



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE TANI KONULAN
HİPERPARATİROİDİ HASTALARININ EPİDEMİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MELİHA NUR ÖZEN**

ANKARA, 2024



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE TANI KONULAN
HİPERPARATİROİDİ HASTALARININ EPİDEMİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Proje No: KA 23/262)

**DR. MELİHA NUR ÖZEN
(Uzmanlık Tezi)**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ALTUĞ KUT**

ANKARA, 2024

TEŞEKKÜR

Ülkemizde bilim ve eğitimi her şeyin üzerinde tutarak bizlere aydınlık bir gelecek sunan, mesleğimizi özgürce icra edebilmemizi mümkün kılan büyük önder Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren bana her zaman destek olan, tavsiyeleri ile yol gösteren tez danışmanım ve Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Altuğ KUT başta olmak üzere, eğitim sürecim boyunca mesleki tecrübeleri ve bilgileri ile yol gösteren Doç. Dr. Cihan FİDAN'a, Öğr. Gör. Dr. Gökhan EMİNSOY'a ve Uzm. Dr. Funda SALGÜR'e teşekkür ederim.

Berberer çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma, başta evde sağlık hizmetleri, check-up ve medikososyal polikliniğinde olmak üzere uyum içinde çalıştığımız tüm hemşire ve personele teşekkür ederim.

Beni bu günlere getiren, desteğini hiç esirgemeyen, evlatları olmaktan gurur duyduğum canım annem Ayşegül ERTURAL'a, canım babam Alaattin ERTURAL'a, varlıklarıyla hayatıma anlam katan canım kardeşlerim Kübra ve Verda'ya ve destekleriyle güç veren ikinci annem Adalet ÖZEN'e, babam Yusuf ÖZEN'e ve kardeşim Büşra'ya sonsuz teşekkür ederim.

Tıp fakültesindeki ilk günlerimden itibaren her anımda yanımda olan, bu yolu beraber yürüdüğümüz, anlayış, sevgi ve desteğini hiç eksik etmeyen sevgili eşim Kürşad ÖZEN'e sonsuz teşekkürler.

Dr. Meliha Nur Özen

ÖZET

Paratiroid bezleri, vücudun kalsiyum ve fosfor seviyelerini düzenlemek için önemli bir role sahip olan paratiroid hormonunu (PTH) salgılar. PTH'nin aşırı salgılanması hiperparatiroidizm olarak bilinen bir endokrinolojik durumu oluşturur. Amacımız, hastanemize başvuran hiperparatiroidili hastaların klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularını retrospektif bir şekilde değerlendirerek altta yatan nedenlerini (etyolojilerini) ve görülme sıklığını araştırmaktır.

Bu retrospektif çalışmada Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'ne 2016 ve 2023 yılları arasında başvuran 18 yaş ve üzeri olan 3929 hasta dahil edildi. PTH düzeyi yüksek olan ve düzeltilmiş kalsiyum hesaplanması için gereken albümin düzeyi bakılmış olan 1253 hasta çalışmanın örneklemini oluşturmuştur. Analizler sonucunda hastalara laboratuvar değerlerine göre primer, sekonder ve tersiyer hiperparatiroidizm tanıları konularak bu tanıların dağılımları hesaplanmıştır.

Çalışma grubu 693 kadın, 560 erkek hastadan oluşmaktaydı. Tüm hastaların yaş ortalamaları $55,90 \pm 17,64$ /yıl idi. Hastaların 189'u PHPT, 1032'si SHPT ve 32'si THPT tanılarına sahipti. PHPT alt tanılarından %64,6 oranında normokalsemik primer hiperparatiroidizm (NPHPT), SHPT alt tanılarından ise %69,6 oranında Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)'na bağlı SHPT en sık görülen alt tanılarıydı. Tüm hastaların %74,5'inde D vitamini eksikliği, %6,3'ünde nefrolitiazis öyküsü mevcuttu. SHPT tanılı hastaların %43,2'sinde, THPT tanılı hastaların ise %34,4'ünde hemodiyaliz öyküsü vardı. Hipertansiyon tüm hastalarda en sık gördüğümüz komorbid durumdu. Tüm hastaların %4,2'sine paratiroidektomi yapılmış olup %73,5 oranında en sık görülen patoloji sonucu paratiroid adenomu olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: PTH, hiperparatiroidizm, primer hiperparatiroidizm, sekonder hiperparatiroidizm, tersiyer hiperparatiroidizm

SUMMARY

The parathyroid glands play a crucial role in regulating the body's calcium and phosphorus levels by secreting parathyroid hormone (PTH). Excessive secretion of PTH leads to a condition known as hyperparathyroidism. Our aim is to retrospectively evaluate the clinical, laboratory, and imaging findings of patients with hyperparathyroidism who were admitted to our hospital, and to investigate the underlying causes (etiologies) and prevalence.

In this retrospective study, 3929 patients aged 18 and over who were admitted to Başkent University Ankara Hospital between 2016 and 2023 were included. The sample consisted of 1253 patients with high PTH levels and measured albumin levels required for corrected calcium calculation. Based on the laboratory values, patients were diagnosed with primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism, and the distribution of these diagnoses was calculated.

The study group consisted of 693 female and 560 male patients. The mean age of all patients was 55.90 ± 17.64 years. Of the patients, 189 had PHPT, 1032 had SHPT, and 32 had THPT. Among the PHPT subtypes, normocalcemic primary hyperparathyroidism (NPHPT) was the most common, accounting for 64.6%. Among the SHPT subtypes, the most common was SHPT due to Chronic Kidney Disease (CKD), accounting for 69.6%. Vitamin D deficiency was present in 74.5% of all patients, and 6.3% had a history of nephrolithiasis. A history of hemodialysis was present in 43.2% of SHPT patients and 34.4% of THPT patients. Hypertension was the most common comorbid condition in all patients. Parathyroidectomy was performed in 4.2% of all patients, with parathyroid adenoma being the most common pathological result, found in 73.5% of cases.

KeyWords: PTH, hyperparathyroidism, primary hyperparathyroidism, secondary hyperparathyroidism, tertiary hyperparathyroidism

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÖZGÜNLÜK RAPORU	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Paratiroid Bezi	2
2.1.1. Embriyolojisi	2
2.1.2. Anatomisi	3
2.1.3. Histolojisi	3
2.1.4. Fizyolojisi	3
2.1.4.1. Paratiroid Hormonu	3
2.1.4.2. Paratiroid Hormonunun Sentezi, Sekresyonu ve Metabolizması	4
2.1.4.3. Paratiroid Hormonu ve Paratiroid Hormon İlişkili Peptid Reseptörleri	6
2.1.5. Paratiroid Hormonunun Etkileri	6
2.1.5.1. Paratiroid Hormonunun Böbrek Üzerine Etkisi	6
2.1.5.2. Paratiroid Hormonunun Kemik Üzerine Etkisi	7
2.1.5.3. Paratiroid Hormonunun Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi	7
2.2. Paratiroid Bezinin Hastalıkları	8
2.2.1. Primer Hiperparatiroidizm	8
2.2.1.1. Epidemiyoloji	9
2.2.1.2. Klinik	9

2.2.1.3. Tanı	11
2.2.1.4. Ayırıcı Tanı	11
2.2.1.5. Tedavi	12
2.2.1.6. Normokalsemik Primer Hiperparatiroidizm	14
2.2.2. Sekonder Hiperparatiroidizm	14
2.2.2.1. Epidemiyoloji	14
2.2.2.2. Patofizyoloji	14
2.2.2.3. Klinik	15
2.2.2.4. Tanı	16
2.2.2.5. Tedavi	16
2.2.3. Tersiyer Hiperparatiroidizm	16
2.2.4. Hipoparatiroidizm	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Çalışmanın Tasarımı	17
3.2. Çalışmanın Amacı	18
3.3. Çalışmanın Örneklem Büyüklüğü	18
3.4. Çalışmanın Değişkenleri ve Çalışma Düzeni/Planı/Akışı	18
3.5. Çalışmanın Veri Kaynakları	20
3.6. Çalışmanın Yanlılık/Taraf Tutma	20
3.7. İstatiksel Analizler	20
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
7. KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AHH	: Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi
ALP	: Alkalen Fosfataz
BMD	: Kemik Mineral Yoğunluğu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CaSR	: Kalsiyum Algılayıcı Reseptör
DM	: Diyabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
FGF23	: Fibroblast Büyüme Faktörü 23
FGFR1	: FGF Reseptör 1
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HP	: Hipoparatiroidizm
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MIBI	: Paratiroid technetium-99m sestamibi sintigrafisi
MR	: Manyetik Rezonans
NPHPT	: Normokalsemik Primer Hiperparatiroidizm
OPG	: Osteoprotegerin
PHPT	: Primer Hiperparatiroidizm
PTH	: Paratiroid Hormonu
PTH1R, PTH2R	: Paratiroid Hormon Tip 1 ve Tip 2 Reseptör
PTHrP	: Paratiroid Hormon ile İlişkili Protein
RANK	: Receptor activator of nuclear factor kappa B
RANKL	: RANK Ligandı
SHPT	: Sekonder Hiperparatiroidizm
SPECT	: Single Photon Emission Computerized Tomography
THPT	: Tersiyer Hiperparatiroidizm
USG	: Ultrasonografi
1,25(OH)2D3	: 1,25-dihidroksikolekalsiferol

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Hiperparatiroidizm sınıflandırılması	21
Tablo 2.	Hiperparatiroidizm tanı gruplarının sayı ve dağılım yüzdeleri	22
Tablo 3.	Tüm hastaların ve tanı gruplarının yaş ve cinsiyet karşılaştırmaları	23
Tablo 4.	Tüm hastalar ve tanısı PHPT, SHPT ve THPT olan hastaların D vitamini, Düzeltilmiş kalsiyum, Fosfor, Magnezyum, ALP, GFR ve 24 saatlik idrar kalsiyumu oranlarının karşılaştırılması	24
Tablo 5.	Tanısı PHPT, SHPT ve THPT olan hastaların PTH ve D Vitamini değerleri	25
Tablo 6.	Görüntüleme yapılan tüm hastalar ve tanı gruplarında görüntüleme bulgularının karşılaştırılması	27
Tablo 7.	Tüm hastalar ve tanısı PHPT, SHPT ve THPT olan hastaların nefrolitiazis bulgularının karşılaştırılması	28
Tablo 8.	Tüm hastaların, tanısı SHPT ve THPT olan hastaların renal trans ve diyaliz öykülerinin karşılaştırılması	28
Tablo 9.	Tüm hastalar ve tanısı PHPT, SHPT ve THPT olan hastaların komorbidite dağılımları	29
Tablo 10.	Tüm hastalar ve tanısı PHPT, SHPT ve THPT olan hastaların D Vitamini kullanım özelliklerinin karşılaştırılması	30
Tablo 11.	Tüm hastalar ve tanısı PHPT, SHPT ve THPT olan hastaların tedavi özelliklerinin karşılaştırılması	30
Tablo 12.	Tanısı PHPT olan hastalarda alt tanı gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımları	31
Tablo 13.	Tanısı PHPT olan hastalarda alt tanı gruplarında D vitamini, Düzeltilmiş kalsiyum, Fosfor, Magnezyum, ALP, GFR ve 24 saatlik idrarda kalsiyum oranlarının dağılımları	32
Tablo 14.	PHPT alt tanı gruplarında görüntüleme yapılan hastaların dağılımları	33
Tablo 15.	Tanısı PHPT olan hastalarda alt tanı gruplarında D vitamini kullanımı öykülerinin dağılımları	34
Tablo 16.	Tanısı PHPT olan hastalarda alt tanı gruplarında tedavi dağılımları	34

Tablo 17.	Tanısı SHPT olan hastalarda alt tanı gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımları	35
Tablo 18.	Tanısı SHPT olan hastalarda alt tanı gruplarında D vitamini, Düzeltilmiş kalsiyum, Fosfor, Magnezyum, ALP, GFR ve 24 saatlik idrar kalsiyum oranlarının dağılımları	36
Tablo 19.	Tanısı SHPT olan hastalarda alt tanı gruplarında görüntüleme dağılımları	37
Tablo 20.	Tanısı SHPT olan hastalarda alt tanı gruplarında renal trans ve diyaliz öykülerinin dağılımları	38
Tablo 21.	Tanısı SHPT olan hastalarda alt tanı gruplarında D vitamini kullanımının dağılımları	38
Tablo 22.	Tanısı SHPT olan hastalarda alt tanı gruplarında tedavi dağılımları	39
Tablo 23.	Belirlenen yaş gruplarına göre Kemik Mineral Dansitometri sonuçlarının karşılaştırılması	39
Tablo 24.	Tüm hastaların D vitamini kullanımı özellikleri	40
Tablo 25.	D vitamini eksikliğine bağlı gelişen SHPT’de D vitamini verilen hastaların PTH, Düzeltilmiş kalsiyum ve D vitamini değerlerinin başlangıç ve kontrol olarak karşılaştırılması	40
Tablo 26.	Cerrahi yapılan hastaların PTH ve Düzeltilmiş kalsiyum değerlerinin başlangıç ve postoperatif dönemde karşılaştırılması	41
Tablo 27.	Cerrahi yapılan hastaların patoloji sonuçlarının ve postoperatif kalsiyum değerlerinin dağılımları	42
Tablo 28.	Patoloji sonucu adenom olan hastaların görüntüleme bulgularının dağılımları	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	CaSR'nin görev yaptığı kalsiyotropik organ sistemlerinin özeti	5
Şekil 2.	Kalsiyum hemostazisinde PTH'nin rolü	8
Şekil 3.	SHPT patofizyolojisi	15
Şekil 4.	Hastaların aylara göre D vitamini değerleri	26
Şekil 5.	SHPT tanılı hastalarda aylara göre D vitamini değerleri	26

ÖZGÜNLÜK RAPORU

iThenticate

[Document Viewer](#)

Similarity Index 1%

BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE TANI KONULAN HİPERP...

By: Meliha Nur ÖZEN

As of: Jul 17, 2024 12:26:56 PM

13,050 words - 7 matches - 7 sources

sources:

28 words / < 1% match - Internet from 18-Jul-2021 12:00AM

acikerisim.karabuk.edu.tr

21 words / < 1% match - Internet from 08-Dec-2022 12:00AM

acikerisim.karabuk.edu.tr

24 words / < 1% match - ProQuest

Özkan, Melek. "Asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda hiperkalsiüri testlerinin nefrolitiazisi öngörme güçlerinin karşılaştırılması", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024

23 words / < 1% match - Internet from 27-Nov-2022 12:00AM

www.researchgate.net

21 words / < 1% match - Internet from 24-Sep-2022 12:00AM

acikerisim.pau.edu.tr

17 words / < 1% match - from 13-Dec-2023 12:00AM

pdffox.com

15 words / < 1% match - Crossref

Dinara TASHBULATOVA, İbrahim Atilla ARIDOĞAN, Volkan İZOL, Gülşah SEYDAOĞLU, İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK, Şaban DORAN. "Sexual Dysfunction in Infertile Women: Relationship with Depression and Demographic Factors", Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2013

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalsiyum ve fosfat dengesinin sağlanmasında rol oynayan ana kalsiyotropik hormonlardan biri olan PTH, böbrek tübüllerinde kalsiyumun geri emilimini artırarak ve kemik dokusundaki kalsiyumun serbest bırakılmasını teşvik ederek kan kalsiyum seviyelerini belirli aralıklarda tutar. PTH salınımı, paratiroid hücrelerinde bulunan kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR) aracılığıyla serum iyonize kalsiyum düzeylerine bağlı olarak düzenlenir. (1,2)

PTH seviyelerinin yüksek olması ile ortaya çıkan hiperparatiroidizm çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Bu nedenle, hiperparatiroidizm; primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üç ana grupta incelenir. Bu durum zamanında teşhis edilmediği takdirde hastalarda osteoporoz, böbrek taşı ve kardiyovasküler hastalık riskini artırabilir; yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kronik yorgunluk, kas güçsüzlüğü gibi semptomlara neden olabilir.(1,2)

PHPT; PTH'nin serum kalsiyum düzeyine göre uygunsuz şekilde aşırı salgılanmasından kaynaklanır (3). SHPT genellikle kalsiyum düşüklüğüne bağlı olarak, böbrek yetmezliği ve D vitamini eksikliği gibi durumlar nedeniyle ortaya çıkar (4,5). THPT ise uzun süreli KBH, hemodiyaliz veya böbrek nakli gibi nedenlerle paratiroid bezlerinin aşırı aktif hale gelmesi durumudur (6,5).

Hiperparatiroidizmin prevalans ve insidansları ülkeler arasında farklılık göstermektedir. PHPT için Hindistan, İskoçya ve Brezilya'da yapılan prevalans çalışmalarında oranlar sırasıyla %0,25, %0,672 ve %0,78 olarak bulunmuştur (7-9). İskoçya'da 2007'den 2018'e kadar nüfusa dayalı retrospektif yapılan bir çalışmada PHPT'nin yıllık insidansının 10.000 kişi yılı başına 4 ile 6 arasında olduğu, Güney Kaliforniya'da 2013'te yapılan bir çalışmada ise kadınlarda 100.000 kişi başına 34 ile 120 arasında, erkeklerde ise 13 ile 36 arasında olduğu görülmüştür (10). Bu geniş aralık, oranların çeşitli coğrafi bölgeler ve demografik gruplarda farklılıklar gösterebilmesinin sonucudur (11). Yapılan çalışmalar, PHPT'nin Türkiye'deki prevalans ve insidans oranını açıkça belirtmemiş olmakla birlikte, hastaların bölgeler arasındaki laboratuvar, klinik ve tedavi sonuçları hakkında önemli bilgiler elde etmiştir.

Kanada'da 2014'te yayınlanan bir çalışmada SHPT'nin prevalansı % 5 olarak bulunmuştur (12). 2018'de yayınlanan bir çalışmaya göre SHPT, Filipinler'deki KBH hastalarının %28,9'unda, İranlı hastaların %45'inde ve Amerikalı hastaların %55'inde görülmektedir (6). 2015'te yayınlanan bir çalışmada KBH ve SHPT'li bireylerin insidansı,

prevalansı ve sağkalımına ilişkin son verileri tespit etmek için seçilen ülkelerde literatürdeki verilerin incelemeleri yapılmış. Bu metaanalizde Asya'da, SHPT prevalans verileri yalnızca Hindistan (%28) ve Japonya (%11,5) için belirlenmiş olup Türkiye'de SHPT prevalansı için veri olmadığı görülmüştür (13).

Yapılan çalışmalar incelendiğinde hiperparatiroidizmin epidemiyolojik özelliklerinin uluslararası düzeyde daha iyi tanımlanmış olduğunu, Türkiye'de gerçekçi ve yeterli bir epidemiyolojik analizin olmadığını görmekteyiz. Türkiye'de bugüne kadar hiperparatiroidi hastalarının cinsiyet, yaş dağılımları, tanı anındaki semptomları ve patoloji sonuçlarının incelendiği çeşitli araştırmalar yapılmış olup hastalığın primer, sekonder, tersiyer dağılımını içeren yeterli düzeyde çalışma yapılmadığı görülmüştür.

Her ne kadar insidans ve prevalans verisi saptayabilmek için araştırmanın sahada düşük prevalans hekimliğinin uygulandığı bir ortamda yapılması gerekse de biz en azından 3. basamak kliniğe başvuran hiperparatiroidizimli hastaların hastalık gruplarına göre dağılımını tespit etmek üzere üniversite kliniğinde bu çalışmayı yaptık.

Amacımız hiperparatiroidizm tanılı hastaların klinik özelliklerini, laboratuvar bulgularını ve eşlik eden hastalıklarını inceleyip Türk toplumunda Ankara bölgesindeki hiperparatiroidizimli olguların sınıflandırmasını yaparak olguların alt tiplerinin nasıl dağıldığını tespit etmek ve epidemiyolojik verilere katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Paratiroid Bezi

2.1.1. Embriyolojisi

İnsan vücudunda kalsiyum homeostazisinin düzenlenmesi için gerekli olan paratiroid bezleri intrauterin yaşamın beşinci haftası civarında üçüncü ve dördüncü brankial keselerin dorsal endoderminden gelişir ve 14 hafta sonra histolojik olarak görülebilir (14).

Genellikle üstte 2 adet ve altta 2 adet olmak üzere toplam 4 adet bez gelişir. İnfierior paratiroid bezler ve timus üçüncü faringeal keseden köken alır, ön mediastene kadar birlikte göç ederler. Böylelikle inferior paratiroid bezlerinin ektopik yerleşimi daha sık görülür ve en sık ön mediastende olur. Süperior paratiroid bezler tiroid bezinin bir kısmıyla birlikte dördüncü faringeal keseden köken alır. Embriyolojik göçleri daha kısa olduğu için

lokasyonları alt paratiroid bezlerine göre daha sabittir. Genellikle tiroid lobunun arka tarafında bulunur (2).

2.1.2. Anatomisi

Normal paratiroid bezleri küçüktür, genel boyutları tipik olarak ortalama 5x3x1 mm'dir ve ağırlığı 50 mg'dan azdır (15). Boyutları normal olduğunda bu bezler genellikle çoğu görüntüleme çalışmalarında tanımlanamazken paratiroid adenomları ve hiperplazisi olduğunda daha kolay tespit edilirler (16,17).

Süperior paratiroidler, tipik olarak üst tiroid loblarının dorsal yüzeyinde ve inferior larengeal sinirin altındadır. İnférieur paratiroid bezler ise tiroid bezinin lateral alt polünün yaklaşık 1cm aşağısında yerleşik ve inferior larengeal sinirin üstündedir. Bununla birlikte inferior paratiroid bezler mandibular köşe ve üst mediasten arasında bir yerde lokalize olabilir.(16,17)

Arteriyel kan, çoğunlukla inferior tiroid arterinden veya inferior ve süperior tiroid arterleri arasındaki anastomozdan sağlanırken venöz drenaj genellikle tiroid venleri ile sağlanır. Paratiroid bezlerinin lenfatik drenajı ise derin servikal lenf nodlarına ve paratrakeal lenf bezlerine olur.(18)

2.1.3. Histolojisi

Histolojik olarak normal paratiroid bezi esas hücreler, oksifil hücreler ve stromadan oluşur. Stromanın yağ içeriği zengindir ve parankime destek sağlar (19,20). Paratiroid bezleri genç yetişkinlerde asıl olarak esas hücrelerden oluşur. Esas hücreler hücre dışındaki kalsiyum düzeyine göre PTH salgılayarak kalsiyum dengesinde rol alır. Daha büyük olan oksifil hücreler ilerleyen yaşla birlikte ortaya çıkar. Oksifil hücrelerin işlevi tam olarak bilinmemekle birlikte KBH'de PTH sentezleyip salgıladıkları gösterilmiştir. Ayrıca bol miktarda mitokondiri içeren oksifil hücrelerde D vitamini metabolizması gerçekleşir.(21)

2.1.4. Fiziyojisi

2.1.4.1. Paratiroid Hormonu

PTH, boyunda tiroid bezinin arkasında yer alan paratiroid bezleri tarafından salgılanan peptid yapıda bir hormondur. Kemik ve böbrek üzerindeki doğrudan etkileri, gastrointestinal sistem üzerindeki dolaylı etkileri ile serum kalsiyum konsantrasyonunun

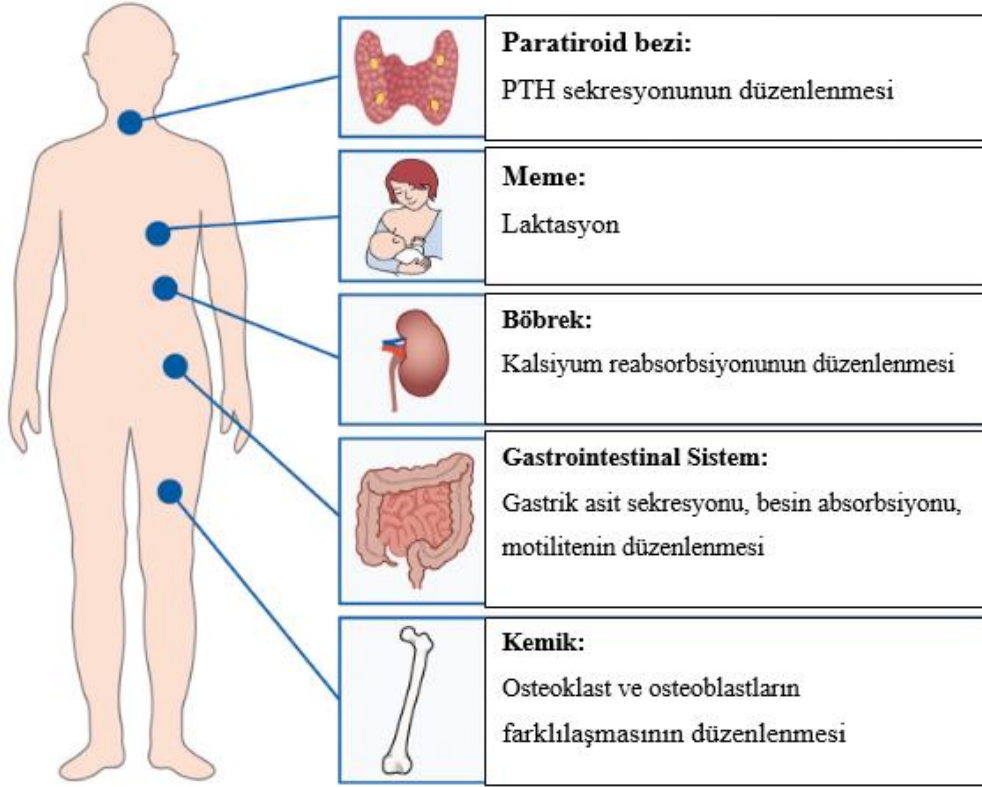
düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Kemikğin yeniden şekillenmesine katkıda bulunur, böbreklerden kalsiyum emilimini ve fosfor atılımını artırır, D vitamininin gastrointestinal sistemden kalsiyum ve fosfor emilimini uyararak aktif D vitamini formu olan 1,25 dihidroksikolekalsiferol'a [1-25(OH)2D3] dönüşümünde görev alır.(22)

2.1.4.2. Paratiroid Hormonunun Sentezi, Sekresyonu ve Metabolizması

Paratiroid bezlerdeki şef hücreler tarafından öncelikle 115 aminoasitten oluşan pre-pro-PTH salgılanır. Bu peptitten ilk olarak 25 aminoasitin endoplazmik retikulumda ayrılmasıyla pro-PTH ortaya çıkar, daha sonra 6 aminoasitin de ayrılmasıyla son ürün olan 84 aminoasitlik PTH oluşur.(23) Oluşan PTH salgılanmak üzere golgi aygıtında granüller halinde depolanır ve gerektiğinde paratiroid hücrelerinden pulsatile bir tarzda salınır (24,25).

PTH'nin salgılanmasını düzenleyen birincil düzenleyici faktör, kan dolaşımındaki kalsiyum konsantrasyonudur (26). PTH'nin sentezi ve salgılanması esas olarak paratiroid hücre zarında bulunan hücre dışı kalsiyum seviyesine duyarlı olan CaSR tarafından kontrol edilir (25). CaSR vücutta kalsiyum dengesini sağlayan G proteinine bağlı bir reseptördür. Hücre dışındaki kalsiyum iyonlarını algılar. Kalsiyum seviyeleri yükseldiğinde, CaSR aktive olur ve hücre içi sinyal yollarını harekete geçirerek PTH salınımını azaltır. Kalsiyum seviyeleri düştüğünde ise tam tersi şekilde CaSR inaktive olur ve PTH salınımı artar. CaSR Şekil 1'de gösterildiği üzere paratiroid bezlerine ek olarak vücutta meme, böbrek, gastrointestinal sistem ve kemik olmak üzere çoğu hücrede yer alır (27,25).

Kalsiyum, insan vücudundaki çok sayıda temel fizyolojik süreçte görevli olan önemli bir mineraldir. Ağırlıklı olarak iskelet sisteminde, özellikle kemiklerde ve dişlerde varlığıyla tanınan kalsiyumun sinir uyarılarının iletilmesi, kas kasılması, iyonların hücre zarları üzerinden taşınması dahil sayısız hücre içi ve hücre dışı görevleri nedeniyle kandaki düzeyinin sabit tutulması önemlidir.(28) CaSR sayesinde sağlanan bu kalsiyum ve PTH arasındaki ilişki ile serum kalsiyumunun bulunduğu aralık korunmuş olur (27).



Şekil 1: CaSR'nin görev yaptığı kalsiyotropik organ sistemlerinin özeti. *Physiology of Calcium Homeostasis: An Overview. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 50(4), 2021* 'den izinle Türkçeleştirilerek alınmıştır (29).

PTH'nin salgılanma hızı kalsiyumdaki hafif azalma ile anında artar. İlk olarak önceden depolanmış hormonlar salınır ve etki saniyeler içinde gerçekleşir. 15-30 dakika içinde PTH sentezi hızlanır. Uzun süreli hipokalsemi ise paratiroid hücre hipertrofisi meydana gelir.(24)

Hücre dışı kalsiyum seviyesindeki değişikliklerin yanında PTH sekresyonunun uyarılmasında katkısı olan bir başka faktör ise yüksek fosfor seviyeleridir. Hem kan kalsiyumunu ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ seviyelerini düşürerek doğrudan PTH salgısını uyarır; hem de fosfat düzenleyici hormon olan Fibroblast Büyüme Faktörü 23(FGF23)'ün yapmış olduğu fosfatürik etki sayesinde PTH sentezinin baskılanmasını sağlar.(30-32)

Paratiroid bezlerinden aktif halde salgılanan PTH'nin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 2 dakikadır; hormon öncelikle karaciğerde, aynı zamanda böbrekte, paratiroid bezinde ve kanda metabolize edilir ve kısa sürede kandan kaybolur (33,29).

2.1.4.3. Paratiroid Hormonu ve Paratiroid Hormonu İlişkili Peptid Reseptörleri

Paratiroid hormonuyla ilişkili protein (PTHrP), PTH ile önemli benzerlik ve işlevselliğe sahip olan bir hormondur (34). PTHrP ilk olarak akciğerin skuamöz hücreli karsinomu olan bir hastada maligniteye bağlı hiperkalsemi sebepleri araştırılırken keşfedilmiştir. Kemik, kıkırdak, akciğer, plasenta ve meme başta olmak üzere çeşitli dokularda bulunur. Kemiklerde bulunarak kondrositlerin büyümesinin düzenlenmesinde, plasentada ve anne sütünde bol miktarda bulunarak kalsiyum taşınmasında rol alır; malign tümörlerden salınarak hiperkalsemiye neden olur.(35)

Paratiroid hormon reseptörleri, çeşitli vücut fonksiyonları için önemli olan G proteinine bağlı reseptörlerdir. Paratiroid hormon tip 1 ve tip 2 reseptörleri (PTH1R, PTH2R) olmak üzere 2 tipten oluşur. PTH ve PTHrP; PTH1R'e bağlanarak etki gösterirler. PTH1R asıl olarak böbrek, kemik ve memede bulunur.(36)

PTH2R ise sadece PTH ile aktive olurken, PTHrP tarafından etkinleştirilemez (35). Beyin ve gastrointestinal sistem dahil olmak üzere birçok dokuda bulunur ancak farklı olarak osteoblastlarda ve böbrekte görülmez (37).

2.1.5. Paratiroid Hormonunun Etkileri

PTH kemik, böbrek ve bağırsak üzerindeki etkileri ile kalsiyum fosfor konsantrasyonlarının düzenlenmesinde görev alır.

2.1.5.1. Paratiroid Hormonunun Böbrek Üzerine Etkisi

PTH'nin temel fizyolojik etkisi kalsiyumun böbreklerden yeniden emilimini arttırmaktır (38). Böbreklerde kalsiyumun yaklaşık %90'ı proksimal tüplerde ve Henle kulpunun çıkan kolunda, kalan kısmı distal tüplerde olmak üzere yaklaşık olarak %98-99'u reabsorbe edilir (23). Kalsiyum; proksimal tüpte sodyum aktif transportu ile, Henle kulpunda PTH1R ile aktivitesinin artırıldığı Sodyum Potasyum Klor Ortak Taşıyıcısı ile, distal tübülde ise CaSR aracılı bir transselüler yol ile reabsorbe edilir (39). Hiperparatiroidide kalsiyum reabsorbsiyonunun artması ile filtre olan kalsiyum miktarı da arttığı için idrarla kalsiyum atılımı artabilir (23).

Böbreklerde fosforun reabsorbsiyonunun büyük kısmı proksimal tübülde sodyum bağımlı aktif taşıma şeklinde gerçekleşir. PTH bu taşınmayı engelleyerek fosfatüriye sebep

olur (23). PTH aynı zamanda osteositlerden salgılanan FGF23 üretimini uyararak da fosfatüriye neden olur. FGF23 ise doğrudan paratiroid bezlere etki ederek PTH salgısını inhibe eder (40,41).

PTH proksimal tübülden aynı zamanda bikarbonatın reabsorpsiyonunu da engeller. PHPT; bikarbonat atılımının artması ile genellikle hayatı tehdit etmeyen, bir tip renal tübüler asidoz olan hiperkloremik metabolik asidozun görülebildiği durumdur.(23)

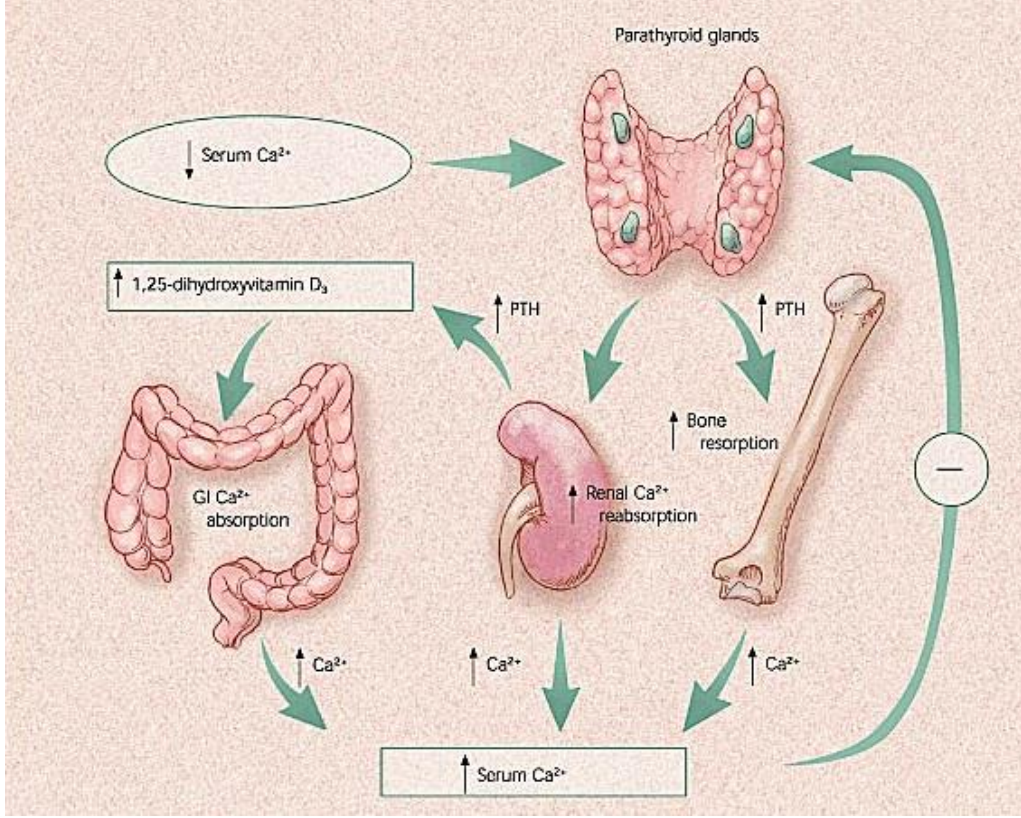
2.1.5.2. Paratiroid Hormonunun Kemik Üzerine Etkisi

PTH kemikte osteoblastlar ve osteoklastlar üzerindeki etkileri ile vücutta kalsiyum dengesini sağlar. PTH hem osteoblast sayısını artırarak kemik oluşumunu hem de osteoklast sayısını artırarak kemik rezorpsiyonunu uyarır. PTH salınımının dozuna ve periyodikliğine bağlı olarak kemiklerdeki net sonuç ortaya çıkar. PTH'ye maruziyet sürekli ise katabolik etkiler ön planda olurken, aralıklı düşük doz maruziyette anabolik etkiler ön planda olur.(42) Katabolik etkinin en iyi görüldüğü durum asemptomatik formunda bile kemik kaybının olduğu PHPT'dir (22).

Osteoblastlar mezenkimal kök hücrelerinden farklılaşır, diğer hücre tiplerine dönüşebilirler, üzerlerinde PTH reseptörleri vardır (43). Osteoklastlar ise hematopoietik hücrelerden farklılaşır ve PTH reseptörleri yoktur (44). PTH osteblastlardaki PTH1R'ne bağlanır, RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa B ligandı) ve osteoprotegerin (OPG) ekspresyonunu düzenleyerek etki gösterir (45). Osteoblastlarda eksprese edilen RANKL osteoklast öncülleri üzerinde bulunan RANK (Receptor activator of nuclear factor kappa B)'a bağlanarak osteoklastların aktifleşmesini sağlar. Osteoblastlar tarafından üretilen OPG ile RANKL'ın osteoklastik etkileri inhibe edilir (46). PTH OPG'nin salınımını inhibe ederek RANKL-RANK bağlanmasını uyarır ve kemik rezorpsiyonunu sağlar (44).

2.1.5.3. Paratiroid Hormonunun Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi

PTH böbrekte 1-alfa hidroksilaz aktivitesini artırarak aktif D vitamini düzeyini yükseltir ve böylelikle gastrointestinal sistemden kalsiyum, fosfor ve magnezyumun emilimini dolaylı yoldan sağlar (30).



Şekil 2: Kalsiyum homeostazisinde PTH'nin rolü. *'Hyperparathyroidism, Am Fam Physician Vol. 69 Issue 2, 2004'ten izinle alınmıştır (47).*

2.2. Paratiroid Bezinin Hastalıkları

2.2.1. Primer Hiperparatiroidizm

PHPT, paratiroid bezlerinden aşırı miktarda PTH salgılanması ve hiperkalsemi ile karakterizedir (39). Daha yaygın olarak sporadik ya da nadiren sendromların bir parçası şeklinde kalıtsal olarak ortaya çıkabilir. Sporadik formda tekli paratiroid adenomları, kalıtsal formda ise çoklu paratiroid tümörleri daha sık görülür. (48) PHPT ile ilişkili genetik sendromlar; Multipl Endokrin Neoplazi tip 1, 2A ve 4, hiperparatiroidizm-çene tümörü sendromu, ailesel izole primer hiperparatiroidizm, ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (AHH) ve neonatal şiddetli hiperparatiroidizmi içerir (49).

Hastalığın patofizyolojisinde genellikle paratiroid bezlerindeki CaSR'lerin ekspresyonunun azalmasıyla bezlerin aşırı büyümesi yer alır (50). PHPT'li hastalarda yaklaşık %80 oranında görülen soliter paratiroid adenomu en yaygın görülen patolojik bulgudur. Vakaların %10-15'i dört bez hiperplazisinden, %2-4'ü çoklu adenomlardan ve %1'inden azı ise paratiroid karsinomundan kaynaklanır. Paratiroid adenomları paratiroid

dokusunun embriyonal göçü nedeniyle farklı yerlerde olabilir, en sık tiroid bezi ve timusta görülür.(51)

2.2.1.1.Epidemiyoloji

PHPT Tip 2 diabetes mellitus (DM) ve tiroid bozukluklarından sonra üçüncü sıklıkta görülen endokrin bozukluktur. Epidemiyolojik çalışmaların az sayıda olmasından dolayı insidans ve prevalans verileri kısıtlıdır.(52,39)

PHPT'nin mevcut prevalansları %0,05 ile 3,4 arasında değişmektedir (8). Dünya çapındaki bu fark tarama için serum kalsiyum ve PTH düzeylerini ölçme olanakları ve osteoporoz taramasının yapılması gibi faktörlerden kaynaklanır (50). 1980 ile 2020 yılları arasındaki literatürdeki verilerin araştırılmasına dayanan bir çalışmada PHPT prevalansının Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde %0,318; Çin'de % 0,2; Sırbistan'da ise % 0,3 olduğu görülmüştür (50). 2002'de Avrupa'da yürütülen nüfusa dayalı epidemiyolojik çalışma 55 ile 75 yaş arasındaki kadınlar arasında % 2,1'lik bir PHPT prevalansını ortaya çıkarmıştır (53).

PHPT insidansı ise yılda 100.000 kişi başına 0,4 ile 21,6 vaka arasında değişmektedir (11). 1970'li yılların başında ABD'de yapılan bir çalışmada insidansın 100.000 kişi başına 7,8 vaka olduğu, rutin kalsiyum ölçümlerinin yaygınlaşmasından sonra bu oranın 51,1 vakaya, 1998 yılında osteoporoz tarama kılavuzlarının yaygınlaşmasıyla da 86,2'ye yükseldiği bildirilmiştir. PHPT saptanmasında önemli bir artış görülmesiyle birlikte hastalığın klinik sunumunun semptomatikten asemptomatik vakalara doğru kaydığı görülmüştür.(54,55)

PHPT'nin görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür (51). 40 yaşın altında kadın erkek oranı neredeyse bire yakinken, bu oran 75 yaşın üzerinde beş kata kadar değişir. Genel olarak en sık 50-60 yaş arası kadınlarda görülür.(1)

2.2.1.2.Klinik

PHPT'nin semptomatik ve asemptomatik formları mevcuttur. Semptomatik formda klinik artmış PTH sekresyonu ve hiperkalseminin etkilerine bağlı olarak ortaya çıkar. En sık görülen bulgular arasında yorgunluk, kas, eklem, kemik ağrıları gibi semptomları olan iskelet sistemi bulguları ve nefrolitiazis yer alır. Ek olarak hastalarda nöromusküler, psikiyatrik, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemle ilişkili semptomlar görülebilir. (33,56,57)

Yapılan araştırmalarda PHPT tanılı hastaların çoğunun ABD ve Latin Amerika'da asemptomatik olduğu, Asya'da ise diğer bölgelere göre daha belirgin hiperkalsemi ve organ tutulumuyla ortaya çıktığı bulunmuştur (49). ABD ve Türkiye gibi batı ülkelerinde taramanın rutin olması nedeniyle asemptomatik PHPT daha yaygınken; Orta Doğu, Asya ve Güney Afrika'daki gibi gelişmekte olan ülkelerde biyokimyasal tarama yaygın olmadığı için hastalık erken dönemde fark edilemez ve semptomatik PHPT daha sık görülür (51,58,59).

Hiperparatiroidizm hastalarında ana hedef doku kemiklerdir (56). Osteopeni günümüzde PHPT hastalarında en sık görülen iskelet sistemi bulgularındandır. Sekonder osteoporoz nedenlerinden biri olan hiperparatiroidizmde hastalarda erken dönemde kemik tutulumu hafif olabilir, aktif bulgu görülemeyebilir.(56)

Osteitis fibrosa sistika, PHPT hastalarında % 3-4 oranında görülen, kronik süreçte ortaya çıkan klasik iskelet sistemi tutulumudur. Patolojik olarak rutin iskelet radyografisinde ortaya çıkan tuz ve biber görünümü, kafatasının ve distal klavikulanın daralması, distal falankların subperiosteal rezorpsiyonu ve brown tümörler yer alır. Kırıklar, iskelet deformiteleri ve kemik ağrısı şeklinde bulgu verebilir.(56,49)

Böbrek diğer önemli hedef organdır; hastalarda nefrolitiazis, nefrokalsinozis ve hiperkalsiüri meydana gelebilir (49). Nefrolitiazisin görülme oranı %15-20, hiperkalsiüri görülme oranı ise yaklaşık olarak %40'tır (23). Muhtemel sebepleri arasında hiperkalsemi nedeniyle glomerülden filtrelenen kalsiyum miktarındaki artış, bağırsaktan kalsiyum emiliminin artması ve kemik rezorpsiyonu ile ortaya çıkan kalsiyum yer alır (60).

Nöromüsküler ve nöropsikiyatrik bulgular arasında en sık yorgunluk, depresyon, hafıza bozukluğu görülür (38). Hem kalsiyum hem de PTH bağımsız olarak koroner kalp hastalığıyla ilişkilidir (51). Hipertansiyon PHPT'de genel popülasyona oranla daha sık görülür (38).

Gastrointestinal sistem bulgularından olan peptik ülser eskiden PHPT'in sık görülen bir komplikasyonu olarak kabul edilirken artık yaklaşık %10 görülme sıklığı ile genel popülasyonla benzer oranda görülen bir durum olarak kabul edilmiştir (51). Akut pankreatit ile PHPT arasında bulunan hiperkalsemi haricindeki ilişki henüz netleştirilememiştir (61).

2.2.1.3.Tanı

PHPT hiperkalsemi ve kalsiyum düzeylerinin PTH üzerindeki feedback etkisinin kaybolması ile ortaya çıkan yüksek PTH seviyeleriyle karakterize olup tanısı biyokimsal olarak konulur. Paratiroid görüntülemesi tanı için değil cerrahi öncesinde anatomik lokalizasyon belirlemek için yapılır.(26,62)

PHPT'de hastalar genellikle hiperkalsemiktir, bazen normokalsemik olabilirler. Bu nedenle kalsiyum ölçümleri tekrarlanmalıdır. Hiperkalseminin tekrarlayan paterni söz konusu olduğu sürece kalsiyum aralıklı olarak normal seviyelerde olsa bile bu durum yine PHPT ile uyumludur.(62) Vücutta başlıca kalsiyum bağlayıcı protein albümin olduğu için düzeltilmiş serum kalsiyum konsantrasyonunun kullanılması gerekir. Düzeltilmiş serum kalsiyum şu şekilde hesaplanır: (59).

$$\text{Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)} = (4 - \text{serum albumini (g/dL)}) \times 0,8 + \text{serum kalsiyumu (mg/dL)}$$

Hiperparatiroidide kalsiyum reabsorbsiyonunun artması ile filtre olan kalsiyum miktarı da arttığı için idrarla kalsiyum atılımı artabilir (23). PHPT'li hastaların yaklaşık % 40'ında hiperkalsiüri vardır. Tanıda rutin olarak ölçülmez ancak PHPT ile AHH'yi ayırt etmede kullanılır.(63)

PTH'nin fosfatürik etkisinden dolayı serum fosforu genellikle normalin alt sınırında olur (51). PTH böbreklerden magnezyum emilimini uyarırken hiperkalsemi bunu inhibe eder. Hastalarda genel olarak hafif hipomagnezemi vardır (33).

2.2.1.4.Ayırıcı Tanı

PHPT ile ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlar malignite, AHH, lityum kullanımı, SHPT, THPT ve NPHPT'dir.

Malignite; hiperkalseminin bir başka nedenidir, baskılanmış PTH düzeyi ile PHPT'den ayırt edilebilir. Ek olarak malignitelerde daha şiddetli ve semptomatik hiperkalsemi beklenirken, PHPT'de hastalar genellikle asemptomatik ve kalsiyum düzeyleri ılımlı yüksektir.(64)

AHH; kalsiyum sinyallemede görevli genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal dominant bir hastalık grubudur. CaSR tarafından kalsiyum algılanması bozulmuştur; buna bağlı olarak hafif ile orta derecede hiperkalsemi, hafif hipermagnezemi

ve yüksek düzeyde PTH görülür. PHPT'yi AHH'den ayırt etmek için kalsiyum/kreatinin klirens oranı hesaplanabilir. Kalsiyum/kreatinin klirens oranı $< \%1$ ise AHH ön planda düşünülür.(65) Uzun süredir devam eden hiperkalsemisi olan, idrar kalsiyum düzeyi 100 mg/24 saat'in altında olan, kalsiyum/kreatinin klirensi oranı $\%1$ 'in altında olan ve aile öyküsü olan hastalarda ayırıcı tanıda AHH düşünülmalıdır (66,62). PHPT ile AHH ayırımı yapmak önemlidir çünkü genellikle AHH'li hastalarda paratiroidektomi yapılması hiperkalsemiyi tedavi etmeyeceğinden önerilmez (66).

Lityum kullanımının PHPT ayırıcı tanısında yer almasının sebebi; ilacın idrarla kalsiyum atılımını azaltıp hafif hiperkalsemiye yol açmasıdır. İlacın kesilmesinden 3-6 ay sonra serum kalsiyum ve PTH düzeylerinde yükselme devam ediyorsa PHPT tanısı doğrulanır.(51)

Ayrıcı tanıda bakılması gereken bir başka hastalık olan SHPT, hipokalsemiye yanıt olarak yükselmiş PTH seviyeleri ile karakterizedir. Kalsiyum düzeyleri genel olarak düşük ya da normal seyredir. D vitamini eksikliği, böbrek yetmezliği ve malabsorbsiyon başlıca sebeplerindedir.(67) THPT ise SHPT'in şiddetlenmesi ile ortaya çıkan, genellikle diyaliz hastalarında veya böbrek naklinden sonra görülen, hiperkalsemi ile karakterize olan bir hastalıktır (51).

2.2.1.5.Tedavi

Şu anda PHPT tedavisinde mevcut tek seçenek paratiroidektomidir ve semptomatik olan tüm hastalara önerilir. Asemptomatik PHPT'nin tedavisine yönelik en yeni kılavuzlar, ameliyat kriterlerini karşılamayan kişiler için en azından bir yıl boyunca serum kalsiyum konsantrasyonunun, kreatinin klirensinin ve BMD'nin düzenli izlenmesi ile hastaların takip edilmesini önermişlerdir. Ancak asemptomatik PHPT hastalarında aşağıdaki kriterlerin sağlanması halinde paratiroidektomi önerilmektedir.(51)

- Serum kalsiyum değerinin normal aralığın üst sınırının en az 1 mg/dL ve üzerinde olması
- Kreatinin klirensi < 60 mL/dk
- İdrarla kalsiyum atılımı >400 mg/24 saat
- Nefrolitiazis ya da nefrokalsinozis
- Osteoporoz veya vertebra kırığı
- Hasta yaşı <50

Görüntüleme yöntemleri PHPT tanısında değil ameliyat öncesinde lokalizasyon belirlemek için kullanılır (68). Ameliyat öncesi görüntüleme yöntemlerinin negatif olması tanıyı dışlamaz (69).

Ultrasonografi (USG), maliyetinin uygun olması ve duyarlılığının yüksek olması ile ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir ancak boyuna sınırlı olduğu için ektopik adenomları tespit edemeyebilir (70). USG ile olası paratiroid dokusu anormallikleri ile birlikte tiroid nodülü veya lenf nodları da görülebilir, başarısı yapan kişiye bağlıdır (51,71)

Boyun ve mediasteninin hızlı spiral ince kesit bilgisayarlı tomografi (BT) taraması ve manyetik rezonans (MR) diğer yöntemlerle görüntülenemeyen, daha zor ya da ektopik paratiroid dokusunun araştırılmasında kullanılabilir. BT yüksek doz radyasyon içerirken, MR daha pahalı ve zaman alıcı bir görüntüleme yöntemidir.(51,71)

Birçok görüntüleme yöntemi olmasına rağmen sintigrafi lokalizasyonu netleştirmek için en fazla tercih edilen yöntemdir. ^{99m}Tc-sestamibi lipofilik bir katyondur ve mitokondride tutulur. Paratiroid dokusunda da yüksek oranda mitokondri bulunması nedeniyle tiroid bezine göre daha fazla tutulum saptanır.(23) Tek paratiroid adenomu için duyarlılık %80 ile %100 arasında değişir (72). USG ile tespit edilemeyen retrofaringeal, retroözofageal adenomları tespit edebilir (70).

Ameliyatı reddedenlerin, ciddi komorbiditeleri olan ve cerrahi yapılamayacak hastaların takibi önerilir. Tüm hastalara yeterince sıvı almaları ve diyetle kalsiyum alımını kısıtlamamaları gerektiği, kısıtlamanın hiperparatiroidizme yol açabileceği söylenmelidir.(49) Günlük 600-1000 IU D vitamini dozları ile D vitamini seviyesi 21-30 ng/ml arasında tutulması gerekir (73).

PHPT'nin ideal tıbbi tedavisi, serum kalsiyum ve PTH seviyelerinin, idrarla kalsiyum atılımının normalleştirilmesini, BMD'yi artırıp kırık riskinin azaltılmasını ve böbrek taşı riskinin azaltılmasını hedeflemiştir. Maalesef şu anda bu hedeflerin hepsini aynı anda sağlayabilecek ajan bulunmamaktadır.(51)

Sinakalset CaSR' e bağlanarak ortamdaki kalsiyuma duyarlılığı artırır, böylelikle paratiroid bezlerinden PTH'nin sentezini ve salgılanmasını engeller (49). Serum kalsiyum düzeylerini etkili bir şekilde azaltır ancak BMD ve idrarla kalsiyum atılımına etki etmez (59).

2.2.1.6. Normokalsemik Primer Hiperparatiroidizm

Biyokimyasal tarama testlerinde kalsiyum bakılmasının yaygınlaşması ile NPHPT kavramı ortaya çıkmıştır. NPHPT, serum albüminle düzeltilmiş kalsiyum seviyelerinin normal ve PTH seviyesinin yüksek olması ile karakterizedir.(51) SHPT'in bilinen nedenlerinin dışlanmasıyla tanı konulur. Amerika'da 45 yaş üstü kadın ve erkeklerde GFR 60 mL/dk altındaki ve 25-OH vitamin D düzeyi 30 ng/dL'nin altındaki hastalar dışlandıktan sonra yapılan çalışmada NPHPT prevalansı %1 olarak bulunmuştur (74). Tedavi yaklaşımı henüz çok net olmasa da hastalarda başka nedenlerle açıklanamayan klinik özellikler olmadıkça genellikle paratiroidektomi önerilmez (75).

2.2.2. Sekonder Hiperparatiroidizm

SHPT, kandaki düşük kalsiyum seviyelerine veya vücuttaki kalsiyum dengesini bozan diğer koşullara tepki olarak PTH seviyesinin arttığı durumdur (5). SHPT'nin yaygın görülen iki nedeni KBH ve D vitamini eksikliğidir (4). Diğer sebepler arasında çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi gastrointestinal sistem hastalıkları, lityum ve bifosfonat tedavisi, metastatik prostat kanseri, akut pankreatit sayılabilir (33,76).

2.2.2.1. Epidemiyoloji

KBH'nin dünya çapındaki ortalama prevalansı %13,4'tür (77). Son dönem böbrek yetmezliğinde görülen hiperparatiroidizm prevalansının ise %12 ile %54 arasında olduğu bilinmektedir (78). Bangladeş'te 2019 yılında yapılan bir çalışmada, KBH tanılı hastalarda SHPT'nin genel prevalansının %75 olduğu bulunmuştur. GFR'nin farklı evrelerine göre prevalanslara baktıklarında oranın evre 3'te %32, evre 4'te % 88 ve evre 5'te %93 olduğunu ve GFR ilerledikçe prevalansta önemli bir artış olduğunu göstermişlerdir.(79)

2022 yılında 60 yaş ve üzerindeki D vitamini eksikliği bulunan 73 İrlandalı hastada yapılan çalışmada SHPT prevalansı %28,1 olarak bulunmuştur (80).

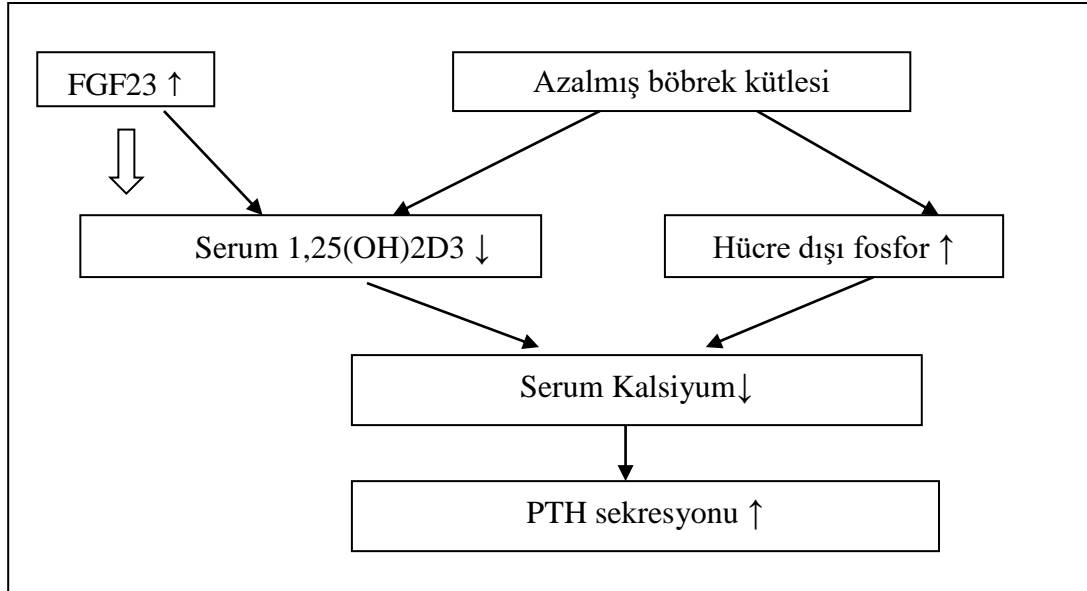
2.2.2.2. Patofizyoloji

KBH'de böbrek kütlelerinin azalması nedeniyle ortaya çıkan fosfor birikimi paratiroid bezlerinin aşırı uyarılmasındaki en önemli nedensel faktörlerden biridir (81). Fosfor, böbreklerde 1α -hidroksilazı inhibe ederek kalsitrol sentezini azaltır (82).

Kalsitrol düzeyinin düşük olmasına bağlı intestinal kalsiyum emiliminin azalması ve yüksek serum fosfor seviyelerine bağlı olarak kalsiyum-fosfor komplekslerinin oluşması kalsiyum seviyelerinin azalmasına katkıda bulunmaktadır (83).

Artan hücre dışı fosfor konsantrasyonları, azalan hücre dışı iyonize kalsiyum konsantrasyonları ve serum kalsitrioldeki belirgin bir düşüş ile paratiroid bezlerinin sürekli uyarılması PTH sentezini ve salınımını artırır (81).

Fosfat homeostazisinde görevli olan FGF-23 de patofizyolojide rol alır. FGF-23 fosfat artışı ve kalsitriol yükselmesiyle uyarılan, osteositlerde ve osteoblastlarda sentezlenen bir hormondur. Klotho reseptörü aracılığıyla FGF Reseptör 1 (FGFR1)'e bağlanır ve onu aktive ederek proksimal tübülde fosfor yeniden emilimini azaltır. Ayrıca böbrekteki 1α -hidroksilazı inhibe eder, bu da mevcut kalsitriol eksikliğini şiddetlendirir. KBH olan hastalarda hem serum FGF-23 hem de PTH'deki artışlar fosfatüriye sebep olur. Ancak KBH ilerledikçe ortaya çıkan paratiroid bezlerindeki hiperplazi FGFR1 ve Klotho proteininin ekspresyonunu azaltır; bu da fosfat homeostazisinin sürdürülmesini engeller.(81)



Şekil 3: Sekonder hiperparatiroidizm patofizyolojisi

2.2.2.3. Klinik

SHPT, KBH tanılı hastalarda kemik sağlığını etkileyebilen önemli bir sorundur; kemik kırıklarına, kemik ağrısına, deformitelere ve büyüme anormalliklerine neden olabilir. Son KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) kılavuzu KBH tanılı hastalarda kırık riskini değerlendirmek için BMD testini önermektedir. SHPT'de görülen anormal mineral metabolizması, vasküler kalsifikasyonun gelişimini hızlandırarak hastalarda artan morbidite ve mortalite riskiyle ilişkilidir.(83)

2.2.2.4. Tanı

SHPT tanısında PTH, kalsiyum, fosfor, vitamin D ve böbrek fonksiyon testlerinin seviyelerinin ölçülmesi önemlidir. Hastalarda aşırı yüksek PTH seviyeleri beklenir. PHPT genellikle yüksek kalsiyum seviyeleri ile ilişkili iken, SHPT genellikle düşük veya normal kalsiyum seviyeleriyle ilişkilidir. Normal renal fonksiyonları olan SHPT hastalarda fosfor seviyeleri düşük olabilir ama KBH tanılı hastalarda yüksek fosfor seviyeleri beklenir. Ek olarak yüksek veya normal ALP seviyeleri ve düşük D vitamini seviyeleri görülebilir.(33,84,85)

2.2.2.5. Tedavi

SHPT tedavisi genellikle çok yönlü bir yaklaşımı gerektirir ve çeşitli tedavi seçeneklerini içerebilir. Hiperfosfateminin önlenmesi veya azaltılması üç şekilde gerçekleştirilebilir: Diyetle fosfor alımının azaltılması, fosfat bağlayıcıları ile bağırsaktan fosfor emiliminin azaltılması ve diyaliz. Süt ürünleri, et, yumurta gibi proteinden zengin gıdalar ve gıda katkı maddeleri yüksek miktarda fosfor içerdiği için diyetle fosforun kısıtlanmasıyla serum fosfor konsantrasyonlarının kontrol altına alınması zor olup diğer teröpatik önlemlerle de bunun desteklenmesi gerekir.(83) Fosfat bağlayıcı ilaçlara kalsiyum içeren kalsiyum karbonat ve kalsiyum içermeyen sevelamer örnek verilebilir. SHPT’de daha çok sevelamer tercih edilmektedir (5). D vitamini eksikliğinin düzeltilmesi, besinsel ve aktif D vitamininin uygulanmasıyla sağlanır. Sinakalset gibi kalsimimetikler, paratiroid bezlerinin kalsiyum duyarlı reseptörlerini uyararak PTH salınımını azaltır. Ciddi ve tedaviye dirençli SHPT vakalarında, özellikle nodüler hiperplazi varlığında paratiroidektomi önerilmektedir.(83)

2.2.3. Tersiyer Hiperparatiroidizm

THPT; uzun süreli KBH, hemodiyaliz veya transplantasyon sonrası paratiroid bezlerinin aşırı aktif hale gelmesi durumudur (5). Genellikle, uzun süreli SHPT’nin tedavi edilmemesi veya uygun şekilde kontrol altına alınmaması sonucunda gelişir (1). Otonom PTH sentezi ve salgılanması ile paratiroid, kemik ve böbrek arasındaki ilişki geri dönülemez biçimde bozulur. Bu ciddi hiperkalsemiye ve hiperfosfatemiye neden olur. SHPT’deki hipokalseminin aksine, hiperkalseminin varlığıyla SHPT’den ayırt edilebilir.(78) Dört bez hiperplazisi genellikle daha sık görülür. THPT tedavisinde total veya subtotal paratiroidektomi önerilir (1).

2.2.4. Hipoparatiroidizm

Hipoparatiroidizm (HP), paratiroid bezlerinin az çalışması veya hiç çalışmaması nedeniyle PTH üretiminin azalmasıyla karakterize bir hastalıktır (39). Hastalığın ABD'deki prevalansı 100.000 kişi başına 37 olarak bildirilmiştir (86). Ülkemiz Türkiye için, HP'nin prevalansı ile ilgili net bir veri bilinmemektedir (33).

Primer HP paratiroid bezlerindeki genetik defektlere bağlı gelişir. Sekonder ya da edinsel HP paratiroid bezlerinin fonksiyonunu bozan veya azaltan çeşitli etiyolojilere bağlıdır ve daha sık görülür. Edinsel sebepler arasında ön boyun cerrahisi ilk sırada yer alır ve vakaların yaklaşık %75'inden sorumludur. Diğer edinilmiş nedenler arasında otoimmün hastalıklar, metastatik hastalık, demir veya bakır infiltrasyonu, iyonlaştırıcı radyasyona maruziyet gibi durumlar yer alır.(87) Genetik nedenler tüm HP vakalarının %10'undan azına sebep olur. Di George sendromu, otoimmün poliendokrin sendromu örnek verilebilir.(88)

HP tanısı, albuminle düzeltilmiş serum kalsiyum düzeylerinin normal aralığın altında olmasıyla birlikte olan düşük PTH düzeyleriyle konulur. PTH eksikliği, hormonun fosfatürik etkisi kaybolduğu için aynı zamanda hiperfosfatemiye de yol açar. Bununla birlikte, serum magnezyum seviyeleri de önemlidir çünkü hipomagnezemi veya hipermağnezemi paratiroid bezi fonksiyonunu etkileyebilir.(88)

Hastalarda hücre dışı hipokalseminin neden olduğu kas uyarılabilirliğindeki artış ve buna bağlı olarak çeşitli klinik semptomlar görülebilir. Yorgunluk, parestezi, tetani, Trousseau ve Chvostek belirtileri, kramplar, nöbet, EKG (Elektrokardiyografi)'de QT aralığının genişlemesi gibi aritmilerden sık görülen bulgulardır. Depresyon gibi psikiyatrik semptomlar, katarakt ve alopesi görülebilen diğer bulgular arasındadır.

HP tedavisinde standart olarak kullanılan yöntemler arasında oral aktif vitamin D ve kalsiyum replasmanı yer alır. Hastaların tedavisinde magnezyum seviyelerinin kontrol edilmesi ve eksiklik durumunda düzeltilmesi önemlidir.(86)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Çalışmamız tek merkezli retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Araştırma projesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından 25.07.2023 tarihinde bilimsel onay alıp proje numarası KA23/262 olarak belirlenmiştir.

3.2. Çalışmanın Amacı

Amacımız hiperparatiroidizm tanılı hastaların klinik özelliklerini, laboratuvar bulgularını ve eşlik eden hastalıklarını inceleyip hiperparatiroidizm sınıflandırmasını yaparak epidemiyolojik verilere katkıda bulunmaktır.

3.3. Çalışmanın Örneklem Büyüklüğü

Çalışmamızın başlangıç tarihi KBH'ye bağlı SHPT tanılı hastaların belirlenebilmesi için GFR değerinin gerekli olması nedeniyle, kullandığımız veri kaynağı olan Nucleus Medikal Bilgi Sistemi'nde GFR hesaplanmasının yapılmaya başlandığı tarih olan 1 Ocak 2016 olarak belirlenmiştir.

Çalışma, 1 Ocak 2016-21 Ağustos 2023 tarihleri arasında Türkiye'de Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi polikliniklerine herhangi bir nedenle başvurup PTH, D vitamini, kalsiyum ve GFR düzeyleri bakılmış olan 18 yaş ve üzerindeki hiperparatiroidi tanılı hastalardan oluşmuştur.

Çalışmaya Kabul Kriterleri;

Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'ne 2016 ve 2023 yılları arasında herhangi bir nedenle başvuran 18 yaş ve üzeri, PTH, Kalsiyum, GFR ve D vitamini düzeyi bakılmış olan 3929 hasta dahil edildi. PTH düzeyi düşük olan 59 hasta, PTH düzeyi normal olan 2324 hasta, düzeltilmiş kalsiyum hesaplanması için gerekli olan albümin değeri bakılmamış olan 298 hasta dışlandı. Geriye kalan yüksek PTH düzeyi olan 1253 hasta çalışmanın örneklemini oluşturmuş olup hastaların verileri retrospektif olarak tarandı.

Randomizasyon:

Çalışmaya 2016-2023 yılları arasında kabul kriterlerine uygun tüm hastalar alındığından randomizasyon uygulanmamıştır.

3.4. Çalışmanın Değişkenleri ve Çalışma Düzeni/Planı/Akışı

Çalışmada ele alınan değişkenler içinde hastaların yaşları, cinsiyetleri, laboratuvar sonuçlarından serum PTH düzeyi (pg/ml), serum kalsiyum düzeyi (mg/dl), serum albümin

düzeyi (g/dl), serum fosfat düzeyi (mg/dl), serum magnezyum düzeyi (mg/dl), serum 25 hidroksi vitamin D düzeyi ($\mu\text{g/L}$), serum ALP düzeyi (U/L), GFR düzeyi (ml/dk/1,73m²) ve 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi (mg/gün); görüntüleme yöntemlerinden boyun USG, boyun BT, boyun MR, Paratiroid Sintigrafisi (MIBI) ve BMD sonuçları; klinik özelliklerinden nefrolitiazis öyküsü, görüntülemelerde saptanan nefrolitiazis, böbrek nakli, diyaliz ve ek hastalık öyküleri; medikal bilgilerden D vitamini kullanım durumları, medikal ya da cerrahi olarak tedavi yöntemleri ve patoloji sonuçları yer almaktadır.

Yapılan analizlerde serum kalsiyum değeri yerine düzeltilmiş kalsiyum değeri kullanıldı. Düzeltilmiş kalsiyum değeri aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$\text{Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)} = (4 - \text{serum albumini (g/dL)}) \times 0,8 + \text{serum kalsiyumu (mg/dL)}$$

Normal aralığı 12-88 pg/ml olan PTH değeri 88 pg/ml'nin üzerinde olan hastalar hiperparatiroidi olarak tanımlandı. Düzeltilmiş serum kalsiyum değeri 10,5 mg/dl'nin üzerine hiperkalsemi; 8,5 mg/dl'nin altına ise hipokalsemi denildi. Serum fosfat değeri 2,3 mg/dl'nin altına hipofosfatemi; 4,7 mg/dl'nin üzerine ise hiperfosfatemi denildi. Serum magnezyum değeri 1,6 mg/dl'nin altına hipomagnezemi; 2,6 mg/dl'nin üzerine ise hipermağnezemi denildi. Serum 25 hidroksi vitamin D değeri 30 $\mu\text{g/L}$ altında olan hastalara vitamin D eksikliği, 100 $\mu\text{g/L}$ ve üzerinde olanlara ise vitamin D toksikasyonu tanısı konuldu. Serum ALP değerinin laboratuvarımızda üst referans sınırı 150 U/L idi. Hastaların serum ALP değerleri 150 U/L üzerinde ve altında olanlar diye iki grupta incelendi. GFR; KDIGO'ya göre, GFR 90 ml/dk/1,73m² ve üzeri, 60-89 ml/dk/1,73m², 30-59 ml/dk/1,73m², 15-29 ml/dk/1,73m² ve <15 ml/dk/1,73m² olarak 5 ana grupta toplandı. AHH ekartasyonu için 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi incelendi.

Hastalara laboratuvar değerleri incelenerek tablo 1'e göre primer, sekonder ve tersiyer hiperparatiroidizm tanıları konuldu. PHPT; Klasik Hiperparatiroidizm, NPHPT ve AHH olarak; SHPT ise D vitamini eksikliğine bağlı SHPT, KBH'ye bağlı SHPT ve Lityuma bağlı SHPT olarak alt gruplara ayrıldı.

Sonrasında, bu tanılara sahip hastaların toplam hasta grubu içindeki yüzdeleri belirlendi. Tanı grupları arasında cinsiyetleri, yaş ortalaması, laboratuvar ve görüntüleme bulguları karşılaştırıldı. Hastaların klinik olarak nefrolitiazis bulguları, renal trans ve diyaliz öyküleri karşılaştırıldı ve komorbidite dağılımları hesaplanarak fark olup olmadığı analiz edildi. Hastaların D Vitamini kullanım özellikleri ve tedavi özellikleri incelendi.

SHPT’de D vitamini verilen hastaların başlangıçtaki ve kontrollerindeki PTH, düzeltilmiş kalsiyum ve D vitamini değerleri kıyaslandı. Cerrahi yapılan hastaların PTH ve düzeltilmiş kalsiyum değerlerinin başlangıç ve postoperatif dönemde karşılaştırılarak anlamlı bir fark olup olmadığına bakıldı.

3.5. Çalışmanın Veri Kaynakları

Çalışmanın veri kaynağı olarak Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Nucleus Medikal Bilgi Sistemi kullanılmıştır.

3.6. Çalışmanın Yanlılık/Taraf Tutma

Çalışma tarafsızdır ve araştırmacılar, veri toplama ve hasta değerlendirme süreçlerinde dosya bilgilerine müdahale etmemiştir.

3.7. İstatiksel Analizler

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri; kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan verilerde Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığının incelenmesinde Tukey Post-Hoc testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerde Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis Çoklu karşılaştırma testi ile incelendi. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare/Fisher’s Exact test kullanıldı. Hastaların başlangıç ve kontrol parametrelerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon test kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman’s Korelasyon Katsayısı ile incelendi. Değerlendirmelerde IBM SPSS version 20 (Chicago, IL, USA) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak %95 güven aralığında $p < 0,05$ kabul edildi.

Tablo 1: Hiperparatiroidizm sınıflandırılması

TANILAR	ALT TANI GRUPLARI	PTH (pg/ml)	DÜZELTİLMİŞ KALSİYUM (mg/dl)	D VİTAMİNİ (µg/L)	GFR (ml/dk/1,73m ²)	24 SAATLİK İDRARDA KALSİYUM (mg/24h)	LİTYUM KULLANIMI	DİYALİZ YA DA RENAL TRANS VARLIĞI
PHPT	AİLESEL HİPOKALSİÜRİK HİPERKALSEMİ	>88	>10,5	≥30	≥60	<100	YOK	YOK
	KLASİK PHPT	>88	>10,5	≥30/<30	≥60	>100 (NORMAL)	YOK	YOK
	NORMOKALSEMİK PHPT	>88	8,5-10,5	≥30	≥60		YOK	YOK
SHPT	D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNE BAĞLI SHPT	>88	≤10,5	<30	1. ≥60 2. 45-60 (YAŞ: ≥65) 3. 30-60 (YAŞ: <65)		YOK	OLABİLİR
	KRONİK BÖBREK HASTALIĞINA BAĞLI SHPT	>88	≤10,5	1. ≥30 2. <30	1. <60 2. ≥60 1. ≤45 (YAŞ ≥65) 2. <30 (YAŞ <65)		YOK	1. OLABİLİR 2. RENAL TRANS VAR
	LİTYUMA BAĞLI SHPT	>88					VAR	YOK
THPT	THPT	>88	>10,5		• <60 • ≥60 İSE		YOK	• OLABİLİR • RENAL TRANS VAR

Kısaltmalar: PHPT:Primer Hiperparatiroidizm; SHPT:Sekonder Hiperparatiroidizm; THPT: Tersiyer Hiperparatiroidizm; GFR:Glomerüler Filtrasyon Hızı, PTH: Paratiroid Hormo

BULGULAR

Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'ne 2016 ve 2023 yılları arasında herhangi bir nedenle başvuran, PTH, Kalsiyum, GFR, D vitamini ve albumin düzeyi bakılmış olan, PTH değerleri yüksek olan 18 yaş ve üzerindeki 1253 hasta retrospektif olarak dahil edildi. Hastalar laboratuvar özelliklerine göre tanı gruplarına ayrıldı.

Tüm hastalar öncelikle tanı gruplarına ayrılarak sayı ve dağılım yüzdeleri hesaplandı. Tüm hastalar, PHPT, SHPT ve THPT olarak ana tanı gruplarında ve daha sonra alt tanı gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımları, laboratuvar özellikleri, görüntüleme bulguları, klinik özelliklerinden nefrolitiazis bulguları, diyaliz ve renal trans öyküleri ve ek hastalıkları incelendi. Hastaların D vitamini kullanım özellikleri ve tedavi özellikleri karşılaştırıldı.

4.1. Hiperparatiroidizm ana tanı gruplarının bulguları

Tüm hastalar öncelikle laboratuvar değerlerine göre tanı gruplarına ayrıldı, sayı ve dağılım yüzdeleri hesaplandı (tablo 2).

Tablo 2: Hiperparatiroidizm tanı gruplarının sayı ve dağılım yüzdeleri

TANI	n	%
PHPT	189	15,0
Ailesel Hipokalsürik Hiperkalsemi	4	2,1
Klasik PHPT	63	33,3
Normokalsemik PHPT	122	64,6
SHPT	1032	82,4
D Vitamini eksikliğine bağlı SHPT	310	30
Kronik Böbrek Hastalığına bağlı SHPT	718	69,6
Lityuma bağlı SHPT	4	0,4
THPT	32	2,6

Çalışmamızda %82,4 oranıyla en fazla SHPT, %2,6 oranıyla en az THPT olduğu görüldü. Tüm hastalar, PHPT, SHPT ve THPT olarak ana tanı gruplarında ve daha sonra alt tanı gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımları karşılaştırıldı (tablo 3).

Tablo 3: Tüm hastaların ve tanı gruplarının yaş ve cinsiyet karşılaştırmaları

	Tüm Hastalar		PHPT		SHPT		THPT		p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
	Ortanca	Ortanca	Ortanca	Ortanca	Ortanca	Ortanca	Ortanca	Ortanca	
	(Min-Maks)	(Min-Maks)	(Min-Maks)	(Min-Maks)	(Min-Maks)	(Min-Maks)	(Min-Maks)	(Min-Maks)	
Yaş	55,90±17,64	60,79±13,79	54,98±18,08	56,94±19,26	<0.001 ^d				
	55 (18-100)	60 (23-88)	54 (18-100)	56 (18-92)					
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet									
Kadın	693	55,3	158	83,6	518	50,2	17	53,1	<0.001 ^c
Erkek	560	44,7	31	16,4	514	49,8	15	46,9	
Yaş									
18-64	830	66,2	104	55	708	68,6	18	56,2	0.001 ^c
≥65	423	33,8	85	45	324	31,4	14	43,8	

d:Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

c:Chi-Square Test

Kısaltmalar: Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma; Min: Minimum Değer; Maks: Maksimum Değer; PHPT: Primer Hiperparatiroidizm; SHPT: Sekonder Hiperparatiroidizm; THPT: Tersiyer Hiperparatiroidizm

Hastaların yaşları ve cinsiyet dağılımları arasındaki farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Tukey testi ile incelendiğinde; tanısı PHPT olan hastaların yaşları tanısı SHPT olan hastalara göre daha büyük bulundu ($p<0,001$). Tanısı PHPT olan hastalarda kadın cinsiyet oranı hem SHPT hem de THPT olanlara göre daha fazla olduğu bulundu ($p<0,001$). Hastaların yaşlarının 65 yaş altı ile 65 yaş ve üzerinde olma oranları arasında fark saptandı. Tanısı PHPT olan hastalarda 65 yaş ve üzerinde olma oranı, tanısı SHPT olanlara göre daha fazla olduğu bulundu ($p<0,001$).

Hastaların laboratuvar sonuçlarından D vitamini, düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP, GFR ve 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyleri karşılaştırılarak tablo 4'te sayı ve yüzdeler gösterildi. Ek olarak PTH ve D Vitamini değerleri karşılaştırılarak anlamlı fark olup olmadığı incelendi ve tablo 5'te gösterildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların düzeltilmiş serum kalsiyum değeri aşağıdaki formülle hesaplandı:

$$\text{Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)} = (4 - \text{serum albumini (g/dL)}) \times 0,8 + \text{serum kalsiyumu (mg/dL)}$$

Tablo 4: Tüm hastalar ve tanısı PHPT, SHPT ve THPT olan hastaların D vitamini, Düzeltilmiş kalsiyum, Fosfor, Magnezyum, ALP, GFR ve 24 saatlik idrar kalsiyumu oranlarının karşılaştırılması

	Tüm Hastalar		PHPT		SHPT		THPT		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
D vitamini									
<10	299	23,9	14	7,4	280	27,1	5	15,6	<0,001^c
10-30	634	50,6	32	16,9	585	56,7	17	53,1	
30-100	318	25,4	143	75,7	166	16,1	9	28,2	
>100	2	0,1	-	-	1	0,1	1	3,1	
Düzeltilmiş kalsiyum									
<8,5	188	15,0	-	-	187	18,1	-	-	<0,001^c
8,5-10,5	964	76,9	122	64,5	842	81,6	-	-	
>10,5	101	8,1	67	35,5	3	0,3	32	100	
Fosfor									
<2,3	41	3,4	12	7	25	2,5	4	12,9	<0,001^c
2,3-4,7	813	68,4	160	93	630	63,9	24	77,4	
>4,7	335	28,2	-	-	331	33,6	3	9,7	
Magnezyum									
<1,6	69	7,3	8	6,6	57	7,1	4	14,3	0,010^c
1,6-2,6	786	82,9	111	91,7	655	82,0	20	71,4	
>2,6	93	9,8	2	1,7	87	10,9	4	14,3	
ALP									
≤150	921	84,4	132	93,6	763	83,0	26	83,9	0,005^c
>150	170	13,6	9	6,4	156	17,0	5	16,1	
GFR Evre									
≥90 Evre 1	181	14,4	67	35,4	112	10,9	2	6,2	<0,001^c
60-89 Evre 2	265	21,1	122	64,6	138	13,4	5	15,6	
30-59 Evre 3	173	13,8	-	-	161	15,6	12	37,5	
15-29 Evre 4	154	12,3	-	-	152	14,7	2	6,2	
<15 Evre 5	480	38,4	-	-	469	45,6	11	34,5	
24 saatlik idrar kalsiyumu									
<100	41	27,7	14	18,4	23	36,5	4	44,4	0,031^c
>100	107	72,3	62	81,6	40	63,5	5	55,6	

c:Chi-Square Test/ Fisher'sExact test

Tanısı PHPT olan hastalarda D vitamini düzeyinin normal olma oranları tanısı SHPT ve THPT olanlara göre daha fazla olduğu, tanısı SHPT ve THPT olanların D vitamini düzeyinin 10-30 arasında olma oranının PHPT olanlara göre daha fazla olduğu görüldü (p<0,001).

Tanısı SHPT olan hastalarda fosfor düzeyinin >4,7 (hiperfosfatemi) olma oranı tanısı PHPT ve THPT olanlara göre daha fazla olduğu görüldü (p<0,001). Tanısı PHPT olan hastaların magnezyum değerlerinin >2,6 (hipermagnezemi) olma oranı hem SHPT hem de THPT olanlara göre daha düşük olduğu görüldü (p<0,01). Tanısı SHPT olan hastaların ALP değerlerinin >150 (ALP yüksekliği) olma oranı tanısı PHPT olanlara göre daha fazla olduğu bulundu (p=0,001).

PHPT tanılı hastalarda GFR Evre 3,4 ve 5'in bulunmaması; SHPT ve THPT'de KBH'ye bağlı GFR düşüklüğü nedeniyle GFR için yapılan istatistiksel analiz klinik olarak anlamlı bulunmadı. Tanısı PHPT olan hastaların 24 saatlik idrar kalsiyumu değerlerinin >100 olma oranı tanısı SHPT olanlara göre daha fazla olduğu bulundu (p=0,016).

Tablo 5: Tanısı PHPT, SHPT ve THPT olan hastaların PTH ve D Vitamini değerleri

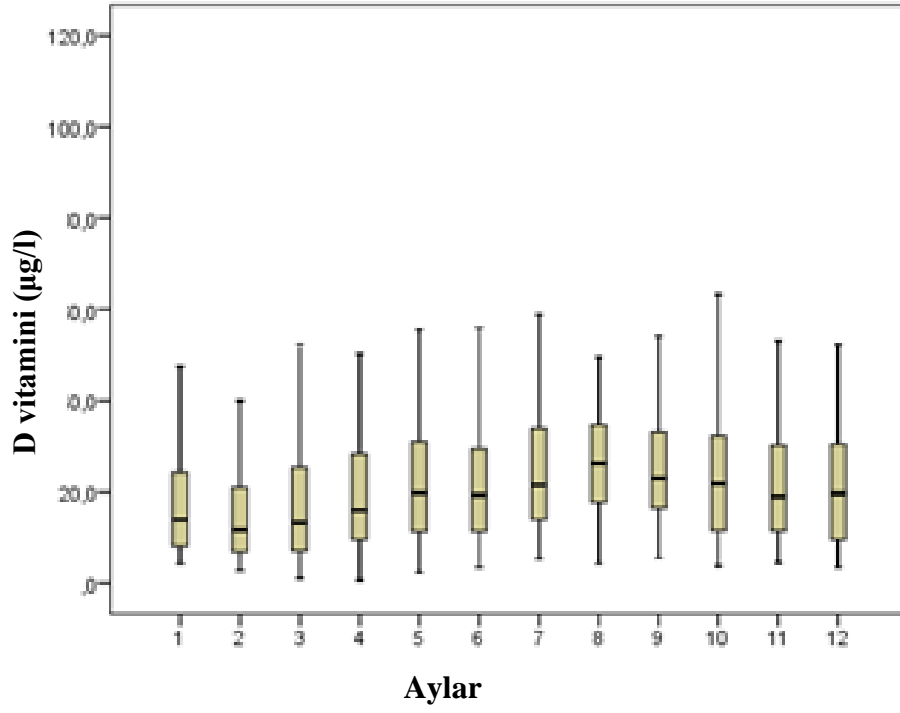
	PHPT	SHPT	THPT	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	p
	Ortanca	Ortanca	Ortanca	
	(Min-Maks)	(Min-Maks)	(Min-Maks)	
PTH	160,90±127,11 120 (90-1376)	339,91±515,76 215,9(88,1-8931,1)	466,01±414,55 306,5 (98-1859)	<0,001^b
D Vitamini	34,46±14,35 35,4 (5,1-99,3)	19,35±13,10 16,5 (0,6-117,2)	25,30±19,56 20 (3,5-108,6)	<0,001^b

b:Kruskal Wallis Varyans Analizi

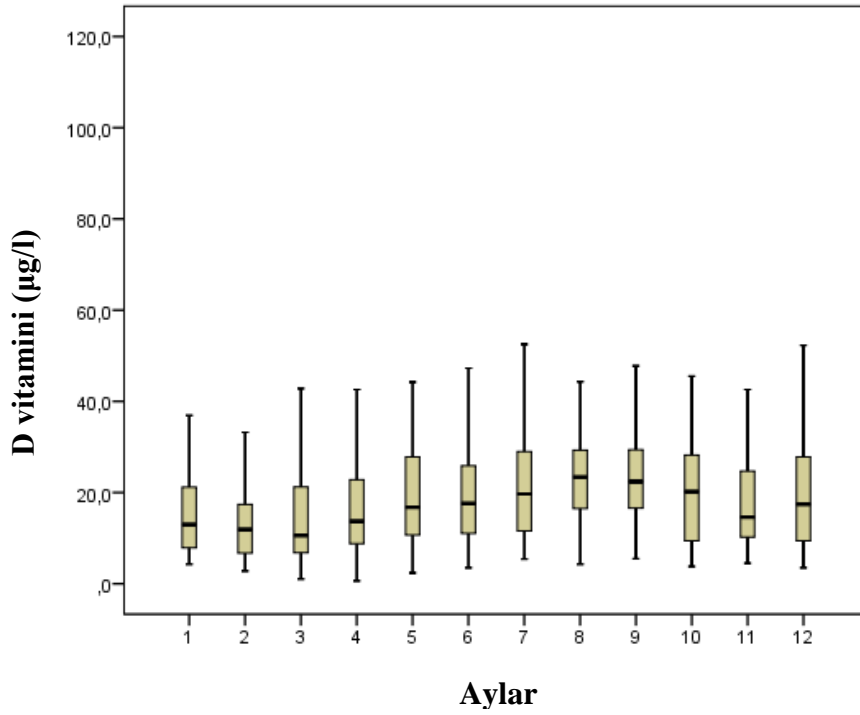
PTH değerleri normal dağılıma uymadığı için nonparametrik test olarak ortanca üzerinden değerlendirme yapan Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı.

Tanısı PHPT olan hastalarda PTH değerleri SHPT ve THPT olanlara göre daha düşük, tanısı THPT olanların PTH değerleri PHPT ve SHPT olanlara göre daha yüksek olduğu bulundu (p<0,001). Tanısı PHPT olan hastaların D Vitamini değerleri SHPT ve THPT olanlara göre daha yüksek bulundu. Tanısı SHPT ve THPT olan hastaların D Vitamini değerleri arasında fark bulunmadı (p>0,05).

Tüm hastaların aylara göre bakılan D vitamini değerleri şekil 4'te, SHPT tanılı hastaların aylara göre bakılan D Vitamini değerleri ise şekil 5'te gösterilmiştir. Buna göre D vitamini düzeyinin en düşük ve en yüksek olduğu ayların tüm hastalarda ve SHPT tanılı hastalarda sırasıyla Şubat-Ağustos ve Şubat-Eylül olduğu görüldü.



Şekil 4: Hastaların aylara göre D vitamini değerleri



Şekil 5: Sekonder hiperparatiroidizm tanılı hastaların aylara göre D vitamini değerleri

Hastalara yapılan görüntüleme tetkiklerinden boyun ve tiroid USG, boyun BT, Boyun MR, MIBI ve KMD sonuçları değerlendirildi (tablo 6). Hastaların klinik özelliklerinden nefrolitiazis bulguları (tablo 7), renal trans ve diyaliz özellikleri (tablo 8) ve ana başlıklar halinde komobidite dağılımları (tablo 9) incelendi.

Tablo 6: Görüntüleme yapılan tüm hastalar ve tanı gruplarında görüntüleme bulgularının karşılaştırılması

	Tüm Hastalar	PHPT	SHPT	THPT	p
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
USG	748(59,7)	144(76,2)	578(56)	26(81,8)	<0,001^c
USG sonuç					
Normal	590(78,9)	95(66)	485(83,9)	10(38,5)	<0,001^c
Adenom	113(15,1)	37(25,7)	65(11,2)	11(42,3)	
Lenf nodu/Nodül	45(6,0)	12(8,3)	28(4,8)	5(19,2)	
BT	7(0,6)	2(1,1)	5(0,5)	-	0,413^c
BT sonuç					
Normal	4(57,1)	-	4(80)	-	
Adenom	3(42,9)	2(100)	1(20)	-	
MR	22(1,8)	5(2,6)	15(1,5)	2(6,2)	0,064^c
MR sonuç					
Normal	15(68,2)	2(40)	12(80)	1(50)	
Adenom	5(22,7)	3(60)	1(6,7)	1(50)	
Lenf nodu/Nodül	2(9,1)	-	2(13,3)	-	
Sintigrafi (MIBI)	124(9,9)	46(24,3)	69(6,7)	9(28,1)	<0,001^c
Sintigrafi sonuç					
Normal	28(22,6)	9(19,6)	18(26,1)	1(11,1)	0,313 ^c
Adenom	91(73,4)	34(73,9)	50(72,5)	7(77,8)	
Lenf nodu/Nodül	5(4,0)	3(6,5)	1(1,4)	1(11,1)	
KMD	420(33,5)	123(65,1)	280(27,1)	18(56,2)	<0,001^c
KMD L1-L4 sonuç					
Normal	149(35,8)	42(34,4)	100(36,2)	7(38,9)	0,992 ^c
Osteopeni	173(41,6)	51(41,8)	115(41,7)	7(38,9)	
Osteoporoz	94(22,6)	29(23,8)	51(22,1)	4(22,2)	
KMD Femur boyun sonuç					
Normal	78(18,8)	20(16,7)	54(19,5)	4(22,2)	0,550 ^c
Osteopeni	219(52,8)	71(59,2)	140(50,5)	8(44,4)	
Osteoporoz	118(28,4)	29(24,2)	83(30)	6(33,3)	

c:Chi-Square Test/ Fisher'sExact test

Tanısı SHPT olan hastalarda USG yapılma oranı PHPT ve THPT olanlara göre daha düşük bulundu; USG sonucunun normal olma oranı ise tanısı PHPT ve THPT olanlara göre daha fazla bulundu. Hastaların BT ve MR çekilme oranları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). Tanısı SHPT olan hastalarda MIBI ve KMD yapılma oranı tanısı

PHPT ve THPT olanlara göre daha düşük bulundu. Hastaların MIBI ve KMD sonuçları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 7: Tüm hastalar ve tanısı PHPT, SHPT ve THPT olan hastaların nefrolitiyazis bulgularının karşılaştırılması

	Tüm Hastalar		PHPT	SHPT	THPT	p
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Görüntülemelerde saptanan nefrolitiyazis						
Yok	1191(95,1)	178(94,2)	982(95,2)	31(96,9)	0,758 ^c	
Var	62(4,9)	11(5,8)	50(4,8)	1(3,1)		
Öyküde nefrolitiyazis						
Yok	1174(93,7)	159(84,1)	984(95,3)	31(96,9)	<0,001 ^c	
Var	79(6,3)	30(15,9)	48(4,7)	1(3,1)		

c:Chi-Square Test/ Fisher's Exact test

Nefrolitiyazis öyküsü olan hastalar hiperparatiroidi tanısının farkındalıkları açısından karşılaştırıldığında hastaların %40'ında PHPT, %60,7'sinde SHPT, % 1,3'ünde THPT mevcut olduğu görüldü.

Tablo 8: Tüm hastaların, tanısı SHPT ve THPT olan hastaların renal trans ve diyaliz öykülerinin karşılaştırılması

	Tüm Hastalar		SHPT		THPT		p
	n	%	n	%	n	%	
Renal Trans öyküsü							
Yok	1090	87,0	880	85,3	21	65,6	<0,001 ^c
Var	163	13,0	152	14,7	11	34,4	
Diyaliz							
Hayır	796	63,5	586	56,8	21	65,6	0,320
Evet	457	36,5	446	43,2	11	34,4	

c:Chi-Square Test/ Fisher's Exact test

Tanısı THPT olan hastalarda Renal trans öyküsü olma oranı tanısı SHPT olanlara göre daha fazla bulundu. Tanısı SHPT ve THPT olan hastaların diyalize girme oranları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 9: Tüm hastalar ve tanısı PHPT, SHPT ve THPT olan hastaların komorbidite dağılımları

	Tüm Hastalar		PHPT		SHPT		THPT		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	1253	100	189	100	1032	100	32	100	
Glukoz Metabolizma Bozuklukları (DM, Prediyabet, Reaktif Hipoglisemi)	392	31,3	56	29,6	330	32,0	6	18,8	0,245 ^c
Hipertansiyon	700	55,9	85	45,5	595	57,7	20	62,5	0,004^c
Hiperlipidemi	85	6,8	11	5,8	72	7,0	2	6,2	0,838 ^c
Tiroid Metabolizma Bozuklukları (Tiroid nodülü, Hipotiroidi, Hipertiroidi)	377	30,1	84	44,4	288	27,9	5	15,6	<0,001^c
Kardiyovasküler Hastalıklar (Koroner Arter Hastalığı, Kalp Yetmezliği, Kalp Kapak Replasmanı)	224	17,9	14	7,4	203	19,7	7	21,9	<0,001^c
Ritim Bozuklukları	72	5,7	15	7,9	53	5,1	4	12,5	0,079 ^c
Göğüs Hastalıkları (Astım, Koah, Pulmoner Tromboemboli öyküsü)	57	4,5	5	2,6	51	4,9	1	3,1	0,351 ^c
Karaciğer Hastalıkları (Karaciğer Nakli, Siroz, Hepatit B ve C)	32	2,6	5	2,6	25	2,4	2	6,2	0,272 ^c
Maligniteler	142	11,3	32	16,9	106	10,3	4	12,5	0,029^c
Pankreatit	3	0,2	-	-	1	0,1	1	3,1	
Kolelitiyazis	28	2,2	-	-	28	2,7	-	-	0,034^c
Nörolojik Hastalıklar (Epilepsi, Serebrovasküler Olay, Demans, Parkinson)	73	5,8	7	3,7	62	6,0	4	12,5	0,122 ^c
Psikiyatrik Hastalıklar (Şizofreni, Depresyon, Bipolar Bozukluk)	17	1,4	3	1,6	13	1,3	1	3,1	0,384 ^c
Romatolojik Hastalık	34	2,7	12	6,3	21	2,0	1	3,1	0,004^c
Malabsorbsiyon (Kısa Barsak Sendromu, Gastrektomi Öyküsü, Çölyak, İnflamatuvar Barsak Hastalığı)	13	1,0	4	2,1	9	0,9	-	-	0,234 ^c
FMF(Ailevi Akdeniz Ateşi)	21	1,7	3	1,6	18	1,7	-	-	1,000 ^c
Sistemik Lupus Eritematosus	14	1,1	2	1,1	10	1,0	2	6,2	0,066 ^c
Dispeptik Yakınmalar (Gastrit, Gastroözafagial Reflü)	25	2	9	4,8	16	1,6	-	-	0,022^c
Paratiroid cerrahi öyküsü	17	1,4	1	2,6	10	1,0	2	6,2	0,015^c

c:Chi-Square Test/ Fisher'sExact test

Hastaların ek hastalıklarına baktığımızda tiroid metabolizma bozukluklarının, malignitelerin ve romatolojik hastalıkların PHPT’de; hipertansiyonun ve kolelitiazisin SHPT’de; daha önce paratiroid cerrahi öyküsü olma oranının ise THPT’de daha sık görüldüğü bulundu.

Hastaların D vitamini kullanıp kullanmadıkları, kullanıyorsa hangi formu kullandıkları (tablo 10) ve hastalara verilen tedavi yöntemleri (tablo 11) karşılaştırıldı.

Tablo 10: Tüm hastalar ve tanısı PHPT, SHPT ve THPT olan hastaların D Vitamini kullanım özelliklerinin karşılaştırılması

	Tüm Hastalar		PHPT		SHPT		THPT		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
D Vitamini kullanımı									
Yok	927	77,4	101	53,7	804	82,2	22	71,0	<0,001 ^c
Var	270	22,6	87	46,3	174	17,8	9	29,0	
Kullanılan D Vitamini formu									
Kapsül	63	23,3	26	29,9	35	20,1	2	22,2	0,001 ^c
Damla	104	38,5	37	42,5	63	36,3	4	44,4	
Kalsitriol	42	15,6	4	4,6	38	21,8	-	-	
Bilinmeyen	61	22,6	20	23	38	21,8	3	33,4	

c:Chi-Square Test/ Fisher’sExact test

Tanısı PHPT olan hastaların D Vitamini kullanımı oranı tanısı SHPT olanlara göre daha fazla olduğu bulundu. Tanısı SHPT olan hastalarda D Vitamininin Kalsitriol formunu kullanma oranı tanısı PHPT olanlara göre daha yüksek olduğu görüldü.

Tablo 11: Tüm hastalar ve tanısı PHPT, SHPT ve THPT olan hastaların tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

	Tüm Hastalar		PHPT		SHPT		THPT		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Medikal tedavi									
Verilmedi	50	4,1	32	16,9	17	1,6	2	6,3	<0,001 ^c
Verildi	1203	95,9	157	83,1	1015	98,4	30	93,7	
Medikal tedavi yöntemi									
Takip	956	79,5	135	86	790	77,8	30	100	
D Vitamini	231	19,2	16	10,2	215	21,2	-	-	
Sinakalset	5	0,4	3	1,9	2	0,2	-	-	
D vit+ Sinakalset	11	0,9	3	1,9	8	0,8	-	-	
Cerrahi									
Yapılmadı	1200	95,8	155	82,0	1015	98,4	30	93,8	
Paratiroidektomi	52	4,1	34	18,0	17	1,6	1	3,1	
Paratiroid alkol ablasyon	1	0,1	-	-	-	-	1	3,1	

c:Chi-Square Test/ Fisher’s Exact test

Tüm hastaların %4,2'sine paratiroidektomi yapıldığı, medikal tedavi oranının en fazla SHPT tanılı hastalarda olduğu görüldü.

4.2. PHPT alt tanı gruplarının bulguları

PHPT tanılı hastaların alt tiplerinin dağılımları araştırmamızda incelendi. Alt tiplerde cinsiyet ve yaşa dair elde ettiğimiz bulgular Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12: Tüm hastalar ve tanısı PHPT, SHPT ve THPT olan hastaların tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

	Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi		Klasik PHPT		Normokalsemik PHPT	
	n	%	n	%	n	%
Toplam	4	2,1	63	33,3	122	64,6
Cinsiyet						
Kadın	4	100	50	79,3	104	85,2
Erkek	-	-	13	20,7	18	14,8
Yaş grupları						
18-64	1	25,0	38	60,3	65	53,3
≥65	3	75,0	25	39,7	57	46,7

c:Chi-Square Test/ Fisher's Exact test

PHPT tanılı hastaların alt tanı gruplarında laboratuvar sonuçları karşılaştırılarak tablo 13'te sayı ve yüzdeler gösterildi.

Tablo 13: Tanısı PHPT olan hastalarda alt tanı gruplarında D vitamini, Düzeltilmiş kalsiyum, Fosfor, Magnezyum, ALP, GFR ve 24 saatlik idrarda kalsiyum oranlarının dağılımları

Primer Hiperparatiroidizm Alt Tanı Grupları						
	AHH		Klasik PHPT		Normokalsemik PHPT	
	n	%	n	%	n	%
D vitamini						
<10	-	-	14	22,2	-	-
10-30	-	-	32	50,8	-	-
30-100	4	100	17	27	122	100
>100	-	-	-	-	-	-
Düzeltilmiş kalsiyum						
<8,5	-	-	-	-	-	-
8,5-10,5	-	-	-	-	122	100
>10,5	4	100	63	100	-	-
Fosfor						
<2,3	-	-	8	12,9	4	3-7
2,3-4,7	3	100	54	87,1	102	95,3
>4,7	-	-	-	-	1	0,9
Magnezyum						
<1,6	-	-	5	15,6	3	3,5
1,6-2,6	3	100	26	81,3	82	95,3
>2,6	-	-	1	3,1	1	1,2
ALP						
≤150	2	100	40	85,1	90	97,8
>150	-	-	7	14,9	2	2,2
GFR Evre						
≥90 Evre 1	1	25	28	44,4	38	31,1
60-89 Evre 2	3	75	35	55,6	84	68,9
30-59 Evre 3	-	-	-	-	-	-
15-29 Evre 4	-	-	-	-	-	-
<15 Evre 5	-	-	-	-	-	-
24saatlik idrar kalsiyumu						
<100	4	100	-	-	5	15,6
>100	-	-	40	100	27	84,4

PHPT alt tanı gruplarında görüntüleme yapılan hastaların oranları hesaplanıp görüntüleme sonuçlarına göre dağılımları tablo 14'te belirtildi.

Tablo 14: PHPT alt tanı gruplarında görüntüleme yapılan hastaların dağılımları

	Klasik PHPT		Normokalsemik PHPT	
	n	%	n	%
USG	54	85,7	87	71,3
USG sonuç				
Normal	22	40,7	70	80,5
Adenom	24	44,4	13	14,9
Lenf nodu/Nodül	8	14,9	4	4,6
BT	1	1,6	1	0,8
BT sonuç				
Normal	-	-	-	-
Adenom	1	100	1	100
MR	4	6,3	1	0,8
MR sonuç				
Normal	1	25	1	100
Adenom	3	75	-	-
Lenf nodu/Nodül	-	-	-	-
Sintigrafi (MIBI)	32	50,8	13	10,7
Sintigrafi sonuç				
Normal	4	12,5	4	30,8
Adenom	25	78,1	9	69,2
Lenf nodu/Nodül	3	9,4	-	-
KMD	4	65,1	79	64,9
KMD L1-L4 sonuç				
Normal	15	37,5	26	32,9
Osteopeni	21	52,5	28	35,4
Osteoporoz	4	10	25	31,6
KMD Femur sonuç				
Normal	5	12,2	14	18,4
Osteopeni	24	58,5	46	60,5
Osteoporoz	12	29,3	16	21,1

Hastaların medikal bilgilerinden elde edilen verilerine göre D vitamini kullanım özellikleri tablo 15’te verilmiştir. Anamnezlerinde D vitamini formu belirtilmemiş olan hastalar bilinmeyen başlığına dahil edilmiştir.

Tablo 15: Tanısı PHPT olan hastalarda alt tanı gruplarında D vitamini kullanımı öykülerinin dağılımları

	Klasik PHPT		Normokalsemik PHPT	
	n	%	n	%
D vit kullanımı				
Yok	53	84,1	47	38,8
Var	10	15,9	74	61,2
Kullanılan D vitformu				
Kapsül	3	30	22	29,7
Damla	4	40	32	43,3
Kalsitriol	-	-	4	5,4
Bilinmeyen	3	30	16	21,6

PHPT tanılı hastaların alt tanı gruplarında tedavi özellikleri medikal ve cerrahi tedavi olarak ikiye ayrılıp elde edilen bulgular tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16: Tanısı PHPT olan hastalarda alt tanı gruplarında tedavi dağılımları

	Klasik PHPT		Normokalsemik PHPT	
	n	%	n	%
Medikal tedavi				
Verilmedi	27	47,4	5	4,1
Verildi	30	52,6	117	95,9
Medikal tedavi yöntemi				
Takip	24	66,6	107	91,5
D vitamini	6	16,6	10	8,5
Sinakalset	3	8,4	-	-
D vitamini ve Sinakalset	3	8,4	-	-
Cerrahi				
Yapılmadı	35	54,7	116	95,1
Paratiroidektomi	29	45,3	6	4,9

4.3. SHPT alt tanı gruplarının bulguları

SHPT tanılı hastaların alt tiplerinin dağılımları incelenip cinsiyet ve yaşa dair elde ettiğimiz bulgular Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17: Tanısı SHPT olan hastalarda alt tanı gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımları

	D vitamini eksikliğine bağlı SHPT		KBH’ye Bağlı SHPT		Lityuma bağlı SHPT	
	n	%	n	%	n	%
Toplam	310	30	718	69,6	4	0,4
Cinsiyet						
Kadın	198	63,9	317	44,1	3	75
Erkek	112	36,1	401	55,9	1	25
Yaş grupları						
18-64	225	72,6	480	66,8	3	75
≥65	85	27,4	238	33,2	1	25

SHPT tanılı hastaların alt tanı gruplarında laboratuvar sonuçları karşılaştırılarak tablo 18’de sayı ve yüzdeler gösterilmiştir.

Lityuma bağlı SHPT tablosunda 4 hasta mevcut idi. 1 hastada normokalsemi, 3 hastada hiperkalsemi mevcut idi. 2 hastada 24 saatlik idrarda kalsiyum bakılıp her ikisinde de hipokalsiüri bulundu. Hastaların yarısında D vitamini düzeyi <10 iken diğer yarısında 10-30 arasında bulundu. Tüm hastalarda GFR >60 idi. Hastaların hiçbirinde nefrolitiazis öyküsü yoktu ve görüntülemelerinde nefrolitiazis saptanmadı. Hastaların multimorbiditelerine baktığımızda psikiyatrik tanılarına ek olarak glukoz ve tiroid metabolizma bozuklukları, karaciğer hastalıkları ve dispeptik yakınmalarının olduğu görüldü.

Tablo 18: Tanısı SHPT olan hastalarda alt tanı gruplarında D vitamini, Düzeltilmiş kalsiyum, Fosfor, Magnezyum, ALP, GFR ve 24 saatlik idrar kalsiyum oranlarının dağılımları

	D vitamini eksikliğine bağlı SHPT		KBH'ye Bağlı SHPT	
	n	%	n	%
D vitamini				
<10	74	23,9	204	28,4
10-30	236	76,1	346	48,2
30-100	-	-	167	23,3
>100	-	-	1	0,1
Düzeltilmiş kalsiyum				
<8,5	24	7,7	163	22,7
8,5-10,5	286	92,3	555	77,3
>10,5	-	-	-	-
Fosfor				
<2,3	13	4,7	13	1,8
2,3-4,7	257	93,8	364	51,4
>4,7	4	1,5	331	46,8
Magnezyum				
<1,6	21	10,3	36	6,1
1,6-2,6	178	87,7	475	80
>2,6	4	2	83	13,9
ALP				
≤150	229	93,1	530	79,5
>150	17	6,9	137	20,5
GFR Evre				
≥90 Evre 1	109	35,1	2	0,3
60-89 Evre 2	133	42,9	3	0,4
30-59 Evre 3	68	22	92	12,8
15-29 Evre 4	-	-	152	21,1
<15 Evre 5	-	-	469	65,4
24 saatlik idrar kalsiyumu				
<100	14	26,4	6	75
>100	39	73,6	2	25

SHPT alt tanı gruplarında görüntüleme yapılan hastaların oranları hesaplanıp görüntüleme sonuçlarına göre dağılımları tablo 19’da belirtildi.

Tablo 19: Tanısı SHPT olan hastalarda alt tanı gruplarında görüntüleme dağılımları

	Dvitamini eksikliğine bağlı SHPT		KBH’ye Bağlı SHPT	
	n	%	n	%
USG	162	52,2	413	57,5
USG sonuç				
Normal	129	79,6	354	85,7
Adenom	17	10,5	47	11,4
Lenf nodu/Nodül	16	9,9	12	2,9
Sintigrafi (MIBI)	30	9,7	39	5,4
Sintigrafi sonuç				
Normal	11	36,7	7	17,9
Adenom	18	60	32	82,1
Lenf nodu/Nodül	1	3,3	-	-
KMD	155	50	124	17,3
KMD L1-L4 sonuç				
Normal	55	35,5	45	37,5
Osteopeni	68	43,9	46	38,3
Osteoporoz	32	20,6	29	24,2
KMD Femur boyun sonuç				
Normal	42	27,1	12	9,9
Osteopeni	82	52,9	57	47,2
Osteoporoz	31	20	52	43

SHPT tanılı hastaların 5’ine boyun BT yapıldı, D vitamini eksikliğine bağlı SHPT tanılı 1 hastada adenom saptandı. SHPT tanılı hastaların 15’ine boyun MR çekildi ve D vitamini eksikliğine bağlı SHPT tanılı 1 hastada adenom saptandı.

SHPT tanılı hastaların alt gruplarında renal trans ve diyaliz öykülerinin dağılımları hesaplanıp elde edilen veriler tablo 20’de verilmiştir.

Tablo 20: Tanısı SHPT olan hastalarda alt tanı gruplarında renal trans ve diyaliz öykülerinin dağılımları

	KBH’ye Bağlı SHPT		D vitamini eksikliğinin eşlik ettiği KBH’ye bağlı SHPT	
	n	%	n	%
Renal Trans öyküsü				
Yok	148	88,1	523	79,9
Var	20	11,9	132	20,1
Diyaliz				
Hayır	95	56,5	285	43,3
Evet	73	43,5	373	56,7

Diyaliz tedavisinin SHPT alt gruplarından D vitamini eksikliğinin eşlik ettiği KBH’ye bağlı SHPT ‘de en fazla olduğu bulunmuştur.

SHPT tanılı hastaların alt gruplarında medikal bilgilerinden elde edilen verilere göre D vitamini kullanım özellikleri tablo 21’de verilmiştir. Anamnezlerinde D vitamini formu belirtilmemiş olan hastalar bilinmeyen başlığına dahil edilmiştir.

Tablo 21: Tanısı SHPT olan hastalarda alt tanı gruplarında D vitamini kullanımının dağılımları

	Dvitamini eksikliğine bağlı SHPT		KBH’ye Bağlı SHPT	
	n	%	n	%
D vitamini kullanımı				
Yok	245	80,6	555	82,8
Var	59	19,4	115	17,2
D vitamini formu				
Kapsül	9	15,2	26	22,6
Damla	27	45,8	36	31,3
Kalsitriol	10	16,9	28	24,3
Bilinmeyen	13	22,1	25	21,8

SHPT tanılı hastaların alt tanı gruplarında medikal tedavi özelliklerinde elde edilen bulgular tablo 22’de verilmiştir.

Tablo 22: Tanısı SHPT olan hastalarda alt tanı gruplarında tedavi dağılımları

	D vitamini eksikliğine bağlı SHPT		KBH’ye Bağlı SHPT	
	n	%	n	%
Medikal tedavi yöntemi				
Takip	155	51,5	629	89
D Vit	138	45,8	76	10,8
Sinakalset	1	0,3	1	0,1
D Vit ve Sinakalset	7	2,4	1	0,1

4.4. Başlıca diğer bulgular

Hastalar 18-64 yaş, 65-75 yaş ve 75 yaş ve üzeri olmak üzere 3 gruba ayrılıp KMD sonuçları karşılaştırılmış olup elde edilen veriler tablo 23’te gösterilmiştir.

Tablo 23: Belirlenen yaş gruplarına göre Kemik Mineral Dansitometri sonuçlarının karşılaştırılması

	18-64 yaş (n:830)		65-75 yaş (n:191)		≥75 yaş (n:232)	
	n	%	n	%	n	%
KMD	266	32	88	46,1	67	28,9
KMD L1-L4 sonuç						
Normal	93	35,5	34	38,6	22	32,8
Osteopeni	113	43,1	34	38,6	26	38,8
Osteoporoz	55	21,4	20	22,8	18	26,8
KMD Femur sonuç						
Normal	59	22,2	12	13,6	7	10,4
Osteopeni	139	52,2	50	56,8	30	44,7
Osteoporoz	66	24,8	25	28,4	27	40,3

Yaş ilerledikçe osteoporoz oranının arttığı, 75 yaş ve üzerinde osteoporozun 75 yaş altındakilere oranla daha sık görüldüğü bulundu.

D vitamini değeri <30 olan hastalarla >30 olan hastaların kısa barsak sendromu, gastrektomi öyküsü, Çölyak hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalığının yer aldığı malabsorbsiyon durumunun oranları karşılaştırıldığında malabsorbsiyonun D vitamini eksikliğine bağlı SHPT’de daha sık görüldüğü saptandı. Ancak hasta sayısı az olduğu için D vitamini dağılımları hesaplanamadı.

Tanırlara ayrılmadan tüm hastaların D vitamini kullanıp kullanmadıkları, kullanıyorsa hangi formu kullandıkları incelendi. D vitamini seviyesi düşük olan hastalar için izlenen yöntemler değerlendirildi ve sonuçlar Tablo 24'te sunuldu.

Tablo 24: Tüm hastaların D vitamini kullanımı özellikleri

	n	%
D vitamini kullanımı (n=1197)		
Yok	927	77,4
Var	270	22,6
Kullanılan D vitamini formu (n=209)		
Kapsül	63	23,3
Damla	104	38,5
Kalsitriol	42	15,6
Bilinmeyen	61	22,6
D vitamini düzeyi düşük olan hastalarda izlenen yöntemler		
D vitamini başlanmadı	563	56,2
D vitamini başlandı	236	23,6
Kullanılan D vitamininin devamı önerildi	187	18,2
Kullanılan D vitamini kesildi	16	1,6

D vitamini eksikliğine bağlı gelişen SHPT’de D vitamini replasmanı yapıldıktan sonra kontrol PTH, düzeltilmiş kalsiyum ve D vitamini değeri bakılan hastalar incelendi. Hastaların kontrol ölçümleri en erken 1 ay en geç 48 ay sonra bakılmıştır. Replasman sonrası anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildi ve elde edilen veriler tablo 25’te gösterildi.

Tablo 25: D vitamini eksikliğine bağlı gelişen SHPT’de D vitamini verilen hastaların PTH, Düzeltilmiş kalsiyum ve D vitamini değerlerinin başlangıç ve kontrol olarak karşılaştırılması

	Başlangıç	Kontrol	p
	Ort±SS Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS Ortanca (Min-Maks)	
PTH (n=68)	192,77±167,45 130 (90-951)	98,51±69,46 81,5 (16-491)	<0,001 ^f
Düzeltilmiş kalsiyum (n=65)	9,21±0,87 9,1 (6-12)	9,59±0,52 9,6 (7,6-10,6)	<0,001 ^f
D vitamini (n=63)	18,17±11,94 15,8 (3,5-74,3)	39,20±25,59 33,9 (11,8-206)	<0,001 ^f

f: Wilcoxon test

Takibi olan hastaların kontrol PTH değerleri başlangıca göre daha düşük, kontrol düzeltilmiş kalsiyum değerleri başlangıca göre daha yüksek ve kontrol D vitamini değerleri başlangıca göre daha yüksek ve anlamlı bulundu.

Tüm hastalar arasında tedavi yöntemi olarak cerrahi uygulanan hastalarda postoperatif dönemde PTH ve düzeltilmiş kalsiyum değerleri bakılan hastalar incelenip, değerler başlangıçta ve postoperatif dönemde karşılaştırıldı. Anlamlı fark olup olmadığı incelenerek veriler tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26: Cerrahi yapılan hastaların PTH ve Düzeltilmiş kalsiyum değerlerinin başlangıç ve postoperatif dönemde karşılaştırılması

	Başlangıç	Kontrol	p
	Ort±SS Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS Ortanca (Min-Maks)	
PTH (n=51)	516,78±673,06 250 (90-2500)	64,93±88,23 40 (0,8-497)	<0,001 ^f
Kalsiyum (n=49)	10,46±1,13 10,5 (7,0-13)	8,95±1,18 9,1 (5,5-11,2)	<0,001 ^f

f: Wilcoxon test

Cerrahi yapılan hastaların kontrol ölçümleri postoperatif 0. ve 1. günde bakılmıştır. Cerrahi olan 51 hastanın başlangıç ve postoperatif PTH değerleri arasında fark saptandı (p<0,001). Hastaların postoperatif PTH değerleri başlangıca göre daha düşük ve anlamlı bulundu. Cerrahi olan 49 hastanın başlangıç ve postoperatif düzeltilmiş kalsiyum değerleri arasında fark saptandı (p<0,001). Hastaların postoperatif düzeltilmiş kalsiyum değerleri başlangıca göre daha düşük ve anlamlı bulundu.

Cerrahi tedavi uygulanan tüm hastaların patoloji sonuçları ve postoperatif kalsiyum değerleri incelenip komplikasyon olarak postoperatif dönemde hipokalsemi gelişen hastaların oranı belirlenmiştir ve değerler tablo 27'de gösterilmiştir.

Tablo 27: Cerrahi yapılan hastaların patoloji sonuçlarının ve postoperatif kalsiyum değerlerinin dağılımları

	n	%
Patoloji sonuç (n=49)		
Normal	2	4,1
Adenom	36	73,5
Hiperplazi	10	20,4
Adenom+ Hiperplazi	1	2,0
Postoperatif kalsiyum (n=49)		
<8,5	12	24,5
Normal	34	69,4
>10,5	3	6,1

Cerrahi sonrasında patoloji sonucu adenom olan hastaların cerrahi öncesinde yapılan görüntülemelerinde adenom saptanma oranının belirlenebilmesi amacıyla hastaların görüntüleme bulguları incelenip sonuçlarının dağılımları tablo 28’de verilmiştir.

Tablo 28: Patoloji sonucu adenom olan hastaların görüntüleme bulgularının dağılımları

	n	%
Patoloji sonucu adenom olan toplam hasta sayısı	36	100
USG sonuç	34	94,4
Normal	12	35,3
Adenom	19	55,9
Lenf nodu/Nodül	3	8,8
BT sonuç	1	2,8
Normal	1	100
Adenom	-	-
MR sonuç	-	-
Sintigrafi sonuç	30	83,3
Normal	3	10
Adenom	24	66,7
Lenf nodu/Nodül	3	10

5.TARTIŞMA

Hiperparatiroidizm, paratiroid bezlerinden aşırı miktarda PTH üretimi ile karakterize edilen bir endokrin bozukluk olup hastalığın primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üç ana formu bulunmaktadır. Her bir formun patofizyolojisi, klinik bulguları ve tedavi yaklaşımları farklılık göstermektedir. Erken tanı ve uygun tedavi, hastaların prognozunu önemli ölçüde iyileştirmektedir.

Hiperparatiroidizmin ve alt tiplerinin prevalansını belirlemek hastalığın genetik ve çevresel risk faktörlerini anlamak, hastalığın doğru ve etkin bir şekilde yönetilmesine ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesine yardımcı olmak için önemlidir. Biz de bu bağlamda alt tipleri doğru tanımlamak, hastalığın daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabilmek adına Türkiye’de hiperparatiroidizm ile ilgili yeteri kadar prevalans araştırması olmadığı için üçüncü basamağa başvuran hiperparatiroidizimli olguları değerlendirip hastalığın dağılımını göstermek istedik.

İspanya'da 2003-2017 yılları arasında paratiroid bezi bozukluğu tanısı alan hastalarda yapılan çalışmada PHPT, SHPT ve THPT oranları sırasıyla %62,6, %1,35 ve %1,75 olarak bulunmuş (89). Birleşik Krallık'ta 2013 ile 2017 tarihleri arasında sekonder osteoporoz açısından değerlendirilmek amacıyla başvuran hastaların verileri geriye dönük olarak incelendiğinde kalsiyum metabolizma bozukluklarına göre hastalar kategorize edilip hastaların %2,74'ünün PHPT, %4,63'ünün SHPT ve %0,45'inin NPHPT olduğu bulunmuştur (90,91). Danimarka'da 2008 yılında Nielsen T ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği 189 böbrek nakilli hastayı içeren retrospektif çalışmada ise hastaların 59'unda (%31,2) THPT olduğu tespit edilmiş (92).

Çalışmamızda hiperparatiroidi tanılı hastalarımızın %15'inin PHPT, %82,4'ünün SHPT ve %2,6'sının THPT olduğu görülmüştür. Literatürde PHPT, SHPT ve THPT dağılımlarını araştırmak için yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda aradaki farklılıkların bizim hastalarımızın hepsinin hiperparatiroidi tanısının olmasından ve yapılan çalışmalarda hastaların osteoporoz ya da kalsiyum metabolizma bozuklukları olan hastalardan seçilmesinden kaynaklandığını düşündük.

NPHPT'nin genellikle osteoporozun laboratuvar değerlendirmesi sırasında rastlanılmasına dayanılarak 2020'de yapılan çalışmada BMD ölçümü yapılan 6280 hastanın verileri geriye dönük olarak incelenmiş. Çalışmada %2,74 (n=172) oranında PHPT, %4,63 oranında (n=291) SHPT ve %0,18 oranında (n=11) NPHPT hastası olduğu tespit edilmiş. NPHPT tanılı hastaların ortalama yaşının 69 ve %91'inin kadın olduğu

görülmüş.(91) Bizim çalışmamızda NPHT tanılı hastaların tüm hastalardaki oranı %9,73 ve hastaların % 85,2'si kadın idi.

Hiperparatiroidinin kadın cinsiyette daha sık görüldüğü ve tanı anındaki ortalama yaşın 52 ile 56 arasında olduğu bilinmektedir (93). İskoçya'da 2007 ile 2018 yılları arasında PHPT kriterlerini karşılayan toplam 2118 hasta ile yapılan retrospektif çalışmada ortalama tanı yaşı 64,6 olarak bulunmuş ve hastaların %72,3'ünün kadın olduğu görülmüş (10). 2013–2023 yılları arasında yayınlanan toplam 29 makale PHPT epidemiyolojisi hakkında araştırma yapmak için değerlendirildiğinde ortalama yaşın 51,5-84 arasında değiştiği bulunmuştur (94). Yapılan diğer araştırmalar, kadınlarda hiperparatiroidi görülme sıklığının farklı oranlarda daha yüksek olduğunu tespit etmiştir (8-10). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması literatür ile uyumlu olarak 60,79; kadın cinsiyet %83,6; erkek cinsiyet ise %16,4 olarak bulunmuştur.

Kırdak ve ark. tarafından 2016 yılında Türkiye'de yayınlanan bir çalışmada PHPT nedeniyle opere edilen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Türkiye'de tanımlanan 5 bölge arasında karşılaştırılmış. 1162 olgu ve 20 üniversite hastanesi dahil edilen çalışmada Türkiye'deki bölgeler arası farklılıkların literatürdeki boşluğunu doldurmak amaçlanmıştır. Hastaların ortalama yaşının 52,4 olduğu, %82,4'ünün kadın ve %17,6'sının erkek olduğu bulunmuş. PHPT'li hastaların ortalama yaşının ABD (60-62), Almanya (59), İtalya (59) ve Danimarka (65) gibi Batı ülkelerinde; Çin (37) ve Hindistan (38) gibi Doğu ülkelerine kıyasla göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (95). Mevcut çalışmaya göre, PHPT hastalarının ortalama yaşının 52, bizim çalışmamızda 55,9 olarak belirlenmesi Türkiye'deki yaş demografisinin Doğu ve Batı ülkeleri arasında bir yerde olduğunu destekler niteliktedir. Ek olarak çalışmamızda PHPT tanılı hastalarımızda kadın cinsiyetin (% 83,6) erkek cinsiyete (% 16,4) göre daha fazla ve yapılan çalışmalarla benzer şekilde olduğunu bulduk.

İzlanda'da 2005 yılında yetişkin İzlanda popülasyonunda SHPT'nin prevalansını ve katkıda bulunan faktörleri değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, toplumdan rastgele seçilen 30-85 yaş aralığındaki erkek ve kadın gönüllülerden oluşan bir örneklem incelenmiş. Toplam grubun %6,6'sında, kadınların %7,7'sinde ve erkeklerin %4,6'sında SHPT tespit edilmiş.(96) Bizim çalışmamızda hastalar rastgele seçilmemiş olup SHPT tanılı hastaların %50,2'si kadın ve % 49,8'i erkek idi. Yapılan çalışmada hastaların hepsi 30-85 yaş aralığında seçilmiş olup bizim çalışmamızda SHPT tanılı hastalar 18-100 yaş aralığında olmakla birlikte ortalama yaş 54,98 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda THPT tanılı hastaların yaş ortalamaları 56,94, kadın ve erkek cinsiyet oranları sırasıyla % 53,1 ve % 46,9 olarak bulunmuş olup bununla ilgili literatürde yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır.

Verheyen N ve ark. 2017 yılında Avusturya'da yaptığı gözlemsel çalışmada, PHPT tanısı konulan 155 hastanın 113'ünde (%72,9) hiperkalsemi tespit edilmiş ve bu hastaların ortalama serum 25 hidroksi vitamin D düzeyi $34,3 \pm 11,4$ ng/ml olarak bulunmuştur (97). Çalışmamızda PHPT tanılı hastaların %35,5'inde hiperkalsemi olduğu ve ortalama D vitamini düzeyinin $34,46 \pm 14,35$ ng/ml olduğunu gördük. Böylelikle NPHPT tanılı hastaların oranlarının azımsanmayacak derecede olduğunu ve D vitamini düzeylerinin genellikle normal olduğunu çıkarabiliriz.

Cruzado JM ve ark. 2016 yılında yaptığı çalışmada, THPT tanısı konulan 30 hastanın ortalama 25 hidroksi vitamin D düzeyi $20,4 \pm 9,6$ ng/ml olarak belirlenmiştir (98). Çalışmamızdaki THPT tanılı hastaların ortalama vitamin D düzeyleri $25,30 \pm 19,56$ olarak bulunmuştur.

Almanya'da yaşayan Türklerde yapılan bir çalışmada kapalı kıyafetler tercih eden kadınlarda D vitamini eksikliğinin ve SHPT'nin daha yaygın olduğu bulunmuştur (99). Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2014-2021 yılları arasında yürütülen bir araştırma çalışmasında PHPT tanılı hastaların güneşe maruziyetleri ve D vitamini seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için hastalar baş ve ekstremitelerinin güneşe maruziyetlerine göre gruplandırılarak D vitamini düzeyleri karşılaştırılmış. Güneşe maruziyetleri daha sınırlı olan bireylerin bulunduğu grupta D vitamini seviyesinin daha düşük, PTH seviyesinin daha yüksek olduğu görülmüş.(100)

Coğrafi konum, mevsim, güneş koruyucu kullanımı, cilt rengi ve giyim tarzı gibi çeşitli faktörlerin güneşe maruziyeti ve dolayısıyla D vitamini sentezini etkileyebileceği bilinmektedir. Biz çalışmamızda, D vitamini eksikliğine bağlı SHPT tanılı hastaların D vitamini düzeylerini aylara göre inceledik. İncelememiz sonucunda, en düşük D vitamini seviyelerini Şubat ayında, en yüksek seviyeleri ise Eylül ayında gözlemledik. Ancak hastaların güneş koruyucu kullanımı, cilt rengi ve giyim tarzı gibi özelliklerini değerlendiremedik.

Kırdak ve ark. tarafından 2016 yılında Türkiye'de yayınlanan bir çalışmaya Türkiye'de 20 üniversite hastanesinde PHPT nedeniyle opere edilen 1162 olgu dahil edilmiş. PTH medyan değeri 220 pg/mL olarak bulunmuş (95). Biz çalışmamızda PHPT

tanılı hastaların medyan değerini 120pg/mL olarak bulduk ancak paratiroidektomi yapılanlarda medyan değeri araştırmadık.

İspanya'da 2003-2017 yılları arasında yapılan çalışmada boyun USG yapılma oranları sırasıyla PHPT, SHPT ve THPT'de %14,38 , %19,6 ve % 14,36 olarak bulunmuş. BT ve MR görüntülemeleri daha az tercih edilerek BT; PHPT, SHPT ve THPT'de sırasıyla %3,16 , %6,20 ve % 3,19 oranında kullanılırken MR ise %1,38, %5,43 ve %2,66 oranında kullanılmış. Görüntülemelerin en fazla SHPT'de kullanıldığı görülmüş.(89) Bizim çalışmamızda PHPT, SHPT ve THPT'de sırasıyla USG %76,2, %56 ve %81,8; BT %1,1 %0,5 ve %0; MR %2,6, %1,5 ve %6,2; MIBI ise %24,3, %6,7 ve %28,1 oranında kullanıldı. Görüntüleme yöntemlerinden en fazla tercih edilenin USG, en az ise BT olduğu görüldü.

İspanya'da 2003-2017 yılları arasında yapılan çalışmada osteoporozun PHPT'de %11,06, SHPT'de %9,14 ve THPT'de %5,31 oranında görüldüğü bulunmuş (89). Atas ve ark. tarafından 2014-2019 tarihleri arasında Ankara'da yapılan bir çalışmada PHPT tanısı ile opere edilen 334 hastanın verileri incelenmiş. Hastaların klinik özellikleri incelendiğinde %17,7'sinde böbrek taşı ya da nefrokalsinozis, %45,8'inde osteoporoz ve %33,53'ünde osteopeni olduğu görülmüş.(101) Kırdak ve ark. tarafından 2016 yılında Türkiye'de 20 üniversite hastanesinde PHPT nedeniyle opere edilen 1162 olgu dahil edilmiş. Hastaların %18,6'sında ürolitiazis öyküsü, %54'ünde osteoporoz, %46'sında osteopeni olduğu görülmüş.(95)

PHPT'li tanılı hastalarda nefrolitiazisli hastaların prevalansını ve hiperkalsiürinin öngörü değerini değerlendirmek amacıyla 2020'de yayınlanan bir çalışmaya PHPT'li 176 hasta dahil edilmiş. Hastaların serum kalsiyum, 24 saatlik idrar kalsiyumu seviyeleri ve böbrek USG sonuçları değerlendirilmiş. Hastaların 38'inde (%21,6) nefrolitiazis saptandı; nefrolitiazisli hastalarda 24 saatlik idrar kalsiyumu anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Bu sonuçlar ile PHPT'li hastaların değerlendirilmesinde rutin renal USG'nin önemi vurgulanmış. Hiperkalsiürinin nefrolitiazis için bir risk faktörü olduğu ancak tek başına hastalığın oluşma riskini doğru tahmin etmede yeterli olmadığı görülmüştür.(102) Bizim çalışmamızda tüm hiperparatiroidi tanılı hastaların %72,3'ünde hiperkalsiüri ve %4,9'unun görüntülemelerinde nefrolitiazis saptanmış olup nefrolitiazis ve hiperkalsiüri arasındaki ilişki araştırılmamıştır.

Biz çalışmamızda tüm hastaların elektronik kayıt altına alınmış olan anamnezlerine ve görüntüleme yöntemlerine bakarak hastalarda nefrolitiazis öyküsünü (%6,3) ve

nefrolitiazis bulgusunu (%4,9) kaydettik. Ancak hastaların tümünün böbrek taşı hakkında farkındalığının yüksek olmadığını düşünürsek ve tümüne böbrek taşına yönelik görüntüleme yapılmadığını hesaba katarsak prevalansın daha yüksek olduğunu varsayabiliriz. Ek olarak çalışmamızda KMD sonuçlarını normal, osteopeni ve osteoporoz olarak sonuçlandırdık. Tüm hastalarda ve PHPT, SHPT ve THPT hastalarında ayrı ayrı bakıldığında osteopeninin en sık görüldüğünü bulduk.

İspanya'da 2003-2017 yılları arasında yapılan çalışmada SHPT tanılı hastalarının %3,10 ve THPT tanılı hastaların %7,45'inin hemodiyaliz öyküsünün olduğu görülmüş (89). Bizim çalışmamızda ise bu oran SHPT ve THPT tanılı hastalar için sırasıyla %43,2 ve % 34,4 idi ve oranlar arasında fark bulunmadı. Renal trans öykülerine baktığımızda SHPT tanılı hastaların %14,7'sinde, THPT tanılı hastaların ise %34,4'ünde olduğunu gördük. Bu durumu THPT'nin genellikle uzun süreli KBH olan hastalarda paratiroid bezlerinde otonomik disfonksiyonla ortaya çıkması ve nakil ile böbrek fonksiyonlarının geri kazandırılmasına rağmen yüksek PTH seviyelerinin devam etmesine bağlayabileceğimizi düşünmekteyiz.

İspanya'da 2003-2017 yılları arasında yapılan çalışmada hastaların komorbid durumları incelendiğinde hipertansiyonun PHPT, SHPT ve THPT hastalarının sırasıyla % 33,6 , %26,29 ve % 34,96'sında bulunduğu görülmüş (89). Kırdak ve ark. tarafından 2016 yılında yayınlanan, Türkiye'de PHPT ile opere edilen hastaları içeren bir çalışmada ise bu oran %35 olarak bulunmuş (95).

Sutton ve ark. 2021'de yayınladığı, böbrek nakli sonrası THPT'nin yaygınlığını ve risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla yapılan prospektif kohort çalışmasında 524 böbrek nakilli hasta takip edilmiş ve nakilden 1 yıl sonra hastaların 182'sinde (%21,5) THPT saptanmış. THPT hastalarının komorbid durumları incelendiğinde hastaların %16'sında DM, %39,2'sinde hipertansiyon olduğu görülmüş.(103)

Biz ise çalışmamızda PHPT, SHPT ve THPT için hipertansiyon oranlarını sırasıyla %45,5, %57,7 ve %62,5 olarak bulduk. Ek olarak çalışmamızda DM, prediyabet ve reaktif hipoglisemi tanılarını "Glukoz Metabolizma Bozuklukları" adı altında toplayarak hiperparatiroidizm hastalarında bu oranı %31,3 olarak bulduk.

Literatür, hiperparatiroidizm ile hipertansiyon arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. PHPT'nin karakteristik özelliği olan hiperkalsemi, artmış vasküler kontraktileteye yol açar, vazodilatasyonu engeller ve sistemik vasküler direnci yükseltir. Bu mekanizmalarla hipertansiyon potansiyeli olan PHPT'li bireylerde hipertansiyon

gelişimine sebep olabilir (104). SHPT’de terapötik müdahaleler yoluyla plazma PTH seviyelerinin azaltılmasının hemodiyaliz hastalarında hipertansiyonu düzeltmeye yardımcı olabileceğini gösteren destekleyici kanıtlar vardır (105). Özellikle kontrol edilmesi zor kan basıncı olan hastalarda sekonder hipertansiyon nedenleri araştırılırken hiperparatiroidizm de dikkate alınmalıdır (106).

İspanya’da 2003-2017 yılları arasında yapılan çalışmada atriyal fibrilasyon PHPT’de %3,81, SHPT’de %8,57 ve THPT’de %3,98 oranında görüldüğü bulunmuş (89). Biz hastaların ritim bozukluklarını tek başlıkta toplayarak baktığımızda tüm hastaların %5,7’sinde aritmi olduğunu gördük.

Otsuki ve ark. 2021 yılında yayınladığı olgu sunumunda hafif hiperkalsemi ile seyreden PHPT’nin tetiklediği psikoz tanısı konulan 68 yaşında kadın hastanın; yapılan paratiroidektomi sonrasında serum kalsiyum ve PTH seviyelerinin normale döndüğü ve psikotik belirtilerin ortadan kalktığı bulunmuş.

Biz hastaların anamnezlerine dayanarak tüm hastaların %1,4’ünde psikiyatrik bozukluk olduğunu gördük. Ancak hastaların psikiyatri muayenelerinin gizli olması, bizim bütün tanılara erişemeyişimiz nedeniyle oran beklediğimizden daha yüksek olabilir. Yine de psikiyatrik belirtilerin PHPT’de ortaya çıkan tek belirgin semptom olabileceğini göz önünde bulundurarak psikiyatrik semptomlar ve hafif hiperkalsemiye sahip hastalarda PHPT’den şüphelenmemiz gerektiği sonucuna varabiliriz.

İspanya’da 2003-2017 yılları arasında yapılan çalışmada PHPT tanılı hastaların %78,95’ine, SHPT tanılı hastaların %51,94’üne, THPT tanılı hastaların ise %70,21’ine paratiroidektomi uygulanmış (89). Danimarka’da 2008 yılında Nielsen T ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği 189 böbrek nakilli hastayı içeren retrospektif çalışmada hastaların 59’unda (%31,2) THPT tespit edilmiş ve bu hastaların 13’üne (%22) paratiroidektomi uygulanmış (92). Bizim çalışmamızda ise PHPT, SHPT ve THPT tanılı hastalarda paratiroidektomi yapılma oranı sırasıyla %18, %1,6 ve %3,1 olarak bulundu.

İzlanda’da 2005 yılında yapılan bir çalışmada SHPT’ye neden olan faktörler incelendiğinde en yaygın sebep olarak %73 oranında yetersiz D vitamini alımı bulunurken obezite, yetersiz kalsiyum alımı, azalmış böbrek fonksiyonu ve furosemid kullanımının da SHPT’ye neden olabileceği ve birçok hastada birden fazla nedenin aynı anda bulunduğu tespit edilmiş (96).

SHPT'nin en yaygın nedenleri arasında KBH ve D vitamini eksikliğinin görülmesine dayanarak hastalarımızı GFR ve D vitamini düzeyleri incelenerek gruplara ayırdık. SHPT tanılı hastalarımızın %69,6'sı KBH'ye bağlı, %30'u ise D vitamini eksikliğine bağlı SHPT'ydi. Ek olarak hastaların anamnez kayıtlarından elde edilen verilere göre hastaların %0,4'ünde lityuma bağlı SHPT geliştiği görüldü.

Çalışmamızda SHPT tanısında GFR değerlerine göre bakıldığında hastaların evre G1, G2, G3 ve G4'teki oranları benzer olup %10,9 ile %15,6 arasında değişmekte, en sık %45,4 oranında evre G5 görülmektedir. Nijerya'da Gimba ve ark. tarafından 2018'de yayınlanan kesitsel tanımlayıcı bir çalışmada ise KBH'li 230 hasta incelenmiş ve hastalarda SHPT oranı %55,2 olarak bulunmuş. SHPT'nin GFR evrelerine göre dağılımına bakıldığında hastaların %75,6'sının evre G5, %14,2'sinin evre G4, %10,2'sinin ise evre G3 olduğu görülmüş. Ayrıca GFR seviyeleri düştükçe SHPT'nin daha erken dönemde ortaya çıktığı görülmüş. Bu durum SHPT'nin erken dönemde tespit edilip etkili bir şekilde yönetilebilmesi için PTH düzeylerinin belirlenmesinin önemini göstermiştir (6).

PHPT'de D vitamini eksikliğinin önemi ve ameliyat öncesi D vitamini takviyesinin yararını araştırmak için Grubbs ve ark. yaptığı prospektif bir çalışmada PHPT tanılı 301 hastanın 118'inde (%39) D vitamini düzeyi normaldi (>30 ng/mL); D vitamini eksikliği (<30 ng/mL) olan hastalar 2 gruba ayırdı. 71 hasta (%24) takip edildi, kalan 112 hasta ise (%37) ortalama 28 gün, ergokalsiferol (24.000-1.500.000 U doz aralığında, medyan dozu 400.000 U olan ve en yaygın olarak haftada iki kez 50.000 ünitelik artışlarla) ile replase edildi. Replase edilen 112 hasta arasında 91 hastada (%81) ortalama serum kalsiyumu nispeten değişmeden kaldı veya azaldı. Hastanın yalnızca 6'sında (%5) D vitamini takviyesi sonrasında kalsiyumda artış görüldü. Ortalama serum D vitamini düzeyi anlamlı oranda yükseldi.(107)

2010-2017 yılları arasında, PHPT teşhisi konulan 75 yaş ve üstü 182 yaşlı hastanın elektronik sağlık kayıtları, İsrail'deki geriatrik toplumda konservatif yönetimle cerrahi müdahalenin karşılaştırmalı güvenliğini araştırmak için analiz edilmiş. 150 hastada ameliyat endikasyonu olduğu saptanmış ancak hastaların sadece 29'una (%19,3) paratiroidektomi uygulanmış. Medikal tedavi özelliklerine bakıldığında ise hastaların %64'üne bifosfanat tedavisi, %91'ine ise ortalama 1400 ± 400 u/gün dozunda D3 vitamini verilmiş. Konservatif olarak tedavi edilen 141 hastanın retrospektif analizinde son ziyaretteki laboratuvar değerleri tanı anındaki seviyelerle karşılaştırıldığında serum ve

idrara kalsiyum düzeylerinin büyük ölçüde azaldığı ve D vitamini düzeyinin arttığı bulunmuştur.(108)

Biz çalışmamızda hastaların D vitamini kullanıp kullanmadıklarını, kullanıyorsa hangi formu kullandığını kaydettik. Tüm hastaların medikal ve cerrahi tedavi özelliklerini inceledik. Hastalarımızın %4,2'sine paratiroidektomi yapıldığı, %19,2'sine D vitamini verildiğini gördük. Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak primer, sekonder, tersiyer ayrımı yapılmaksızın D vitamini eksikliği olan hastalarda D vitamini verilmesinden sonra kontrol düzeyler bakılmıştır. Hastaların kontrol PTH değerlerindeki düşüşü, düzeltilmiş kalsiyum ve D vitamini düzeylerindeki artışı başlangıca göre anlamlı bulduk.

Biz sadece D vitamini verilen hastaları kontrol ederken; yapılan bu çalışmada medikal tedaviler bir bütün olarak ele alınıp ek olarak hastaların D vitamini düzeyleri açısından gruplara ayrılmamış. Ayrıca hastalarımızda paratiroidektomi endikasyonu olup olmadığının bakılmaması da çalışmalar arası bir diğer farktır.

Paratiroidektomi sonrası hipokalsemi oranları; hastaların demografik özellikleri, ameliyat öncesi biyokimyasal seviyeler, cerrahi faktörler ve postoperatif dönemde verilen medikal tedaviler dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı olarak önemli ölçüde değişebilir (109,110). Bu oran Casella ve ark. tarafından 2007-2020 yılları arasında takip edilen 52 THPT tanılı hastayı içeren çalışmada %15,3 olarak bulunurken; Mueller ve ark. tarafından 2012 ve 2018 yılları arasında İsviçre'de PHPT tanılı 2642 yetişkin hastayı içeren çalışmada %0,9 olarak bulunmuş (111,112). Çalışmamızda ise paratiroidektomi sonrası postoperatif dönemde kalsiyum düzeyi bakılan 49 hastanın 12'sinde (%24,5) hipokalsemi olduğu görüldü.

Ekmekci ve ark. tarafından Türkiye'de 2015-2020 yılları arasında paratiroidektomi yapılan 156 hastayı içeren çalışmada preoperatif ve postoperatif PTH seviyeleri ile hastaların patoloji sonuçları değerlendirilmiş. Olguların preoperatif ortalama paratiroid hormon seviyeleri $415,18 \pm 491,15$ mg/dl (min: 77,8 mg/dl, maks: 2348,0 mg/dl), postoperatif ortalama paratiroid hormon seviyeleri ise $64,02 \pm 110,72$ mg/dl (min: 0,7 mg/dl, maks: 1163,0 mg/dl) olarak bulunmuş. Patoloji sonuçları incelendiğinde %83,3 adenom, %10,9 hiperplazi, %2,6 atipik adenom, %1,9 karsinom, %0,6 normal paratiroid ve %0,6 lenf nodu olduğu saptanmıştır.(113)

Kırdak ve ark. tarafından 2016 yılında Türkiye'de yayınlanan bir çalışmaya 20 üniversite hastanesinde PHPT tanısı alan 1162 olgu dahil edilmiş. Patoloji sonuçları, tek

adenom, multipl adenom ve hiperplazi vakalarının dağılımının sırasıyla % 90, %9 ve % 1 olduğunu göstermiştir.(95)

Ataş ve ark. tarafından 2014-2019 yılları arasında Ankara'da yapılan bir çalışmada ise PHPT tanısı ile opere edilen 334 hastanın verileri incelenmiş. Patoloji sonuçlarına bakıldığında adenom, hiperplazi ve karsinom oranları sırasıyla %84,13, %11,07 ve %0,59 olarak bulunmuş.(101)

Biz çalışmamızda 52 hastaya paratiroidektomi yapıldığını, 49 hastanın patoloji sonucunun kaydedildiğini gördük. Sonuçları incelediğimizde literatürle benzer şekilde adenom oranını en yüksek olmak üzere; normal paratiroid bezi, adenom, hiperplazi ve adenom hiperplazi birlikteliği olan durumun oranlarını sırasıyla %4,1, %73,5, %20,4 ve %2 olarak bulduk.

Sun ve ark. tarafından Çin'de yapılan bir çalışmada ise 2005-2016 yılları arasında PHPT tanılı 260 hastanın klinik ve biyokimyasal parametreleri değerlendirilmiş. Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre 221 hastada soliter adenom (%86), 22 hastada hiperplazi (%8,5) ve 10 hastada paratiroid karsinomu (%3,9) tespit edilmiş. Tedavi özelliklerine bakıldığında 257 hastaya paratiroidektomi yapıldığı saptanıp laboratuvar verileri mevcut olan 255 hastanın postoperatif serum kalsiyum ve PTH düzeyleri karşılaştırılmış. Serum kalsiyum ve PTH seviyelerinde anlamlı derecede bir düşüş gözlemlenmiş. Hastaların %90,6'sında D vitamini eksikliği olduğu saptanmış. D vitamini düzeyinin asemptomatik ve semptomatik hastalarda karşılaştırıldığında semptomatik hastalarda daha düşük olduğu saptanmış.(114)

Biz çalışmamızda cerrahi yapılan hastaların PTH ve düzeltilmiş kalsiyum değerlerini başlangıç ve postoperatif dönemde karşılaştırdığımızda postoperatif PTH ve düzeltilmiş kalsiyum değerlerini başlangıca göre daha düşük bularak anlamlı bir sonuç elde ettik. Ek olarak bizim çalışmamızda tüm PHPT tanılı hastaların %24,3'ünde D vitamini eksikliği vardı ancak biz hastaları semptomlarına göre gruplayamadığımızdan karşılaştırma yapamadık.

Ataş ve ark. tarafından 2014-2019 tarihleri arasında Ankara'da yapılan bir çalışmada PHPT tanısı ile opere edilen 334 hastanın ameliyat öncesinde kullanılan görüntüleme yöntemlerine bakıldığında 323 hastada SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography), 283 hastada USG, 37 hastada MR, 8 hastada BT kullanıldığı görülmüş. Preoperatif lokalizasyon çalışmalarında SPECT ile lokalizasyonun doğru tespit edilme oranı %77,1 iken, USG ile bu oranın %85,7 olduğu bulunmuş.(101)

Biz çalışmamızda patoloji sonucu adenom olan hastaların görüntüleme bulgularının dağılımlarına baktığımızda USG yapılan hastaların %55,9'unda, sintigrafi kullanılan hastaların %66,7'sinde adenom olduğunu gördük. Adenomlu olan hastalarda lokalizasyonun netleştirilmesi için genellikle MIBI yapıldığından dolayı MIBI'de adenom oranının yüksek çıkması beklenen bir bulguydu.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada PTH değeri yüksek olan hastaların laboratuvar sonuçları, görüntüleme bulguları, klinik ve tedavi özellikleri incelenip hastalar hiperparatiroidizm açısından primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere 3 gruba ayrıldı. %82,4 oranıyla en sık SHPT olduğunu, hastalığın literatürle benzer şekilde en fazla kadınlarda ve 50'li yaşlarda görüldüğü bulundu. Tüm hastaların %74,5'inde D vitamini eksikliği olduğu görüldü. Tanı amaçlı en sık USG kullanıldığı, patoloji sonuçlarında adenom çıkan hastaların görüntüleme yöntemlerinde adenomu teşhis etme oranının en yüksek MIBI'de olduğu görüldü. Hastaların KMD sonuçlarına bakıldığında en sık osteopeni görüldüğü, yaş ilerledikçe özellikle 75 yaş ve üzerinde osteoporoz sıklığının arttığı, komorbid durumlar arasında nefrolitiazisin ve hipertansiyonun eşlik edebileceği görüldü. Epidemiyolojik özelliklere ek olarak D vitamini eksikliği olan hastalarda D vitamini verilmesini takiben hastaların PTH düzeylerinin düştüğü, D vitamini düzeylerinin yükseldiği görüldü.

Hiperparatiroidizm epidemiyolojisi ile ilgili olarak elde edilen veriler, hastalığın prevalansının ve insidansının Türkiye'de tam olarak belirlenemediğini göstermektedir. Bu eksiklik, hastalığın toplumdaki yaygınlığının ve risk faktörlerinin anlaşılmasını zorlaştırmakta ve dolayısıyla etkin klinik kılavuzların oluşturulmasını engellemektedir. Mevcut veriler genellikle sınırlı örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalara dayanmaktadır ve bu da sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Hastalığın tanı ve tedavi süreçlerini iyileştirmek için daha kapsamlı ve geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Birinci basamakta aile hekimliği uzmanları, hiperparatiroidizm gelişimine katkıda bulunabilecek genetik, çevresel ve yaşam tarzı gibi risk faktörlerini belirleyip, hastaların ilk başvurduğu anda erken belirtileri ve anormal laboratuvar bulgularını saptayıp tanının netleştirilmesi, tedaviye erken başlanması için uygun işlemleri gerçekleştirmelilerdir. Ancak 2022'de İskoçya'da yapılan bir çalışmada görülmüştür ki birinci basamakta serum kalsiyum seviyesi yüksek olan kişilerin sadece %52'sinde PTH değerleri ölçülmüş (115).

Bu da bize birinci basamak hekimlerinin kalsiyum metabolizma bozukluklarına ve dolayısıyla hiperparatiroidizme olan yaklaşımlarındaki eksikliğini düşündürmüştür.

Hem ülkemizde D vitamini eksikliğinin sık görülmesini hem de hiperkalseminin en yaygın nedenlerinden birinin hiperparatiroidizm olduğunu göz önüne alırsak; birinci basamak aile hekimliği uzmanlarının hasta sonuçlarını iyileştirmek ve bütüncül yaklaşımı sayesinde komorbiditelerin yönetimini sağlayabilmek amacıyla hiperparatiroidizm yönetiminde bilgi sahibi olmaları gerektiğini düşünüyoruz.

Birinci basamak sağlık hizmeti pratiğine baktığımızda aile hekimliği uzmanlarının PTH ve D vitamini tetkiklerini isteyemediğini görmekteyiz. Aile hekimliği uzmanlarının birinci basamakta ayırıcı tanı yaparak doğru karar vermelerine yardımcı olmak için PTH ve D vitamini tetkiklerini isteyebilmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Fraser, W. D. (2009). Hyperparathyroidism. *The Lancet*, 374(9684), 145-158.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60507-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60507-9)
2. Fancy, T., Gallagher, D., & Hornig, J. D. (2010). Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 43(2), 221-227.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.01.001>
3. Pellitteri, P. K. (2010). Evaluation of hypercalcemia in relation to hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am*, 43(2), 389-397, x.
<https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.02.006>
4. Saliba, W., & El-Haddad, B. (2009). Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *J Am Board Fam Med*, 22(5), 574-581.
<https://doi.org/10.3122/jabfm.2009.05.090026>
5. Zhang, L. X., Zhang, B., Liu, X. Y., Wang, Z. M., Qi, P., Zhang, T. Y., & Zhang, Q. (2022). Advances in the treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 13, 1059828.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1059828>
6. Gimba, Z. M., Abene, E. E., Agbaji, O. O. O., & Agaba, E. I. (2018). Secondary hyperparathyroidism among Nigerians with chronic kidney disease. *Afr Health Sci*, 18(2), 446-457. <https://doi.org/10.4314/ahs.v18i2.30>
7. Kantharia, S. R., Kantharia, R. A., Reddy, P. K., & Mistry, Y. M. (2022). A Case Report on Parathyroid Adenoma. *New Horizons in Medicine and Medical Research Vol. 9*, 104-109. <https://doi.org/10.9734/bpi/nhmmr/v9/3433E>
8. Yu, N., Donnan, P. T., Murphy, M. J., & Leese, G. P. (2009). Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 71(4), 485-493. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x>

9. Eufrazino, C., Veras, A., & Bandeira, F. (2013). Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism and its Non-classical Manifestations in the City of Recife, Brazil. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*, 6, 69-74.
<https://doi.org/10.4137/cmed.S13147>
10. Soto-Pedre, E., Newey, P. J., & Leese, G. P. (2023). Stable Incidence and Increasing Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Population-based Study in Scotland. *J Clin Endocrinol Metab*, 108(10), e1117-e1124.
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgad201>
11. Yeh, M. W., Ituarte, P. H., Zhou, H. C., Nishimoto, S., Liu, I. L., Harari, A., Haigh, P. I., & Adams, A. L. (2013). Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(3), 1122-1129. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4022>
12. Berger, C., Almohareb, O., Langsetmo, L., Hanley, D. A., Kovacs, C. S., Josse, R. G., Adachi, J. D., Prior, J. C., Towheed, T., Davison, K. S., Kaiser, S. M., Brown, J. P., & Goltzman, D. (2015). Characteristics of hyperparathyroid states in the Canadian multicentre osteoporosis study (CaMos) and relationship to skeletal markers. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 82(3), 359-368. <https://doi.org/10.1111/cen.12569>
13. Hedgeman, E., Lipworth, L., Lowe, K., Saran, R., Do, T., & Fryzek, J. (2015). International burden of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature and available data. *Int J Nephrol*, 2015, 184321.
<https://doi.org/10.1155/2015/184321>
14. Guilmette, J., & Sadow, P. M. (2019). Parathyroid Pathology. *Surg Pathol Clin*, 12(4), 1007-1019. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.08.006>
15. Akerström, G., Rudberg, C., Grimelius, L., Bergström, R., Johansson, H., Ljunghall, S., & Rastad, J. (1986). Histologic parathyroid abnormalities in an autopsy series. *Hum Pathol*, 17(5), 520-527. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(86\)80043-0](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(86)80043-0)

16. Tiroid Anatomisi ve Cerrahi Yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 28(Ek sayı 1):1-9, 2012. <https://doi.org/10.5222/otd.suppl.2012.001>
17. Policeni, B. A., Smoker, W. R., & Reede, D. L. (2012). Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. *Semin Ultrasound CT MR*, 33(2), 104-114. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2011.12.005>
18. Uludağ, M., Aygün, N., & İşgör, A. (2019). Main Surgical Principles and Methods in Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*, 53(4), 337-352. <https://doi.org/10.14744/semb.2019.67944>
19. Palestro, C. J., Tomas, M. B., & Tronco, G. G. (2005). Radionuclide Imaging of the Parathyroid Glands. *Seminars in Nuclear Medicine*, 35(4), 266-276. <https://doi.org/https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2005.06.001>
20. Ding, Y., Zou, Q., Jin, Y., Zhou, J., & Wang, H. (2020). Relationship between parathyroid oxyphil cell proportion and clinical characteristics of patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*, 52(1), 155-159. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02330-y>
21. Ritter, C. S., Haughey, B. H., Miller, B., & Brown, A. J. (2012). Differential gene expression by oxyphil and chief cells of human parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(8), E1499-1505. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3366>
22. Silva, B. C., & Bilezikian, J. P. (2015). Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol*, 22, 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.03.005>
23. Toprak, M. (2011). Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi. *Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Vakfı Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi*.
24. BROWN, E. M. (1983). Four-Parameter Model of the Sigmoidal Relationship between Parathyroid Hormone Release and Extracellular Calcium Concentration in

- Normal and Abnormal Parathyroid Tissue*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 56(3), 572-581. <https://doi.org/10.1210/jcem-56-3-572>
25. Egbuna, O. I., & Brown, E. M. (2008). Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 22(1), 129-148. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.11.006>
 26. Brown, E. M. (2013). Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 27(3), 333-343. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.02.006>
 27. Chen, R. A., & Goodman, W. G. (2004). Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 286(6), F1005-F1011. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00013.2004>
 28. Awata, H., Huang, C., Handlogten, M. E., & Miller, R. T. (2001). Interaction of the Calcium-sensing Receptor and Filamin, a Potential Scaffolding Protein*. *Journal of Biological Chemistry*, 276(37), 34871-34879. <https://doi.org/https://doi.org/10.1074/jbc.M100775200>
 29. Matikainen, N., Pekkarinen, T., Ryhänen, E. M., & Schalin-Jääntti, C. (2021). Physiology of Calcium Homeostasis: An Overview. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 50(4), 575-590. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.07.005>
 30. Önal, H. (2019). Fosfat Metabolizması [Phosphate Metabolism]. *Çocuk Dergisi*, 19(3), 105-115. <https://doi.org/10.5222/j.child.2019.43650>
 31. Carpenter, T., Bergwitz, C., & Insogna, K. L. (2020). Phosphorus homeostasis and related disorders. *Principles of Bone Biology*, 469-507. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814841-9.00020-8>
 32. Silver, J., & Naveh-Many, T. (2012). FGF23 and the parathyroid. *Adv Exp Med Biol*, 728, 92-99. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0887-1_6
 33. Bekir, Ç. (2023). *TEMĐ Paratiroid Hastalıkları*. <https://doi.org/10.37609/akya.2451>

34. Grunbaum, A., & Kremer, R. (2022). Chapter Six - Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) and malignancy. In G. Litwack (Ed.), *Vitamins and Hormones* (Vol. 120, pp. 133-177). Academic Press.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.03.002>
35. Chen, T., Wang, Y., Hao, Z., Hu, Y., & Li, J. (2021). Parathyroid hormone and its related peptides in bone metabolism. *Biochem Pharmacol*, *192*, 114669.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114669>
36. Sutkeviciute, I., Clark, L. J., White, A. D., Gardella, T. J., & Vilardaga, J.-P. (2019). PTH/PTHrP Receptor Signaling, Allostery, and Structures. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *30*(11), 860-874.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.07.011>
37. Dobolyi, A., Dimitrov, E., Palkovits, M., & Usdin, T. B. (2012). The neuroendocrine functions of the parathyroid hormone 2 receptor. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *3*, 121. <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00121>
38. Mihai, R., & Farndon, J. R. (2000). Parathyroid disease and calcium metabolism. *Br J Anaesth*, *85*(1), 29-43. <https://doi.org/10.1093/bja/85.1.29>
39. Lombardi, G., Ziemann, E., Banfi, G., & Corbetta, S. (2020). Physical Activity-Dependent Regulation of Parathyroid Hormone and Calcium-Phosphorous Metabolism. *Int J Mol Sci*, *21*(15). <https://doi.org/10.3390/ijms21155388>
40. Ben-Dov, I. Z., Galitzer, H., Lavi-Moshayoff, V., Goetz, R., Kuro-o, M., Mohammadi, M., Sirkis, R., Naveh-Many, T., & Silver, J. (2007). The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*, *117*(12), 4003-4008.
<https://doi.org/10.1172/jci32409>
41. Lanske, B., & Razzaque, M. S. (2014). Molecular interactions of FGF23 and PTH in phosphate regulation. *Kidney Int*, *86*(6), 1072-1074.
<https://doi.org/10.1038/ki.2014.316>

42. Dobnig, H., & Turner, R. T. (1997). The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1-34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats. *Endocrinology*, *138*(11), 4607-4612.
<https://doi.org/10.1210/endo.138.11.5505>
43. Jilka, R. L., Weinstein, R. S., Parfitt, A. M., & Manolagas, S. C. (2007). Quantifying osteoblast and osteocyte apoptosis: challenges and rewards. *J Bone Miner Res*, *22*(10), 1492-1501. <https://doi.org/10.1359/jbmr.070518>
44. Udagawa, N., Koide, M., Nakamura, M., Nakamichi, Y., Yamashita, T., Uehara, S., Kobayashi, Y., Furuya, Y., Yasuda, H., Fukuda, C., & Tsuda, E. (2021). Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J Bone Miner Metab*, *39*(1), 19-26. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01162-6>
45. Goltzman, D. (2018). Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *47*(4), 743-758.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.003>
46. Deftos, L. J. (2002). Hypercalcemia in malignant and inflammatory diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am*, *31*(1), 141-158. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(01\)00003-2](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(01)00003-2)
47. Taniagra, E. D. (2004). Hyperparathyroidism. *Am Fam Physician*, *69*(2), 333-339. 0002-838X (Print)0002-838x
48. Thakker, R. V. (2016). Genetics of parathyroid tumours. *J Intern Med*, *280*(6), 574-583. <https://doi.org/10.1111/joim.12523>
49. Bilezikian, J. P., Bandeira, L., Khan, A., & Cusano, N. E. (2018). Hyperparathyroidism. *Lancet*, *391*(10116), 168-178. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31430-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31430-7)
50. Minisola, S., Arnold, A., Belaya, Z., Brandi, M. L., Clarke, B. L., Hannan, F. M., Hofbauer, L. C., Insogna, K. L., Lacroix, A., Liberman, U., Palermo, A., Pepe, J.,

- Rizzoli, R., Wermers, R., & Thakker, R. V. (2022). Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*, 37(11), 2315-2329. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4665>
51. Marcella D. Walker, M. a. J. P. B., MD, PhD (hon). (2021.). Primary Hyperparathyroidism. Walker MD, Bilezikian JP. *Primary Hyperparathyroidism. [Updated 2021 Apr 19]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278923/>.*
52. Clarke, B. L. (2013). Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*, 16(1), 8-13. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.11.009>
53. Adami, S., Marcocci, C., & Gatti, D. (2002). Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res*, 17 Suppl 2, N18-23. 0884-0431 (Print)0884-0431
54. Heath, H., 3rd, Hodgson, S. F., & Kennedy, M. A. (1980). Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med*, 302(4), 189-193. <https://doi.org/10.1056/nejm198001243020402>
55. Griebeler, M. L., Kearns, A. E., Ryu, E., Hathcock, M. A., Melton, L. J., 3rd, & Wermers, R. A. (2015). Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone*, 73, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.12.003>
56. Ulutaş, F., Ardic, F., Üniversitesi, P., Abd, H., Bd, R., Denizli, Adresi, Y., Correspondence, & Ardiç, F. (2021). Paratiroid Hastalıklarında Kas İskelet Sistemi Sorunları. In (pp. 52-59).
57. Bilezikian, J. P., Brandi, M. L., Rubin, M., & Silverberg, S. J. (2005). Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical

- features. *J Intern Med*, 257(1), 6-17. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01422.x>
58. Bhadada, S. K., Arya, A. K., Mukhopadhyay, S., Khadgawat, R., Sukumar, S., Lodha, S., Singh, D. N., Sathya, A., Singh, P., & Bhansali, A. (2018). Primary hyperparathyroidism: insights from the Indian PHPT registry. *J Bone Miner Metab*, 36(2), 238-245. <https://doi.org/10.1007/s00774-017-0833-8>
59. Walker, M. D., & Silverberg, S. J. (2018). Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*, 14(2), 115-125. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.104>
60. Pak, C. Y., Nicar, M. J., Peterson, R., Zerwekh, J. E., & Snyder, W. (1981). A lack of unique pathophysiologic background for nephrolithiasis of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 53(3), 536-542. <https://doi.org/10.1210/jcem-53-3-536>
61. Bilezikian, J. P., Cusano, N. E., Khan, A. A., Liu, J. M., Marcocci, C., & Bandeira, F. (2016). Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*, 2, 16033. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.33>
62. Wilhelm, S. M., Wang, T. S., Ruan, D. T., Lee, J. A., Asa, S. L., Duh, Q. Y., Doherty, G. M., Herrera, M. F., Pasieka, J. L., Perrier, N. D., Silverberg, S. J., Solórzano, C. C., Sturgeon, C., Tublin, M. E., Udelsman, R., & Carty, S. E. (2016). The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*, 151(10), 959-968. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310>
63. Silverberg, S. J., Shane, E., Jacobs, T. P., Siris, E. S., Gartenberg, F., Seldin, D., Clemens, T. L., & Bilezikian, J. P. (1990). Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med*, 89(3), 327-334. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(90\)90346-f](https://doi.org/10.1016/0002-9343(90)90346-f)

64. Jacobs, T. P., & Bilezikian, J. P. (2005). Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*, *90*(11), 6316-6322.
<https://doi.org/10.1210/jc.2005-0675>
65. Jha, S., & Simonds, W. F. (2023). Molecular and Clinical Spectrum of Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Rev*, *44*(5), 779-818.
<https://doi.org/10.1210/endrev/bnad009>
66. Eastell, R., Arnold, A., Brandi, M. L., Brown, E. M., D'Amour, P., Hanley, D. A., Rao, D. S., Rubin, M. R., Goltzman, D., Silverberg, S. J., Marx, S. J., Peacock, M., Mosekilde, L., Bouillon, R., & Lewiecki, E. M. (2009). Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, *94*(2), 340-350. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1758>
67. Silverberg, S. J., Shane, E., Dempster, D. W., & Bilezikian, J. P. (1999). The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med*, *107*(6), 561-567. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00294-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00294-6)
68. Cheung, K., Wang, T. S., Farrokhyar, F., Roman, S. A., & Sosa, J. A. (2012). A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*, *19*(2), 577-583.
<https://doi.org/10.1245/s10434-011-1870-5>
69. Madkhali, T., Alhefdhi, A., Chen, H., & Elfenbein, D. (2016). Primary hyperparathyroidism. *Ulus Cerrahi Derg*, *32*(1), 58-66.
<https://doi.org/10.5152/ucd.2015.3032>
70. Islam, A. K. (2021). Advances in the diagnosis and the management of primary hyperparathyroidism. *Ther Adv Chronic Dis*, *12*, 20406223211015965.
<https://doi.org/10.1177/20406223211015965>
71. Mortenson, M. M., Evans, D. B., Lee, J. E., Hunter, G. J., Shellingerhout, D., Vu, T., Edeiken, B. S., Feng, L., & Perrier, N. D. (2008). Parathyroid exploration in the reoperative neck: improved preoperative localization with 4D-computed

- tomography. *J Am Coll Surg*, 206(5), 888-895; discussion 895-886.
<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.044>
72. Civelek, A. C., Ozalp, E., Donovan, P., & Udelsman, R. (2002). Prospective evaluation of delayed technetium-99m sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 131(2), 149-157.
<https://doi.org/10.1067/msy.2002.119817>
73. Marcocci, C., Bollerslev, J., Khan, A. A., & Shoback, D. M. (2014). Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(10), 3607-3618. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1417>
74. Uludağ, M. (2014). Normocalcemic hyperparathyroidism: A new clinical type of primary hyperparathyroidism. *Şişli Etfal Hastanesi Tip Bülteni*, 48(4), 264.
<https://doi.org/https://doi.org/10.5350/SEMB.20141223051323>
75. Shlapack, M. A., Rizvi, A. A., & Lopez, F. A. (2012). Normocalcemic primary hyperparathyroidism-characteristics and clinical significance of an emerging entity. *Am J Med Sci*, 343(2), 163-166. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31823bbb9b>
76. Fraser, W. D. (2009). Hyperparathyroidism. *Lancet*, 374(9684), 145-158.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60507-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60507-9)
77. Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S., & Hobbs, F. D. (2016). Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 11(7), e0158765.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
78. Van der Plas, W. Y., Noltes, M. E., van Ginhoven, T. M., & Kruijff, S. (2020). Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: A Narrative Review. *Scandinavian Journal of Surgery*, 109(4), 271-278. <https://doi.org/10.1177/1457496919866015>

79. Das, S., Majumder, M., Das, D., Chowdhury, N., Das, A., Das, K., Fardous, J., & Hasan, M. J. (2022). Prevalence and Risk Factors of Secondary Hyperparathyroidism among CKD Patients and Correlation with Different Laboratory Parameters. *Mymensingh Med J*, 31(4), 1084-1092. 1022-4742
80. Fitzpatrick, D., Laird, E., Hoey, L., Hughes, C., McNulty, H., Ward, M., Strain, J., Tracey, F., Molloy, A., Cunningham, C., & Carroll, K. (2022). 73 PREVALENCE OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM BY VITAMIN D STATUS IN OLDER IRISH ADULTS. *Age and Ageing*, 51(Supplement_3).
<https://doi.org/10.1093/ageing/afac218.059>
81. Cunningham, J., Locatelli, F., & Rodriguez, M. (2011). Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6(4), 913-921. <https://doi.org/10.2215/cjn.06040710>
82. Messa, P., & Alfieri, C. M. (2019). Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *Front Horm Res*, 51, 91-108. <https://doi.org/10.1159/000491041>
83. Portillo, M. R., & Rodríguez-Ortiz, M. E. (2017). Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Diagnosis, Preventive and Therapeutic Strategies. *Rev Endocr Metab Disord*, 18(1), 79-95. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9421-4>
84. Uludağ, M. (2016). Secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease: Diagnosis, pharmacological and surgical treatment. *Med Bull Sisli Etfal Hosp*, 50(4), 256-272. <https://doi.org/10.5350/semb.20161223024725>
85. Isakova, T., Nickolas, T. L., Denburg, M., Yarlagadda, S., Weiner, D. E., Gutiérrez, O. M., Bansal, V., Rosas, S. E., Nigwekar, S., Yee, J., & Kramer, H. (2017). KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis*, 70(6), 737-751.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.07.019>

86. Lopes, M. P., Kliemann, B. S., Bini, I. B., Kulchetscki, R., Borsani, V., Savi, L., Borba, V. Z., & Moreira, C. A. (2016). Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: etiology, laboratory features and complications. *Arch Endocrinol Metab*, 60(6), 532-536. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000221>
87. Clarke, B. L., Brown, E. M., Collins, M. T., Jüppner, H., Lakatos, P., Levine, M. A., Mannstadt, M. M., Bilezikian, J. P., Romanischen, A. F., & Thakker, R. V. (2016). Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 101(6), 2284-2299. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3908>
88. Bilezikian, J. P. (2020). Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 105(6), 1722-1736. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa113>
89. Darbà, J., & Marsà, A. (2020). Epidemiology and management of parathyroid gland disorders in Spain over 15 years: A retrospective multicentre analysis. *PLoS One*, 15(3), e0230130. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230130>
90. Schini, M., Jacques, R. M., Oakes, E., Peel, N. F. A., Walsh, J. S., & Eastell, R. (2020). Normocalcemic Hyperparathyroidism: Study of its Prevalence and Natural History. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(4), e1171-e1186. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa084>
91. Pawlowska, M., & Cusano, N. E. (2015). An overview of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 22(6), 413-421. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000198>
92. Nielsen, T., Brixen, K. T., & Jespersen, B. (2008). [The incidence of tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation]. *Ugeskr Laeger*, 170(4), 244-247. 0041-5782(Incidensen af tertiaer hyperparatyroidisme efter nyretransplantation.)
93. Kapustin, J. F., & Schofield, D. L. (2012). Hyperparathyroidism: An incidental finding. *The Nurse Practitioner*, 37(11). 0361-1817

94. Rizk, Y., Saad, N., Arnaout, W., Chalah, M. A., & Farah, S. (2023). Primary Hyperparathyroidism in Older Adults: A Narrative Review of the Most Recent Literature on Epidemiology, Diagnosis and Management. *J Clin Med*, *12*(19). <https://doi.org/10.3390/jcm12196321>
95. Kirdak, T., Canturk, N. Z., Korun, N., & Ocakoglu, G. (2016). Characteristics of patients operated for primary hyperparathyroidism at university hospitals in Türkiye: differences among Türkiye's geographical regions. *Ann Surg Treat Res*, *91*(1), 8-16. <https://doi.org/10.4174/astr.2016.91.1.8>
96. Karlsson, S. L., Indridason, O. S., Franzson, L., & Sigurdsson, G. (2005). [Prevalence of secondary hyperparathyroidism (SHPT) and causal factors in adult population in Reykjavík area]. *Laeknabladid*, *91*(2), 161-169. 0023-7213 (Print)0023-7213(Algengi og orsakir afleidds kalkvakaóhófs medal fullordinna á höfudborgarsvaedinu.)
97. Verheyen, N., Fahrleitner-Pammer, A., Belyavskiy, E., Gruebler, M. R., Dimai, H. P., Amrein, K., Ablasser, K., Martensen, J., Catena, C., Pieske-Kraigher, E., Colantonio, C., Voelkl, J., Lang, F., Alesutan, I., Meinitzer, A., März, W., Brussee, H., Pieske, B., Pilz, S., & Tomaschitz, A. (2017). Relationship between bone turnover and left ventricular function in primary hyperparathyroidism: The EPATH trial. *PLoS One*, *12*(4), e0173799. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173799>
98. Cruzado, J. M., Moreno, P., Torregrosa, J. V., Taco, O., Mast, R., Gómez-Vaquero, C., Polo, C., Revuelta, I., Francos, J., Torras, J., García-Barrasa, A., Bestard, O., & Grinyó, J. M. (2016). A Randomized Study Comparing Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients with Hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*, *27*(8), 2487-2494. <https://doi.org/10.1681/asn.2015060622>
99. Erkal, M. Z., Wilde, J., Bilgin, Y., Akinci, A., Demir, E., Bödeker, R. H., Mann, M., Bretzel, R. G., Stracke, H., & Holick, M. F. (2006). High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish

- immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int*, 17(8), 1133-1140. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0069-2>
100. Genes, D., Simsek, M., Pekkolay, Z., & Tuzcu, A. K. (2022). Güneşe Maruziyet Azlığı ile Primer Hiperparatiroidizm İlişkisi:Retrospektif Gözlemsel Bir Çalışma. *Türkiye Klinikleri İç Hastalıkları Dergisi*, 7(2), 51-55. <https://doi.org/10.5336/intermed.2022-91858>
101. AtaŞ, H., Yuksek, Y., Ceylan, C., MenekŞE, E., Altun ÖZdemİR, B., ÇOmÇAli, B., TÜTÜNcÜ, T., & KorukluoĞLu, B. (2021). Primer hiperparatiroidizm için cerrahi tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi [Evaluation of surgical treatment outcomes for primary hyperthyroidism: A single center experience]. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 54(1), 123-128. <https://doi.org/10.20492/aeahtd.869562>
102. Saponaro, F., Cetani, F., Mazoni, L., Apicella, M., Di Giulio, M., Carlucci, F., Scalese, M., Pardi, E., Borsari, S., Bilezikian, J. P., & Marcocci, C. (2020). Hypercalciuria: its value as a predictive risk factor for nephrolithiasis in asymptomatic primary hyperparathyroidism? *J Endocrinol Invest*, 43(5), 677-682. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01162-y>
103. Sutton, W., Chen, X., Patel, P., Karzai, S., Prescott, J. D., Segev, D. L., McAdams-DeMarco, M., & Mathur, A. (2022). Prevalence and risk factors for tertiary hyperparathyroidism in kidney transplant recipients. *Surgery*, 171(1), 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.03.067>
104. Szwarcbard, N., & Topliss, D. J. (2023). Chapter 16 - Hypertension in thyroid disease and primary hyperparathyroidism. In J. M. Pappachan & C. J. Fernandez (Eds.), *Endocrine Hypertension* (pp. 249-261). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-96120-2.00005-4>
105. Simeoni, M., Perna, A. F., & Fuiano, G. (2020). Secondary Hyperparathyroidism and Hypertension: An Intriguing Couple. *J Clin Med*, 9(3). <https://doi.org/10.3390/jcm9030629>

106. Alkaissi, H., & Hope, L. (2022). ODP271 Primary Aldosteronism and Primary Hyperparathyroidism: A Report of Dual Endocrine Hypertension. *Journal of the Endocrine Society*, 6(Supplement_1), A72-A72.
<https://doi.org/10.1210/jendso/bvac150.149>
107. Grubbs, E. G., Rafeeq, S., Jimenez, C., Feng, L., Lee, J. E., Evans, D. B., & Perrier, N. D. (2008). Preoperative vitamin D replacement therapy in primary hyperparathyroidism: safe and beneficial? *Surgery*, 144(6), 852-858; discussion 858-859. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.06.032>
108. Duskin-Bitan, H., Nemirovsky, N., Slutzky-Shraga, I., Gorshtein, A., Masri-Iraqi, H., Robenshtok, E., Diker-Cohen, T., Singer, J., Shimon, I., Hirsch, D., & Tsvetov, G. (2020). Hyperparathyroidism in patients over 75: Clinical characteristics and outcome. Is conservative treatment a safe alternative? *Maturitas*, 135, 47-52.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.02.010>
109. Bostan, M. S., & Şivgin, H. (2023). Risk factors for hypocalcemia and correlation between thyroid volume and incidental parathyroidectomy after total thyroidectomy: single center experience. *Journal of Health Sciences and Medicine*, 6(2), 421-427.
<https://doi.org/10.32322/jhsm.1234225>
110. Lorenz, F. J., & Goldenberg, D. (2023). Hypocalcemia after parathyroidectomy in patients with a history of bariatric surgery. *Endocrine*, 79(3), 571-576.
<https://doi.org/10.1007/s12020-022-03234-1>
111. Mueller, M., Ebrahimi, F., Christ, E., Nebiker, C. A., Schuetz, P., Mueller, B., & Kutz, A. (2021). Safety of parathyroidectomy in older vs. younger patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect*, 10(10), 1273-1282.
<https://doi.org/10.1530/ec-21-0363>
112. Casella, C., Guarneri, C., Campanile, M., Adhoute, X., Gelera, P. P., & Morandi, R. (2023). Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism: does one fit for all? *Front Endocrinol (Lausanne)*, 14, 1226917. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1226917>

113. Ekmekci, S., ÜstÜN, M., Adali, Y., Demirli Atici, S., KÜÇÜK, u., & Pala, E. E. (2021). Parathyroid Lesions: Our Single-Center Experience forthe Last 5 Years. *İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi*, 31(2), 154-161.
<https://doi.org/10.5222/terh.2021.36450>
114. Sun, B., Guo, B., Wu, B., Kang, J., Deng, X., Zhang, Z., & Fan, Y. (2018). Characteristics, management, and outcome of primary hyperparathyroidism at a single clinical center from 2005 to 2016. *Osteoporos Int*, 29(3), 635-642.
<https://doi.org/10.1007/s00198-017-4322-7>
115. Sillars, A., Livingstone, R., Yates, T. M., Godber, I. M., Gallacher, S. J., Gibb, F. W., Leese, G. P., & Kennon, B. (2023). Calcium requests in a primary care; An observational audit of biochemical requests and frequency of abnormal results. *Clinical Biochemistry*, 113, 40-44.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2022.12.015>