ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu tarafından kontrol edilir, kanda bulunan magnezyum ve fosfor düzeyleri de PTH salınımını etkilemektedir (6).

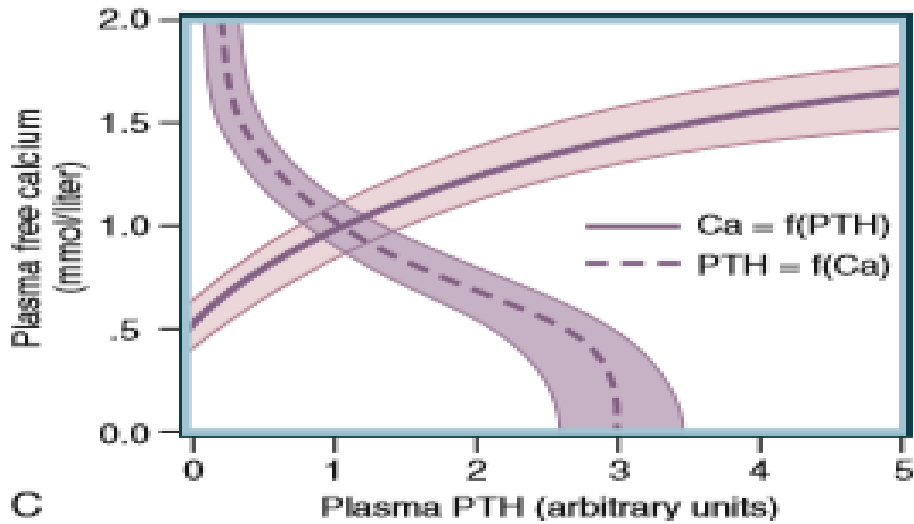
### **2.5.1 Parathormon Ölçümü**

Günümüzde kullanılan parathormon ölçümü intakt PTH(1-84) fragmanının ölçümüdür. Bu ölçümlerde iki alanlı immunoradyometrik analiz ve immunokimyasal luminesan analiz kullanılır. Bu yöntemlerde PTH'un normal aralığı 10-60 pg/ml arasındadır.

## Paratiroid Hormon Sentezi ve Salgılanmasının Regülasyonu

Parathormon (PTH) paratiroid bezi sef hücrelerde pre-pro PTH ve pro-PTH olarak sentez edilir ve salınım öncesi 84 aminoasitlik bir peptid olan PTH'a dönüşür (6).

Matür PTH sekretuar veziküllerde ve granüllerde depolanır. Katekolaminler, magnezyum ve diğer stimuluslar PTH sekresyonunu etkileyebilir. PTH sekresyonunun major regülatörü ise iyonize kan kalsiyum düzeyidir. Kalsiyumun doz-yanıt eğrisi sigmoidal bir eğri çizmektedir. (Bkz Şekil.1) Bu sigmoidal eğri paratiroid bezin fizyolojik özelliğidir. Minimal sekresyon hızı çok yavaştır ancak hiçbir zaman sekresyon durmaz (7).



Şekil. 1. Ekstasellüler kalsiyum konsantrasyonu ile PTH salınımı arasındaki ilişki (7)

Kalsitriol ve D vitamininin aktif formu PTH sekresyonunu direk olarak etkilememektedir. Dramatik bir PTH gen supresyonu yaparak etkisini göstermektedir. Bu supresyon kronik hipokalsemili hayvan modellerinde gösterilememiştir. Bunun nedeni hipokalsemi durumunda paratiroid bezde kalretikülin artışına bağlı gelişen direnç olabilir (7).

PTHrP (Parathormon ilişkili peptid) birçok tümör tarafından sentezlenmesi ve hümorale hiperkalsemiye neden olması sonrası keşfedilmiştir. Yapılan çalışmalara göre PTHrP PTH'nın aksine bütün dokularda üretilir ve kan kalsiyum düzeyine daha az etkilidir (7).



## **Parathormonun Etkileri**

Parathormon biyolojik aktivitesini 3 hedef organda gösterir; kemik, böbrek ve barsaklar. Her bir organda nihai sonuç hücre dışı sıvıda kalsiyum düzeyini arttırarak organizmayı hipokalsemiden korumaktır. Parathormon'un kemik üzerindeki resorbtif etkisi ile kalsiyum mobilizasyonu sonucu kalsiyumu 10mg/dl seviyesinde tutar. Parathormon 4 yolla hücre dışı kalsiyumu arttırır:

1. İskeletten plazmaya kalsiyum serbestlenmesi
2. Renal tubuler sıvıdan kalsiyum absorpsiyonunun artması
3. Renal 1-alfa hidroksilaz aktifleştirilmesi
4. Renal tubuler sıvıdan inorganik fosfatın reabsorpsiyonunu azaltmak

Parathormon yokluğunda kemik kalsiyum havuzu ile plazma serbest iyon değişimi üzerinde hormonal etki ortadan kalkar. Bu durumda kan kalsiyumu 7 mg/dl civarında tutulur, genellikle 6 mg/dl'nin altına inmez (8).

## **Paratiroid Hormonun Ekstraselüler Sıvıdaki Kalsiyum ve Fosfat Konsantrasyonuna Etkisi**

Kalsiyum konsantrasyonunun artması başlıca iki etkiye bağlıdır:

- 1) Paratiroid hormonun kemikten kalsiyum ve fosfat absorpsiyonuna yol açması,
- 2) Paratiroid hormonun hızlı etkisiyle böbreklerden kalsiyum atılmasının azalması.

Fosfat konsantrasyonunun azalması ise paratiroid hormonun böbreklerden fosfat atılmasını arttıran etkisine dayanır ve bu etki kemikteki fosfat absorpsiyonunun artışından daha güçlüdür (9).

## **Paratiroid Hormonun Kemik Üzerine Etkisi**

Parathormonun kan seviyesine bağlı olarak kemik üzerine etkileri değişebilir. Düşük konsantrasyonlarda anabolik etkiye sahiptir, böylece organik matriksin oluşmasını ve minerallerin depozisyonunu arttırır. Osteoblastların sayısı ve kollojen sentezi artar (10). Paratiroid hormonun kemikten kalsiyum ve fosfat absorpsiyonuna neden olan iki farklı etkisi vardır. Bunlardan birincisi dakikalar içinde başlayıp saatler içinde pik noktaya ulaşır. Bu dönem mevcut osteositlerin kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunu arttırmalarına bağlıdır. İkinci dönem ise haftalar içinde gelişen osteoklastların çoğalma aşamasıdır (9).

### **Birinci faz (Hızlı faz): Osteositik Osteolizis**

Kemik yapıda osteositten osteosite uzanan uzun ince çıkıntılar vardır. Bu çıkıntılar yüzeydeki osteosit ve osteoblastları birleştirmektedir. Bu yaygın mimariye osteositik membran adı verilir. Bu sistem sayesinde kemik ekstraselüler sıvıdan ayrılır. PTH osteoblast ve osteoklastların kemik sıvısındaki kalsiyuma permeabilitesini artırır, kalsiyum membran hücrelerine diffüze olur ve osteositik hücre membranından sıvıya pompalanır, böylece PTH kalsiyum pompasını aktive eder. Osteositik pompa aşırı derecede aktive olunca kemik sıvısındaki kalsiyum giderek azalır ve kemikten kalsiyum fosfat tuzları absorbe olur. Bu olaya osteolizis denilmektedir (9).

### **İkinci Faz (Yavaş Faz)**

Paratiroid hormonun en iyi bilinen etkilerinden birisi osteoklastları aktive etmesidir. Mevcut osteoklastların proliferasyonu, aktivasyonu ve osteoprogenitör öncüllerden osteoklast fabrikasyonu şeklinde olmaktadır. Dev osteoklastlar kortikal ve trabeküler kemikte rezorbsiyon kavimleri meydana getirir. Parathormon laktik asit üretimini artırarak pH yı düşürür. Ayrıca kollajenaz lizozomal enzimlerin aktivitelerinin artmasıyla organik kemik matriksi hidrolize olur. Kollajen yıkım ürünü olan hidroksiprolin idrarla atılır. PTH geçici olarak osteoblastik aktiviteyi de inhibe eder. Ancak uzun vadede osteoklastik rezorbsiyona bağlı olarak osteoblastik aktivite artar. Böylece hem osteoblastlar hem osteoklastlar aktive olur. Tüm bu katabolik etkiler uzun süreli hiperparatiroidide görülür. PTH nın kemik üzerindeki etkisi saf bir demineralizasyon değil gerçek bir kemik rezorbsiyonudur. PTH her tip kemik hücrelerini aktive etmekle beraber, sadece osteositler ve osteoblastlarda PTH reseptörü vardır.

Vitamin D noksanlığında PTH' nın kemik üzerindeki rezorptif etkisi kısıtlanır hatta durur. Bu; muhtemelen  $1.25 \text{ (OH)}_2\text{D}_3$ ' ün hücre membranlarından kalsiyum transportunu artırıcı etkisi sonucudur (10).

### **Paratiroid Hormonun Böbrekten Kalsiyum ve Fosfat Atılımına Etkisi**

Parathormon proksimal tübülden fosfat Emilimini hızlıca azaltır, böylece idrarla fosfat atılımı artar. Bununla beraber fosfat Emilimi azalırken kalsiyum Emilimi artar. Kalsiyum absorpsiyonu artışı distal tunulusların son kısımları , toplayıcı tubulus ve toplayıcı kanalların ilk bölümünde belirgindir. Paratiroid hormon böbreklerden kalsiyumu

tutma özelliği olmasaydı bu mineralin idrarla sürekli atılmasına ve kemiklerin kalsiyumdan fakir hale gelmesine neden olurdu (9).

Glomerullerde filtre edilen kalsiyumun %99 u reabsorbe edilmektedir. Bunun da%90 ı proksimal tubulde ve Henle kulpunun inen kolunda, geri kalanı ise distal tüplerde gerçekleşir. Hiperparatiroidide kalsiyum emilimi artmasına rağmen kalsiüri görülmesini nedeni filtre olan miktarın daha fazla artmasındandır. Böbrekteki fosfatürük etkisi ile kemikten fosfat salınımı arasındaki dengeye göre kan fosforu genellikle düşer ama böbrek yetersizliği varsa artabilir (10).

#### **Paratiriid hormonun barsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini arttırması**

Sağlıklı bir erişkin günde 1000 mg kalsiyum alır ve 600 mg'ı üst gastrointestinal sistemden emilir. Paratiroid hormon her iki mineralin de emilimini arttırır. Bu emilim vitamin D bağımlı olduğu için uzun sürede ortaya çıkar (>24 saat). Oysa kemik üzerine olan etkisi daha hızlıdır. Ayrıca parathormon karaciğer ve böbrekte glikoneogenezi arttırabilir. İzole yağ hücrelerinde lipolizis artar (9,10).

### 3. PRİMER HİPERPARATİROİDİZM

Paratiroid patolojileri 3 farklı şekilde hiperkalsemi yapabilir:1. Primer hiperparatiroidi 2. Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi 3.Lityumun indüklediği hiperkalsemi.

Primer Hiperparatiroidi: Paratiroid dokusundan uygunsuz miktarda parathormon üretilmesidir (7).

Ayaktan tedavi edilen hastalarda en sık hiperkalsemi nedeni primerhiperparatiroidi'dir (11). PHPT'li hastaların %75-80'i asemptomatiktir ve klasik PHPT'li hastalarda artmış kalsiyum ve PTH düzeylerine bağlı olarak aşikar kemik hastalığı (osteitis fibrosa sistika), renal taşhastalığı ve nonspesifik gastrointestinal, kardiyovasküler ve nöromusküler disfonksiyon şeklinde belirti ve bulgular görülebilir (12).

#### 3.1. Hiperparatiroidi Etyolojisi

Paratiroid adenomları, paratiroid hücresinde meydana gelen DNA mutasyonları sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu tür mutasyonlar o hücrenin büyüme hızını arttırmaktadır. Genetik delesyonlar sonucu tümör supresör genlerin kaybı izlenir. Tek bir hücreden monoklonal bir tümör meydana gelmektedir. Baş boyun ışınlanması, uzun süre lityum kullanılması hastalığa zemin oluşturabilir. PTH geninde bazı değişiklikler ve özellikle MEN-1 sendromunda saptanan MENIN-1 genindeki mutasyonlar suçlanmıştır. Menin gen mutasyonu sonucunda SMAD3 üzerinden TGF- $\beta$ 'nın paratiroid hücre çoğalması üzerine inhibitör etkisi ortadan kalkmaktadır. Sporadik vakalarda da MEN-1 bölgesinde mutasyona rastlanmaktadır. Ayrıca Cyclin D1/PRAD1 aşırı ekspresyonu da paratiroid adenomlarına yol açmaktadır (13).

Patolojik açıdan bakılırsa %75-80 bir veya daha fazla normal dokudan gelişmiş adenom saptanır. Vakaların %20'sinde bütün bezlerde hiperplazi saptanırken %1 den daha azında paratiroid karsinomu bulunabilir (14).

Primer hiperparatiroidili hastalarda tiyazid kullanımına dikkat edilmelidir. Tiyazidler kalsiyum atılımını azalttıkları için ılımlı hiperparatiroidisi olan hastalarda aşikar hiperkalsemiye neden olabilirler (15).

Lityum haftalar içinde intakt parathormon, serum total ve iyonize kalsiyum seviyesini artırır fakat bu artış birçok hastada normal serum aralıkları içinde kalır. Sürekli

lityum alımı paratiroid bezinde kalıcı bir bozukluğa neden olabilir. Paratiroid bezin hacmi artar. Lityum, kalsiyuma parathormon yanıtını azaltır, üriner kalsiyum atılımı azalır. Lityuma bağlı hiperkalsemi ilacın kesilmesi ile düzelir (16).

### 3.2. Klasik Primer Hiperparatiroidizm

Osteitis fibrosa sistika, von Recklinghausen tarafından 1891 de tanımlandı. Ancak paratiroid neoplazmlarla ilişkisi 1925'te Mandle tarafından gösterilmiştir. Kemiklerde görülen başlıca patolojik değişiklikler (7) :

-Kemiklerde generalize demineralizasyon, trabeküler paternde kabalaşma (osteoklastların küçük trabekülleri rezorbe etmesi sonucu)

-El falanklarında subperiostal rezorbsiyon

-Multiple kemik kistleri, osteoklastomalar veya "brown tümörler"

-Patolojik kırıklar

-Kafatasında tuz-biber görünümü

-Skolyoz ve boy kısalması



**Şekil. 2. Ciddi primer hiperparatiroidisi olan hastanın el grafisi. Artmış kemik döngüsüne bağlı üçüncü metakarpalde yaygın subperiosteal, endosteal ve trabeküler rezorbsiyon (7)**

Klasik ciddi Primer Hiperparatiroidinin renal bulgusu tekrarlayan nefrolitiazistir. Nefrokalsinozis, renal fonksiyon anormallikleri son dönem böbrek yetmezliğine kadar varabilir (7).

Diğer klasik hiperparatiroidi bulguları konjunktiva kalsifikasyonları, band keratopati, hipertansiyon (%50) gastrointestinal semptomlar, peptik ülser ve pankreatitdir (7).

### **3.3. Asemptomatik Primer Hiperparatiroidizm**

Tıp bilimindeki baş döndürücü değişimlere paralel olarak hiperparatiroidili hastaların prezentasyon şekli son 30 yılda çok değişmiştir. Kalsiyum değerinin sık çalışılmasına bağlı olarak günümüzde asemptomatik hastalarla daha sık karşılaşmaktadır. Hastalığı erken fark edilmesi klasik bulguların daha nadir görülmesine neden olmuştur.

Asemptomatik hastalarda osteopeni veya osteoporoz izlenebilir. Paratiroidektomiden sonra 2 yıl içinde kemik mineral yoğunluğunda artış meydana gelir. Parathormonun kemikte anabolik etkisi de olduğu için medikal tedavi altındaki hastalarda progresif kemik hastalığına sık rastlanmaz. Osteoporoz bir ameliyat endikasyonu olmasına rağmen morbiteye etkisi bilinmemektedir (17).

Hiperparatiroidinin yarattığı en ciddi hasarlardan birisi böbrek komplikasyonlarıdır. Renal taş hastalığı, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, kronik böbrek yetmezliği ve azalmış üriner konsantrasyonla yeteneği ile giden tübüler hastalıklar görülebilir. Günümüzde nefrolitiazis sıklığı %15'ten daha azdır. Genelde kalium oksalat taşları görülür. Kalsiyum taşı olan hastaların %7 sinde PHPT saptanmıştır (17). Hiperparatiroidili hastaların %40'ında hiperkalsiüri görülür ve böbrek taşı patogenezi oluşturur. PHPT'ye bağlı böbrek taşının tedavisi zordur. Başarılı cerrahi girişim ile böbrek taşları geriler. Bu nedenle böbrek taşı varlığı paratiroidektomi endikasyonu kabul edilmiştir (18).

Anormal kardiyak kalsifikasyon ve sol ventrikül hipertrofisi (paratiroidektomi sonrası reversible olabilir) izlenebilir. Artmış kardiyovasküler mortalite ancak ciddi hiperparatiroidizm tablosunda görülür (19). 4163 İsveçlide yapılan bir çalışmaya göre malignite riskinde %40'luk bir artış saptanmıştır (20).

Diğer sistem bulguları: Halsizlik, yorgunluk, ılımlı bir depresyon hali ve dikkat bozukluğu yapabilir. Ciddi hiperkalsemi hastalar komaya girebilir. Dispepsi, peptik ülser ve pankreatit gibi gastrointestinal semptomlar yapabilir. Hastaların %5'inde

kondrokalsinozis ve psödogut gelişebilir. Şiddetli hastalıkta konjonktival kalsifikasyonlar ve bant kerotopati izlenebilir (17).

### **3.4. Laboratuvar Bulguları**

Hiperkalsemi global bir bulgudur. Ancak kalsiyum değerinin normal olduğu hallerde paratiroid patolojileri ekarte edilemez. Sekonder hiperparatiroidide ise düşük veya normal kalsiyum değerleri izlenebilir. PHPT'li hastalarda hem total hem de serbest kalsiyum düzeyleri artmıştır. Total kalsiyum düzeyi serbest ve bağlı kalsiyum düzeyini yansıtır. Total kalsiyumun %44'ü iyonize formda, yaklaşık %11 kadarı bikarbonat, fosfat, laktat gibi çözünen proteinlere bağlı olarak geri kalan kısmı ise albumin ve globulin ile kompleks yapmış haldedir. Total kalsiyum albumine göre düzeltilerek hesaplanır. Düzeltilmiş kalsiyum= (4-plazma albumin)x0,8+serum kalsiyumu (21).

İdrar kalsiyumu: diyetteki kalsiyum alımı, kalsiyumun emilimi, serum kalsiyumu ve iskelet sisteminden kalsiyum kaybını yansıtır. PHPT'li hastaların %75'inde hiperkalsiüri vardır. Kalsiüri böbrek hasarını gösteren bir parametredir. Kalsiyum alımı kısıtlanmamış bir kadında 250 mg/gün, erkekte 300 mg/gün veya 4 mg/kg/gün'den fazla kalsiüri olması hiperkalsiüri olarak değerlendirilir (22).

Serum parathormon düzeyi hiperkalsemili hastalarda çalışılmalıdır. İntakt parathormon düzeyi belirlenir; parathormon yüksekliği saptandıysa sarkoidoz veya kanser taraması gereksizdir. Serum fosfor, klor, alkalen fosfataz(ALP) , kreatinin (cr) düzeyleri de çalışılmalıdır (17).

**Tablo . 1.** Hiperparatiroidiye bağlı laboratuvar anormallikleri

Kalsiyum	↑
Parathormon	↑
Klor	↑
Fosfat	↓
Klor/fosfat oranı	↑(>33)
Magnezyum	↓veya ↔
Ürik asit	↑
Alkalen fosfataz	↑(kemik hastalığı varlığında)
Asit-baz durumu	Hafif metabolik asidoz
Ca <sup>++</sup> /kreatinin oranı	>0.02
1,25 (oh) vit.D	↔veya ↓
24 saat idrar Ca <sup>++</sup>	↑veya ↔

### 3.5. Görüntüleme Metotları

Hiperparatiroidizm tanısı konulan hastalar end-organ komplikasyonları açısından araştırılmalıdır. Hastalar böbrek taşları açısından renal USG ve spiral BT ile görüntülenmelidir. İskelet komplikasyonları açısından hastalar kemik mineral dansitometrisi ile araştırılmalıdır. Mümkünse omuz, kalça, el bilekleri DEXA ile incelenmelidir. Yirmidört saatlik idrarda kalsiyum atılımı incelenmelidir. Hiperparatiroidik myopati EMG ile görüntülenebilir (23).



## 4. TEDAVİ

PHPT li bir hastada en önemli kararların başında cerrahi müdahale yapılıp yapılmayacağıdır. Klinik olarak semptomatik hastalarda minimal invaziv cerrahi ilk seçenek iken asemptomatik hastaların cerrahi endikasyonları zaman içinde değişkenlik göstermiştir.

**Tablo . 2.** Asemptomatik PHPT de cerrahi tedavi endikasyonları; mevcut önerilerin öncekilerle karşılaştırılması (24)

	1990	2002	2008	2014
Serum kalsiyum Artışı (b)	1-1,6 mg/dl	1,0 mg/dl	1,0 mg/dl	1,0 mg/dl
DXA skoru	Z skoru $\leq 2$ (herhangi bölge)	T skoru $\leq -2,5$ (b)	T skoru $\leq -2,5$ (b) Kırık öyküsü (a)	T skoru $\leq -2,5$ Lumbar, total kalça, femur boynu, distal radius
Renal sistem	A.e-GFR $> \%30$ düşüş  B.24 sa idrar kalsiyum $>400$ mg/g	A.e-GFR $> \%30$ düşüş  B.24 sa idrar kalsiyum $>400$ mg/g	A.e-GFR $\leq 60$ cc/dk	A.e-GFR $\leq 60$ cc/dk B.24 sa. idrar kalsiyum $>400$ mg/gün ve artmış taş riski (b) C.USG, röntgen veya BT de nefrolitiazis/ Nefrokalsinozis
Yaş (yıl)	$\leq 50$	$\leq 50$	$\leq 50$	$\leq 50$

Kısaltmalar: eGFR, tahmini glomeruler filtrasyon hızı; MRI, manyetik rezonans görüntüleme.

Hastalar bu kriterlerden bir tanesini karşılıyorsa paratiroid cerrahisine yönlendirilir.

a. Hastanın herhangi bir kırık öyküsü olması PHPT nin komplikasyonudur ve cerrahi endikasyonu doğurmaktadır

b. Klinisyenler 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımını incelemelidir. 400 mg/gün den yüksek [10 mmol/d]), idrar tetkikleri ile kalsiyum taşları oluşumu açısından riskli hastalara cerrahi önerilmektedir

#### **4.1. Medikal Tedaviler**

Cerrahi tedavi uygulanmayan hastaların dikkatli takip edilmesi gerekmektedir. Düzenli olarak serum kalsiyum düzeyi, kreatinin klirensi ve kemik mineral dansitesi 1-2 yıllık intervaller halinde takip edilmelidir (25).

Non-operatif izlenen hastaların dehidrate kalmamaları, uzun süreli immobilizasyondan uzak ve diüretiklerden uzak durmaları konusunda uyarılmalıdır. Diyetle kalsiyum kısıtlamasına gerek yoktur.

Intravenöz bisfonatlar hiperkalseminin acil tedavisinde etkilidirler. Oral alendronat ile 1 yıllık tedavi kemik mineral dansitesinde iyileşme sağlamaktadır (26).

Kalsimimetikler CASR'nin ekstrasellüler kalsiyum sensivitesini arttırmak suretiyle PTH sekresyonunu azaltırlar. Sinakalset bu grupta ilk olarak sekonder hiperparatiroidi tedavisinde kullanılmıştır. Daha düşük kalsiyum düzeyleride bile PTH salgısında baskılanma sağlamaktadırlar. Ancak kalsimimetiklerin kemik dansitesinde iyileşme sağladığı gösterilememiştir (27).

#### **4.2. Cerrahi Tedavi**

Paratiroidektomi güvenli ve oldukça efektif bir tedavi yöntemidir. En önemli komplikasyonu vokal kord paralizi ve kalıcı hipoparatiroididir. %1-4 sıklıkla gelişen bu komplikasyonlar becerikli bir cerrahi ile daha da azaltılabilir. Paratiroidektomi sonrası kür oranı başarılı bir merkezde %95 tir (28). Tecrübesizlik tekrarlayan hiperparatiroidinin önemli bir nedenidir. Paratiroid hiperplazisi veya ektopik paratiroid dokuların varlığı (intratiroidal, retroözefageal veya mediastinal) cerrahi tedavi başarısını düşürebilir. Rekürren hastalık rezekte edilmemiş hiperplazik glandlar, paratiroid karsinomu, ikinci bir adenom veya multisentrik/miliyer "paratiromatosis" a bağlı olabilir (29,30).

Preoperatif Tc-sestamibi ile %80-90 lokalizasyon sağlanabilir. Unilateral explorasyon sonrası hastaların çoğu aynı gün içinde taburcu olabilmektedir (31).

Başarılı bir cerrahiyi takip eden ilk yıl içinde kemik kitlesinde %5-10 artış olmaktadır. Omurga ve femur boynundaki iyileşme distal radiustan daha iyi olmaktadır. Bu iyileşme 10 yıllık takipte %12-15 e kadar çıkar (32).

## **5. HASTALAR VE YÖNTEM**

### **5.1. Vakaların Seçimi**

Çalışmaya alınan olgular Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine 2005-2015 yılları arasında başvuran, 18 yaşından büyük Primer hiperparatiroidi tanısı ile takip edilen hastalar arasından seçildi. Primer hiperparatiroidi ön tanısı ile izlenmiş 1200 hastanın verileri tarandı. En az 2 PTH ve kalsiyum değeri olmayan, sekonder hiperparatiroidi ve tersiyer hiperparatiroidi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Bu kriterlere uyan 171 hasta çalışmaya dahil edildi.

### **5.2. Klinik ve Laboratuvar Parametreler**

Hastaların hiperparatiroidi ile ilişkili en az 3 ay ara ile bakılan laboratuvar parametreleri (PTH, kalsiyum, fosfor, kreatinin, vitamin D, idrar kalsiyum atılımı) ve uygulanan tedaviler (cerrahi tedavi ve medikal tedaviler) incelendi. Ayrıca hastaların eşlik eden malignensi ve tiroid nodülü varlığı kayıt altına alındı. Hastalığın komplikasyonu olarak hipertansiyon, nefrolitiazis ve patolojik kırıklar incelendi.

### **5.3 Analiz metodları**

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 15, Inc, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) ve parantez içinde en düşük ile en yüksek değer olarak verildi. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzdeler ile ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tekrarlayan ölçümleri değerlendirmek için Freidman Varyans Analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak bütün testler için  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 6. BULGULAR

Çalışmaya katılan 171 hastanın bazı özellikleri Tablo 3’de verilmiştir:

**Tablo . 3.** Hastaların bazı özelliklerinin dağılımı

Özellik	Sayı(%)
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	42 (%24,6)
Kadın	129 (%75,4)
<b>Hastalık Tipi</b>	
Aseptomatik	130 (%76)
Klasik	41 (%24)
Toplam	171 (%100)
<b>Operasyon</b>	
Yok	120 (%71)
Var	49 (%29)
Toplam	169 (%100)
<b>Taş</b>	
Yok	114 (%75)
Var	38 (%25)
Toplam	152 (%100)
<b>Fraktür</b>	
Yok	159 (%94,6)
Var	9 (%5,4)
-Travma kaynaklı	5
-Kompresyon kırığı	2
-Frajilite kırığı	1
-Kalça kırığı	1
Toplam	168 (%100)

Çalışmaya dahil edilen hastaların %75,4'ü kadın (129 kişi) hastalardır ve yaş ortalamaları 62,08±13,07 yaşdır (en küçük:21- en büyük:96). Ortalama takip süreleri ise 37,06±25,77 gündür (en az:2- en çok:240). Hastaların %76,0'sı (130 kişi) asemptomatik özelliktedir ve %29'u (49 kişi) opere edilmiştir. Toplamda 38 hastada taş öyküsü, 9 hastada da fraktür öyküsü mevcuttur (Tablo 3).

**Tablo . 4.** Hastalarda ölçülen bazı biyokimyasal parametreler ve seyirleri

	Sayı	Ortalama	S. sapma	Ortanca	Min	Max
PTH1	169	151,90	131,62	123,00	33,28	1382,00
PTH2	153	134,13	79,84	120,96	3,00	540,58
PTH3	136	110,44	136,91	90,03	2,48	1455,03
PTH4	98	85,71	52,63	77,40	4,38	289,00
Ca1	169	10,49	0,94	10,50	7,60	14,60
Ca2	162	10,38	0,87	10,40	7,60	14,20
Ca3	146	9,94	0,82	10,00	7,90	12,10
Ca4	118	9,85	0,73	9,80	7,20	11,70
P1	166	3,13	0,56	3,10	1,70	4,60
P2	145	3,10	0,58	3,10	1,70	4,90
P3	110	3,17	0,79	3,20	0,90	7,20
P4	81	3,29	0,58	3,30	1,60	4,90
KRE1	159	0,83	0,28	0,75	0,50	2,21
KRE2	134	0,83	0,28	0,76	0,40	2,21
KRE3	117	0,85	0,26	0,77	0,49	1,85
KRE4	98	0,92	0,46	0,79	0,51	4,10
İdrar CA1	109	215,00	127,69	219,00	24,0	522,00
İdrar CA2	32	162,70	114,28	133,50	1,20	409,00
SPOTİDCA	72	14,10	18,53	11,80	1,20	157,00
DEVİT1	150	33,90	24,26	28,00	4,00	133,00
DEVİT2	103	31,81	19,79	28,00	5,00	99,00
DEVİT3	66	25,36	14,23	25,80	3,70	92,60
Maxadenom	55	12,16	5,41	10,00	5,00	27,00
L14	87	-1,70	1,03	-1,70	-4,40	0,30
L14TKP	26	-2,09	0,92	-2,20	-3,80	0,30
Femur boyun1	76	-1,62	0,97	-1,55	-4,20	0,70
Femur boyun2	23	-1,94	1,03	-1,80	-4,30	0,20
Femurtot	64	-1,16	1,09	-1,15	-4,80	1,20
Ftotaltkp	14	-1,90	1,06	-1,90	-4,00	-0,50
Radiusdis	8	-1,53	1,66	-0,90	-5,40	-0,10

Hastalarda ölçülen parathormon, kalsiyum, fosfor, kreatinin, idrar kalsiyumu, spot idrarda kalsiyum, d vitamini, en büyük adenomun çapı, L14, Femur boyun, femurtotal ve radius distal ölçüm değerleri tablo 4'de özetlenmiştir (Tablo 4).

**Tablo . 5.** Hastaların sintigrafi ve boyun USG'leri ve uyumlulukları

<b>Özellik</b>	<b>Sayı (%)</b>
<b>Preop sintigrafi</b>	
Adenom yok	3 (%6,1)
Adenomla uyumlu	46 (%93,9)
Toplam	49 (%100)
<b>Sintigrafi ve USG uyumu</b>	
Uyumsuz	16 (%37,2)
Uyumlu	27 (%62,8)
Toplam	43 (%100)

Hastaların preop sintigrafi sonuçlarına göre 49 hastanın %93,9'unda (46 kişi) adenom ile uyumlu şekilde rapor edilmiştir. Sintigrafi ultrason uyumuna bakıldığında ise %62,8'inin (27 hasta) uyumlu olduğu görülmüştür.

Patoloji değerlendirmesinde %57,5 (23 kişi) normal, %40,0 (16 kişi) adenom ve 1 kişide hiperplazi çıkmıştır. Medikal tedavi alan 25 hastanın %52,0'si (13 kişi) bisfosfonat kullanmaktadır ve diğer tedaviler tabloda özetlenmiştir (Tablo 5).

**Tablo . 6.** Hastaların operasyon özellikleri

<b>Endikasyon</b>	
Hiperkalsemi	38 (%77,6)
Yaş	4 (%8,2)
Renal	3 (%6,1)
Tiroidektomide	2 (%4,1)
MEN	1 (%2)
Osteoporoz	1 (%2)
Toplam	49 (%100)

Opere edilen 49 hastanın %98'ine adenomektomi yapılmıştır. Operasyon endikasyonu olarak en sık %77,6 (38 kişi) ile hiperkalsemi görülmektedir.

**Endikasyon olduğu halde opere edilemeyen hastalar:**

Ameliyat endikasyonu taşımasına rağmen opere edilemeyen 18 hastanın ise %72,2'si (13 kişi) kendi tercihi ile opere olmayı reddetmiştir. 18 hastanın %27,8 (5) 'i ciddi komorbite taşınmaları nedeniyle opere edilemedi

**Tablo . 7.** Hastalarında bazı yandaş hastalıklar ve komplikasyonların dağılımı

<b>Özellik</b>	<b>Sayı</b>
<b>Hipertansiyon</b>	
Yok	80 (%50,6)
Var	78 (%49,4)
Toplam	158 (%100)
<b>Tiroid Nodülü</b>	
Yok	66 (%47,1)
Var	74 (%52,9)
Toplam	140 (%100)
<b>Hiperkalsemi komplikasyonları</b>	
Peptik ülser	4 (%12,5)
Kas kramrı	28 (%87,5)
Toplam	32 (%100)
<b>Malign hastalık</b>	
Hematolojik	6 (%28,6)
Meme Ca	5 (%23,8)
Mideca	2 (%9,5)
Kolorektal	2 (%9,5)
Pankreas Ca	1 (%4,8)
Tiroid Ca	1 (%4,8)
MEN	1 (%4,8)
Toplam	18 (%100)

Hastaların %49,4'ünde (78 kişi) hipertansiyon, %52,9'unda (74 kişi) tiroid nodülü mevcuttur. Toplam 32 hastada hiperkalsemi komplikasyonu görülmüş ve bunlardan en sık rastlanana %87,5 (28 kişi) ile kas krampları olmuştur. Ayrıca 18 hastada malign hastalık bildirilmiştir (Tablo 7).



**Tablo . 8.**Tüm grupta parametrelerin değışimleri

Parametre	Sayı	Ortalama	S. sapma	p*
PTH1	169	151,90	131,62	
PTH2	153	134,13	79,84	<b>&lt;0,001</b>
PTH3	136	110,44	136,91	
PTH4	98	85,71	52,63	
Ca1	169	10,49	0,94	
Ca2	162	10,38	0,87	<b>&lt;0,001</b>
Ca3	146	9,94	0,82	
Ca4	118	9,85	0,73	
P1	166	3,13	0,56	
P2	145	3,10	0,58	0,27
P3	110	3,17	0,79	
P4	81	3,29	0,58	
KRE1	159	0,83	0,28	
KRE2	134	0,83	0,28	<b>0,003</b>
KRE3	117	0,85	0,26	
KRE4	98	0,92	0,46	
İdrar CA1	109	215,00	127,69	0,36
İdrar CA2	32	162,70	114,28	
DEVİT1	150	33,90	24,26	
DEVİT2	103	31,81	19,79	<b>0,004</b>
DEVİT3	66	25,36	14,23	
L14-1	87	-1,70	1,03	0,53
L14-2	26	-2,09	0,92	
Femur boyun 1	76	-1,62	0,97	0,61
Femur boyun 2	23	-1,94	1,03	
Femurtotal 1	64	-1,16	1,02	0,52
Femurtotal 2	14	-1,90	1,03	

\*Freidman varyans analizi.

Tüm hastalarda bazı parametrelerin değişimlerine bakıldığında PTH düzeyi ilk ölçümde  $151,9\pm 131,6$ , ikinci ölçümde  $134,1\pm 79,8$ , üçüncü ölçümde  $110,4\pm 136,9$  ve dördüncü ölçümde ise  $85,7\pm 52,6$  olarak hesaplanmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p<0,001$ ) (Tablo 8).

Kalsiyum düzeyi ise ilk ölçümde  $10,4\pm 0,9$ , ikinci ölçümde  $10,3\pm 0,8$ , üçüncü ölçümde  $9,9\pm 0,8$  ve dördüncü ölçümde ise  $9,8\pm 0,7$  olarak hesaplanmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p<0,001$ ) (Tablo 8).

Kreatinin düzeyi ise ilk ölçümde  $0,83\pm 0,2$ , ikinci ölçümde  $0,83\pm 0,2$ , üçüncü ölçümde  $0,85\pm 0,2$  ve dördüncü ölçümde ise  $0,92\pm 0,4$  olarak hesaplanmıştır ve son ölçümdeki yükseklik istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p=0,003$ ) (Tablo 8).

D vitamini düzeyi ise ilk ölçümde  $33,9\pm 24,2$ , ikinci ölçümde  $31,8\pm 19,7$  ve üçüncü ölçümde  $25,3\pm 14,2$  olarak hesaplanmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p<0,001$ ) (Tablo 8).

Fosfor, idrar kalsiyumu, L14, Femur boyun ve Femur totaldeki değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo . 9.** Klasik ve Aseptomatik grupta bazı parametrelerin seyirleri

	Aseptomatik					Klasik					p**
	Hasta Sayısı	Ortanca	Ortalama	S. sapma	p*	Sayı	Ortanca	Ortalama	S. sapma	p*	
PTH1	128	122,00	153,69	146,01		41	134,0	146,32	70,95		
PTH2	117	120,96	134,03	76,67	<0,001	36	117,50	134,46	90,56	0,15	0,92
PTH3	104	89,75	112,91	149,79		32	95,55	102,43	83,60		
PTH4	77	80,60	86,51	50,65		21	63,60	82,79	60,60		
CA1	129	10,60	10,49	0,87		41	10,80	10,80	1,19		
CA2	124	10,45	10,43	0,92	<0,001	37	10,20	10,29	0,70	0,08	0,90
CA3	109	10,10	9,99	0,86		37	10,00	9,80	0,69		
CA4	91	9,90	9,84	0,75		27	9,80	9,87	0,65		
FOSFOR1	126	3,15	3,16	0,53		40	2,95	3,04	0,66		
FOSFOR2	109	3,20	3,15	0,58	0,28	36	2,90	2,93	0,58	0,19	0,97
FOSFOR3	82	3,20	3,19	0,84		28	3,05	3,11	0,64		
FOSFOR4	65	3,40	3,31	0,59		16	3,10	3,23	0,59		
KRE1	119	0,75	0,81	0,25		40	0,76	0,91	0,33		
KRE2	100	0,75	0,81	0,27	0,003	34	0,81	0,88	0,28	0,04	0,63
KRE3	92	0,77	0,84	0,24		25	0,80	0,91	0,33		
KRE4	80	0,79	0,92	0,49		18	0,79	0,90	0,29		
RCA1	77	210,00	208,79	124,57	0,59	32	233,50	229,93	135,77	0,25	0,35
İDRARCA2	25	124,00	146,21	105,83		7	210,00	221,57	132,29		
DEVİT1	115	28,00	34,31	25,56		35	28,00	32,56	19,64		
DEVİT2	85	28,00	31,65	20,16	0,004	18	30,00	32,61	18,50	0,04	0,44
DEVİT3	53	27,00	26,34	15,30		12	24,45	23,12	7,94		
L14-1	64	-1,65	-1,66	1,07	0,46	23	-1,80	-1,82	0,92	0,99	0,45
L14-2	20	-2,05	-1,99	0,98		6	-2,30	-2,45	0,64		
Femur boyun 1	60	-1,70	-1,70	0,96	0,59	16	-1,15	-1,33	0,97	0,99	0,70
Femur boyun 2	19	-1,80	-1,92	1,12		4	-1,95	-2,05	0,50		
Femurtotal 1	49	-1,10	-1,12	1,02	0,99	15	-1,30	-1,30	1,04	0,31	0,92
Femurtotal 2	9	-1,60	-1,86	1,20		5	-2,20	-1,98	0,73		

\*Freidman varyans analizi \*\* Aseptomatik vs klasik PHPT

Hastalar klasik ve asemptomatik PHPT olarak gruplandırılıp parametrelerdeki değişimler incelenmiştir.

#### **Klasik PHPT grubunda;**

PTH düzeyi ilk ölçümde  $153,6\pm 146,0$ , ikinci ölçümde  $134,0\pm 76,6$ , üçüncü ölçümde  $112,9\pm 149,7$  ve dördüncü ölçümde ise  $86,5\pm 50,6$  olarak hesaplanmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p<0,001$ ) (Tablo 9).

Kalsiyum düzeyi ise ilk ölçümde  $10,4\pm 0,8$ , ikinci ölçümde  $10,4\pm 0,9$ , üçüncü ölçümde  $9,9\pm 0,8$  ve dördüncü ölçümde ise  $9,8\pm 0,7$  olarak hesaplanmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p<0,001$ ) (Tablo 9).

Kreatinin düzeyi ise ilk ölçümde  $0,81\pm 0,2$ , ikinci ölçümde  $0,81\pm 0,2$ , üçüncü ölçümde  $0,84\pm 0,2$  ve dördüncü ölçümde ise  $0,92\pm 0,4$  olarak hesaplanmıştır ve son ölçümdeki yükseklik istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p=0,003$ ) (Tablo 9).

D vitamini düzeyi ise ilk ölçümde  $34,3\pm 25,5$ , ikinci ölçümde  $31,6\pm 20,1$  ve üçüncü ölçümde  $26,3\pm 15,3$  olarak hesaplanmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p=0,004$ ) (Tablo 9).

Fosfor, idrar kalsiyumu, L14, Femur boyun ve Femur totaldeki değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

#### **Asemptomatik grupta ise;**

Kreatinin düzeyi ise ilk ölçümde  $0,91\pm 0,3$ , ikinci ölçümde  $0,88\pm 0,2$ , üçüncü ölçümde  $0,91\pm 0,3$  ve dördüncü ölçümde ise  $0,90\pm 0,2$  olarak hesaplanmıştır ve ölçümlerdeki bu farklılıklar istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p=0,04$ ) (Tablo 9).

D vitamini düzeyi ise ilk ölçümde  $32,5\pm 19,6$ , ikinci ölçümde  $32,6\pm 18,5$  ve üçüncü ölçümde  $23,1\pm 7,9$  olarak hesaplanmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p=0,04$ ) (Tablo 9).

Parathormon, kalsiyum, fosfor, idrar kalsiyumu, L14, Femur boyun ve Femur totaldeki değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 7). Ölçümler gruplar arası değerlendirildiğinde ise tekrarlayan ölçümlerde gruplar arası farklılık saptanmamıştır.

**Tablo . 10.** Cerrahi yapılan ve yapılmayan grupta bazı parametrelerin değerlendirilmesi

	Cerrahi yapılmamış					Cerrahi uygulanmış					p**
	Sayı	Ortanca	Ortalama	S. sapma	p*	Sayı	Ortanca	Ortalama	S. sapma	p*	
PTH1	120	118,23	131,94	83,17		47	159,00	200,51	204,21		
PTH2	119	120,96	128,17	63,76	<b>0,004</b>	33	120,58	150,67	118,49	<b>&lt;0,001</b>	0,50
PTH3	90	100,70	120,55	73,41		46	52,15	90,66	212,06		
PTH4	58	91,35	96,06	51,80		40	61,45	70,71	50,77		
CA1	120	10,40	10,30	0,72		48	11,05	11,19	1,18		
CA2	120	10,30	10,26	0,71		39	10,70	10,73	1,20	<b>&lt;0,001</b>	0,95
CA3	103	10,20	10,18	0,67	0,516	43	9,20	9,35	0,87		
CA4	79	10,10	10,08	0,64		39	9,30	9,36	0,65		
FOSFOR1	118	3,15	3,22	0,53		46	2,80	2,92	0,58		
FOSFOR2	105	3,20	3,18	0,60	0,34	39	3,00	2,91	0,46	<b>0,02</b>	0,81
FOSFOR3	77	3,10	3,14	0,82		32	3,25	3,24	0,74		
FOSFOR4	59	3,20	3,24	0,56		22	3,60	3,44	0,63		
KRE1	111	0,75	0,82	0,24		46	0,73	0,86	0,33		
KRE2	96	0,76	0,82	0,25	0,11	37	0,74	0,84	0,32	<b>0,005</b>	0,57
KRE3	88	0,77	0,86	0,27		28	0,75	0,81	0,18		
KRE4	75	0,79	0,93	0,49		22	0,76	0,86	0,33		
İDRARCA1	78	183,00	196,98	123,83	0,68	29	256,00	261,20	128,58	0,70	0,65
İDRARCA2	25	133,00	163,45	120,85		7	192,00	160,00	95,14		
DEVİT1	109	30,00	36,31	25,02		39	21,00	26,33	18,29		
DEVİT2	82	28,10	31,84	19,42	<b>0,001</b>	21	26,00	31,70	21,70	0,93	0,81
DEVİT3	49	23,90	24,24	13,23		16	30,50	30,37	16,54		
L14-1	68	-1,65	-1,74	1,05	0,51	18	-1,65	-1,49	0,91	0,99	0,10
L14-2	22	-2,35	-2,22	0,85		4	-1,80	-1,40	1,15		
Femurboyun 1	61	-1,70	-1,65	1,02	0,78	14	-1,40	-1,52	0,79	0,99	0,75
Femurboyun 2	20	-1,80	-1,91	1,07		3	-2,60	-2,20	0,78		
Femurtotal 1	53	-1,10	-1,14	1,05	0,52	11	-1,30	-1,24	0,91	-	-
Femurtotal 2	13	-1,80	-1,88	1,06		1	-2,20	-1,30	-		

\*Freidman varyans analizi \*\* Cerrahi yapılmamış vs uygulanmış

Hastalar cerrahi yapıma durumuna göre gruplandırılıp parametrelerdeki değişimler incelenmiştir.

#### **Cerrahi yapılmayan grupta;**

PTH düzeyi ilk ölçümde  $131,9\pm 83,1$ , ikinci ölçümde  $128,1\pm 63,7$ , üçüncü ölçümde  $120,5\pm 73,4$  ve dördüncü ölçümde ise  $96,0\pm 51,8$  olarak hesaplanmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p=0,004$ ) (Tablo 10).

D vitamini düzeyi ise ilk ölçümde  $36,3\pm 25,0$ , ikinci ölçümde  $31,8\pm 19,4$  ve üçüncü ölçümde  $24,2\pm 13,3$  olarak hesaplanmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p=0,004$ ) (Tablo 10).

Kalsiyum, kreatinin, fosfor, idrar kalsiyumu, L14, Femur boyun ve Femur totaldeki değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 10).

#### **Cerrahi uygulanan grupta ise;**

PTH düzeyi ilk ölçümde  $200,5\pm 204,2$ , ikinci ölçümde  $150,6\pm 118,4$ , üçüncü ölçümde  $90,6\pm 212,0$  ve dördüncü ölçümde ise  $70,7\pm 50,87$  olarak hesaplanmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p<0,001$ ) (Tablo 10).

Kalsiyum düzeyi ise ilk ölçümde  $11,1\pm 1,1$ , ikinci ölçümde  $10,7\pm 1,2$ , üçüncü ölçümde  $9,3\pm 0,8$  ve dördüncü ölçümde ise  $9,3\pm 0,6$  olarak hesaplanmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p<0,001$ ) (Tablo 10).

Fosfor düzeyi ise ilk ölçümde  $2,9\pm 0,5$ , ikinci ölçümde  $2,9\pm 0,4$ , üçüncü ölçümde  $3,2\pm 0,7$  ve dördüncü ölçümde ise  $3,4\pm 0,6$  olarak hesaplanmıştır ve bu artış istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p=0,02$ ) (Tablo 10).

Kreatinin düzeyi ise ilk ölçümde  $0,86\pm 0,3$ , ikinci ölçümde  $0,84\pm 0,3$ , üçüncü ölçümde  $0,81\pm 0,1$  ve dördüncü ölçümde ise  $0,86\pm 0,3$  olarak hesaplanmıştır ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p=0,005$ ) (Tablo 10).

İdrar kalsiyumu ve D vitamini, L14, Femur boyun ve Femur totaldeki değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 10).

Ölçümler gruplar arası değerlendirildiğinde ise tekrarlayan ölçümlerde gruplar arası farklılık saptanmamıştır.

**Tablo . 11.** Cerrahi operasyon yapılmayan hastalarda medikal tedavi alan ve almayan grupta bazı parametrelerin değerlendirilmesi

	Medikal tedavi yok					Medikal Tedavi var					p**
	Sayı	Ortanca	Ortalama	S. sapma	p*	Sayı	Ortanca	Ortalama	S. sapma	p*	
PTH1	101	117,69	127,15	69,13		19	138,44	157,40	135,52		
PTH2	100	119,58	121,96	55,72	<b>0,002</b>	19	134,42	160,83	90,75	0,41	0,21
PTH3	74	99,50	115,32	72,82		16	124,80	144,74	73,54		
PTH4	49	86,00	92,78	52,88		9	108,00	113,88	43,81		
CA1	101	10,30	10,23	0,69		19	10,70	10,67	0,77		
CA2	101	10,30	10,20	0,70	0,51	19	10,70	10,54	0,66	0,91	0,05
CA3	85	10,20	10,17	0,67		18	10,30	10,26	0,68		
CA4	67	10,10	10,03	0,58		12	10,50	10,37	0,89		
FOSFOR1	99	3,20	3,22	0,53		19	3,10	3,21	0,54		
FOSFOR2	86	3,20	3,19	0,59	0,75	19	3,20	3,12	0,62	0,27	0,28
FOSFOR3	62	3,20	3,23	0,81		15	2,90	2,78	0,77		
FOSFOR4	46	3,20	3,26	0,56		13	3,20	3,17	0,58		
KRE1	92	0,75	0,81	0,25		19	0,75	0,83	0,20		
KRE2	79	0,75	0,82	0,26	0,19	17	0,77	0,83	0,20	0,66	0,88
KRE3	73	0,77	0,85	0,26		15	0,79	0,91	0,31		
KRE4	60	0,79	0,93	0,52		15	0,79	0,92	0,38		
İDRARCA1	63	174,00	186,96	119,90	0,05	15	231,00	239,06	135,39	<b>0,01</b>	0,21
İDRARCA2	19	116,00	154,01	123,85		6	191,50	193,36	116,05		
DEVİT1	93	29,00	34,50	23,34		16	51,50	46,81	32,07		
DEVİT2	71	30,00	32,06	18,85	<b>0,002</b>	11	24,00	30,46	23,80	<b>0,03</b>	0,60
DEVİT3	41	25,50	25,10	13,80		8	17,70	19,86	9,27		
L14-1	58	-1,50	-1,63	1,03	0,89	10	-2,10	-2,38	1,02	0,18	0,68
L14-2	17	-2,30	-2,23	0,90		5	-2,40	-2,18	0,73		
Femurboyun 1	53	-1,50	-1,54	1,01	0,73	8	-2,60	-2,37	0,79	0,32	0,10
Femurboyun 2	15	-1,80	-1,64	0,97		5	-2,80	-2,72	1,03		
Femurtotal 1	44	-0,95	-1,07	1,11	0,31	9	-1,30	-1,51	0,64	-	-
Femurtotal 2	11	-1,80	-1,86	0,95		2	-2,00	-2,00	2,12		

\*Freidman varyans analizi \*\*Medikal tedavi yok vs var

Cerrahi operasyon yapılmayan hastalar medikal tedavi alma durumlarına gruplandırılıp parametrelerdeki değişimler incelenmiştir.

**Medikal tedavi almayan grupta;**

PTH düzeyi ilk ölçümde  $127,1\pm69,1$ , ikinci ölçümde  $121,9\pm55,7$ , üçüncü ölçümde  $115,3\pm72,8$  ve dördüncü ölçümde ise  $92,7\pm52,8$  olarak hesaplanmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p=0,002$ ) (Tablo 11).

D vitamini düzeyi ise ilk ölçümde  $34,5\pm23,3$ , ikinci ölçümde  $32,0\pm18,8$  ve üçüncü ölçümde  $25,1\pm13,8$  olarak hesaplanmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p=0,002$ ) (Tablo 11).

Kalsiyum, kreatinin, fosfor, idrar kalsiyumu, L14, Femur boyun ve Femur totaldeki değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 11).

**Medikal tedavi alan grupta ise;**

İdrar kalsiyumu ilk ölçümde  $239,06\pm135,3$  ve ikinci ölçümde  $193,36\pm116,0$  olarak ölçülmüştür ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,01$ ) (Tablo 11).

D vitamini düzeyi ise ilk ölçümde  $46,8\pm32,0$ , ikinci ölçümde  $34,4\pm23,8$  ve üçüncü ölçümde  $19,8\pm9,2$  olarak hesaplanmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p=0,03$ ) (Tablo 11).

Parathormon, kalsiyum, fosfor, idrar kalsiyumu, L14, Femur boyun ve Femur totaldeki değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 11).

Ölçümler gruplar arası değerlendirildiğinde ise tekrarlayan ölçümlerde gruplar arası farklılık saptanmamıştır.



**Tablo . 12.** Cerrahi yapılan ve cerrahi önerilip uygulanamayan grupta bazı parametrelerin değerlendirilmesi

	Cerrahi önerilip/uygulanamamış					Cerrahi uygulanmış					p**
	Sayı	Ortanca	Ortalama	S. sapma	p*	Sayı	Ortanca	Ortalama	S. sapma	p*	
PTH1	18	188,93	265,36	309,34		47	159,00	200,51	204,21		
PTH2	17	151,48	177,31	94,70	0,08	33	120,58	150,67	118,49	<0,001	0,19
PTH3	12	182,93	206,70	109,90		46	52,15	90,66	212,06		
PTH4	8	126,00	148,35	64,08		40	61,45	70,71	50,77		
CA1	18	10,95	10,89	0,66		48	11,05	11,19	1,18		
CA2	18	10,80	10,73	0,43		39	10,70	10,73	1,20	<0,001	0,01
CA3	14	10,70	10,63	0,67	0,92	43	9,20	9,35	0,87		
CA4	11	10,50	10,61	0,59		39	9,30	9,36	0,65		
FOSFOR1	18	3,00	2,94	0,43		46	2,80	2,92	0,58		
FOSFOR2	15	2,80	2,84	0,61	0,39	39	3,00	2,91	0,46	0,02	0,07
FOSFOR3	13	2,60	2,68	0,84		32	3,25	3,24	0,74		
FOSFOR4	10	2,70	2,87	0,60		22	3,60	3,44	0,63		
KRE1	17	0,82	0,92	0,32		46	0,73	0,86	0,33		
KRE2	15	0,86	0,91	0,27	0,61	37	0,74	0,84	0,32	0,005	0,16
KRE3	14	0,87	0,98	0,33		28	0,75	0,81	0,18		
KRE4	11	0,95	1,02	0,43		22	0,76	0,86	0,33		
İDRARCA1	13	182,00	191,61	138,79	0,46	29	256,00	261,20	128,58	0,70	0,59
İDRARCA2	4	137,00	189,50	155,60		7	192,00	160,00	95,14		
DEVİT1	14	28,00	30,51	5,75		39	21,00	26,33	18,29		
DEVİT2	9	14,90	22,88	24,30	0,31	21	26,00	31,70	21,70	0,93	0,44
DEVİT3	7	20,00	18,92	17,13		16	30,50	30,37	16,54		
L14-1	10	-2,25	-2,03	8,40	0,10	18	-1,65	-1,49	0,91	0,99	0,32
L14-2	3	-1,90	-1,96	0,71		4	-1,80	-1,40	1,15		
Femurboyun 1	9	-2,10	-1,76	0,40	0,65	14	-1,40	-1,52	0,79	0,99	0,29
Femurboyun 2	3	-1,30	-1,30	1,25		3	-2,60	-2,20	0,78		
Femurtotal 1	10	-1,70	-1,23	0,40	-	11	-1,30	-1,24	0,91	-	-
Femurtotal 2	1	-0,80	-0,80	-		1	-2,20	-1,30	-		

\*Freidman varyans analizi \*\* Cerrahi olmayan vs cerrahi uygulanmış

**Cerrahi uygulanamayan grupta** yapılan ölçümlerde anlamlı bir farklılık göze çarpmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 11).

**Cerrahi uygulanan grupta ise;**

PTH düzeyi ilk ölçümde  $200,5\pm 204,2$ , ikinci ölçümde  $150,6\pm 118,4$ , üçüncü ölçümde  $90,6\pm 212,0$  ve dördüncü ölçümde ise  $70,7\pm 50,87$  olarak hesaplanmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p<0,001$ ) (Tablo 12).

Kalsiyum düzeyi ise ilk ölçümde  $11,1\pm 1,1$ , ikinci ölçümde  $10,7\pm 1,2$ , üçüncü ölçümde  $9,3\pm 0,8$  ve dördüncü ölçümde ise  $9,3\pm 0,6$  olarak hesaplanmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p<0,001$ ) (Tablo 12).

Fosfor düzeyi ise ilk ölçümde  $2,9\pm 0,5$ , ikinci ölçümde  $2,9\pm 0,4$ , üçüncü ölçümde  $3,2\pm 0,7$  ve dördüncü ölçümde ise  $3,4\pm 0,6$  olarak hesaplanmıştır ve bu artış istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p=0,02$ ) (Tablo 12).

Kreatinin düzeyi ise ilk ölçümde  $0,86\pm 0,3$ , ikinci ölçümde  $0,84\pm 0,3$ , üçüncü ölçümde  $0,81\pm 0,1$  ve dördüncü ölçümde ise  $0,86\pm 0,3$  olarak hesaplanmıştır ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p=0,005$ ) (Tablo 12).

İdrar kalsiyumu ve D vitamini, L14, Femur boyun ve Femur totaldeki değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 12).

Cerrahi uygulanan gruptaki ölçümler arasındaki düşüş cerrahi uygulanamayan hastalardan daha fazladır ( $p=0,01$ ) Diğer ölçümler gruplar arası değerlendirildiğinde ise tekrarlayan ölçümlerde gruplar arası farklılık saptanmamıştır.

## 7. TARTIŞMA

Primer hiperparatiroid (PHPT), parathormonun aşırı sekresyonu ile başlayan, hiperkalsemi ile kendini gösteren klinik bir tablodur. Sağlık hizmetlerine ulaşımın kolaylaşması ve yapılan tetkik miktarının artması ile birlikte hastalığın insidansı 1/1000'e ulaşmıştır. Böylece nispeten yaygın görüle endokrin bir hastalık grubuna girmiştir. Çoğu hasta asemptomatiktir (%76). Asemptomatik hastalara uygulanacak tedavi modaliteleri sık sık değişiklik göstermektedir. Cerrahi tedavi endikasyonları 2001-2014 yılları arasında yapılan 4 çalışmada her seferinde yeniden düzenlenmiştir (24).

Bu çalışmaya alınan 171 hastanın dosyaları taranarak hastalıkla ilişkili parametrelerdeki değişimler ve tedavilere alınan cevaplar incelenmiştir. Bunun yanında olası komplikasyonlar taranarak kayıt altına alınmıştır.

Elimizdeki verilere göre hastalık belirgin olarak kadın cinsiyette görülmektedir (3/1). Merkezimizde tedavi edilen hastaların %29'u opere edilirken %71'i operasyonsuz izlenmiş ve/veya medikal tedaviler uygulanmıştır.

Nefrolitiazis hastalığın iyi bilinen bir komplikasyonudur ve böbrek hasarının başlıca sorumlusudur (39). Merkezimizde tedavi edilen her dört hastadan birinde nefrolitiazis saptanmıştır (%25). Ancak bu hastalarda taş oluşumuna etki eden tek faktörün primer hiperparatiroidi olduğunu söylemek zordur.

Fraktür genellikle ilerlemiş hastalığa ait bir bulgudur. Ancak hastalığın atlanması durumunda ciddi fraktürlere eşlik edebilmektedir. Kırıklarla tanı konulmuş vaka bildirimleri vardır (33).

Çalışmadaki hastaların sadece 9'unda (%5) fraktür saptanmıştır. Fraktür tipi araştırıldığında bunların yarısının tramva hikayesine ait kırıklar olduğu saptanmıştır. Fraktürlü hasta sayısının az olmasının, hastaların erken evrede tanı almalarına bağlı olabilir.

Paratiroidektomi PHPT tedavisinde tek küratif seçenektir (34) Opere edilen hastaların pre-op sintigrafide %93 adenom ile uyumlu görünüm saptanmıştır. Bu hastaların pre-op USG de %62 doğrulandığı görülmüştür. USG nin bazı vakaları atlaması, operatöre bağımlı olmasından ve bazı adenomların milimetrik boyutta olmasından kaynaklanabilir. Bilindiği gibi görüntüleme yöntemleri hastalık tanısı koymakta kullanılan bir kriter değildir. Ancak operasyon kararı verilen hastalarda lokalizasyon amacıyla uygulanmaktadır.

Primer hiperparatiroidi patolojisine bakıldığında ise %90'ında tek paratiroid adenomu, %5'inden paratiroid hiperplazisi, %2-3'ünden birden fazla paratiroid adenomu, %1'inden daha azından ise paratiroid karsinomu sorumludur (35).

Opere edilen hastaların patoloji raporlarını incelediğimizde %40'ında adenom %2,5 unda hiperplazi izlenmiştir. Çalışmamızda paratiroid karsinomu saptanmamıştır. Hastaların %57,5 unda normal paratiroid dokusu saptanmıştır. Bu oran büyük oranda teknik bir nedene dayanmaktadır. Paratiroid adenomları ile normal paratiroid dokusunun mikroskopik özellikleri birbirine oldukça benzerdir. Adenom tanısı dört bezin incelemesi ile kesin olarak konulmaktadır. Bu serideki hastalar çoğunlukla tek paratiroid çıkarıldığı için normal doku olarak raporlanmış olabilir.

Medikal tedaviler ise 25 hastada tercih edilmiştir. Bunların yarısında bisfosfanat tedavisi uygulanmıştır. PHPT artmış kemik döngüsüyle beraber olduğu için bisfosfonatlar makul bir tedavi seçeneğidir. Az sayıda vaka ile yapılan klinik çalışmalarda alendronat kullanımı ile kemik dansitesinde %4-6'lık artışlar sağlanmıştır. Ancak serum kalsiyum ve PTH seviyesinde anlamlı değişim olmamıştır (36,37) . Çalışmamızda medikal tedavi verilen grupta kemik mineral dansitelerinde istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bunun muhtemel nedeni medikal tedavi alan hastaların kemik mineral dansitesinin yeterli sıklıkta takip edilmemesidir.

Bir kalsimimetik ajan olan sinakalset PHPT olgularında bir tedavi seçeneğidir (38). Sinakalset tedavisi opere olmak istemeyen veya operasyona kontraendikasyon bulunan hastalarda etkili bir tedavi yöntemidir. Çalışmamızda 3 hastaya sinakalset tedavisi

uygulanmıştır. Hastaların ikisi 86 biri 75 yaşında olup operasyon için riskli grupta görülmüşlerdir. Bu hastaların ikisinde sinakalset tedavisi ile kalsiyum değerlerinde 1 mg/dl'den fazla düşüş sağlanmış olup, bir hastada sinakalset tedavisine yanıt izlenmemiştir.

Stronsiyum ve alkol enjeksiyonu da birer hastada denenmiş diğer tedavi modaliteleridir. Stronsiyum başlanan hastanın PTH değeri progresif artış gösterdiği için tedavi kesilmiştir ancak ilaca bağlı yan etki meydana gelmemiştir. Alkol enjeksiyonu bir hastada uygulanmış PTH (tanı anında 160 alkol enjeksiyonu sonrası 112) ve kalsiyum (tanı anında 10,5; alkol enjeksiyonu sonunda 8,7) düzeylerinde belirgin düşüş izlenmiştir.

Düzenli diüretik kullanımı PHPT tedavisinde rutin olarak uygulanan bir tedavi değildir. Operayondan önce kalsiyum değerinin kontrol altına alınmasında uygulanan geçiçi bir çözümdür. Bazı olgularda PHPT ye eşlik eden D vitamini noksanlığı olabilmektedir. Bu hastalara D vitamini replasmanı PTH değerlerinde düşüş sağlar.

Bu çalışmaya alınan hastaların en sık operasyon endikasyonu hiperkalsemdir (%77). Hiperkalsemiyi takip eden en sık endikasyon yaştır. Hastaların %8 i 50 yaşından genç olmalarından ötürü opere edilmiştir.

Çalışmada 18 hastaya PHPT nedeniyle cerrahi tedavi önerilmiş ancak hasta tercihleri veya ciddi komorbit engeller nedeniyle hastalar ameliyat edilememiştir. Çalışmaya alınan hastaların yarısında tiroid nodülü saptanmış olup yine yarısında HT mevcuttur.

PHPT ile maligniteler arasındaki ilişki hakkında çeşitli spekülasyonlar mevcuttur. Malignansi de görülen hümorale hiperkalsemide PTH-related peptidde artış vardır, bu da PTH ölçümü için kullanılan immünoradiometrik assay ile ölçülemez. Eğer humoral hiperkalsemisi olan bir malign hastada PTH seviyeleri de yükselmişse, büyük olasılıkla eşzamanlı PHPT'de vardır. Bu çalışmada PHPT olgularına en çok hematolojik maligniteler eşlik etmiştir (%28).

Hiperkalseminin klinik bulguları olarak kas krampları, konstipasyon, aritmi ve peptik ülser açısından hastalar taranmıştır. 32 hastada kas krampı ve peptik ülser saptanmıştır. Bu komplikasyonlar arasında en fazla kas kramplarına rastlanmıştır (%78).

Hastalar klasik ve asemptomatik olarak gruplandırılarak karşılaştırılmıştır. Klasik hastaların PTH ve kalsiyum değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır. Buna mukabil asemptomatik hastalarda bu değerlerde anlamlı istatistiksel değişiklik saptanmamıştır. Bu farklılık, semptomatik hastaların başlangıç değerlerinin daha yüksek olması, hastalığın daha şiddetli prezentasyonu ve daha fazla cerrahi ve medikal müdahale yapılmasından kaynaklanabilir. Her iki grubun fosfor, idrar kalsiyum atılımı, L1-4, Femur neck ve Femur total kemik dansitelerindeki değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kısıtlı vaka sayısı, retrospektif tasarım ve bu değerlerin hastalarda düzenli olarak takip edilmemesi nedeniyle anlamlı sonuç elde edilememiş olabilir.

Cerrahi uygulanmayan hastalarda anlamlı düzeyde PTH düşüşü izlenmiştir. Ancak diğer parametrelerde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Cerrahi uygulanan hastalarda ise parathormon ve kalsiyum düzeyleri anlamlı olarak düşmüştür (kalsiyum ilk ölçümde  $11,1\pm 1,1$ , ikinci ölçümde  $10,7\pm 1,2$ , üçüncü ölçümde  $9,3\pm 0,8$  ve dördüncü ölçümde ise  $9,3\pm 0,6$  olarak hesaplanmıştır) Cerrahi yapılan hastalarda fosfor düzeyi de yine anlamlı olarak artış göstermiştir. Cerrahi yapılan hastaların gerek başlangıç kalsiyum değerlerinin yüksek olması ve hastalığın tedavisinde etkili bir seçenek olmasının bu farklılığı yaratmış olabilir. Kalsiyum düşüşüne paralel olarak fosfor düzeylerindeki artış fizyolojik bir yanıt olarak değerlendirilmiştir.

Cerrahi tedavi uygulanmamış hastalar medikal tedavi alma durumlarına göre gruplandırıldı. Medikal tedavi alan grupta idrar kalsiyum düzeyindeki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Başta bisfosfonatlar olmak üzere medikal tedavilerin idrar kalsiyumun atılımını azaltması olası renal hasarı ve kemik komplikasyonlarını geciktirebilir.

Bilindiği gibi PHPT de operasyon zamanlaması sık sık güncellenen bir konudur. En son olarak 2014 güncellemelerine göre operasyon endikasyonu olup operasyonu reddetmiş veya ciddi komorbidite nedeniyle opere edilememiş hastalar, opere olanlarla karşılaştırıldı. Operasyon endikasyonu konulan hastaların "opere olmamaları" durumunda klinik ve

laboratuvar gidişatları hakkında fikir vermiştir. Buna göre cerrahi tedaviyi reddeden veya komorbidite nedeniyle opere edilemeyen 18 hastanın hiçbir laboratuvar değerinde anlamlı düzelme saptanmamıştır.

Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda PTH ve kalsiyum değerlerindeki düşüş, fosfor düzeylerindeki artış istatistiksel olarak alımı düzeyde saptanmıştır.

İdrar kalsiyumu ve D vitamini, kemik dansitometrik değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak bu tetkiklerin sınırlı sayıda hastaya ve çoğu zaman tek sefer uygulanması bu sonuca neden olmuş olabilir. Opere edilen hastalar normokalsemi sağlandıktan sonra tetkik edilmemektedir. Ayrıca opere edilen hastalar genellikle daha şiddetli hastalıkla prezente olacağı için komplikasyon gelişimi beklenmeden operasyona yönlendirilmektedir. Bu nedenle opere edilen grupta bu değerlerde anlamlı değişiklik saptanmamış olabilir.

Bu karşılaştırma cerrahi müdahalenin PHPT tedavisinde halen etkin ve küratif bir seçenek olduğunu doğrulamaktadır. Araştırmamız, konuda ülkemizde bu tip datanın bildirildiği nadir araştırmalardan olması özelliği ile önemli olabilir.

Retrospektif tasarım, takip süresinin göreceli olarak kısa olması, araştırmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir ve kısıtlılık olarak dikkate alınabilir. Bu konuda, prospektif, çok sayıda vaka ile uzun süreli araştırmalar yapmak daha anlamlı sonuçlar verebilecektir.

## 8. SONUÇ VE ÖNERİLER

PHPT endokrin hastalıklar arasında 3.sıklıkta görülen bir hastalıktır. Bu hastaların çoğu asemptomatik görünümdeydir. Hastalığın etyolojisi hakkında yeterli veri yoktur. Sık sık güncellenen cerrahi endikasyonları hastalığın tedavisini güncel tutmaktadır. PHPT de bu sayede sık sık tartışılan bir tablo olmaktadır. Sağlık imkanlarına ulaşımın kolaylaşması sonucu çoğu erken evre PHPT hastası komplikasyonlar olmadan tanı almaktadır. Operasyon endikasyonu bulunan hastalar için birincil ve vazgeçilmez tedavi cerrahi müdahaledir. Cerrahi endikasyonu bulunmayan hastalarda medikal tedavilerin etkinliğinin anlaşılması için, geniş hasta serilerinin olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 9. KAYNAKLAR

1. Erdoğan G. Primer Hiperparatiroidizm ve Hiperkalsemi, Multiple Endokrin Neoplaziler. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik, 2. Baskı; 2005 MN Medikal-Nobel, sayfa 295-302,707-8
2. Halsted WS, Evans HM. The parathyroid glandules, their blood supply and their preservetion in operation upon the thyroid gland, Ann. of Surg. 1907;46(4):489-506.
3. Sayek İ, Altaca G, Onat D. Temel cerrahi. "Tiroidektomi komplikasyonları".Üçüncü baskı, Ankara. Güneş kitabevi 2004. Bölüm. s.172, 1621-31
4. Akerström G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery 1982(95):14.
5. Miller FR. Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. Otolaryngol Clin North Am 2003;44:1443-1458.
6. Brown EM, Juppner H. Parathyroid Hormone: syntesis, secretion and action. In: Flavus MJ, ed. Primer on the Metabolic bone disesases and Disorders of Mineral Metabolism. Washington. DC: ASBMR, 2006
7. Melmed, Polonsky, Larsen, Kronenberg Williams Text Book of Endocrinology, Chapter 28: Hormones and Disorders of mineral metabolism 12th edition, 2010, sf:1235-1261.
8. Karakoç D, Hamaloğlu E. Sıvı ve Elektrolit Metabolizması ve Bozuklukları Ed: Sayek İ. Temel Cerrahi. 3. Baskı, Güneş Kitabevi Ankara, 2004:82-3
9. Guyton CA, Hall EJ. Paratiroid Hormonu. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology (çeviri: Çavuşoğlu H) (editörler: Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican Ş), Türkçe 10. Baskı: 2001, Nobel Tıp Kitapevleri; sayfa 906-11.
10. Usman A, Konan A, Sayek İ. Temel Cerrahi. 3. Baskı, Güneş Kitabevi Ankara, 2004:1631-48
11. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. Mayo Clin Proc 2002; 77: 87-91
12. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. A 10 yearprospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. N Engl J Med 1999; 34: 1249–55.)

13. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med.* 2005; 257: 6-17.
14. Weber CJ, Sewell CW, McGarity WC. Persistent and recurrent sporadic primary hyperparathyroidism: histopathology, complications, and results of reoperation. *Surgery.* 1994;116:991-998.
15. Christensson, T, Hellström, K, Wengle, B. Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. Prevalence in patients receiving thiazides as detected in a health screen. *Arch Intern Med* 1977; 137:1138.)
16. Mallette, LE, Eichhorn, E. Effects of lithium carbonate on human calcium metabolism. *Arch Intern Med* 1986; 146:770.
17. Gardner D, Shoback D. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. İç:Shoback D, Sellmeyer D, Bikle D, editör. Metabolik Kemik Hastalıkları. Ankara: GüneşTıp Kitabevleri; 2009.s.281-345.
18. Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. Uysal AR, editör. Primer Hiperparatiroidizm ve Hiperkalsemi, Seconder Hiperparatiroidizm. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2005.s.295-302
19. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3001-3005
20. Palmer M, Adami HO, Krusemo UB, et al. Increased risk of malignant diseases after surgery for primary hyperparathyroidism: a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol.* 1988;127:1031-1040.
21. Fauci SF. Harrison's principles of internal medicine. In: Holick MF et al editors . Calcium, phosphorus, and bone metabolism:Calcium regulating hormones USA, Mc Graw Hill 1998, s 2214-2227
22. Cansu GB, Akalin A. Primer hiperparatiroidizim. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2008; 30(1):56-70.)

23. Lee Goldman, Andrew I. SCHAFER, CECİL Medicine 24.baskı, çeviri editörü:Prof. Dr. Serhat ÜNAL,2015 sf:1595-1596
24. John P. Bilezikian, Maria Luisa Brandi, Richard Eastell, Shonni J. Silverberg, Robert Udelsman, Claudio Marcocci, and John T. Potts Jr Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop 2014
25. Bilezikian JP, Khan AA, Potts Jr JT. Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism:summary statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:335-339.
26. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism:a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3319-3325.
27. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:135-141.)
28. Grant CS, Thompson G, Farley D, et al. Primary hyperparathyroidism surgical management since the introduction of minimally invasive parathyroidectomy: Mayo Clinic experience. *Arch Surg.* 2005;140:472- 478; discussion 478-479
29. Akerstrom G, Rundberg C, Grimelius L, et al. Causes of failed primary exploration and technical aspects of reoperation in primary hyperparathyroidism *World J Surg.* 1992;16:562-569
30. Kollmorgen CF, Aust MR, Ferreiro JA, et al. Parathyromatosis: a rare yet important cause of persistent or recurrent hyperparathyroidism.
31. Udelsman R, Donovan PI. Open minimally invasive parathyroid surgery. *World J Surg.* 2004;28:1224-1226.
32. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery [see comments]. *N Engl J Med.* 1999;341:1249-1255

33. Bora BOSTAN, Mehmet ERDEM, Taner GÜNEŞ, Cengiz ŞEN, Reşit Doğan KÖSEOĞLU , Overlooked primary hyperparathyroidism presented with fractures: case report, Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery,november 2010
34. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and mangement of primary hyperparathyroidism. Endocr Pract 2005; 11: 49-54.
35. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;132(3):359-72
36. Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ, Hosking DJ. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroidism-related osteoporosis: a 2-year study. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4482-9.
37. Chow CC, Chan WB, Li JKY. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:581-7.
38. Nemeth EF, Fox J. Calcimimetic compounds: a direct approach to controlling plasma levels of parathyroid hormone in hyperparathyroidism. Trends Endocrinol Metab 1999; 10: 66-71
39. Albright F, Reifenstein EC. The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore: Williams&Wilkins,1948